

## สารกำจัดวัชพืช 2,4-ดี

(2,4-D)

ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

พันตรีนายแพทย์กิติศักดิ์ แสนประเสริฐ

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 63 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดราชบุรี

อาการสำคัญ : ชีมลงก่อนมาโรงพยาบาล 3 ชั่วโมง

ประวัติปัจจุบัน : 5 ชั่วโมงก่อนผู้ป่วยกินเหล้าแล้วกินสารเคมีกำจัดศัตรูพืชไม่ทราบชื่อ 2 ถุง หลังกิน มีอาการอาเจียน ดื้นไปมาและชีมลง ญาติจึงได้นำส่งโรงพยาบาล

ประวัติในอดีต : ผู้ป่วยแข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว

ตรวจร่างกาย : Unconsciousness, pupils 2 mm in diameter, react to light

BT 38.5 °C, PR 130/min, BP 110/70 mmHg, RR 22/min

No cholinergic signs

No muscle fasciculation

### ผู้ป่วยรายนี้มีการวินิจฉัยแยกโรคอะไรบ้าง?

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยมีปัญหาทางสมองคือ ดื้นไปมาและชีมลงหลังจากกินสารกำจัดศัตรูพืช (pesticides) และเหล้า สิ่งที่จะต้องคิดถึงก่อนที่จะสรุปเกิดจากสารนี้ ควรคิดกว้างๆว่ามีโอกาสเกิดจากภาวะที่เป็น structural lesion ในสมองที่ไม่เกี่ยวข้องกับการกินสารพิษได้หรือไม่ หรือเป็นปัญหาที่เกิดจากภาวะ metabolic encephalopathy ซึ่งจะรวมกรณีที่เกิดจากภาวะเป็นพิษต่างๆ เข้าไว้ด้วย ผู้ป่วยรายนี้หากไม่มีประวัติอุบัติเหตุที่ศีรษะหรือมีโรคประจำตัวที่ทำให้คิดถึงโรคทางสมอง ร่วมกับการตรวจร่างกายทางระบบประสาทอย่างละเอียดแล้ว ไม่พบอะไรผิดปกติ ก็จะทำให้คิดถึงภาวะพิษจากสารเคมีกำจัดศัตรูพืช ซึ่งมีโอกาสสูงต้องมากขึ้น

เนื่องจากการกำจัดศัตรูพืช มีหลายประเภท ประเภทหลักๆประกอบด้วยสารกำจัดแมลง (insecticide), สารกำจัดวัชพืช (herbicide) และสารกำจัดหนู (rodenticide) ในสารทั้ง 3 ประเภทนี้ที่ทำให้เกิดอาการสับสน ชีมลงได้ มีดังนี้

#### 1. Insecticide ได้แก่

- กลุ่ม organophosphorus หรือ carbamates ซึ่งเป็นกลุ่มที่ทำให้เกิดเป็นพิษได้บ่อยที่สุด สามารถทำให้เกิดอาการทางสมองเข่นนี้ได้ แต่น่าสังเกตว่าควรจะตรวจพบ cholinergic signs ต่างๆ เช่น เสมหะมาก เหื่องออกมาก ท้องเสีย อุจาระร้าด ผู้ป่วยรายนี้มีแต่รูม่านตาเล็กเท่านั้น การวินิจฉัยจึงต้องคิดถึงสารกลุ่มนี้ด้วย

- กลุ่ม organochlorines อาการที่เด่นของภาวะเป็นพิษจากสารกลุ่มนี้คือ ทำให้ผู้ป่วยซัก ซึ่งมักจะเป็นแบบ status epilepticus

- กลุ่ม pyrethroids สารกลุ่มนี้ถึงแม้จะมีการใช้มากขึ้นแต่ที่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษ คือ ทำให้ชีม หมดสติ แต่พไปได้ไม่บ่อย

- Abamectin เป็นสารกำจัดแมลงที่มีการใช้เพิ่มมากขึ้น เช่นกัน พบร่วมกับรายงานที่มีอาการรุนแรงผู้ป่วยจะซึมลง หมดสติ ความดันโลหิตต่ำ และปอดอักเสบได้

## 2. Herbicide ได้แก่

- glyphosate เป็นสารกำจัดวัชพืชที่มีการใช้มากขึ้นแต่มักไม่ทำให้เกิดอาการทางสมอง อาการที่เกิดมักเป็น เจ็บปาก เจ็บคอ คลื่นไส้อาเจียนเท่านั้น

- paraquat ถึงแม้ว่าจะเป็นสารกำจัดวัชพืชที่เมื่อเกิดภาวะพิษแล้วมีความรุนแรงมาก แต่จะไม่ทำให้เกิดอาการทางสมองโดยตรง จึงสามารถตัดออกได้

- 2,4-D ซึ่งเป็นกลุ่ม chlorophenoxy compound ในทางคลินิกสารกลุ่มนี้ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษได้ไม่บ่อย แต่ในรายที่เกิดอาการพิษที่รุนแรงสามารถทำให้ผู้ป่วยชีมลง หมดสติและชักได้ รวมทั้งทำให้รูม่านตาเล็กและมีไข้ได้

## 3. Rodenticide ได้แก่

- กลุ่ม zinc phosphide

- กลุ่ม anticoagulants

ทั้ง 2 กลุ่มนี้จะไม่ทำให้เกิดอาการทางสมองโดยตรงได้ จึงสามารถตัดออกได้

โดยสรุปหากพิจารณาจากอาการชีม หมดสติ มีรูม่านตาเล็กร่วมกับสถิติของภาวะเป็นพิษจากสารกำจัดศัตรูกวีชในประเทศไทยแล้ว ความเป็นไปได้จากการไปหาน้ำอย คือ

1. organophosphorus/carbamate

2. pyrethroid

3. chlorophenoxy compound

4. abamectin

ในผู้ป่วยรายนี้ แพทย์ผู้ดูแลควรสังเกตและตรวจหา cholinergic signs ต่างๆ อย่างใกล้ชิดต่อไป เพราะถ้าเป็นพิษจากสารกลุ่ม organophosphorus หรือ carbamate และเกิดอาการทางสมองรุนแรงระดับนี้แล้ว ควรจะต้องตรวจพบอาการแสดงเหล่านี้ร่วมด้วย ประการต่อมาคือหาสาเหตุของไข้

การดูแลรักษาผู้ป่วยรายนี้ในระยะนี้ คือ การให้การดูแลรักษาประคับประคอง โดยเฉพาะเรื่องการหายใจ เพราะผู้ป่วยหมดสติอาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการสำลักหรือทางเดินหายใจอุดตันได้ง่าย

เนื่องจากกินสารมากกว่า 1 ชั่วโมงการใส่สายล้างห้องคงไม่ได้ประโยชน์ แต่การให้พงถ่านกันมันต์อาจจะได้ประโยชน์บ้าง ส่วนยาต้านพิษของ organophosphorus และ carbamate คือ atropine ยังไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจน เพราะมีเพียงรูม่านตาเล็กเท่านั้น

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการใส่ endotracheal tube และช่วยหายใจเพราหายใจตื้น ติดตามตรวจร่างกายซ้ำในช่วง 24 ชั่วโมงต่อมาพบว่า ผู้ป่วยยังมีไข้อยู่ BT 38-40°C, PR 120-130/min, BP 100/60 mmHg, RR 26/min และยังไม่รู้สึกตัว ไม่ตอบสนองต่อ pain stimuli, cholinergic signs ตรวจไม่พบนกจากรูม่านตาเล็กเหมือนเดิม หายเหล่งติดเชื้อที่จะเป็นสาเหตุของไข้ไม่พบ ผล CXR ปกติ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีดังนี้  
UA : sp gr 1.015, pH 5, blood 4+, sugar and ketone negative, RBC 0-1/HPF, WBC 0-1/HPF  
BUN/Cr = 30/4.6 mg%

หลังจากได้ข้อมูลอาการของผู้ป่วย 2 วันแล้ว น่าจะให้การวินิจฉัยว่าเป็นอะไรมากที่สุด?

ผู้ป่วยรายนี้ยังคงหมดสติอยู่ แต่ cholinergic signs ไม่พบทำให้โอกาสเป็นจาก organophosphorus หรือ carbamate น้อยลงมาก การที่ปัสสาวะตรวจพบ blood 4+ แต่ไม่มี red blood cell ทำให้ต้องคิดว่า ผู้ป่วยอาจจะมี hemoglobinemia หรือ myoglobinemia ควรจะต้องดู peripheral blood smear เพื่อคุ้นว่ามีภาวะ hemolysis ร่วมด้วยหรือไม่ ส่วน myoglobinemia เกิดจากภาวะ rhabdomyolysis ซึ่งมีสาเหตุจากผู้ป่วยซักหรือเป็นพิษของสารต่อกล้ามเนื้อโดยตรง ควรตรวจร่างกายผู้ป่วยดูว่ามีกล้ามเนื้อบวม เจ็บขึ้นหรือไม่ ตรวจเลือดหา CPK ว่าสูงหรือไม่ ผู้ป่วยรายนี้มีสัดส่วนการสูงขึ้นของระดับ creatinine มากกว่า BUN อาจจะเป็นสิ่งตรวจพบร่องหนึ่งที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีภาวะ rhabdomyolysis เกิดขึ้นแล้ว

เมื่อร่วมปัญหาของผู้ป่วย คือ กินสารกำจัดศัตรูพืชแล้วหมดสติ มีรูม่านตาเล็ก มีไข้ และอาจจะมีภาวะ rhabdomyolysis โดยไม่มี cholinergic signs อีก สารกำจัดศัตรูพืชที่น่าจะเป็นสาเหตุและจะต้องคิดถึงมากที่สุดคือภาวะเป็นพิษจากสารกลุ่ม chlorophenoxy compound ซึ่งสามารถอธิบายลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยได้

การรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยรายนี้ คือ ตรวจหาระดับ CPK เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย ตรวจ electrolyte ถ้าทำได้ เพื่อเตรียมทำ alkalinization of urine และดูว่ามีภาวะ metabolic acidosis หรือไม่

ต่อมากล่าวผู้ป่วยตื้นมากขึ้น มีภาวะสับสนและมีไข้ยู๊ดี 2 วัน สามารถเอารือขอช่วยหายใจออกได้ ในวันที่ 6 หลัง กินผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ไม่มีไข้ vital signs อื่นปกติ แพทย์จึงหน่อยไปกลับบ้านได้ในวันต่อมาหลังจากพบรจิตรแพทย์ สารเคมีกำจัดศัตรูพืชมีผู้ป่วยกินคือ สารเคมีกำจัดวัชพืช ชื่อสามัญ 2,4-D ซึ่งเป็นกลุ่ม chlorophenoxy compound

จากข้อมูลที่เก็บรวมโดยศูนย์พิชวิทยา รามาธิบดีพบว่า ภาวะเป็นพิษจากสารเคมีกำจัดศัตรูพืชนั้น ประมาณครึ่งหนึ่งเกิดจากสารเคมีกำจัดแมลง ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็น organophosphorus และ carbamate ส่วนสารกำจัดวัชพืชกลุ่ม chlorophenoxy ได้แก่ 2,4-D, 2,4-D-isobutyl, 2,4-D-dimethyl ammonium, 2,4-D-sodium และ 2,4-D-triisopropanolamine salt นั้นพบเพียง 6% ของภาวะเป็นพิษจากสารกำจัดวัชพืชทั้งหมด รายที่มีอาการรุนแรงพบได้ไม่บ่อยและอัตราการเสียชีวิตจากสารชนิดนี้ในประเทศไทยต่ำมาก แต่กลับพบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก 2,4-D ในต่างประเทศนั้น ในบางรายงานสามารถพบร้อยละ 33%

## กลไกการเกิดพิษ

กลไกการเกิดพิษของสารกลุ่มนี้พ่อสรุปได้คร่าวๆ คือ

1. ทำลายผนังของเซลล์ในร่างกาย (cell membrane) เกิดการทำลายเซลล์
2. ขัดขวางการทำงานของเอ็นไซม์ acetyl CoA ทำให้ขบวนการสร้างพลังงานใน citric cycle เสียไป จึงเกิดภาวะ metabolic acidosis
3. ทำให้เกิดภาวะ uncoupling phosphorylation ใน mitochondria จึงเป็นสาเหตุของการเกิดไข้ และภาวะ metabolic acidosis
4. ขัดขวางการทำงานของ voltage-gated chloride channel ที่เซลล์กล้ามเนื้อลาย และส่งผลให้เซลล์ของกล้ามเนื้อออยู่ในภาวะ hyperpolarization และเกิดความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรงตามมา เป็นต้น

## อาการและการแสดง

สารกำจัดวัชพืชกลุ่ม chlorophenoxy ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษทั้งเยียบพลันและเรื้อรัง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่กินสารกลุ่มนี้มักจะเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องจากการระคายเคืองที่มีต่อเยื่อบุทางเดินอาหารเท่านั้น ในรายที่รุนแรงจะมีความดันโลหิตต่ำจากถุงทึบ vasodilation และพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจ อาการทางระบบประสาทประกอบด้วย ชา ซึม กล้ามเนื้ออ่อนแรง และรูม่านตาเล็ก บางรายพบมีภาวะ rhabdomyolysis นอกจานี้อาจพบว่ามีไข้ และ metabolic acidosis ร่วมด้วย จากการศึกษาในสัตว์ทดลองยังพบอีกว่าในกลุ่มสัตว์ทดลองที่ได้รับ 4-chlorophenoxy acetic acid ส่งผลให้มีการเกิด apoptosis ของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์ เช่น ลูกอัณฑะ และรังไข่ เป็นต้น แต่ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศเกิดขึ้น

อาการของผู้ป่วยที่เกิดพิษจากสารในกลุ่มของ 2,4-D นั้น สามารถมีอาการอยู่เพียงแค่เมื่อชั่วโมง หรือยาวนานเป็นวันก็ได้ โดยพบว่าความรุนแรงของอาการผู้ป่วยนั้นขึ้นอยู่กับปริมาณของสารที่ผู้ป่วยได้รับ ในผู้ป่วยที่อาการรุนแรงสามารถทำให้เสียชีวิตได้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากกิน ในส่วนของภาวะเป็นพิษเรื้อรัง เชื่อว่าสัมพันธ์ กับการเกิดมะเร็งบางชนิดและการเกิดภาวะ congenital malformation

## การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะเป็นพิษจากสารกลุ่ม chlorophenoxy อาศัยประวัติ อาการและการแสดงทางคลินิก เป็นหลัก กลุ่มอาการที่สำคัญประกอบด้วย อาการทางสมอง ไข้ รูม่านตาเล็ก rhabdomyolysis และ metabolic acidosis ยังไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการตรวจหาสารกลุ่มนี้เพื่อช่วยยืนยันวินิจฉัย และจากการทดลองในสัตว์ยังพบว่าระดับของสารในเลือดไม่สัมพันธ์กับภาวะความเป็นพิษที่เกิดขึ้น

## การดูแลรักษา

การดูแลรักษาที่สำคัญ คือ การรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก ระวังเรื่อง hypotension, respiratory insufficiency และ renal failure การทำ urine alkalinization มีประโยชน์ในกรณีเกิดภาวะ rhabdomyolysis และอาจจะได้ประโยชน์ในการเร่งการกำจัดสาร chlorophenoxy ออกทางไต โดยมีบางการศึกษาพบว่าค่าครึ่งชีวิตของสารสามารถลดลงได้โดยการทำ urine alkalinization และมี clearance rate ที่เพิ่มมากขึ้นในกรณีที่ปัสสาวะเป็นต่างมากขึ้น

## เอกสารประกอบการเรียนรู้

1. The Ramathibodi Poison Center Toxic Exposure Surveillance System (May 2000-April 2001). Ramathibodi Poison Center, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
2. สารเคมีในสูตรยาสีฟัน. Agent orange. Poison & Drug Information Bulletin 1999;7: 15-6.
3. Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot AT, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. J Toxicol Clin Toxicol 2000;38: 111-22.
4. Yesilkaya E, Bideci A, Ozer C, Elmas C, Camurdan O, Giray SG, Boyraz M, Vurucu S, Cinaz P. Plant growth regulator (4-chlorophenoxy acetic acid) increases apoptosis in gonads of rats without changing hormonal levels. Horm Res. 2009;72(4):225-35
5. Prescott LF, Park J, Darrien I, Prescott LF, Park J, Darrien I. Treatment of severe 2,4-D and mecoprop intoxication with alkaline diuresis. British Journal of Clinical Pharmacology. 1979;7:111–6.
6. Roberts DM, Seneviratne R, Mohammed F, Patel R, Senarathna L, Hittarage A, Buckley NA, Dawson AH, Eddleston M. Intentional self-poisoning with the chlorophenoxy herbicide 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA). Ann Emerg Med. 2005;46(3):275-84.

