

การก่อพิษด้วยสารเคมีในธรรมชาติ

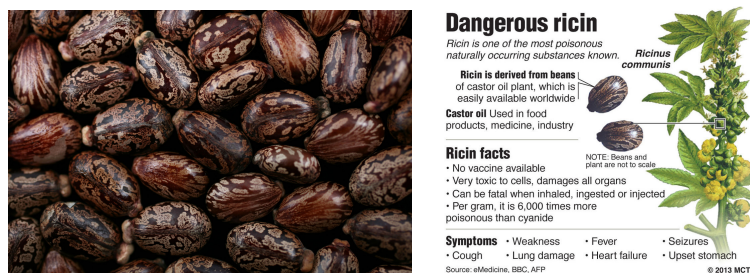
โยธิน จูประสงค์

นักศึกษาปริญญาเอก หลักสูตรพิษวิทยา (นานาชาติ) คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ห้องปฏิบัติการภูมิแพ้ (K549) คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

จากข่าวดังเมื่อราวสัปดาห์ก่อน (16 กุมภาพันธ์ 2560) ในหน้าเว็บไซต์หน้าหนึ่งของบีบีซีไทยที่ได้กล่าวถึงการย้อนรอยประวัติศาสตร์การฆ่าด้วยยาพิษ สาเหตุที่ทำให้เรื่องราวนี้โด่งดังขึ้นมาอีกครั้งก็ด้วยการเสียชีวิตของ คิม จอง นัม พี่ชายต่างมารดาของผู้นำเกาหลีเหนือซึ่งถูกสังหารด้วยยาพิษ เมื่อพิจารณาในทางพิษวิทยาแล้วสารเคมีทุกชนิดบนโลกที่สิ่งมีชีวิตรับเข้าไปในร่างกายไม่ว่าจะด้วยการสัมผัสทางผิวหนัง รับประทาน ดื่ม หรือดมกลืนสามารถก่อให้เกิดพิษต่อเซลล์ในร่างกายได้ทั้งสิ้นทั้งนี้มีปัจจัยที่สำคัญ 2 ประการที่กำหนดว่าร่างกายจะได้รับอันตรายหรือไม่ คือ ปริมาณ (dose) สารเคมี และเวลาที่ได้รับสารเคมีนั้นๆ (time of exposure) ผมขอยกตัวอย่างง่ายๆเกี่ยวกับน้ำสะอาดที่เราดื่มในชีวิตประจำวัน การดื่มน้ำในปริมาณที่มากหรือน้อยเกินไปย่อมส่งผลเสียต่อร่างกาย แต่เรามักจะเคยได้ยินหรือสนใจแค่เพียงว่า หากเราดื่มน้ำน้อยๆจะทำให้ระบบต่างๆในร่างกายทำงานได้ไม่ดีพอ ในทางกลับกันการรับน้ำในปริมาณที่มากเกินไปจนความจำเป็น คำว่าเกินความจำเป็นในที่นี้หมายถึง ในขณะที่ร่างกายเราไม่ได้เสียน้ำมาก (เช่น เรานั่งอยู่ในห้องแอร์ อากาศชื้นและเย็น) อย่างตอนที่เรานอนหลับอยู่ เราจะไม่ควรที่จะดื่มน้ำในปริมาณที่มากเกินไป เพราะน้ำที่มากเกินไปจะส่งผลโดยตรงต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) คือ เมื่อดื่มน้ำมากจะทำให้เลือดมีความเจือจางเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้แรงดันออสโมติก (osmotic pressure) ของเลือดลดลง สัญญาณนี้จะถูกส่งไปยังต่อมใต้สมองส่วนท้าย (posterior pituitary gland) เพื่อยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนแอนทิดิยูเรติก (Antidiuretic hormone; ADH) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ควบคุมระดับน้ำในร่างกาย (มันจะถูกหลั่งออกมาเมื่อร่างกายสูญเสียน้ำ ทำหน้าที่ในการกระตุ้นไตให้ดูดน้ำกลับเข้าสู่กระแสเลือด) โดยมันจะทำให้ท่อคิสทอล (distal tubule) และท่อรวม (collecting duct) ดูดน้ำกลับคืนเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อยลง น้ำจึงออกมากับปัสสาวะมาก ส่งผลให้ปัสสาวะเจือจาง

สำหรับสารพิษบางชนิดถูกใช้กันอย่างแพร่หลายและมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 หรือเป็นสารที่ก่อให้เกิดพิษจากการใช้แบบรู้เท่าไม่ถึงการณ์ ยกตัวอย่างเช่น

1. สารริซิน (ricin) และริซินัส คอมมิวนิส แอ็กกลูตินิน (ricinus communis agglutinin; RCA) เป็น natural toxic substance ที่พบมากในเมล็ดละหุ่ง (Castor bean; *Ricinus communis* L.) (ภาพที่ 1) มีความเป็นพิษต่อสัตว์และคน โดยสาร ricin จะก่อพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) ได้มากกว่า RCA เนื่องจาก ricin จะทำให้เม็ดเลือดแดงเกาะกลุ่มกันน้อย (hemagglutinin) แต่ RCA จะส่งผลให้เม็ดเลือดแดงเกาะกลุ่มกันมากขึ้น อย่างไรก็ตามจากการรายงานหลายฉบับพบว่าสารพิษจากละหุ่งที่ก่ออันตรายต่อเซลล์ เกิดจาก ricin เนื่องจากสาร ricin จะถูกดูดซึมผ่านเยื่อในกระเพาะอาหารซึ่งตรงข้ามกับ RCA และการก่อพิษของ RCA จะเกิดขึ้นก็ต่อเมื่อการให้สารโดยฉีดเข้าสู่กระแสโลหิต (intravenous injection) เพียงเท่านั้น

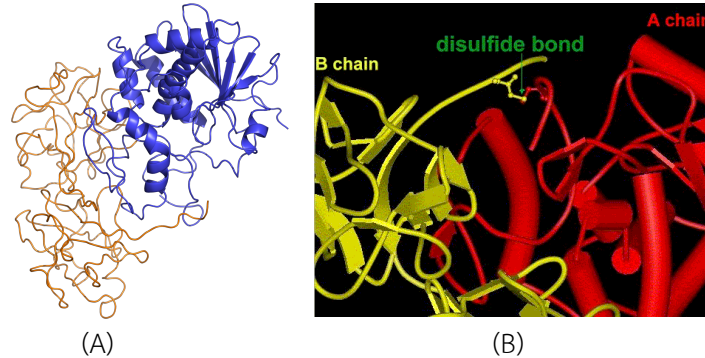


ภาพที่ 1 เมล็ดละหุ่ง และแผนภาพสรุปอันตรายจากสาร ricin ในเมล็ดละหุ่ง

ที่มา: <http://i.huffpost.com/gen/1168534/thumbs/o-WHAT-IS-RICIN-facebook.jpg> และ

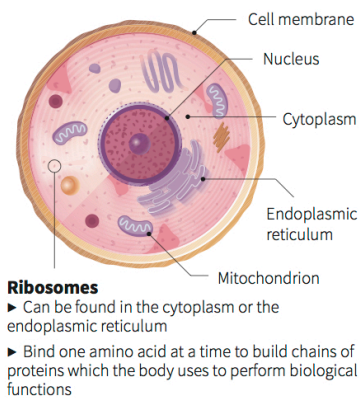
<http://www.dickdestiny.com/ahhhhhricin.jpeg>

แล้วทำไม ricin จึงก่อให้เกิด cytotoxic ได้? เนื่องจาก ricin จัดเป็นสารชีวโมเลกุลประเภทโปรตีน (ภาพที่ 2 (A)) มีขนาด 66 กิโลดาลตัน (kD) ประกอบด้วยโปรตีนที่แตกต่างกัน 2 สาย เรียกว่า heterodimers ทั้งสองสายเชื่อมกันด้วยพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) (ภาพที่ 2 (B)) โดย ricin จะเข้าไปจับ (interfere) กับออร์แกนเนลล์ไรโบโซม (ภาพที่ 3 (A)) เกิดการยับยั้งการทำงานของไรโบโซมทำให้ไรโบโซมไม่สามารถนำกรดอะมิโนมาต่อเป็นสายโปรตีนได้ (ภาพที่ 3 (B))



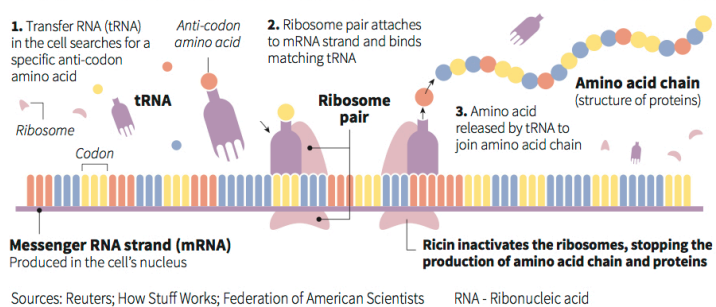
ภาพที่ 2 (A) โครงสร้างของโปรตีน ricin (B) protein สาย A และ B ที่เชื่อมด้วยพันธะไดซัลไฟด์
ที่มา: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e4/Ricin_structure.png และ <http://emilyap27.blogspot.com>

HUMAN CELL STRUCTURE



(A)

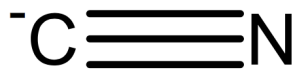
HOW RICIN AFFECTS PROTEIN SYNTHESIS



(B)

ภาพที่ 3 (A) โครงสร้างของเซลล์มนุษย์ (B) การยับยั้งของ ricin ในกระบวนการ protein synthesis
ที่มา: ดัดแปลงจาก <http://weaponsman.com/wp-content/uploads/2014/07/ricin.jpg>

2. สารประกอบไซยาไนด์ (cyanide compound) (ภาพที่ 4) ประกอบด้วยไฮโดรเจน ไซยาไนด์ (hydrogen cyanide; HCN) โพแทสเซียมไซยาไนด์ (potassium cyanide; KCN) และโซเดียมไซยาไนด์ (sodium cyanide; NaCN) เป็นสารพิษที่มีความเป็นพิษสูงและก่อให้เกิดการตายอย่างเฉียบพลัน เป็นสารที่ไม่มีสีพบได้ทั้ง 3 สถานะ คือ ของแข็ง ของเหลว และแก๊ส มีคุณสมบัติระเหยง่าย (easily volatile) จึงสามารถเข้าสู่ร่างกายผ่านทางระบบทางเดินหายใจได้ นอกจากนี้ยังเป็นสารสำคัญที่นำมาทำเป็นยาสำหรับฆ่าตัวตาย (suicide pills) อย่างแพร่หลาย ไซยาไนด์ถูกใช้มานานหลายศตวรรษซึ่งได้รับการระบุชนิดของสารเคมีครั้งแรกโดยนักเคมีชาวสวีเดน (ปี 1782) ต่อมาช่วงสงครามโลกครั้งที่ 1 (World War I; WWI) ชาวฝรั่งเศสได้ใช้กรดไฮโดรไซยานิก (hydrocyanic acid) หรือไซยาโนเจน คลอไรด์ (cyanogen chloride) ในการผลิตอาวุธสงคราม (chemical warfare) ในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 นาซีได้ใช้ HCN ในรูปของ Zyklon B ใช้สังหารหมู่ในค่ายโดยหมายรวมถึงชาวยิวจำนวนมาก และในช่วงหลายปีที่ผ่านมา HCN ได้ถูกใช้เป็นสารควบคุมปริมาณแมลงหรือวัชพืช (pests) แต่ในปัจจุบันไซยาไนด์ได้ถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมเหล็กและทองแทน (ภาพที่ 5)



ภาพที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของไซยาไนด์

POISON CHEMISTRY - CYANIDE COMPOUNDS

Cyanide is a fast-acting, bitter-tasting poison, and one of the deadliest known. Its compounds have famously been utilised in suicide pills over the years.

HISTORY

Cyanide has been used for centuries as a poison, but was first identified in 1782 by the Swedish chemist Scheele; in fact, it's thought Scheele's death may have been contributed to by cyanide exposure.

During WWI, the French attempted to use hydrocyanic acid, then cyanogen chloride, in chemical warfare. In WWII, The Nazis used hydrogen cyanide in the form of Zyklon B to kill millions in their concentration camps.

Hydrogen cyanide gas has previously been used for pest control, which sometimes led to accidental deaths. Today, cyanides are still used in the mining of gold and silver, and in organic synthesis reactions.

HCN KCN NaCN

HYDROGEN CYANIDE	POTASSIUM CYANIDE	SODIUM CYANIDE
(Note: KCN and NaCN both get converted to HCN by stomach acid)		

MEDIAN LETHAL DOSE: 3-8mg/kg
ORAL - VARIES DEPENDING ON FORM OF CYANIDE ADMINISTERED

TREATMENT

AMYL NITRITE
SODIUM NITRITE
SODIUM THIOSULFATE
VITAMIN B12a

The most prevalent antidotes are nitrites, which convert haemoglobin into methemoglobin, which then removes cyanide from cytochrome oxidase. Thiosulfate helps convert cyanide to thiocyanate so it can be excreted. Cobalt ions also form a stable complex with cyanide.

EFFECTS

DIZZINESS & HEADACHE

NAUSEA & VOMITING

RAPID BREATHING & HEART RATE

LOW BLOOD PRESSURE

LOSS OF CONSCIOUSNESS

RESPIRATORY FAILURE

CONVULSIONS & DEATH

Cyanide inhibits the cytochrome oxidase enzyme, preventing the body's cells from using oxygen. HCN smells of bitter almonds, but only ~40% of people have the genetic ability to smell it. Many fruit seeds also contain small amounts of cyanide-containing compounds.

DETECTION

Sample added to 5% NaOH solution → Transferred to solution of 5% FeSO₄ & 1% FeCl₃ → Adding hydrochloric acid solution gives prussian blue.

1 MIN

HEAT
10 MINS

10-15 MINS

A common test for cyanide in the early 20th Century formed prussian blue, an iron-cyanide complex, in the presence of cyanide ions. There are several other chemical tests, including portable card-based tests, and instrumental methods can also be used.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem
This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

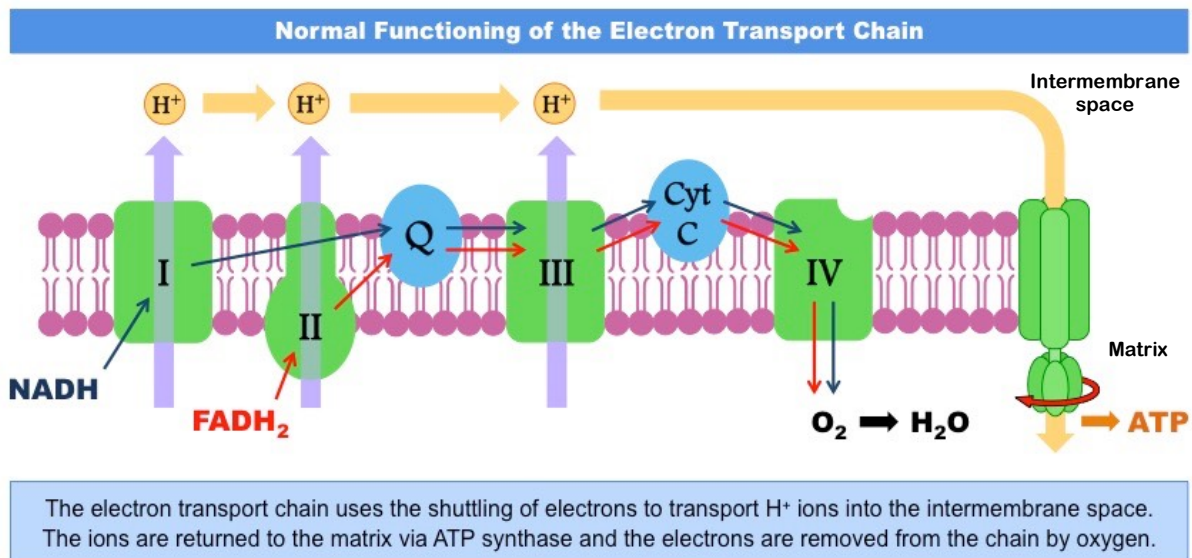
ภาพที่ 5 ความเป็นพิษของสารประกอบไซยาไนด์

ที่มา: <http://www.compoundchem.com/wp-content/uploads/2015/02/Poison-Chemistry-Cyanide-Compounds.png>

นอกจากนี้เราตรวจพบสารประเภทนี้ได้ตามธรรมชาติ เช่น ในใบชะอม มันสำปะหลัง และสับดูต้า เป็นต้น แล้วทำไมเรากินชะอมทอดถึงไม่เป็นอันตราย? อย่างที่กล่าวไปแล้วในข้างต้นว่าความเป็นพิษของสารเคมีใดๆในโลก ขึ้นกับปริมาณสารที่เราได้รับ หรือช่องทางหรืออวัยวะที่ได้รับสารนั้นๆ (เช่น ถ้าได้รับทางการกินจะก่อให้เกิดอันตรายได้น้อยกว่าการหายใจในบางกรณี เนื่องจากระบบย่อยอาหารจะทำงานร่วมกับตับ ซึ่งตับจะมีเอนไซม์ในการลดความเป็นพิษ (detoxification) ของสารเคมีได้ในระดับหนึ่ง แต่ถ้าหากได้รับในปริมาณมากก็ไม่สามารถกำจัดสารพิษได้อย่างมีประสิทธิภาพ ตัวอย่างเช่นการกินยาพาราเซตามอลเกินขนาด อย่างที่ผมเคยเขียนไว้ในบทความก่อนๆ ในทางตรงกันข้ามหากเราได้รับสารพิษผ่านระบบทางเดินหายใจ สารพิษนั้นไม่ได้เดินทางผ่านตับแต่เมื่อได้รับเข้ามาทางจมูกจะเดินทางมาที่ปอด และแลกเปลี่ยนด้วยกระบวนการแพร่ผ่านเซลล์เนื้อเยื่อปอด (alveoli) เข้าสู่กระแสเลือดทันที นั่นหมายความว่าสารพิษนั้นๆจะเดินทางไปทั่วร่างกายได้รวดเร็วกว่า อาหารที่ร่างกายตอบสนองจึงรวดเร็วกว่านั่นเอง) ประกอบด้วยคุณสมบัติของไซยาไนด์เป็นสารที่ระเหยได้ง่ายเมื่อถูกทำลายด้วยความร้อน ฉะนั้นภูมิปัญญาของบรรพบุรุษที่ใช้ความร้อนในการประกอบอาหารบางประเภทจึงเป็นวิธีการที่ช่วยในการลดความเป็นพิษอีกทางหนึ่ง ดังนั้นหากเรารับประทานชะอมทอด สารไซยาไนด์ที่มีอยู่ก็จะถูกทำลายไป แต่ผมก็ไม่สามารถยืนยันได้แน่ชัดว่าจะหมดไปร้อยเปอร์เซ็นต์หรือไม่ อย่างไรก็ตามการกินอาหารก็จำเป็นที่จะต้องกินอย่างเหมาะสมดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้นจะสามารถช่วยให้เราได้รับสารพิษในธรรมชาติได้ในปริมาณที่เหมาะสม เพราะอย่างไรแล้วหากร่างกายได้รับสารพิษไม่ได้มากเกินไป กลไกของระบบกำจัดสารพิษก็จะทำงานได้ตามปกติ

แล้วทำไมไซยาไนด์ถึงก่ออันตราย? โดยปกติแล้วขั้นตอนการถ่ายทอดอิเล็กตรอน (electron transport chain) ในกระบวนการหายใจระดับเซลล์ (cellular respiration) จะเกิดการส่งอิเล็กตรอนผ่านโปรตีนคอมเพล็กซ์ (complex proteins) ที่วางตัวอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นในของไมโทคอนเดรีย (inner mitochondria membrane) ซึ่งประกอบด้วย protein I, II, III, และ IV (ตามลูกศรสีน้ำเงินและแดงในภาพที่ 6) ทุกครั้งที่อิเล็กตรอนเคลื่อนที่ผ่าน

พลังงานที่โปรตีนคอมเพล็กซ์นั้นๆได้รับจะถูกนำมาใช้ในการปั๊มโปรตอน (hydrogen ion; H^+) จากเมทริกซ์ (matrix) ผ่านช่องว่างระหว่างเยื่อหุ้มเซลล์ (intermembrane space) ของไมโทคอนเดรีย จนกระทั่งเมื่ออิเล็กตรอนเคลื่อนที่มายังโปรตีนคอมเพล็กซ์ IV โปรตีนนี้จะจับกับออกซิเจนด้วยโครงสร้าง Fe-Cu (ferric form of heme a₃) ในโปรตีนคอมเพล็กซ์และจะส่งอิเล็กตรอนให้กับออกซิเจน เมื่อออกซิเจนถูกรีดิวซ์ด้วยอิเล็กตรอน (เกิดกระบวนการรีดักชัน คือการรับอิเล็กตรอนเพิ่มเข้ามา) และผลิตน้ำออกมา ดังสมการ $1/2O_2 + 2e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O$



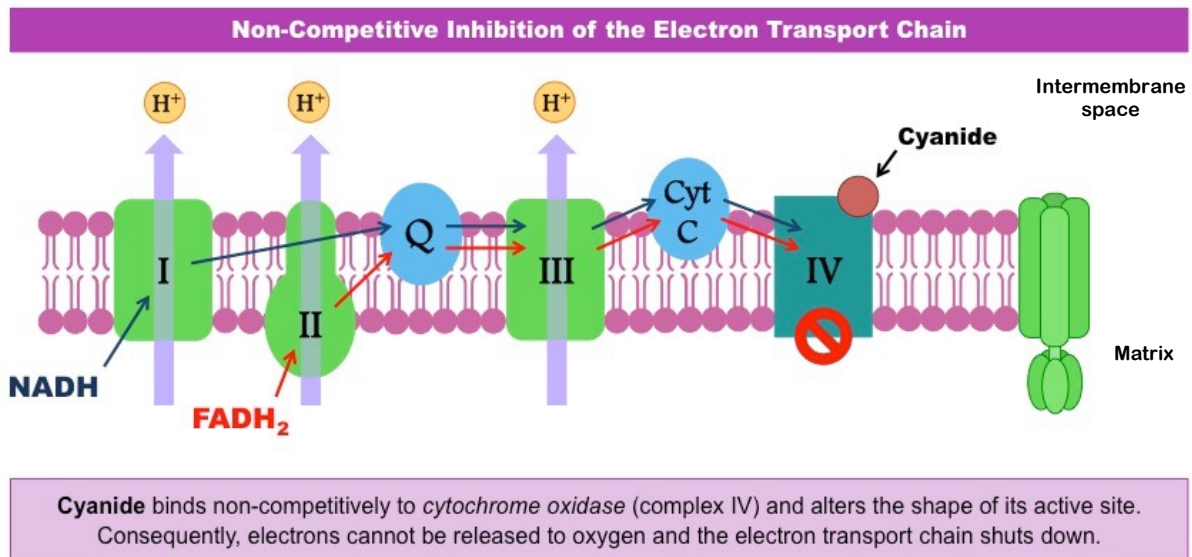
ภาพที่ 6 กระบวนการ oxidative phosphorylation ในกระบวนการถ่ายทอดอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย
ที่มา: ดัดแปลงจาก <http://www.dfiles.me/cyanide-poisoning-electron-transport-chain.html>

ชื่อของ protein membrane

- protein complex I; NADH-CoQ oxidoreductase (NADH dehydrogenase complex; รับ NADH)
- protein complex II; Fumarate reductase (รับ FADH₂)
- protein complex III; Cytochrome bc1 complex
- protein complex IV; Cytochrome c oxidase
- ATP synthase protein

แต่ในกรณีที่ร่างกายได้รับสารไซยาไนด์ ไซยาไนด์จะเข้ามาจับกับโปรตีนคอมเพล็กซ์ IV (cytochrome c oxidase) (ภาพที่ 7) ทำให้อิเล็กตรอนไม่ถูกให้กับออกซิเจน โปรตอนใน matrix ก็จะไม่เข้ามาทำปฏิกิริยาเพื่อผลิตน้ำ หมายความว่าโปรตอนใน matrix จะมีมากกว่าปกติ ส่งผลให้ความแตกต่างของโปรตอนใน matrix กับ intermembrane space ลดลง การขับเคลื่อนโปรตอนด้วยกระบวนการแพร่จาก intermembrane space กลับเข้าสู่ matrix โดยผ่าน ATP synthase จึงลดลง ทำให้การสร้าง ATP ลดลงด้วยนั่นเอง อีกนัยหนึ่งเมื่อออกซิเจนไม่ได้ถูกรีดิวซ์ให้กลายเป็นน้ำ ออกซิเจนจึงไม่ถูกใช้ในกระบวนการถ่ายทอดอิเล็กตรอน ทำให้เกิดสถานะ anoxia ในระดับเซลล์ (histotoxic anoxia; สภาวะที่เซลล์ขาดออกซิเจน) โดยผลที่เกิดขึ้นนี้จะกระทบต่อสมองและทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับไซยาไนด์มีอาการทางสมองได้มากที่สุดเนื่องจากสมองทนกับสภาวะ hypoxia ได้น้อยมาก นอกจากนี้ผลดังกล่าวยังส่งต่อระบบหมุนเวียนโลหิตและหัวใจอีกด้วย คือ ทำให้ความดันโลหิตตก ส่งผลให้ศูนย์ควบคุมการหายใจหยุดหายใจ ที่สำคัญทำไมเวลาตรวจผู้ป่วยที่ได้รับไซยาไนด์จึงพบว่าเลือดจะมีสีแดงสด? ลองนึกภาพตามนะครับ ปกติแล้วหลังจากที่หัวใจรับเลือดเสีย (เลือดที่มีออกซิเจนต่ำ) จากร่างกาย (ผ่าน superior and inferior vena cava) เข้าสู่หัวใจห้องบนขวา ปั๊มเข้าหัวใจห้องล่างขวาและส่งเลือดออกทาง pulmonary arteries สู่ออด ที่ปอดจะจัดการดึงเอา CO₂ ออกและเติม O₂ ให้เลือด จากนั้นเลือดที่มีออกซิเจนสูงจะถูกส่งกลับเข้าหัวใจห้องล่างซ้ายผ่านทาง pulmonary veins จากนั้นจะถูกปั๊มเข้าสู่หัวใจห้องบนซ้ายและออกทาง aorta สู่เซลล์ต่างๆในร่างกาย นั่นหมายถึง O₂ จะส่งจากกระแส

โลหิตสู่เซลล์ต่างๆ และรับ CO_2 จากเซลล์กลับสู่กระแสโลหิตเข้าสู่ vena cava ในภาวะปกติ vena cava จึงมี O_2 ต่ำ แต่ในกรณีที่ไฮยาโนดเข้าสู่ร่างกาย O_2 ในเซลล์จะไม่ถูกใช้ ทำให้เดิมที่เซลล์จะต้องส่ง CO_2 เข้าสู่ vena cava กลับส่ง O_2 กลับคืนแทน venous oxygen จึงเพิ่มขึ้น oxygen ก็จะกลับมาจับกับ hemoglobin ในกระแสเลือด → เลือด จึงมีสีแดงสดเท่ากับ arteries นั่นเอง



ภาพที่ 7 การจับของ cyanide กับ protein complex IV และเกิดการยับยั้ง oxidative phosphorylation ในกระบวนการถ่ายทอดอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย

ที่มา: ดัดแปลงจาก <http://www.dfiles.me/cyanide-poisoning-electron-transport-chain.html>

3. สารหนู (Arsenic; As) เป็นอีกสารหนึ่งที่ไม่มียาและสามารถระเหยได้ง่าย การทำงานจะคล้ายกับคาร์บอนมอนอกไซด์ (CO) เพราะจะเข้าไปแย่งจับกับ hemoglobin (Hb) แล้วเกิดกระบวนการออกซิเดชันทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ออกซิเจนจึงไม่สามารถลำเลียงไปให้เซลล์ในร่างกายได้ ทำให้เซลล์เกิดสภาวะ hypoxia (ออกซิเจนในเลือดต่ำ) และเกิด anoxia (ขาดออกซิเจน) ในที่สุด นอกจากนี้ As ยังสามารถรวมกับหมู่ซัลไฟด์ไรล (sulfhydryl group; $-\text{SH}$) ของเอนไซม์สำคัญที่มีหมู่ $-\text{SH}$ หลายชนิด ซึ่งเอนไซม์เหล่านั้นจำเป็นอย่างมากต่อกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) ใน carbohydrate metabolism โดยไอออนของ As อาจเข้าขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase และ succinate dehydrogenase ได้นั่นเอง (นันทฤทธิ์ โชคถาวร และไมตรี สุทธิจิตต์, 2545)

แหล่งข้อมูล:

1. กลุ่มงานพิษวิทยาและสิ่งแวดล้อม กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
เว็บไซต์ http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_toxic/a_tx_1_001c.asp?info_id=198
2. นันทฤทธิ์ โชคถาวร และไมตรี สุทธิจิตต์. (2545). *อันตรายและความเป็นพิษของสารหนู*. พิษวิทยาสาร, 12; 1.
3. ศูนย์พิษวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
เว็บไซต์ <http://med.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/pois-cov/Cyani>