



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการศึกษาผลกระทบจากการได้รับสารอินทรีย์ระเหย
ที่เป็นสารก่อมะเร็งต่อสุขภาพของประชากรในพื้นที่จังหวัดระยอง

โดย รศ.ดร.คุณหญิงมธุรส รุจิวัฒน์และคณะ
สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

29 มีนาคม 2553

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการศึกษาผลกระทบจากการได้รับสารอินทรีย์ระเหย
ที่เป็นสารก่อมะเร็งต่อสุขภาพของประชากรในพื้นที่จังหวัดระยอง

คณะผู้วิจัย	สังกัด
1. รศ.ดร.คุณหญิงมธุรส รุจิรวัฒน์	ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาสิ่งแวดล้อม สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์
2. ดร.พนิดา นวสัมฤทธิ์	ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาสิ่งแวดล้อม สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์
3. ดร.อมรรัตน์ คัมภีรวิภากร	ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาสิ่งแวดล้อม สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์
4. จีรวัฒน์ พรหมวิจิตร	ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาสิ่งแวดล้อม สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์
5. วราภรณ์ ปานลบ	ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาสิ่งแวดล้อม สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

สารบัญ

	หน้า
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	1
บทคัดย่อ	8
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	10
การทบทวนวรรณกรรม	
สารเบนซีน	15
สารบิวทาไดอิน	21
สารไวนิลคลอไรด์	27
ดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น	32
ดัชนีชีวภาพการตอบสนองต่อการอักเสบ	34
การดำเนินการวิจัย	
การกำหนดพื้นที่ศึกษาและพื้นที่ควบคุม	38
การคัดเลือกอาสาสมัครและขนาดกลุ่มตัวอย่าง	41
การดำเนินการและวิธีเก็บตัวอย่างอากาศและตัวอย่างชีวภาพ	42
การวิเคราะห์ตัวอย่างอากาศ	44
การวิเคราะห์ตัวอย่างชีวภาพ	45
การวิเคราะห์ระดับดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น	46
การวิเคราะห์ดัชนีชีวภาพการตอบสนองต่อการอักเสบ	48
การวิเคราะห์ทางสถิติ	48
ผลการวิจัยและบทวิจารณ์	
ข้อมูลเบื้องต้นของอาสาสมัครกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม	52
การประเมินการได้รับสัมผัสสาร	63
การประเมินการได้รับสาร โดยใช้ดัชนีชีวภาพของการได้รับสัมผัส	72
การประเมินผลกระทบต่อสุขภาพเบื้องต้นโดยใช้ดัชนีชีวภาพของการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น	81
การประเมินดัชนีชีวภาพการตอบสนองต่อการอักเสบ	89
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	
สรุปผลการวิจัย	93
ข้อเสนอแนะ	97
เอกสารอ้างอิง	99

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

การศึกษาวิจัยเรื่อง ผลกระทบจากการได้รับสารอินทรีย์ระเหยที่เป็นสารก่อมะเร็งต่อสุขภาพของประชากรในพื้นที่จังหวัดระยองได้ดำเนินการศึกษาตั้งแต่กรกฎาคม 2550 ถึง มีนาคม 2553 มุ่งเน้นที่กลุ่มสารอินทรีย์ระเหยก่อมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการใช้และการผลิตในอุตสาหกรรมในบริเวณนี้ ได้แก่

1. เบนซีน (Benzene)
2. บิวทาไดอีน (1,3-Butadiene)
3. ไวนิลคลอไรด์ (Vinyl chloride)

โดยมีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในอนาคตจากระดับการได้รับสารอินทรีย์ระเหยเหล่านี้ในประชาชนที่อาศัยโดยรอบเขตนิคมอุตสาหกรรมมาบตาพุด

การวิจัยนี้ เป็นการศึกษาทาง Molecular Epidemiology ซึ่งประกอบด้วยการตรวจวัดระดับของสารอินทรีย์ระเหยเหล่านี้ในบรรยากาศและตรวจวัดระดับการได้รับสารแต่ละตัวในระดับบุคคลของประชากรกลุ่มศึกษาโดยใช้ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ที่มีความจำเพาะเพื่อประเมินความเสี่ยงจากการได้รับสารอินทรีย์ระเหยเหล่านี้ในกลุ่มประชากรในพื้นที่ซึ่งกรมควบคุมมลพิษระบุว่า มีโอกาสที่จะได้รับสารมลพิษเหล่านี้ในปริมาณที่สูงกว่าบริเวณอื่นๆ และเปรียบเทียบผลการศึกษากับกลุ่มประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ควบคุมซึ่งไม่มีโรงงานอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารอินทรีย์ระเหย และประชากรที่มีวิถีการดำรงชีวิตคล้ายคลึงกัน ได้แก่

1. พื้นที่ศึกษามาบตาพุด ได้แก่
 - พื้นที่ศึกษามาบตาพุด 1 ได้แก่ บริเวณวัดหนองแฟบ
 - พื้นที่ศึกษามาบตาพุด 2 ได้แก่ สถานีเมืองใหม่และชุมชนบ้านพลง
2. พื้นที่ควบคุม ได้แก่ หมู่บ้านช่องแสมสาร อ.สัตหีบ จ.ชลบุรี ซึ่งเป็นพื้นที่ซึ่งไม่มีโรงงานอุตสาหกรรมเกี่ยวข้องกับการใช้สารอินทรีย์ระเหย

ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ที่นำมาใช้ในการวิจัยนี้ได้แก่

1. ดัชนีชี้วัดการได้รับสัมผัส (biomarker of exposure) ชนิดต่างๆ ที่มีความจำเพาะกับสารที่ได้รับ ที่จะบ่งบอกถึงปริมาณที่เข้าสู่ร่างกาย เช่นการวัดระดับสารในเลือด ซึ่งสารเหล่านี้เมื่อเข้าสู่ร่างกาย ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยปฏิกิริยาต่างๆ เช่น ที่ตับ ไต และอวัยวะอื่นบางชนิด และนำไปสู่การเกิดสารเมตาโบไลต์ ซึ่งอาจมีพิษน้อยลงหรือมากขึ้น และบางตัวถูกขับออกในปัสสาวะ การตรวจสารเมตาโบไลต์ที่มีความจำเพาะจะเป็นการยืนยันว่าบุคคลผู้นั้นได้รับสารเข้าสู่ร่างกายในปริมาณมากน้อยเพียงใด

2. ดัชนีชี้วัดผลของการเปลี่ยนแปลงในร่างกายระยะเริ่มต้น (biomarkers of early biological effects) เป็นการตรวจวัดที่จะบ่งบอกถึงการเปลี่ยนแปลงในร่างกายที่จะนำไปสู่การเกิด

โรค ซึ่งเป็นผลจากการได้รับสาร สำหรับสารก่อมะเร็งในบางกรณีจะมีดัชนีชี้วัด (biomarker) ที่มีความจำเพาะกับสารแต่ละชนิดเช่น PAH-DNA adducts จะบอกถึงปริมาณ DNA ที่ถูกทำลายโดยกลุ่มสาร PAH เท่านั้น อย่างไรก็ตามวิทยาการขณะนี้ยังไม่สามารถตรวจวัดดัชนีชี้วัดที่แสดงผลที่จำเพาะต่อสารก่อมะเร็งแต่ละชนิดได้ จึงใช้ตัวชี้วัดที่แสดงการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมที่เกิดขึ้นในร่างกาย เช่น ปริมาณ DNA ที่ถูกทำลาย และความสามารถในการซ่อมแซมความผิดปกติของ DNA เป็น biomarkers ของ early effects จากการได้รับสารก่อมะเร็งโดยภาพรวม ซึ่งผลที่ได้จะนำมาประกอบในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งในอนาคต โดยการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในเบื้องต้น

3. การเปลี่ยนแปลงที่เป็นผลเบื้องต้นต่อสุขภาพในระบบอื่น เช่น ในระบบทางเดินหายใจ ระบบ inflammatory response นั้น มี biomarkers ซึ่งเป็นโปรตีนบางชนิดที่จะบ่งบอกถึงระบบเหล่านี้ได้ เช่น Clara cell protein – CC16 เป็นดัชนีที่จะบอกถึงการอักเสบในทางเดินหายใจและปอด และ Interleukin-8 (IL-8) เป็นดัชนีที่บ่งบอกถึงการเกิดอักเสบ (inflammation) เป็นต้น

การดำเนินการวิจัย มีดังนี้

1. ตรวจวัดปริมาณสารเบนซิน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในอากาศ โดยเก็บอากาศในจุดต่างๆ ต่อเนื่องเป็นเวลา 8 ชั่วโมง จาก 8.00 ถึง 16.00 น.ซึ่งเป็นเวลาทำการทั่วไป
2. ตรวจวัดปริมาณการได้รับสารเบนซิน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในอาสาสมัครแต่ละคน โดยใช้เครื่องเก็บอากาศติดตัวเป็นเวลา 8 ชั่วโมง (8.00-16.00 น.)
3. ตรวจวัดปริมาณสารที่ผ่านเข้าสู่ร่างกายแต่ละบุคคล โดยดัชนีชี้วัดการได้รับสัมผัส (biomarkers of exposure) เช่น
 - ระดับสารเบนซินในเลือด
 - ระดับสารเมตะโบไลต์ที่มีความจำเพาะต่อสารที่ได้รับในปัสสาวะ ได้แก่
 - กรดมิวโคนิก (muconic acid) สำหรับสารเบนซิน
 - สาร Monohydroxy-butenyl mercapturic acid (MHBMA) สำหรับสารบิวทาไดอิน
 - สาร S-carboxymethyl-L-Cysteine (SCMC) สำหรับสารไวนิลคลอไรด์
4. ตรวจวัดผลจากการได้รับสัมผัสสารซึ่งมีผลต่อระบบในร่างกาย โดยใช้ดัชนีชี้วัดผลของการเปลี่ยนแปลงในร่างกายระยะเริ่มต้น (biomarkers of early biological effects) เช่น

- การทำลายและการซ่อมแซม DNA ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง
- การวัดระดับโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับระบบ inflammation ของทางเดินหายใจ ปอดหรือทั่วไป

ผลการวิจัย

I ปริมาณของสารก่อมะเร็งที่พบในอากาศ

1. สารเบนซิน

จากผลการวิจัยในภาพรวมจะเห็นได้ว่า ปริมาณของสารเบนซินในอากาศในบริเวณพื้นที่ศึกษาอยู่ในระดับซึ่งถือว่าเป็นระดับที่ตรวจพบในบรรยากาศทั่วไป (background level) ซึ่งอาจเกิดจากกระบวนการเผาไหม้ คาร์บูห์รี และการจราจรซึ่งมาจากการเผาไหม้ของน้ำมันเชื้อเพลิงที่มีสารเบนซินอยู่ ปริมาณที่พบในอากาศในบริเวณมาบตาพุดอยู่ในระดับ $7.03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ซึ่งใกล้เคียงกับระดับที่พบในบริเวณช่องแสมสาร $8.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ซึ่งไม่มีอุตสาหกรรม ระดับของเบนซินในพื้นที่ทั้ง 2 แห่งนี้ถือว่าเป็นระดับที่ปนเปื้อนในบรรยากาศทั่วไป

เมื่อเปรียบเทียบกับระดับสารเบนซินที่ตรวจพบในบรรยากาศในกรุงเทพมหานคร พบว่า :

- บริเวณที่มีการจราจรหนาแน่น มีปริมาณสารเบนซินในระดับ 10.30 ถึง $56.62 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- บริเวณที่อยู่อาศัย พบปริมาณสารเบนซินในระดับ 7.50 ถึง $22.70 \mu\text{g}/\text{m}^3$

2. สารบิวทาไดอิน

ปริมาณสารนี้ในบริเวณพื้นที่มาบตาพุด และช่องแสมสารอยู่ในระดับใกล้เคียงกัน คือ ประมาณ $0.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ซึ่งพบว่าเป็นระดับที่ปนเปื้อนในบรรยากาศปกติ เนื่องจากสารนี้มาจากการจราจรและการเผาไหม้

เมื่อเปรียบเทียบกับระดับบิวทาไดอินที่ตรวจพบในบรรยากาศในกรุงเทพมหานคร พบว่า :

- บริเวณที่มีการจราจรหนาแน่น มีปริมาณสารบิวทาไดอินอยู่ในระดับ 0.14 ถึง $10.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- บริเวณที่อยู่อาศัย พบสารบิวทาไดอินในระดับ 0.05 ถึง $0.28 \mu\text{g}/\text{m}^3$

3. สารไนลคลอไรด์

ตรวจพบได้บางจุดในบริเวณมาบตาพุด 2 เท่านั้น (พบใน 15 ตัวอย่างจาก 67 ตัวอย่างอากาศที่นำมาตรวจ) แต่ไม่พบในบริเวณมาบตาพุด 1 และช่องแสมสาร สารนี้เกิดจาก

อุตสาหกรรม แต่อย่างไรก็ตามปริมาณที่ตรวจพบ ($3.89 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ต่ำกว่าในระดับที่กำหนดให้เป็นค่ามาตรฐานในอากาศ ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

II การได้รับสารก่อมะเร็งเบนซิน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในกลุ่มประชากร (พื้นที่มาบตาพุด 112 คนและหมู่บ้านช่องแสมสาร 50 คน)

1. สารเบนซิน

ผลการวิเคราะห์ระดับสารเบนซินในแต่ละบุคคลจากตัวอย่างอากาศ ปริมาณเบนซินในเลือด และระดับสารเมตาโบไลต์ในปัสสาวะ พบว่า :

1) อาสาสมัครที่อยู่ในบริเวณมาบตาพุดและช่องแสมสารได้รับสัมผัสสารเบนซินในอากาศในระดับใกล้เคียงกัน คือ

- กลุ่มมาบตาพุดได้รับเป็นปริมาณ $8.16 (5.73-21.02) \mu\text{g}/\text{m}^3$
- กลุ่มควบคุมได้รับเป็นปริมาณ $8.58 (5.61-13.51) \mu\text{g}/\text{m}^3$

ซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับประชากรที่อยู่ในกรุงเทพฯ จะพบว่า :

- เด็กนักเรียนที่ศึกษาและอาศัยในบริเวณที่มีการจราจรหนาแน่น ได้รับเบนซินในระดับ $19.38 (0.69 - 48.78) \mu\text{g}/\text{m}^3$
- ผู้ประกอบอาชีพค้าขายริมถนนได้รับเบนซินในระดับ $14.10 - 52.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- ประชาชนที่อาศัยในชุมชนที่ห่างจากบริเวณจราจรหนาแน่นประมาณ 500 เมตร ได้รับเบนซินในระดับ $9.94 (3.41 - 33.30) \mu\text{g}/\text{m}^3$

2) ระดับเบนซินในเลือด

- อาสาสมัครมาบตาพุดมีเบนซินในเลือดเป็นปริมาณ 198.65 ppt
- อาสาสมัครช่องแสมสารมีเบนซินในเลือดเป็นปริมาณ 154.26 ppt

ในกลุ่มศึกษามาบตาพุดที่มีระดับเบนซินในเลือดสูงนั้น เป็นกลุ่มซึ่งอยู่ห่างจากพื้นที่อุตสาหกรรมเกินกว่า 5 กิโลเมตรขึ้นไป

3) ระดับสารเมตาโบไลต์ muconic acid ในปัสสาวะ

ไม่พบความแตกต่างของระดับสารเมตาโบไลต์ muconic acid ในปัสสาวะช่วงเช้าและบ่ายระหว่างกลุ่มมาบตาพุดและกลุ่มช่องแสมสาร จึงสรุปได้ว่า อาสาสมัครมาบตาพุดและช่องแสมสารได้รับสารเบนซินในระดับใกล้เคียงกัน และเป็นระดับซึ่งพบในประชากรทั่วไป

2. สารบิวทาไดอิน

1) อาสาสมัครในเขตมาบตาพุดมีค่าเฉลี่ยการได้รับสารบิวทาไดอิน 0.06 (nd-0.49) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ซึ่งใกล้เคียงกับอาสาสมัครในเขตช่องแสมสาร 0.06 (nd-0.39) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ซึ่งระดับนี้ต่ำกว่าระดับที่พบในบรรยากาศในเขตกรุงเทพมหานครซึ่งอยู่ที่ 0.15 – 9.62 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

2) ระดับสารเมตาโบไลต์ Monohydroxy-butenyl mercapturic acid (MHBMA) ในปัสสาวะ

- ในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด (0.056 mg/g creatinine) จะต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครช่องแสมสาร (0.109 mg/g creatinine)
- ในปัสสาวะช่วงบ่ายระดับ MHBMA สองกลุ่มอยู่ในระดับใกล้เคียงกัน

3. สารไวนิลคลอไรด์

1) ผลการวิเคราะห์การได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์ ในแต่ละบุคคลพบว่า :
อาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด 1 และช่องแสมสารไม่ได้รับสัมผัสสารนี้จากอากาศ แต่อาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด 2 จำนวน 15 คน ได้รับสาร ไวนิลคลอไรด์จากอากาศ ซึ่งมีค่าเฉลี่ย 3.85 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

2) ระดับสารเมตาโบไลต์ S-carboxymethyl-L-Cysteine (SCMC) ในปัสสาวะ

- ในปัสสาวะช่วงเช้าระดับ SCMC ในอาสาสมัครมาบตาพุดและช่องแสมสาร มีค่าเฉลี่ยใกล้เคียงกัน (5.63 mg/g creatinine และ 5.95 mg/g creatinine) ตามลำดับ
- ในช่วงบ่ายระดับของ SCMC จะสูงขึ้นกว่าช่วงเช้า โดยระดับ SCMC ในปัสสาวะของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน (7.56 mg/g creatinine และ 8.51 mg/g creatinine)

เมื่อเปรียบเทียบประชากรทั้งสองกลุ่มแล้วจะพบว่า การได้รับสารไวนิลคลอไรด์ ในกลุ่มมาบตาพุด 2 นั้น เป็นไปอย่างต่อเนื่อง และอยู่ในระดับซึ่งต่ำกว่าค่ากำหนด

III การประเมินผลกระทบต่อสุขภาพโดยใช้ดัชนีชีวภาพ (Biomarker of early biological effects)

1. ดัชนีชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง

ดัชนีชี้วัดการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น ได้แก่

1) การเกิด DNA damage ในลักษณะต่างๆ ซึ่งเป็นผลจากการทำปฏิกิริยาของสารก่อมะเร็งหรือ metabolite โดยตรง หรือโดยทางอ้อมกับ DNA จึงเกิดเป็น DNA adduct ในลักษณะต่างๆ DNA strand breaks หรือ chromosome aberration

2) ความสามารถในการซ่อมแซม DNA damage

ในการวิจัยนี้ biomarkers ที่นำมาใช้ได้แก่ :

- 8-OHdG, ethno DNA adducts ซึ่งเกิดขึ้นได้จาก reactive oxygen species ซึ่งถูกสร้างขึ้นในกระบวนการ metabolism ของสารเบนซิน บิวทาไดอิน และ ไวนิลคลอไรด์และสารก่อมะเร็งตัวอื่น ตลอดจนกระบวนการในร่างกายที่สามารถสร้างอนุมูลอิสระได้
- DNA strand breaks วัดโดย Comet assay
- DNA repair capacity วัดโดยใช้ Cytogenetic challenge assay โดยการฉายรังสีให้กับเซลล์เม็ดเลือดขาวของแต่ละบุคคล เพื่อให้เกิดการทำลาย DNA และตรวจวัดความสามารถของเซลล์เม็ดเลือดขาวในการซ่อมแซม DNA ที่มีการทำลายนี้

ผลการวิจัยพบว่า :

1. 8-OHdG ในเซลล์เม็ดเลือดขาวในอาสาสมัครมาบตาพุด ($0.055 / 10^5$ dG) จะต่ำกว่าระดับที่พบในอาสาสมัครช่องแสมสาร ($0.063 / 10^5$ dG) เล็กน้อย
2. ระดับ ethenodeoxyguanosine (EdG) ในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด ($0.020 \mu\text{mol/mol creatinine}$) ต่ำกว่าในอาสาสมัครช่องแสมสาร ($0.055 \mu\text{mol/mol creatinine}$) ทั้งช่วงเช้าและบ่าย
3. ระดับ ethenodeoxyadenine (EdA) ในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด ($0.013 \mu\text{mol/mol creatinine}$) สูงกว่าในอาสาสมัครช่องแสมสาร ($0.008 \mu\text{mol/mol creatinine}$) ทั้งช่วงเช้าและบ่าย
4. DNA strand breaks ในเม็ดเลือดขาวในอาสาสมัครมาบตาพุดและช่องแสมสารอยู่ในระดับใกล้เคียงกัน

5.ความสามารถในการซ่อมแซม DNA อาสาสมัครในกลุ่มมาบตาพุดมีความสามารถในการซ่อมแซม DNA ต่ำกว่าอาสาสมัครในกลุ่มช่องแสมสารเล็กน้อย แต่ยังคงจัดว่าอยู่ในระดับใกล้เคียงกัน

จากการศึกษา biomarker ของ early biological effects ของการเกิดมะเร็งนี้ไม่เห็นความแตกต่างที่ชัดเจนในประชากร 2 กลุ่ม ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งจากการได้รับสารก่อมะเร็งจากสิ่งแวดล้อมจึงอยู่ในระดับเดียวกัน

2. ดัชนีชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ

การประเมินนี้ใช้ Clara cell 16 (CC16) ใน serum เป็น biomarker ซึ่ง Clara cell เป็นเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจชนิดหนึ่งที่ผลิตโปรตีน CC16 ออกมาในระบบทางเดินหายใจ ในสภาวะที่ทางเดินหายใจและปอดมีการอักเสบจะทำให้ CC16 เข้าสู่กระแสโลหิต ดังนั้น CC16 ใน serum จึงเป็น biomarker ในระยะเริ่มต้นของความผิดปกติในระบบทางเดินหายใจ

จากการวิเคราะห์ CC16 พบว่า อาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดมีระดับ CC16 (32.77 ng/ml) ต่ำกว่าอาสาสมัครในพื้นที่ช่องแสมสาร (37.38 ng/ml)

3. ดัชนีชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (Inflammation)

Interleukin-8 (IL-8) เป็น chemokine ที่ใช้เป็น biomarker การเกิด inflammation โดยทั่วไป

จากการวิจัยพบว่า การแสดงออกสัมพัทธ์ของยีน IL-8 ในอาสาสมัครกลุ่มมาบตาพุด (0.66×10^3) สูงกว่าในกลุ่มช่องแสมสาร (0.46×10^3) แสดงว่ามีการตอบสนองต่อการอักเสบซึ่งเกิดขึ้นในร่างกาย อย่างไรก็ตามการเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกเพิ่มขึ้นของยีนนี้ มีสาเหตุจากปัจจัยต่างๆ ได้แก่ การได้รับมลพิษต่างๆ เช่นฝุ่นละอองขนาดเล็ก สารเคมีบางชนิดซึ่งไม่จำเป็นต้องเป็นสารก่อมะเร็ง ดังนั้น จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจต่อไป

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RDG5030035
ชื่อโครงการ: การศึกษาผลกระทบจากการได้รับสารอินทรีย์ระเหยที่เป็นสารก่อมะเร็งต่อสุขภาพของประชากรในพื้นที่จังหวัดระยอง
นักวิจัย: คุณหญิงมธุรส รุจิวัฒน์, พนิดา นวสัมฤทธิ์, ออมรัตน์ คัมภีร์วิภากร, จีรวัณท์ พรหมวิจิตร, วราภรณ์ ปานลบ
ห้องปฏิบัติการพิษวิทยาสิ่งแวดล้อม สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์
e-mail address: mathuros@cri.or.th
ระยะเวลาโครงการ: 15 กรกฎาคม 2550 – 15 มีนาคม 2553

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลกระทบเบื้องต้นต่อสุขภาพและประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งจากการได้รับสารอินทรีย์ระเหยที่เป็นสารก่อมะเร็งได้แก่สารเบนซีน บิวทาไดเอิน และไวนิลคลอไรด์ ในประชากรในเขตเทศบาลมาบตาพุดการวิจัยนี้เป็นการศึกษาทาง Molecular Epidemiology ซึ่งทำการตรวจวัดระดับการได้รับสารก่อมะเร็งเหล่านี้ในบรรยากาศโดยตรงและใช้ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (Biomarkers) ที่มีความจำเพาะเพื่อประเมินการได้รับสัมผัสและความเสี่ยงในกลุ่มตัวอย่างประชากรที่อาศัยโดยรอบเขตนิคมอุตสาหกรรมมาบตาพุดจำนวน 112 คนและเปรียบเทียบผลการศึกษาในกลุ่มประชากรนอกพื้นที่อุตสาหกรรมที่หมู่บ้านช่องแสมสาร จังหวัดชลบุรีซึ่งเป็นพื้นที่ควบคุมจำนวน 50 คน

ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยสารเบนซีน ($8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) และบิวทาไดเอิน ($0.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ในอากาศบริเวณที่อยู่อาศัยในพื้นที่มาบตาพุดมีค่าใกล้เคียงกับหมู่บ้านแสมสารเป็นระดับต่ำที่พบในบรรยากาศทั่วไปซึ่งสอดคล้องกับค่าเฉลี่ยของการได้รับสารเบนซีน ($8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) และบิวทาไดเอิน ($0.06 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ในระดับบุคคลที่ใกล้เคียงกันของกลุ่มประชากรในพื้นที่มาบตาพุดและพื้นที่แสมสาร ขณะที่สารไวนิลคลอไรด์ในอากาศตรวจวัดได้ระดับต่ำและพบเป็นบางจุดของพื้นที่มาบตาพุด สำหรับดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัสได้แก่ระดับสารเบนซีนในเลือดและสารเมตาบอไลต์ในปัสสาวะได้แก่กรดมิวโคนิก สาร Monohydroxy-butenyl mercapturic acid และสาร S-carboxymethyl-L-cysteine ซึ่งมีความจำเพาะกับสารเบนซีน บิวทาไดเอิน และไวนิลคลอไรด์ ตามลำดับนั้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มตัวอย่าง สำหรับดัชนีชีวภาพของการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้นได้แก่ความผิดปกติของสารพันธุกรรม (DNA strand breaks, 8-hydroxydeoxyguanosine และ Etheno DNA adducts) และความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม ไม่พบมีความแตกต่างที่ชัดเจนระหว่างกลุ่มตัวอย่างเช่นเดียวกับระดับที่ใกล้เคียงกันของโปรตีน Clara cell (CC16) ซึ่งเป็นดัชนีชีวภาพความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ขณะที่พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มาบตาพุดมีระดับการแสดงออกของยีนส์ Interleukin-8 ซึ่งเป็นดัชนีชีวภาพของการตอบสนองต่อการอักเสบสูงกว่ากลุ่มประชากรหมู่บ้านแสมสาร

ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างประชากรทั้งสองพื้นที่มีระดับที่ใกล้เคียงกันในด้านการรับสัมผัสสารเบนซีน และบิวทาไดเอินตลอดจนการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมที่เป็นดัชนีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในอนาคต อย่างไรก็ตามควรศึกษาเพิ่มเติมถึงปัจจัยอื่นๆ เช่นการได้รับฝุ่นละอองขนาดเล็กและโลหะหนักซึ่งสามารถก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพและทำให้เกิดโรคต่างๆรวมทั้งโรคมะเร็งได้

คำหลัก: เบนซีน บิวทาไดเอิน ไวนิลคลอไรด์ ดัชนีชีวภาพ และมาบตาพุด

Project Code: RDG5030035

Project Title: Potential health effects of exposure to carcinogenic volatile organic compounds of people in Rayong province, Thailand

Investigators: Khunying Mathuros Ruchirawat, Panida Navasumrit, Ormrat Kampeerawipakorn, Jeerawan Promvijit, Varabhorn Parnlob
Environmental Toxicology Laboratory, Chulabhorn Research Institute

e-mail address: mathuros@cri.or.th

Project Duration: 15 July 2007 – 14 July 2009

This study aimed to assess the potential health effects of exposure to carcinogenic volatile organic compounds including benzene, 1,3-butadiene and vinyl chloride, of a study population living in the vicinity of Map Ta Phut industrial area, Rayong province, compared to a population in a control site (Samaesarn village, Chonburi province). Exposure and health risks were assessed through the measurement of the ambient exposure and personal monitoring through the use of biomarkers of exposure and early biological effects. The recruited study subjects comprised 112 subjects living in Map Ta Phut municipality and 50 matched-controls from Samaesarn village, Chonburi province.

The mean ambient levels of benzene ($8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) and 1,3-butadiene ($0.04 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in the Map Ta Phut area was not statistically significantly different from those of the control site, where the detected levels fell within the range found in the general environment. Levels of individual exposure to benzene and 1,3-butadiene were also not significantly different between two study groups. However, ambient vinyl chloride was detected at low level in only some locations of the Map Ta Phut area. Levels of biomarkers of exposure to benzene (blood benzene and urinary *t,t*-muconic acid), 1,3-butadiene (urinary Monohydroxy-butenyl mercapturic acid) and vinyl chloride (urinary S-carboxymethyl-L-cysteine) of subjects in the Map Ta Phut area did not significantly differ from those of control subjects. Biomarkers of early biological effects measured as DNA strand breaks, 8-hydroxydeoxyguanosine, etheno DNA adducts and DNA repair capacity were also found to be not significantly different between the study and control groups. In addition, biomarker of respiratory disease measured as serum clara cell protein (CC16) was not significantly different between the study and control subjects. In contrast, biomarker of inflammatory response determined as mRNA expression of *interleukin-8* (*IL-8*) was increased in subjects in the Map Ta Phut area.

The results showed that study subjects living in the Map Ta Phut area and control site were not significantly differently exposed to benzene and 1,3-butadiene with no difference in the levels of biomarkers of exposure to these carcinogenic air pollutants. In addition, biomarkers of early biological effects determined as DNA damage and DNA repair capacity were not significantly different in study groups suggesting that the possible risks of cancer development from these carcinogenic compounds in subjects living in the vicinity of the Map Ta Phut industrial area may not differ from those in the control area. However, health risk of exposure to other carcinogenic pollutants such as fine particulate matter and heavy metals should be studied in populations living nearby the Map Ta Phut industrial area.

Keywords: Benzene, 1,3-Butadiene, Vinyl Chloride, Biomarkers, Map Ta Phut

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

สารอินทรีย์ระเหยในกลุ่มของสารปิโตรเคมีเป็นสารที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในกระบวนการผลิตสารโพลิเมอร์ และโคโพลิเมอร์ต่าง ๆ ในอุตสาหกรรมพลาสติก ยางสังเคราะห์ และเรซิน การได้รับสารอินทรีย์ระเหยอย่างต่อเนื่องมีผลกระทบต่อสุขภาพเช่น โรคทางเดินหายใจ และโรคภูมิแพ้ นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดผลกระทบที่รุนแรงต่อสุขภาพ เช่นโรคมะเร็ง สารอินทรีย์ระเหยปิโตรเคมีที่จัดเป็นสารก่อมะเร็งเช่นเบนซีน (Benzene) บิวทาไดอีน (1,3-Butadiene) และไวนิลคลอไรด์ (Vinyl Chloride) เป็นต้น สารเคมีเหล่านี้มีความสำคัญและใช้กันอย่างกว้างขวางในภาคอุตสาหกรรมปิโตรเคมี

เบนซีนเป็นสารระเหยไฮโดรคาร์บอนที่เป็นส่วนประกอบของน้ำมันดิบและผลิตภัณฑ์ปิโตรเลียมต่าง ๆ เช่น Gasoline มีการผลิตเบนซีนจำนวนเมกะตันต่อปีในโรงงานอุตสาหกรรมต่าง ๆ เพื่อใช้เป็นสารละลาย และ สารตั้งต้นของอุตสาหกรรมการผลิตยาฆ่าแมลง พลาสติก และ ไฟเบอร์สังเคราะห์ จากการศึกษาพบว่าการได้รับเบนซีนจะมีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งในคน เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) และ มะเร็งอื่น ๆ เช่น มะเร็งของไต เป็นต้น [1-2] รวมถึงการเพิ่มอัตราการเกิดความผิดปกติของสารพันธุกรรม เช่นความผิดปกติของโครโมโซม (Chromosomal aberrations) การแตกทำลายสารพันธุกรรม DNA (DNA strand breaks) และการเกิด Micronucleus ในเม็ดเลือดขาว (Lymphocytic micronucleus) ในคนงานที่ได้รับเบนซีน เป็นต้น [3-4] ซึ่งชี้ให้เห็นว่าเบนซีนเป็นสารก่อมะเร็งที่ก่อให้เกิดความเป็นพิษทางพันธุกรรมได้ (Genotoxicity) สถาบัน International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้จำแนกสารเบนซีนเป็นสารก่อมะเร็งในคน [5]

บิวทาไดอีนเป็นสารระเหยไฮโดรคาร์บอนที่เกิดจากกระบวนการผลิตสินค้าที่ได้จากน้ำมันดิบ และการเผาไหม้ที่ไม่สมบูรณ์ของเครื่องยนต์ชนิดต่าง ๆ และใช้ในการผลิตยางสังเคราะห์ พลาสติก และอะคริลิกต่าง ๆ จากการศึกษาพบว่าคนงานที่ทำงานในโรงงานผลิตยางสังเคราะห์มีความผิดปกติของสารพันธุกรรมในเซลล์เม็ดเลือดขาวสูงกว่าคนที่ไม่ได้รับสัมผัสสารนี้ [6] และพบระดับของสารเมตาโบไลต์ของสารบิวทาไดอีนในปัสสาวะของคนงานมีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดความผิดปกติของสารพันธุกรรม [7-8] การศึกษาถึงความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งของสารบิวทาไดอีน แสดงให้เห็นว่าสารบิวทาไดอีนอาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งชนิดอื่น ๆ เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น [9] จากเหตุนี้สถาบัน IARC ได้จำแนกสารบิวทาไดอีนเป็นสารก่อมะเร็งในคน [10]

ไวนิลคลอไรด์เป็นสารระเหยไฮโดรคาร์บอนที่มีคลอไรด์เป็นองค์ประกอบ ใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิตพลาสติกจำพวกโพลีไวนิลคลอไรด์ (Polyvinyl chloride) และสารประกอบโมโนเมอร์อื่นๆ เช่น ไวนิลคลอไรด์-ไวนิลอะซีเตต (Vinyl chloride-vinyl acetate) ซึ่งเป็นสารที่ถูกนำมาใช้ในการผลิตฟิล์ม และเรซินต่างๆ จากการศึกษาพบว่าไวนิลคลอไรด์ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม เช่นการกลายพันธุ์ (Mutations) การแตกทำลายสารพันธุกรรม DNA การเกิด Micronucleus ในเม็ดเลือดขาว และความผิดปกติของโครโมโซม [11] และพบว่าระดับ

มากกว่า 5 ppm ทำให้เกิดการแตกทำลายของสารพันธุกรรมในเม็ดเลือดขาวของนกนางนวลที่สัมผัสกับสารไวนิลคลอไรด์ [12] นอกจากนี้พบว่าสารไวนิลคลอไรด์มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งในตับชนิด Angiosarcoma รวมทั้งมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่นมะเร็งในระบบต่อมเหงื่อและในระบบเลือด เป็นต้น [13] ด้วยเหตุนี้สถาบัน IARC ได้จำแนกสารไวนิลคลอไรด์เป็นสารก่อมะเร็งในคน [5]

การติดตามผลกระทบของการได้รับสารอินทรีย์ระเหยเหล่านี้จากสิ่งแวดล้อมและปัญหาสุขภาพอนามัยจึงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นยิ่ง โดยเฉพาะการตรวจวัดที่ครอบคลุมถึงการวัดระดับของดัชนีชีวภาพ (biomarkers) เช่น ดัชนีชีวภาพการได้รับสารเข้าสู่ร่างกาย (biomarkers of exposure) ได้แก่ การตรวจวัดระดับสาร หรือสารเมตาโบไลต์ในตัวอย่างชีวภาพ เช่น ในเลือด หรือปัสสาวะ เป็นต้น และดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในระยะเริ่มต้น (biomarkers of early biological effects) เช่น การเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรม ซึ่งดัชนีชีวภาพเหล่านี้สามารถใช้ประเมินความเสี่ยงของการได้รับสารอินทรีย์ระเหยที่มีต่อสุขภาพได้

ด้วยเหตุนี้สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ด้วยการสนับสนุนของสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ได้ดำเนินการวิจัยโครงการ “การศึกษาผลกระทบจากการได้รับสารอินทรีย์ระเหยที่เป็นสารก่อมะเร็งต่อสุขภาพของประชากรในพื้นที่จังหวัดระยอง” เพื่อศึกษาผลกระทบเบื้องต้นต่อสุขภาพของประชากรในพื้นที่จังหวัดระยอง จากการได้รับสารอินทรีย์ระเหยที่เป็นสารก่อมะเร็ง เช่นสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ เป็นต้น ซึ่งใช้หลักการทาง Molecular Epidemiology เป็นแนวทางการศึกษาโดยการตรวจวัดระดับการได้รับสัมผัสสารก่อมะเร็งโดยตรงและ การใช้ดัชนีชีวภาพต่าง ๆ ในการประเมินการได้รับสัมผัสและความเสี่ยงของสารก่อมะเร็งเหล่านี้ที่เข้าสู่ร่างกาย ดังนั้นจึงเป็นงานวิจัยที่สามารถทำให้ได้รับข้อมูลที่มีการตรวจวัดและวิเคราะห์ทางวิทยาศาสตร์ที่นำไปสู่ข้อสรุปตามหลักวิชาการถึงระดับการได้รับสัมผัสและความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งจากสารก่อมะเร็งเหล่านี้ในประชากร ผลงานวิจัยนี้จึงมีความสำคัญต่อการวางแผนป้องกันและลดอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งในอนาคต

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลกระทบเบื้องต้นต่อสุขภาพของประชากรในพื้นที่จังหวัดระยอง จากการได้รับสารอินทรีย์ระเหยที่เป็นสารก่อมะเร็ง เช่นสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ เป็นต้น โดยใช้ดัชนีชีวภาพต่าง ๆ โดยมีวัตถุประสงค์ย่อยในการศึกษาวิจัยดังนี้

1. ตรวจวัดระดับสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในอากาศบริเวณที่อยู่อาศัยและปริมาณการได้รับสารเหล่านี้ในแต่ละบุคคลของประชากรในพื้นที่ศึกษาจังหวัดระยอง เปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรนอกพื้นที่
2. ประเมินการได้รับสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในกลุ่มประชากรเป้าหมายที่อาศัยในพื้นที่ศึกษา โดยใช้ดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัส (biomarkers of exposure)

3. ประเมินผลกระทบต่อสุขภาพของประชากรที่มีโอกาสได้รับสารเบนซีน บิวทาไดอิน และ ไวนิลคลอไรด์โดยใช้ดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น (biomarkers of early biological effects) เพื่อสรุปผลการรับสัมผัสและความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งจากการได้รับสารอินทรีย์ระเหยเหล่านี้ในกลุ่มประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ศึกษาเขตอุตสาหกรรม เปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรนอกพื้นที่อุตสาหกรรม

การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2. การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สารอินทรีย์ระเหยง่าย (Volatile organic Compounds; VOCs) เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่มีจุดเดือดต่ำกว่า 240 -260°C (WHO) เหตุนี้สารประกอบอินทรีย์ที่อยู่ภายใต้เงื่อนไขดังกล่าวให้ถือเป็นสารอินทรีย์ระเหยง่าย สารมากมายกว่า 1,000 ชนิดจัดเป็นสาร VOCs เช่น Benzene, 1,3-Butadiene, Vinyl chloride, Styrene, Chloroform, Dichloromethane, 1,2-Dichloroethane เป็นต้น สารอินทรีย์ระเหยง่ายหลายชนิดซึ่งถูกนำมาเป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ต่างๆ เช่น สีทาบ้าน น้ำยาฟอกสี สารทำละลาย น้ำยากำจัดกลิ่น น้ำยาซักแห้ง น้ำยาย้อมผมและดัดผม สารกำจัดศัตรูพืช เป็นต้น สาร VOCs เกิดจากการเผาไหม้ไม้ น้ำมันเชื้อเพลิง ถ่านหิน กระบวนการผลิตน้ำมันเชื้อเพลิงและอุตสาหกรรมปิโตรเคมี ควันท่อหุ้ม และการใช้ตัวทำละลายต่างๆ นอกจากนี้ สาร VOCs สามารถเกิดขึ้นได้ตามธรรมชาติจากพืชหรือแมลงบางชนิด ในระหว่างการสังเคราะห์แสงของพืช พืชจะปล่อยสาร VOCs จำพวก isoprene และ terpenes ออกสู่บรรยากาศ มนุษย์ได้รับสาร VOCs เข้าสู่ร่างกายทางการหายใจเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้อาจได้รับการรับประทานอาหารและน้ำที่มีการปนเปื้อนสาร VOCs และสัมผัสโดยตรงผ่านทางผิวหนัง [14]

สาร VOCs จัดเป็นมลพิษอากาศที่สำคัญ เนื่องจากก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพได้ในหลายระบบได้แก่ ระบบทางเดินหายใจ ระบบเลือดและภูมิคุ้มกัน และระบบประสาท เช่นระดับของสาร 1,4-dichlorobenzene ซึ่งเป็นส่วนประกอบของน้ำหอมปรับอากาศและน้ำยาดับกลิ่น มีผลทำให้สมรรถภาพการทำงานของปอดลดลงและก่อให้เกิดการระคายเคืองของตา จมูก คอ และผิวหนังได้ [15] นอกจากนี้พบว่าสาร VOCs ที่ปล่อยจากไอเสียรถยนต์ทำให้ระดับของเม็ดเลือดขาวและอีโมโกลบินสูงผิดปกติ รวมทั้งระดับของ IgA และ IgG ลดลง [16] และการสูดดมสาร VOCs จากตัวทำละลายสีหรือน้ำยาทำรองเท้าเป็นประจำก่อให้เกิดอาการปวดศีรษะ วิดกกังวล เกิดอาการคันบริเวณขาและเท้า เจ็บตา หายใจลำบาก [17] นอกจากนี้สาร VOCs หลายชนิดมีผลต่อการเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) และก่อให้เกิดมะเร็งได้ เช่นสาร Benzene, 1,3-Butadiene, Vinyl Chloride เป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ (IARC Group 1) และ 1,2,3-Trichloropropane, Ethylene dibromide เป็นสารที่อาจก่อให้เกิดมะเร็งในมนุษย์ (IARC Group 2A) เช่น เป็นต้น [5,10]

2.1 สารเบนซีน (Benzene)

2.1.1 แหล่งที่มาและการได้รับสัมผัส (Occurrence and Exposure)

สารเบนซีน เป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอน (C_6H_6 ; MW = 78.1) ของเหลวใส ไม่มีสี หรืออาจมีสีเหลืองอ่อน มีกลิ่นเฉพาะตัว ระเหยและติดไฟได้ง่าย มีจุดเดือดและจุดหลอมเหลวต่ำคือ 80.1°C และ 5.5°C ตามลำดับ เบนซีนละลายน้ำไม่ดี แต่ละลายได้ดีในตัวทำละลายเช่น แอลกอฮอล์ อีเทอร์ คลอโรฟอร์ม เป็นต้น [18] สารเบนซีนเป็นสารประกอบตามธรรมชาติของน้ำมันดิบและน้ำมันเชื้อเพลิง ซึ่งมีสารเบนซีนประมาณ 1-5% อย่างไรก็ตาม สารเบนซีนใน

อากาศส่วนใหญ่มาจากการเผาไหม้ของเชื้อเพลิงต่างๆ ไอเสียของรถยนต์ การรั่วไหลของไอระเหยจากสถานีบริการน้ำมัน อุตสาหกรรมผลิตน้ำมันและ ปิโตรเคมี [19] ปริมาณการผลิตสารเบนซินทั่วโลกสูงขึ้นทุกปีเช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกาการผลิตสารเบนซินเพิ่มขึ้นจาก 5.4 ล้านตันเป็น 7.2 ล้านตันในปี 2002 คิดเป็น 2.8%ต่อปี และในประเทศไทย การผลิตสารเบนซินสูงขึ้นจาก 502,000 ตันเพิ่มเป็น 742,000 ตันในปี 2005 [20]

จากการศึกษาในหลายประเทศพบว่าอากาศในเมืองที่มีการจราจรหนาแน่นมีระดับสารเบนซินสูงตั้งแต่ $4.5-87 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ที่กรุงโคโร ประเทศอียิปต์ [21-24] ขณะที่ประเทศญี่ปุ่นพบว่าเมืองที่มีอุตสาหกรรมระดับสารเบนซินในอากาศมีค่าระหว่าง $0.2-1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [25] สำหรับประเทศไทยตรวจพบระดับสารเบนซินในเขตอุตสาหกรรมมีค่าเท่ากับ $1.7-3.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ในปี 2551 [26] และบริเวณริมถนนที่มีการจราจรหนาแน่นเท่ากับ $35.87 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [27] อย่างไรก็ตามควันบุหรี่เป็นสาเหตุหลักของการปนเปื้อนสารเบนซินภายในอาคาร ซึ่งมีระดับสารเบนซินระหว่าง $5.9-75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (mainstream smoke) และ $345-653 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (sidestream smoke) [18]

มนุษย์ได้รับสารเบนซินในอากาศทั้งจากการประกอบอาชีพและจากสิ่งแวดล้อมตลอดจนวิถีการดำเนินชีวิตเช่นการสูบบุหรี่เป็นต้น จึงมีการศึกษาการได้รับสารเบนซินจากการประกอบอาชีพในกลุ่มคนงานที่สัมผัสสารเบนซินเป็นประจำ เช่นพนักงานสถานีบริการน้ำมัน ตำรวจจราจร พนักงานขับรถประจำทาง คนงานในโรงงานปิโตรเคมี และช่างซ่อมเครื่องยนต์ เป็นต้น [29-32] Tsai และคณะ (2004) รายงานว่าคนงานในโรงงานปิโตรเคมีมีโอกาสได้รับสารเบนซิน ($1.92 \text{ mg}/\text{m}^3$) สูงกว่าคนงานที่ไม่ทำงานเกี่ยวข้องกับสารเบนซิน ($0.45 \text{ mg}/\text{m}^3$) [30] สำหรับผลการศึกษาวิจัยของสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์พบว่าพนักงานสถานีบริการน้ำมัน และคนงานในโรงงานกลั่นน้ำมันในประเทศไทยได้รับสัมผัสสารเบนซินในอากาศสูงกว่ากลุ่มควบคุม 18-30 เท่า [32] ผู้ค้าขายริมถนนในบริเวณที่มีการจราจรหนาแน่นได้รับสารเบนซินจากไอเสียรถยนต์ที่มีความเข้มข้นระหว่าง $72.351-90.21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [27] และพบว่าเด็กนักเรียนในโรงเรียนที่ตั้งอยู่ใกล้แหล่งจราจรหนาแน่นได้รับสารเบนซินจากอากาศที่มีความเข้มข้นสูงกว่าเด็กนักเรียนในโรงเรียนต่างจังหวัด [33]

2.1.2 กระบวนการเปลี่ยนแปลงสารทางชีวภาพ (Biotransformation)

สารเบนซินเข้าสู่ร่างกายผ่านการหายใจเป็นส่วนใหญ่ ประมาณ 50%ของสารเบนซินที่หายใจถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและ 30% ยังอยู่ภายในปอด สารเบนซินสามารถสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆ และสามารถซึมผ่านรกได้ [19] การเปลี่ยนแปลงของสารเบนซินเกิดขึ้นที่ตับ โดยเอนไซม์ cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) เปลี่ยนเบนซินให้เป็น benzene oxide (BO) ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงโครงสร้างให้เป็น phenol หรือถูก oxidize ให้เป็น muconaldehyde หรือทำปฏิกิริยากับ glutathione เป็น S-phenylmercapturic acid (SPMA) ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ สารphenol สามารถขับออกทางปัสสาวะ ขณะเดียวกัน phenol ถูก oxidizeให้เป็น catechol ด้วยเอนไซม์ dihydrodiol dehydrogenase หรือเปลี่ยนเป็น hydroquinone (HQ) ทั้ง HQ และ

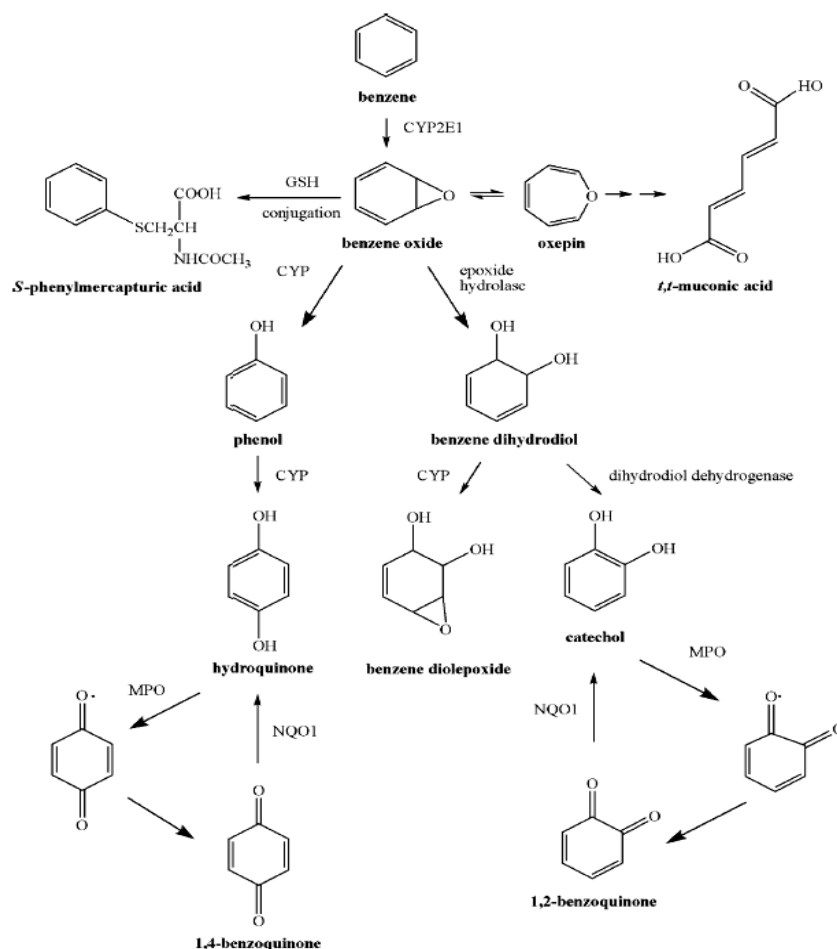
catechol ถูกเปลี่ยนเป็น 1,4-benzoquinone (1,4-HQ) และ 1,2-benzoquinone (1,2-HQ) ด้วยเอนไซม์ peroxidases ดังแสดงในรูปที่ 1 [28] สาร phenolic compound สามารถจับกับ glucuronide หรือ sulfates ก่อนถูกขับทางปัสสาวะ และสาร muconaldehyde เป็นกรดมิวโคนิก (*t,t*-muconic acid; *t,t*-MA) ซึ่งขับออกทางปัสสาวะ สารเมตาโบไลต์ของสารเบนซีนหลายชนิดเป็นสารที่ก่อให้เกิด cytotoxicity และก่อให้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ได้แก่ hydroquinone, benzoquinone, catechol และ benzene oxide และพบว่าเอนไซม์ NAD(P)H:quinone oxidoreductase-1 (NQO-1) และ microsomal epoxide hydrolase (EH) ทำหน้าที่ในการลดความเป็นพิษของสารเมตาโบไลต์ โดย NQO-1 ช่วยลดความเป็นพิษของ benzene quinone และ epoxide hydrolase จะ hydrolyze หมู่ epoxide ของ BO

2.1.3 ความเป็นพิษทางพันธุกรรมและการเกิดมะเร็ง (Genotoxic and carcinotoxic effects)

เป็นที่ทราบกันแล้วว่าสารเบนซีนก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อไขกระดูกทั้งในสัตว์ทดลองและในคน โดยการศึกษาในสัตว์ทดลองที่สูดดมสารเบนซีนตรวจพบระดับเม็ดเลือดแดงและ lymphocyte ในกระแสเลือดและม้าม รวมทั้งน้ำหนักม้ามลดลง [34-35] นอกจากนี้พบว่าสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งสาร hydroquinone และ benzohydroquinone ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อไขกระดูกมากที่สุด โดยทำให้เกิดการลดลงของ stem cell, myeloid progenitor cell และ stroma cell ในไขกระดูกได้ [36] สำหรับผลกระทบทางโลหิตวิทยาในคน Rothman และคณะ (1996) ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระบบโลหิตในคนงานในประเทศจีนที่ได้รับสัมผัสสารเบนซีนในระหว่างการทำงาน 8 ชั่วโมง (8-TWA) เท่ากับ 24 mg/m³ พบว่าจำนวน lymphocyte cell ในกระแสเลือดลดลง [37] นอกจากนี้ Qu et al. (2002 และ 2005) พบว่าระดับของสารเบนซีนที่คนงานได้รับสัมผัส ระดับสาร SPMA และ *t,t*-MA ในปัสสาวะ ส่งผลให้เม็ดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils มีจำนวนลดลง [38-39] แต่ไม่พบผลกระทบทางโลหิตวิทยาจากการได้รับสารเบนซีน 0.46-1.9 mg/m³ ของคนงานโรงงานปิโตรเคมีที่ได้รับเป็นประจำจากปี 1997 ถึงปี 1988 [30] นอกจากนี้ก่อให้เกิดผลกระทบต่อระบบโลหิตแล้ว ยังก่อให้เกิดผลกระทบทางภูมิคุ้มกันเช่นกัน โดยการศึกษา in vitro และ in vivo ในสัตว์ทดลองและในคนพบว่าสารเบนซีน รวมทั้งสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซีน ได้แก่ catechol, hydroquinone (HQ), 1,2,4-benzohydroquinone และ p-benzoquinone ทำให้ระดับของ T- และ B-lymphocyte ลดลง และกระตุ้นกระตุ้นการสร้าง chemokines, proinflammatory cytokines TNF- α , IL-6 และ Th2 cytokines IL-4 และ IL-5 แต่ยับยั้งการแสดงออกของ anti-inflammatory cytokines IL-10 และ IL-2 [40-44]

สารเบนซีนและสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซีนก่อให้เกิดความเสียหายต่อสารพันธุกรรม โดยทำให้เกิด point mutation, chromosome aberrations และ sister chromatic exchange ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง หนูที่สูดดมสารเบนซีนในความเข้มข้นต่าง ๆ กัน มีการ

เพิ่มขึ้นของการกลายพันธุ์ของยีน *hprt* ใน spleen lymphocyte cell และเกิดการกลายพันธุ์ของ *ras* protooncogene และ *p53* tumor suppressor gene โดยการกลายพันธุ์ของ *p53* gene เกิดที่ codon 147, 149, 150, 151, 199, 203, 207, 244 และ 290 ซึ่งเป็น base-pair substitution และการกลายพันธุ์ของ *H-ras* เกิดที่ codon 61 (A to G transition) [19,45] นอกจากนี้สารเมตาโบไลต์ของสารเบนซีนได้แก่ hydroquinone, *p*-benzoquinone ก่อให้เกิด DNA adduct ทั้งในเซลล์ไขกระดูกของคนและเซลล์ของหนู mice[46-47] โดยสาร *p*-benzoquinone ก่อให้เกิด pBQ-dC, pBQ-dA และ pBQ-dG adducts ซึ่งเป็น strong blocking lesions บน DNA ทำให้เกิด deletion mutation ได้ [48] รวมทั้งก่อให้เกิด oxidative DNA damage โดยเอนไซม์ myeloperoxidase ในไขกระดูกเปลี่ยนสาร phenolic metabolites ของสารเบนซีนให้เป็น reactive free radicals พบว่าเซลล์ HL60 (human leukemia cell line) ที่ทดสอบด้วยสาร phenol, hydroquinone และ 1,2,4-benzenetriol มีการเพิ่มขึ้นของระดับ 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)[49] เช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่มคนงานที่ได้รับสัมผัสสารเบนซีน ตรวจพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ 8-OHdG ตามระดับของสารเบนซีนที่กลุ่มคนงานได้รับจากการทำงาน [50-51]



รูปที่ 1 กระบวนการเมตาบอลิซึมของสารเบนซีน [28]

(CYP, Cytochrome P450; GSH, Glutathione; MPO, Myeloperoxidase; NQO1, NAD(P)H:quinine oxidoreductase)

จากการตรวจวิเคราะห์การแตกหักของสารพันธุกรรมด้วยเทคนิค alkaline comet assay พบว่ามีการแตกทำลายของ DNA (tail length) ใน peripheral blood lymphocyte และ bone marrow nucleated cell เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของสารเบนซีนที่ได้รับเข้าไป [52] และใน human lymphocyte ที่ทดสอบด้วยสารเบนซีนและสารเมตาโบไลต์ต่างๆ พบว่าสาร *p*-benzoquinone ก่อให้เกิด DNA strand break มากที่สุด ตามด้วย hydroquinone >benzene >catechol > 1,2,4-benzenetriol > muconic acid [53] นอกจากนี้การศึกษาทาง molecular epidemiology ในคนงานที่ได้รับสารเบนซีนจากการประกอบอาชีพ มีระดับการเกิด DNA strand break (tail length และ tail moment) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [3,32,54-55] เช่นเดียวกันกับการศึกษาถึงความผิดปกติของ chromosome พบว่ากลุ่มคนงานในโรงงานผลิตน้ำมันและตำรวจจราจรมีระดับ micronuclei และ sister chromatid exchange สูงกว่ากลุ่มควบคุม [53,56]

จากผลการศึกษาทางคลินิกวิทยาและระบาดวิทยาที่บ่งชี้ถึงการก่อให้เกิดมะเร็งในคนของสารเบนซีน ทางสถาบัน International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้จำแนกสารเบนซีนเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ (Group 1) [5] โดยการศึกษาในสัตว์ทดลอง รายงานว่าสารเบนซีนยับยั้ง cell replication และก่อให้เกิด myelogenous leukemia, hematopoietic neoplasms และ thymic lymphoma นอกจากนี้ยังพบว่าก่อให้เกิด adenomas ที่ปอด, harderian gland และตับ [19] จากการศึกษาทางระบาดวิทยาในคนงานที่ได้รับสารเบนซีน ตรวจพบว่าคนงานที่ได้รับสารเบนซีนป่วยเป็น acute leukemia, myelodysplastic syndrome (MDS), aplastic anemia, chronic granulocytic leukemia (CGL) และ malignant lymphoma (ML) [57] และยังพบว่า การได้รับสัมผัสสารเบนซีนสามารถก่อให้เกิด Non-Hodgkin lymphoma ได้ในคนงานที่ทำงานในโรงกลั่นน้ำมันเป็นระยะเวลานาน [58] และมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า คนงานที่มีการได้รับสารเบนซีนเป็นระยะเวลานานมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเสี่ยงเป็นมะเร็งปอดเพิ่มขึ้น [59-60]

2.1.4 ดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัสสารเบนซีน

เมื่อได้รับสัมผัสสารเบนซีน สามารถตรวจวัดระดับสารเบนซีนได้ในลมหายใจออก ในเลือดและในปัสสาวะ หรือวัดระดับสารเมตาโบไลต์ของเบนซีนที่ขับออกทางปัสสาวะ ได้แก่ S-phenylmercapturic acid, *trans,trans*-Muconic acid, phenol, catechol, hydroquinone, 1,2,4-trihydroxybenzene

2.1.4.1 ระดับสารเบนซีนในลมหายใจ

คนได้รับสัมผัสสารเบนซีนจากการหายใจเป็นหลัก การได้รับสัมผัสสารเบนซีนในปริมาณสูง พบว่าสารเบนซีนละลายได้ดีในไขมันและคงอยู่ในเนื้อเยื่อไขมันได้นานถึง 10 ชั่วโมง จากการศึกษาทางพิษวิทยาจลศาสตร์พบว่าประมาณ 20% ของสารเบนซีนที่ได้รับถูกขับออกมา

ทางลมหายใจ ดังนั้นระดับสารเบนซินในลมหายใจสามารถยืนยันการได้รับสัมผัสสารเบนซินในแต่ละบุคคล อย่างไรก็ตาม คว้นบุหรืและไอเสียจากรถยนต์ทำให้การตรวจวัดสารเบนซินในลมหายใจผิดพลาดได้ ด้วยเหตุนี้ ทำให้เกิดข้อจำกัดในการนำระดับสารเบนซินในลมหายใจเป็นตัวชี้วัดการได้รับสัมผัสสารเบนซินในความเข้มข้นต่ำมาก ๆ

2.1.4.2 ระดับสารเบนซินในเลือด

ระดับสารเบนซินในเลือดเป็นดัชนีชีวภาพทางชีวภาพที่ดีของการได้รับสัมผัสสารเบนซินในระดับต่ำ มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าระดับของสารเบนซินในเลือดของคนงานที่ไม่สูบบุหรี่แตกต่างจากระดับที่ตรวจวัดได้ในประชาชนทั่วไป แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับสารเบนซินในเลือดมีค่าครึ่งชีวิตต่ำประมาณ 1 ชั่วโมง ดังนั้นวิธีที่นำมาใช้ในการเก็บตัวอย่างและวิเคราะห์ต้องมีความถูกต้องและแม่นยำ จากเหตุนี้ ระดับของสารเบนซินในเลือดเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพที่ดีของการได้รับสารเบนซินในระดับต่ำจากการประกอบอาชีพ

2.1.4.3 ระดับสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซินในปัสสาวะ

จากกระบวนการเมตาบอลิซึมของสารเบนซิน พบว่าสารเมตาโบไลต์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะได้แก่ S-phenylmercapturic acid, *trans,trans*-Muconic acid, phenol, cathecol, hydroquinone, 1,2,4-trihydroxybenzene ซึ่งสารเหล่านี้ถูกนำมาใช้เป็นดัชนีชีวภาพทางชีวภาพของการได้รับสัมผัสสารเบนซิน รวมทั้งสารเบนซินที่ไม่ถูก oxidize โดย CYP2E1 โดยบอกถึงระดับสารเบนซินที่อยู่ภายในร่างกาย (internal dose) สาร phenol เป็นสารเมตาโบไลต์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะมากที่สุด แต่มีการศึกษาที่ให้ความเห็นว่าสาร phenol ไม่ควรนำมาใช้เป็นดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัสสารเบนซินที่มีระดับต่ำกว่า 5 ppm เนื่องจากผลที่ได้รับอาจมาจากแหล่งอื่น และพบว่าในคนที่ไม่ได้รับสัมผัสสารเบนซิน มีระดับสาร hydroquinone และ catechol สูง จึงไม่ถูกนำมาใช้ในการชี้วัดการได้รับสัมผัสสารเบนซิน จากเหตุนี้ พบว่าสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซิน ได้แก่ S-phenylmercapturic acid และกรดมิวโคนิก (*trans,trans*-Muconic acid) ถูกนำมาใช้ในการชี้วัดการได้รับสัมผัสสารเบนซิน และจากการศึกษา time-course study ของ Qu (2000) รายงานค่าครึ่งชีวิตของสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซินแต่ละชนิดดังนี้ S-phenylmercapturic acid (12.8 ชั่วโมง), *trans,trans*-Muconic acid (12.8 ชั่วโมง), phenol (16.3 ชั่วโมง), cathecol (15 ชั่วโมง) และ hydroquinone(12.7 ชั่วโมง)

กรดมิวโคนิก (*t,t*-muconic acid, *t,t*-MA)

กรดมิวโคนิกเป็นสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซินที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ ที่เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพที่สำคัญของการได้รับสัมผัสสารเบนซินในการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อม กรดมิวโคนิกเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพที่เหมาะสมของการได้รับสัมผัสสารเบนซินในระดับต่ำ และจากสิ่งแวดล้อม (น้อยกว่า 0.01 ppm) เมื่อเปรียบเทียบกับตัวชี้วัดทางชีวภาพอื่นๆ

กรดมิวโคนิคมีความจำเพาะสูง และวิธีการวิเคราะห์ไม่ซับซ้อน อย่างไรก็ตาม การติดตามทางชีวภาพเกี่ยวกับการได้รับสารเบนซินที่น้อยกว่า 0.01 พีพีเอ็ม ยังมีปัจจัยอื่นๆ เช่น การรับประทานอาหารเสริมและความหลากหลายทางพันธุกรรม ซึ่งควรนำมาพิจารณาด้วย

S-Phenylmercapturic acid (SPMA)

S-Phenylmercapturic acid เป็นสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซินในปัสสาวะ และเป็นดัชนีชีวภาพที่มีความจำเพาะและมีความไวในการประเมินการได้รับสารเบนซิน เนื่องจากเป็นสารที่เกิดจาก ring hydroxylation pathway ดังนั้นจึงเป็นดัชนีชีวภาพที่มีประโยชน์ในการประเมินการได้รับสารเบนซินในระดับต่ำ แต่สาร SPMA ถูกขับออกทางปัสสาวะในปริมาณน้อย ประมาณ 0.1-0.5% ของระดับสารเบนซินที่ได้รับทั้งหมด จากเหตุนี้จึงจำเป็นต้องอาศัยวิธีวิเคราะห์ที่ต้องใช้ความชำนาญสูง จากการศึกษาในระดับ SPMA จากการได้รับสารเบนซินจากประกอบอาชีพโดยเปรียบเทียบค่าที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย GC, HPLC-UV detector, GC-MS, LC-MS/MS และ Immunoassay พบว่าระดับ SPMA ที่ได้จาก Immunoassay จะให้ค่าที่สูงกว่าวิธีอื่น จึงบ่งชี้ว่าสาร SPMA น่าจะเป็นดัชนีชีวภาพของการได้รับสารเบนซินในระดับต่ำได้นอกจากนี้มีการศึกษาการได้รับสารเบนซินที่ความเข้มข้น 0.06 – 122 ppm ของคนงาน โดยตรวจวัดระดับสารเมตาโบไลต์ในปัสสาวะของสารเบนซิน (*t,t*-MA และ SPMA) พบว่าในปัสสาวะของคนงานที่ได้รับสารเบนซินที่ต่ำกว่า 0.25 ppm มีระดับสาร SPMA สูงกว่าสาร *t,t*-MA

2.2 สารบิวทาไดเอิน (1,3-Butadiene)

2.2.1 แหล่งที่มาและการได้รับสัมผัส (Occurrence and Exposure)

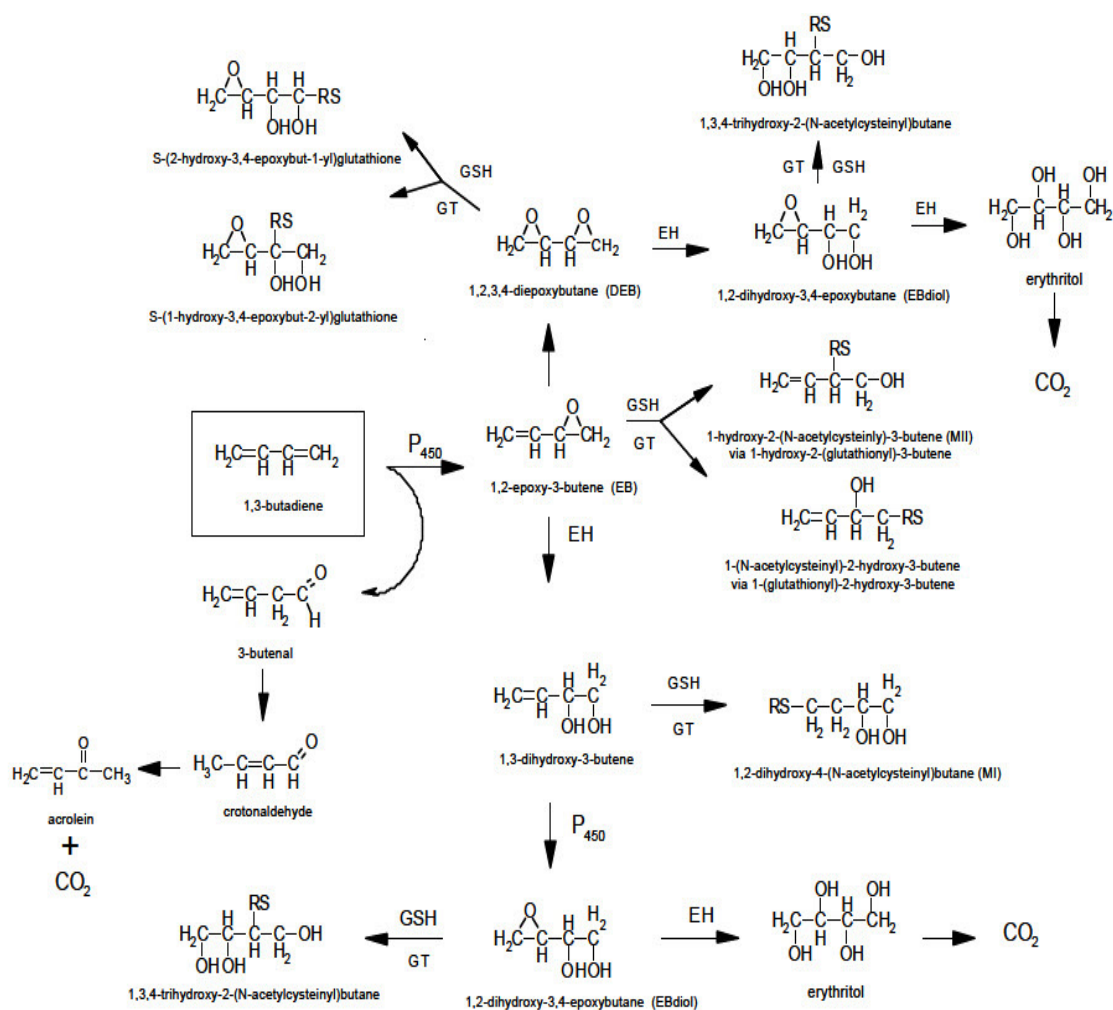
สารบิวทาไดเอินเป็นก๊าซที่ไม่มีสี ติดไฟง่าย มีกลิ่นคล้ายน้ำมันเบนซินแต่มีกลิ่นอ่อนกว่า ลักษณะโครงสร้างประกอบด้วยอะตอมของคาร์บอนและไฮโดรเจน มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 54.1 ที่ความดันบรรยากาศ 1 atm จุดเดือดเท่ากับ -4.4°C และจุดหลอมเหลวเท่ากับ -108.9°C ที่อุณหภูมิ 25°C มีค่าความดันไอเท่ากับ 2,100 mmHg ละลายได้ดีในสารละลายอินทรีย์ เช่น acetone, benzene, diethyl ether, cyclohexane เป็นต้น [19] สารบิวทาไดเอินเกิดจากกระบวนการผลิตสินค้าที่ได้จากน้ำมันดิบ และการเผาไหม้ที่ไม่สมบูรณ์ของเครื่องยนต์ชนิดต่างๆ รวมทั้งควันบุหรี่ การเผาไหม้กากของเสีย การรั่วไหลจากผลิตภัณฑ์โฟลิมเมอร์ต่างๆ รวมทั้งกากของเสียของผลิตภัณฑ์ที่บรรจุสารบิวทาไดเอิน รวมทั้งการรั่วไหลของสารบิวทาไดเอินจากแหล่งกักเก็บ [61] และใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตยางสังเคราะห์และโฟลิมเมอร์ต่างๆ จากประโยชน์ของสารบิวทาไดเอินในอุตสาหกรรมต่างๆ พบว่าปริมาณการผลิตสารบิวทาไดเอินเพิ่มขึ้นทุกปีคิดเป็น 3.5 % ต่อปี ในปี 2006 ทวีปเอเชียเป็นฐานการผลิตสารบิวทาไดเอินมากถึง 4.4 ล้านตัน [10] ในปี 2005 ประเทศไทยมีการนำเข้า ส่งออก และการผลิตสารบิวทาไดเอินเท่ากับ 14,708 ตัน, 26,872 ตัน และ 192,200 ตัน ตามลำดับ [20]

โดยทั่วไประดับสารบิวทาไดอินตรวจพบได้ในอากาศภายในเมืองมีค่าระหว่าง 1 ถึง 10 ppb ในอเมริกาเหนือ ค่าเฉลี่ยรายปีของสารบิวทาไดอินเท่ากับ 0.015 ถึง $1.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [62-63] และค่าเฉลี่ยรายปีของสารบิวทาไดอินในพื้นที่โดยรอบเขตอุตสาหกรรมของประเทศญี่ปุ่นเท่ากับ $0.31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [64] และที่ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าระดับสารบิวทาไดอินบริเวณการจราจรหนาแน่นมีค่าระหว่าง $1.6 - 7.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ โดยวัดระดับสารบิวทาไดอินสูงสุดเท่ากับ $20.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [65] นอกจากนี้พบว่าในควันบุหรี่มีสารบิวทาไดอินประมาณ $20-40 \mu\text{g}$ ต่อบุหรี่ 1 มวน และระดับสารบิวทาไดอินในอากาศภายในอาคารที่มีควันบุหรี่มีค่าระหว่าง $10-20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [10] ประชากรทั่วไปสามารถได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอินจากแหล่งต่างๆ เช่น ไอเสียจากรถยนต์ ควันบุหรี่ เป็นต้น ในการศึกษาของประเทศเม็กซิโกซึ่งทำการตรวจวัดระดับการได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอิน ของนักเรียนอนุบาลในบริเวณโรงเรียนและในบ้านที่อยู่ในเมือง Mexico City พบว่านักเรียนอนุบาลได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอินในโรงเรียนและในบ้านมีค่าใกล้เคียงกันคือ $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [66] แต่เด็กนักเรียนชั้นมัธยมปลายในเมืองนิวยอร์กได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอินจากการจราจรในช่วงฤดูร้อนเท่ากับ $0.14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ และ $0.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ในฤดูหนาว [67] เนื่องจากมีการนำสารบิวทาไดอินมาใช้ในอุตสาหกรรมยางสังเคราะห์และโพลีเมอร์ต่างๆ รวมทั้งสารปิโตรเคมี จึงมีการศึกษาในกลุ่มอาชีพที่ต้องสัมผัสสารบิวทาไดอินอยู่มากมาย [5,8,68-69] ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Albertini และคณะ (2001 และ 2007) พบว่าคนงานที่ทำงานในฝ่ายการผลิตสารจำพวกโพลีเมอร์ได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอิน ($1.794 \text{ mg}/\text{m}^3$) สูงกว่าคนงานที่ทำงานในฝ่ายผลิตสารจำพวกโมโนเมอร์ ($0.642 \text{ mg}/\text{m}^3$) และพบว่าคนงานเพศชายได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอินจากอากาศ ($0.808 \text{ mg}/\text{m}^3$) ซึ่งสูงกว่าในเพศหญิง ($0.397 \text{ mg}/\text{m}^3$) ถึง 3 เท่า [5,68] นอกจากนี้ พบว่ากลุ่มคนงานที่ทำงานในวัดที่มีการจุดธูปเป็นจำนวนมากได้รับสารบิวทาไดอินจากควันธูปเท่ากับ $11.29 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ซึ่งสูงกว่าคนงานในอาคารสำนักงานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [27]

2.2.2 กระบวนการเปลี่ยนแปลงสารทางชีวภาพ (Biotransformation)

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและในคนพบว่าเมื่อสูดดมสารบิวทาไดอิน สารบิวทาไดอินถูกดูดซึมเข้าเข้าสู่ปอดและแพร่เข้าสู่กระแสเลือดไปยังเนื้อเยื่อต่างๆมากกว่า 60 % ของระดับที่ได้รับเข้าไป แต่พบว่าอายุและเพศมีผลต่อการดูดซึมของสารเข้าสู่ร่างกาย [19,70-72] กระบวนการเมตาบอลิซึมของสารบิวทาไดอินในคน โดยเอนไซม์ CYP2E1 oxidize สารบิวทาไดอินเป็นสาร monoepoxide 1,2-epoxy-3-butane (EB) ซึ่งสาร EB ถูก oxidize โดยเอนไซม์ CYP2E1 ให้เป็น diepoxide 1,2,3,4-diepoxibutane (DEB) หรือถูก hydrolyze โดยเอนไซม์ epoxide hydrolase (EH) เป็นสาร butenediol (1,2-dihydroxy-3-butene) สาร EB, DEB และ butane-diol สามารถจับกับ glutathione (GSH) ให้กลายเป็น mercapuric acid ได้แก่ 1,2-dihydroxy-4-(N-acetylcysteinyl)butane (MI), 1-hydroxy-2-(N-acetylcysteinyl)-3-butene (MII) และ 1,3,4-trihydroxy-2-(N-acetylcysteinyl)butane ซึ่งขับออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้ยัง

พบสาร monoepoxide diol (EBdiol) ได้โดยเกิดจากกระบวนการ hydrolysis ของสาร DEB โดยเอนไซม์ epoxide hydrolase หรือจากกระบวนการ oxidation ของสาร butane-diol และพบว่าสารบิวทาไดอีน สามารถเปลี่ยนเป็น 3-butenal และสาร 3-butenal อาจเปลี่ยนรูปเป็นสาร crotonaldehyde ได้ ซึ่ง 2-5% ของสาร crotonaldehyde ถูก oxidize ให้เป็น EB ได้ใน human liver microsome ซึ่งกระบวนการเมตาบอลิซึมของสารบิวทาไดอีน แสดงในรูปที่ 2 [61,73] สารเมตาโบไลต์ บิวทาไดอีนถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะและสารบิวทาไดอีนถูกขับออกทางลมหายใจในรูปของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ [74]



รูปที่ 2 กระบวนการเมตาบอลิซึมของสารบิวทาไดอีน [61]

(P_{450} , Cytochrome P_{450} ; GSH, Glutathione; GT, Glutathione-S-transferase; EH, Epoxide Hydrolase)

2.2.3 ความเป็นพิษทางพันธุกรรมและการเกิดมะเร็ง (Genotoxic and carcinotoxic effects)

สารบิวทาไดอีนก่อให้เกิดความเป็นพิษอย่างเฉียบพลันต่ำ โดยมีค่า LC50 ในหนู rat และหนู mice มากกว่า 100,000 ppm และค่า LOEL (lowest-observed-effect level) ที่ก่อให้เกิดผลกระทบทางโลหิตวิทยาเท่ากับ 200 ppm [61] จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในคนพบว่าสารเมตาโบไลต์ของสารบิวทาไดอีนได้แก่ สาร epoxybutene, diepoxybutane และ epoxybutanediol สามารถทำปฏิกิริยากับ *N*-terminal valine ของฮีโมโกลบิน เกิดเป็น hemoglobin adduct ได้แก่ MHbVal, PyrVal และ THbVal [7-8,75-77] โดย Boysen และคณะ (2007) รายงานว่าระดับ hemoglobin adduct ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารบิวทาไดอีนที่ได้รับ ระยะเวลาที่ได้รับสัมผัส และระยะเวลาที่เม็ดเลือดแดงอยู่ในกระแสเลือด โดยพบว่าระดับของ MHbVal และ PyrVal ในหนู mice สูงกว่าหนู rat แต่ระดับ THbVal ใกล้เคียงกันในหนู rat และหนู mice และในคนระยะเวลาที่เม็ดเลือดแดงที่อยู่ในกระแสเลือดประมาณ 120 วัน ดังนั้นระดับ hemoglobin adduct จึงถูกนำมาใช้ในการวัดระดับ reactive intermediates ของสารบิวทาไดอีนในร่างกาย โดยรูปแบบของ adduct คล้ายกับสัตว์ทดลอง แต่ MHbVal เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง epoxybutene กับฮีโมโกลบิน และ THbVal adduct เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง epoxybutanediol หรือ diepoxybutane กับฮีโมโกลบิน [77] จากการศึกษาของ Albertini และคณะ (2001) พบว่าระดับ MHbVal และ THbVal ในคนงานที่ทำงานในโรงงานผลิตสารโพลีเมอร์ในสาธารณรัฐเชคมีความสัมพันธ์กับระดับการได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอีนจากอากาศ เช่นเดียวกับการศึกษาในคนงานโรงงานผลิต butadiene polymer พบว่าระดับ THbVal adduct ในกลุ่มคนงานสูงกว่ากลุ่มควบคุมและมีความสัมพันธ์กับระดับการได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอีนของอาสาสมัครอย่างมีนัยสำคัญ [8]

แม้ว่าระบบโลหิตเป็นเป้าหมายของการเกิดความเป็นพิษจากสารบิวทาไดอีน แต่ไม่พบผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษาในหนู B6C3F1 mice ที่สูดดมสารบิวทาไดอีน 1250 ppm นาน 24 สัปดาห์ [61] เช่นเดียวกับการศึกษาในคนงานที่ได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอีนในโรงงานปิโตรเคมี พบว่าไม่มีความผิดปกติของจำนวนเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวอย่างมีนัยสำคัญในคนงานที่ได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอีน [78] และเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าสารบิวทาไดอีนและสารเมตาโบไลต์ได้แก่ epoxybutene, diepoxybutane และ butadiene diepoxide ก่อให้เกิดผลกระทบต่อสารพันธุกรรม จากการศึกษาการกลายพันธุ์ของ *Hprt* gene ในสัตว์ทดลองพบว่า สาร diepoxybutane ก่อให้เกิด deletion ของ *hprt* gene [79] และ epoxybutene ก่อให้เกิด base-substitution mutation ได้แก่ GC→AT transition, GC→TA transversion และ AT→TA transversion ใน *lacI* transgene ขณะที่ epoxybutane ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของ *Hprt* gene แบบ GC→AT transition และ AT→TA transversion และ diepoxybutane ก่อให้เกิด AT→TA transversion ใน human TK6 lymphoblast cell [80] นอกจากนี้พบว่าสัตว์ทดลองที่เกิดมะเร็ง cardiac hemangiosarcoma จากการได้รับสารบิวทา

ได้อื่น มีการกลายพันธุ์ของ ras protooncogene และ p53 tumor suppressor gene โดยเกิด H-ras mutation (CGA mutation) ที่ codon 61 และ K-ras mutation (CGC mutation) ที่ codon 13 และพบ mutation ที่ exon 5 to 8 ของ p53 tumor suppressor gene และเกิดการกลายพันธุ์ของ K-ras gene รวมทั้งสูญเสีย heterozygosity ของ K-ras gene บน chromosome 6 ในมะเร็งปอด ขณะที่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ p53 และ p16 ในมะเร็งสมอง [81-82] นอกจากนี้ยังก่อให้เกิด DNA adduct ที่ตำแหน่ง N7 ของ guanine และ N1, N3 และ N6 ของ adenine โดยก่อให้เกิด trihydroxyl adduct (THB-G) และ hydroxylbutyl adduct (EB-G) ที่ N7-guanine [83-84] และพบว่า diepoxybutane ยังก่อให้เกิด DNA-DNA cross-link (bis-N7G-BD) adduct และ N6-N6 deoxyadenosine adduct ได้จากเกิดกระบวนการ DNA alkylation [85-87]

จากการศึกษาของ Xi (1997) และ Murg (1999) พบว่า DEB ก่อให้เกิด micronucleus formation สูงกว่า EB และ ทำให้เกิด hyperdiploidy ของ chromosome 12 และ X แต่ไม่พบที่ chromosome 7 และ 8 นอกจากนี้มีการแตกหักของ chromosome ที่ตำแหน่ง 1cen-q12 ใน human lymphocyte [88-89] อย่างไรก็ตามพบว่า polymorphism ของเอนไซม์ glutathione-S-transferase T1 แบบ null *GSTT1* มีผลทำให้เกิด sister chromatic exchange สูงขึ้นใน human lymphocyte ที่ได้รับสาร EB ในความเข้มข้น 250 μ M [90] นอกจากนี้ในกลุ่มคนงานที่ได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอีนที่มี polymorphism ของเอนไซม์ *EPHX1 H139R* แบบ *HR* หรือ *RR* allele มีระดับของ hyperdiploidy ของ chromosome 1, 7 และ 8 เพิ่มขึ้น [91] รวมทั้ง polymorphism ของเอนไซม์ glutathione-S-transferase M1 และ T1 มีผลต่อการเกิด chromosome aberrations เช่นกัน [92]

จากผลการศึกษาทางคลินิกวิทยาและระบาดวิทยาที่บ่งชี้ถึงการก่อให้เกิดมะเร็งในคนของสารบิวทาไดอีน ทางสถาบัน International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้จำแนกสารบิวทาไดอีนเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ (Group 1) [10] โดยการศึกษาในสัตว์ทดลองที่สูดดมสารบิวทาไดอีนในความเข้มข้น 0, 625, และ 1250 ppm นาน 60 สัปดาห์ ตรวจพบ malignant lymphomas, cardiac hemangiosarcoma, alveolar epithelial hyperplasia, alveolar/bronchiolar adenomas, alveolar/bronchiolar carcinomas, proliferative forestomach lesions รวมทั้ง epithelial hyperplasia, squamous cell papillomas, และ squamous cell carcinomas [93] และ Melnik (1990) รายงานว่า lymphocytic lymphoma เป็นสาเหตุการตายของหนูที่สูดดมสารบิวทาไดอีนที่ความเข้มข้น 625 ppm นอกจากนี้ยังพบเนื้องอกที่หัวใจ กระเพาะอาหาร ปอด รังไข่ ตับ Harderian gland และ mammary gland [94] และจากการศึกษา follow-up และ cohort ในคนงานที่ทำงานผลิตสารบิวทาไดอีน พบว่าเสียชีวิตจากมะเร็งชนิด lymphohematopoietic และ non-Hodgkin's lymphoma และในคนงานผลิตยางสังเคราะห์ พบว่าส่วนใหญ่เสียชีวิตจากมะเร็งเม็ดเลือดขาว [95-97] นอกจากนี้ Tsai และคณะ (2001) ได้ทำการศึกษาในคนงานโรงงานปิโตรเคมีที่สัมผัสสารบิวทาไดอีนเป็นประจำ

พบว่ามะเร็งชนิด lymphohematopoietic เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของคนงาน แม้ว่าผลทางโลหิตวิทยา(จำนวนเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด ฮีโมโกลบิน) ในคนงานที่อยู่ในการศึกษาไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มเปรียบเทียบ [98]

2.2.4 ดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัสของสารบิวทาไดอิน

หลังจากได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอิน พบว่าสารบิวทาไดอินแพร่กระจายทั่วร่างกายได้เร็วและสะสมอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ และสาร Intermediate metabolite ของสารบิวทาไดอิน (epoxybutene: EB, diepoxybutane: DEB, epoxybutanediol: EBD) สามารถรวมตัวกับฮีโมโกลบินเป็น Hemoglobin adduct (Hb-adduct) จึงสามารถวัดระดับ Hb-adduct ในกระแสเลือด และวัดระดับสารเมตาโบไลต์ของบิวทาไดอินที่ขับออกทางปัสสาวะได้แก่ 1,2-dihydroxybutyl mercapturic acid (DHBMA, MI) และ 1,2-monohydroxybutyl mercapturic acid (MHBMA,MII)

2.2.4.1 ระดับ Hemoglobin adduct ในกระแสเลือด

สารก่อการกลายพันธุ์ และสารก่อมะเร็งสามารถรวมตัวกับโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีน DNA เป็นต้น ลักษณะของสารที่เป็น electrophile สามารถทำปฏิกิริยากับส่วนที่เป็น nucleophile ของโปรตีน ได้แก่หมู่ sulfhydryl ของกรดอะมิโน cysteine, ในโคโรเจนอะตอมของกรดอะมิโน histidine และในโคโรเจนอะตอมในส่วนปลายของกรดอะมิโน valine ในร่างกายมนุษย์ ฮีโมโกลบิน (Hb) ในกระแสเลือดมีปริมาณมาก มีความคงตัวและมีช่วงชีวิตนานเท่ากับ 120 วัน และ Hb-adducts ไม่ถูกซ่อมแซมความเสียหายจากเอนไซม์ต่างๆ ที่เกิด เช่นที่เกิดใน DNA ทำให้สะสมอยู่ในร่างกายเป็นเวลานาน จึงเป็นดัชนีชีวภาพที่เหมาะสมในการประเมินการได้รับสารในร่างกายและถูกนำไปใช้ [122] Hb-adducts ที่เกิดขึ้นจากสารบิวทาไดอินได้แก่ MHbVal adduct เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง epoxybutene กับฮีโมโกลบิน และ THbVal adduct เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง epoxybutanediol หรือ diepoxybutane กับฮีโมโกลบิน ในการศึกษาทาง molecular epidemiology ในคนงานที่ทำงานในโรงงานผลิต butadiene latex พบว่าระดับ THbVal มีความสัมพันธ์ต่อการได้รับสารบิวทาไดอินที่ความเข้มข้น 1-3 ppm ในกลุ่มคนงาน และ พบว่าระดับ THbVal และ MHbVal มีความสัมพันธ์ต่อการได้รับสารบิวทาไดอินที่ความเข้มข้น 1 ppm ซึ่งอัตราส่วนระหว่าง THbVal และ MHbVal สูงถึง 400 ในคนงานที่ได้รับสารบิวทาไดอิน [7,8]

2.4.2.2 ระดับสารเมตาโบไลต์ของสารบิวทาไดอินในปัสสาวะ

จากกระบวนการเมตาบอลิซึมของสารบิวทาไดอิน พบว่าสารเมตาโบไลต์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะได้แก่ 1,2-dihydroxybutyl mercapturic acid (DHBMA, MI) และ 1,2-monohydroxybutyl mercapturic acid (MHBMA,MII) ซึ่งสารเหล่านี้ถูกนำมาใช้เป็นดัชนีชีวภาพ

ทางชีวภาพของการได้รับสัมผัสสารชีวพิษได้อื่น [7, 208] จากผลการศึกษาของ Boogaard (2001) พบว่า MHBMA มีความจำเพาะมากกว่า DHBMA ในการประเมินการได้รับสารชีวพิษได้อื่นในขณะนั้นและสามารถตรวจพบได้ในปัสสาวะของคณงานที่ผลิตสารชีวพิษได้อื่นในระดับต่ำ นอกจากนี้พบว่าระดับ DHBMA ในปัสสาวะตามธรรมชาติสูงและยังไม่ทราบที่มาที่ชัดเจน [9]

2.3 สารไวนิลคลอไรด์ (Vinyl chloride)

2.3.1 แหล่งที่มาและการได้รับสัมผัส (Occurrence and Exposure)

สารไวนิลคลอไรด์เป็นก๊าซที่ไม่มีสี ติดไฟง่าย มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 62.5 อากาศที่ความดันบรรยากาศ 1 atm จุดเดือดเท่ากับ -13°C และจุดหลอมเหลวเท่ากับ -154°C ที่อุณหภูมิ 20°C มีค่าความดันไอเท่ากับ 2,530 mmHg ละลายได้ดีในเอทานอล และสารละลายอินทรีย์ เช่น acetone, benzene, diethyl ether, cyclohexane เป็นต้น [19] ในอากาศสารไวนิลคลอไรด์ทำปฏิกิริยากับ hydroxyl radical และ ozone เกิดเป็นสาร formaldehyde, carbon monoxide, hydrochloric acid และ formic acid จากเหตุนี้ค่าครึ่งชีวิตของสารไวนิลคลอไรด์ในอากาศประมาณ 20 ชั่วโมง สารไวนิลคลอไรด์เกิดจากกระบวนการ stream cracking ของสาร 1,2-dichloroethane และถูกนำมาใช้ในการผลิตสารต่างๆมากมาย เช่น PVC พลาสติก เรซิน ชิ้นส่วนอิเล็กทรอนิกส์ ก่อสร้างพลาสติก ขวดน้ำ ท่อต่างๆ เป็นต้น ในปี 2005 พบว่ามีการผลิตสารไวนิลคลอไรด์ทั่วโลกเท่ากับ 32.6 ล้านตัน และพบว่ามีการผลิตสารไวนิลคลอไรด์มากที่สุดในประเทศสหรัฐอเมริกาโดยมีปริมาณเท่ากับ 8.9 ล้านตัน [10] ในประเทศไทยพบว่ามีการผลิตสารไวนิลคลอไรด์เป็นจำนวนมากและมีปริมาณเพิ่มขึ้นทุกปี ในปี 2005 ปริมาณการผลิตเท่ากับ 697,000 ตัน[20]

ในอากาศโดยทั่วไป ตรวจพบระดับสารไวนิลคลอไรด์ค่อนข้างต่ำคือน้อยกว่า $3\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ ในปี 1974 ตรวจพบระดับสารไวนิลคลอไรด์สูงถึง $56\text{ mg}/\text{m}^3$ ในอากาศบริเวณที่ตั้งอยู่ห่างจากโรงงานผลิต VC/PVC ประมาณ 5 กิโลเมตรในประเทศสหรัฐอเมริกา และในปี 1983 ตรวจพบระดับสารไวนิลคลอไรด์ในอากาศบริเวณรอบเขตอุตสาหกรรมในประเทศจีนเท่ากับ $17\text{ mg}/\text{m}^3$ อย่างไรก็ตามสามารถตรวจพบสารไวนิลคลอไรด์ภายในอาคาร บ้านเรือนต่างๆ โดยเกิดจากการระเหยของผลิตภัณฑ์จำพวก PVC เช่น ราวแขวน ถังพลาสติก ฟิล์มใสห่ออาหาร ขวดพลาสติก ของเล่น อุปกรณ์ตกแต่งภายในรถยนต์ เป็นต้น แต่ระดับสารไวนิลคลอไรด์ที่ระเหยออกจากวัสดุเหล่านี้มีค่าน้อยกว่า 0.05 ppm นอกจากนี้พบว่าในควันบุหรี่มีสารไวนิลคลอไรด์อยู่ในระดับ 1.3-1.6 ng ต่อบุหรี่ 1 มวน และ 14-27 ng ต่อซิการ์ 1 มวน [19] สำหรับการปนเปื้อนในแหล่งน้ำพบว่าที่ประเทศเยอรมันในน้ำบ่อใกล้บริเวณทิ้งสารเคมีและหลุมฝังกลบมีสารไวนิลคลอไรด์ 200-1,694 $\mu\text{g}/\text{L}$ และในประเทศญี่ปุ่นพบระดับสารไวนิลคลอไรด์ในแม่น้ำที่ต้นเขินของเมืองโอซาก้ามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.35 $\mu\text{g}/\text{L}$ [99-100] จากการศึกษาเร็วๆนี้ในประเทศไต้หวัน พบว่าบ่อน้ำที่ตั้งอยู่ใกล้โรงงานผลิตสาร trichloroethylene มีระดับสารไวนิลคลอไรด์ระหว่าง 4.25-651 $\mu\text{g}/\text{L}$ [101]

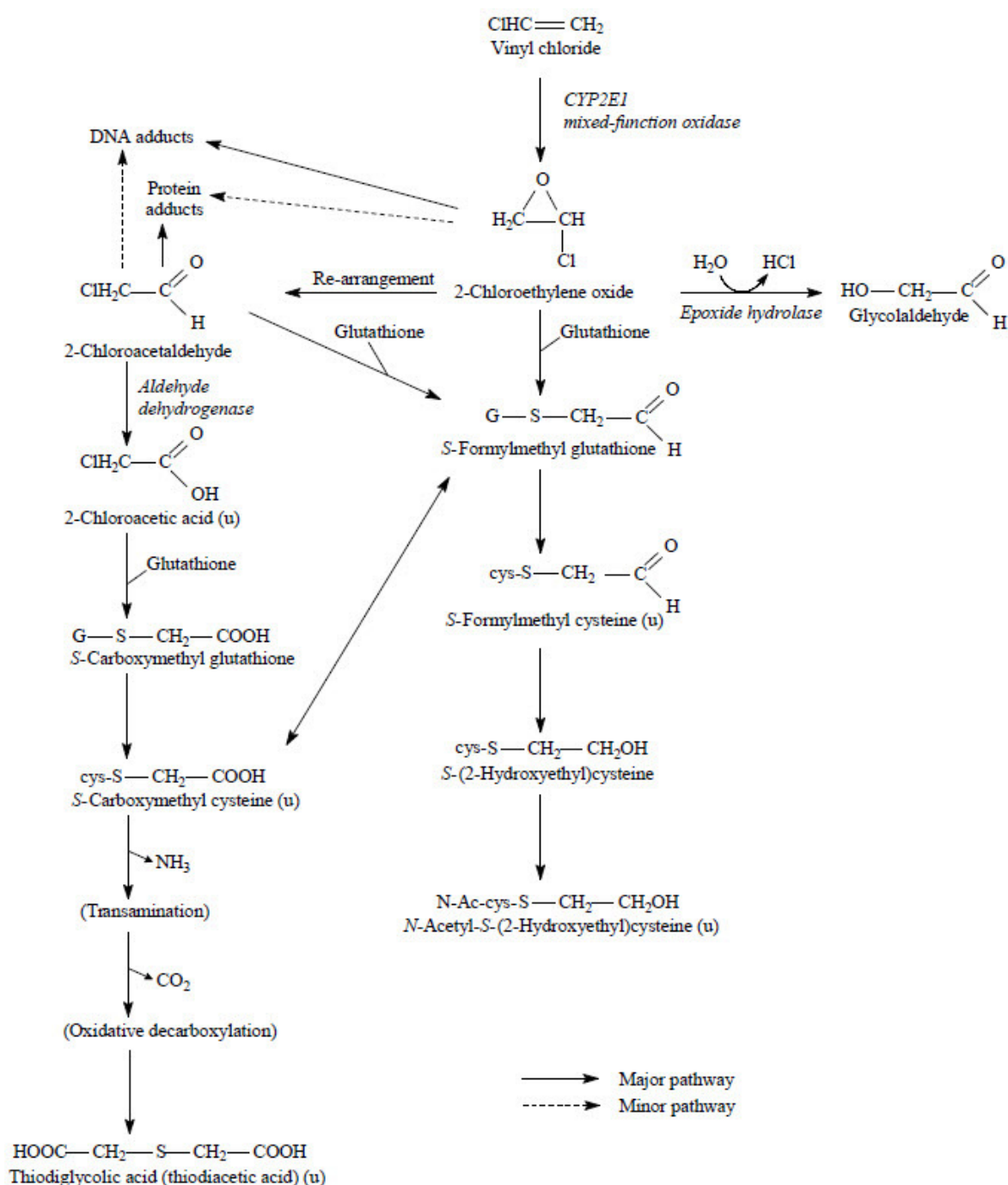
สารไวนิลคลอไรด์เข้าสู่ร่างกายจากการหายใจเป็นส่วนใหญ่ และซึมผ่านผิวหนังเป็น ส่วนน้อย จากการศึกษาเมื่อเร็วนี้ในประเทศไต้หวัน พบว่าคนงานเพศชายในโรงงานผลิต polyvinyl chloride ได้รับสารไวนิลคลอไรด์จากอากาศระหว่างการทำงานโดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.4 ± 1.3 ppm [102] ในประเทศจีน Zhu และคณะ (2005) รายงานว่าคนงานในโรงงานผลิตสาร ไวนิลคลอไรด์ได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์โดยมีค่าระหว่าง 0.18 – 108.3 ppm ($0.5 - 302.16$ mg/m³) [103] ในกลุ่มประชากรทั่วไปสามารถได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์ได้หลายทางเช่น การสูดดมอากาศที่มีสารไวนิลคลอไรด์ปนเปื้อนบริเวณรอบโรงงานผลิต PVC หรือหลุมฝังกลบ จากการดื่มดื่มน้ำที่มีการปนเปื้อน จากการกินอาหาร เครื่องดื่ม หรือยาที่บรรจุในถุงพลาสติก เป็นต้น ในปี 1996 รถไฟที่ขนส่งสารไวนิลคลอไรด์เกิดอุบัติเหตุตกรางทำให้เกิดไฟไหม้ และพบว่า ประชาชนที่อยู่ใกล้กับบริเวณที่เกิดอุบัติเหตุสูดดมสารไวนิลคลอไรด์ในระดับ 0.06-8 ppm [10] นอกจากนี้ประชาชนที่อาศัยอยู่ใกล้หรืออยู่ใต้ทิศทางลมที่พัดผ่านโรงงาน หลุมฝังกลบกากของ เสียอันตราย สามารถได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์จากอากาศได้ โดยพบว่ามีค่าอยู่ระหว่าง 5-8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ หรือตรวจพบว่าบ้านที่อยู่ใกล้กับที่ทิ้งกากของเสียมีระดับไวนิลคลอไรด์ในอากาศสูงถึง 1040 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ทางตอนใต้ของรัฐแคลิฟอร์เนีย [11]

2.3.2 กระบวนการเปลี่ยนแปลงสารทางชีวภาพ (Biotransformation)

สารไวนิลคลอไรด์เป็นสารที่ระเหยง่ายจึงเข้าสู่ร่างกายโดยการหายใจ การศึกษาในคน และสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าไวนิลคลอไรด์ดูดซึมได้ง่ายผ่านทางปอด และแพร่เข้าสู่กระแส เลือดและไปยังอวัยวะต่างๆ ได้แก่ สมอง ตับ ม้าม ไต เนื้อเยื่อไขมัน และกล้ามเนื้อ [10, 11, 104] อย่างไรก็ตาม การสะสมของสารไวนิลคลอไรด์ขึ้นอยู่กับอัตราเร็วของกระบวนการเมตา บอลิซึมและการขับออก [105] นอกจากนี้พบว่าสารไวนิลคลอไรด์สามารถผ่านรกได้ โดยตรวจ พบระดับสารไวนิลคลอไรด์ในเลือดของตัวอ่อนและน้ำคร่ำของหนูที่ตั้งท้อง [10,11] กระบวนการ เมทาบอลิซึมของสารไวนิลคลอไรด์เกิดขึ้นที่ตับเป็นส่วนใหญ่และเกิดขึ้นเร็วมาก หลังจากนั้นจะ คงที่ เริ่มต้นจากสารไวนิลคลอไรด์ถูก oxidize ด้วยเอนไซม์ cytochrome P-450 2E1 เป็น reactive intermediate chloroethylene oxide ซึ่งสามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างโมเลกุลให้เป็น chloroacetaldehyde ซึ่งสารทั้ง 2 ชนิดสามารถทำปฏิกิริยากับโปรตีน DNA และ RNA ก่อให้เกิด etheno adducts โดยสาร chloroethylene oxide ก่อให้เกิด etheno adduct ได้มาก ที่สุด สาร chloroethylene oxide (CEO) และ chloroacetaldehyde (CAA) ทำปฏิกิริยากับ glutathione ได้เป็น *N*-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)cysteine และ thiodiglycolic acid นอกจากนี้ สาร chloroethylene oxide และ chloroacetaldehyde ถูก detoxify ด้วยเอนไซม์ microsomal epoxide hydrolase ได้เป็น glucolaldehyde ซึ่งสารนี้ถูกเปลี่ยนเป็น chloroacetic acid โดย เอนไซม์ aldehyde dehydrogenase [10,11,106] ดังแสดงในรูปที่ 3

จากการศึกษาของ Hafner et al (1975) พบว่าเมื่อให้หนูสูดดม ¹⁴C-vinyl chloride เป็น เวลา 15 ชั่วโมงพบว่า 58% ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของสารเมตาโบไลต์, 2.7% ถูกขับ

ออกทางอุจจาระ และ 9.8% ถูกขับออกในรูปของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (CO₂) เช่นเดียวกับ
 คนพบว่าสารไวนิลคลอไรด์และสารเมตาโบไลต์ที่ถูกขับออกทางลมหายใจและทางปัสสาวะ
 ตามลำดับ โดยพบว่าสารเมตาโบไลต์ที่พบมากในคนงานที่ได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์ได้แก่
 thioduglycolic acid [107]



รูปที่ 3 กระบวนการเมตาบอลิซึมของสารไวนิลคลอไรด์ [10]

(CYP2E1, Cytochrome P450 2E1; u, excreted in urine)

2.3.3 ความเป็นพิษทางพันธุกรรมและการเกิดมะเร็ง (Genotoxic and carcinotoxic effects)

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่สูดดมสารไวนิลคลอไรด์ในความเข้มข้นที่สูง พบว่าก่อให้เกิด hypertrophy ของเยื่อบุหลอดลม, hyperplasia ของ alveolar epithelium, มีการหลั่ง mucin มากขึ้น, มีการเพิ่มขึ้นของ endoplasmic reticulum และ free ribosome ใน Clara cell, pulmonary congestion, edema และ pulmonary hemorrhages ได้ และก่อให้เกิดอาการที่เรียกว่า vinyl chloride disease ได้แก่อาการปวดศีรษะ มองเห็นไม่ชัด ไม่อยากอาหาร คลื่นไส้ นอนไม่หลับ ปวดบริเวณตับและม้าม ปวดตามกล้ามเนื้อ น้ำหนักลดลง นอกจากนี้มีอาการคล้าย scleroderma และ acro-osteolysis ที่นิ้วมือและนิ้วเท้า มีการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิตส่วนปลาย คล้ายกับ Raynaud's disease ซึ่งพบได้ในคนงานที่ได้รับสารไวนิลคลอไรด์ที่สูงมากถึง 1,000 ppm [11,19,99] นอกจากนี้สารไวนิลคลอไรด์ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบภูมิคุ้มกัน โดย Fucie (1998) รายงานว่ามีการเพิ่มขึ้นของจำนวน lymphocyte ของคนงานที่ได้รับสัมผัสสารไวนิล 1-300 ppm และมีอายุงานเฉลี่ย 8 ปี และยังพบว่าสารไวนิลคลอไรด์กระตุ้นการทำงานของ immune complement (C_3 และ C_4) ส่งผลให้ B-cell เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ chloroethylene oxide สามารถจับกับ immunoglobulin G (IgG) ทำให้โครงสร้างของ IgG เปลี่ยนแปลง และเพิ่มระดับ IgG มากขึ้น [108]

สารเมตาโบไลต์ของสารไวนิลคลอไรด์ได้แก่ chloroethylene oxide (CEO) และ chloroacetaldehyde (CAA) สามารถก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม ซึ่ง CEO และ CAA สามารถทำปฏิกิริยากับ adenine, cytosine และ guanine base บน DNA ทำให้เกิด etheno DNA โดย CEO ก่อให้เกิด N-7-(2-oxoethyl)guanine adduct (7-OEG), 1, N^6 -ethenoadenine adduct (ϵ A), 3, N^4 -ethenocytosine adduct (ϵ C), N^2 ,3-ethenoguanine adduct (N^2 ,3- ϵ G) and 1, N^2 -ethenoguanine adduct (1, N^2 - ϵ G) [109-111] นอกจากนี้ พบว่าสามารถก่อให้เกิด 5,6,7,9-tetrahydro-7-hydroxy-9-oxoimidazo[1,2-a]purine adduct (HO-ethanoG) ได้เช่นกัน [10] และจากการศึกษา mutagenic และ promutagenic effects พบว่า 7-OEG ไม่ก่อให้เกิด mutagenic หรือ promutagenic แต่ etheno adduct ชนิดอื่นๆก่อให้เกิด point mutation แบบ base-pair substitution ได้ดังนี้ ϵ A ทำให้เกิด AT $\rightarrow$ GC transition, AT $\rightarrow$ TA และ AT $\rightarrow$ CG transversion, ϵ C ทำให้เกิด GC $\rightarrow$ AT transversion และ CG $\rightarrow$ TA transition และ 1, N^2 -ethenoguanine (1, N^2 - ϵ G) ทำให้เกิด GC $\rightarrow$ TA และ GC $\rightarrow$ CG transversion [110] จากการศึกษาในหนู Sprague-dawley rat ที่เพิ่งหย่านมโดยให้สูดดมสารไวนิลคลอไรด์ 600 ppm นาน 5 วัน พบว่าระดับ 7-OEG adduct เกิดขึ้นในเซลล์ตับมากที่สุด แต่ 7-OEG adduct มีค่าครึ่งชีวิตสั้นประมาณ 62 ชั่วโมง และ N^2 ,3- ϵ G มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 30 วัน โดย ϵ A และ ϵ C มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่า [106] จากเหตุนี้ทำให้เกิดการสะสมของ ϵ A และ ϵ C มากที่สุดในตับ แต่ในไตและปอดพบว่าการสะสมของ ϵ C เท่านั้น และในเซลล์

lymphocyte ในเลือดไม่พบว่ามีระดับของ EA และ EC แตกต่างจาก background level ที่ตรวจพบในหนูที่ไม่ได้สูดดมสารไวนิลคลอไรด์ [112]

นอกจากนี้พบว่าสารไวนิลคลอไรด์ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของ *ras* protooncogene และ *p53* tumor suppressor gene ได้ จากการศึกษานี้ของ Weihrauch (2001) พบว่าเกิดการกลายพันธุ์ของ *Ki-ras-2-gene* ที่ codon 12 (G to A transition และ G to T transversion) และที่ codon 13 (G to T transversion) ในมะเร็งตับของคณงานที่สัมผัสสารไวนิลคลอไรด์ [113] และตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *p53* gene ใน liver angiosarcoma (11 จาก 25) และ hepatocellular carcinoma (1 จาก 8) ในหนูที่สัมผัสสารไวนิลคลอไรด์ โดยการกลายพันธุ์เกิดขึ้นที่ codon 253 (A to T transversion) ซึ่งคล้ายกับลักษณะที่ตรวจพบใน human liver angiosarcoma คือ พบที่ codon 255 (A to T transversion) [114] และตรวจพบการกลายพันธุ์ของ *p53* gene 6 ตำแหน่ง ใน human liver angiosarcoma โดยเกิดแบบ point mutation 4 ตำแหน่ง และ deletion 2 ตำแหน่ง มีเพียง 1 ตำแหน่งที่เกิด A to T transversion ที่ codon 131 [115]

สำหรับผลต่อการเกิดมะเร็ง พบว่าสัตว์ทดลองที่ทานหรือสูดดมสารไวนิลคลอไรด์เป็นระยะเวลานาน เกิดมะเร็งในอวัยวะต่างๆ ได้แก่ liver angiosarcoma, hepatocellular carcinoma, mammary gland carcinoma, brain tumor (เกิดจาก neuroesthesio-epithelioma ในเยื่อบุโพรงจมูกและแพร่เข้าสู่สมอง), nephroblastoma, เนื้องอกในปอด, กระเพาะอาหาร และ Zymbal gland [106] สำหรับการศึกษาการเกิดมะเร็งจากสารไวนิลคลอไรด์ในคน เป็นการศึกษาทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับการเกิด liver angiosarcoma ที่เกิดจากการทำงานที่เกี่ยวข้องกับการสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์ [116-119] Ward และคณะ (2001) ทำการติดตามอัตราการตายและอัตราการเกิดมะเร็งของคณงานอุตสาหกรรมผลิตไวนิลคลอไรด์ในยุโรปจำนวน 12,700 คน พบว่าคณงาน 53 คนเสียชีวิตด้วยมะเร็งตับ และ 18 คนป่วยเป็นมะเร็งตับ จำแนกเป็น liver angiosarcoma 37 คน, hepatocellular carcinoma 10 คน และมะเร็งตับชนิดอื่นๆ 24 คน [117] และการศึกษาาระบาดวิทยาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าอัตราการตายจากมะเร็งตับและมะเร็งสมองของคณงานที่สัมผัสสารไวนิลคลอไรด์โรงงานผลิตโพลีเมอร์เพิ่มมากขึ้น [118]

2.3.4 ดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัสของสารไวนิลคลอไรด์

สำหรับดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัสของสารไวนิลคลอไรด์ พบว่าเมื่อสารไวนิลคลอไรด์ผ่านเข้ามาในร่างกายและถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารเมตาโบไลต์และถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งสาร Chloroacetic acid, S-Carboxymethyl cysteine, N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)cysteine และ thiodiglycolic acid เป็นสารเมตาโบไลต์ของสารไวนิลคลอไรด์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้นสารเมตาโบไลต์เหล่านี้จึงถูกนำมาใช้ในการประเมินการได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์จากการประกอบอาชีพและจากสิ่งแวดล้อมได้

ระดับสารเมตาโบไลต์ของสารไวนิลคลอไรด์ในปัสสาวะ

จากกระบวนการเมตาบอลิซึมของสารไวนิลคลอไรด์ พบว่าสารเมตาโบไลต์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะได้แก่ Chloroacetic acid, S-Carboxymethyl cysteine, N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)cysteine และ thiodiglycolic acid ซึ่งสารเหล่านี้สามารถนำมาใช้เป็นดัชนีชีวภาพทางชีวภาพของการได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์ได้

สาร S-Carboxymethyl cysteine (SCMC)

สาร S-Carboxymethyl cysteine (SCMC) เป็นสารเมตาโบไลต์ของสารไวนิลคลอไรด์ชนิดหนึ่งที่ขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งมีปริมาณน้อยกว่า thiodiglycolic acid และ N-Acetyl-S-(2-Hydroxyethyl)cysteine เนื่องจากสาร SCMC สามารถปรับโครงสร้างโมเลกุลให้กลายเป็น S-Formylmethyl glutathione จากเหตุนี้ สาร SCMC สามารถนำมาใช้เป็นดัชนีชีวภาพระดับสารไวนิลคลอไรด์ในร่างกายได้เช่นเดียวกับ thiodiglycolic acid และ N-Acetyl-S-(2-Hydroxyethyl)cysteine

สาร Thiodiglycolic acid (TdGA)

สาร thiodiglycolic acid เป็นสารเมตาโบไลต์หลักของสารไวนิลคลอไรด์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ จึงถูกนำมาใช้ในการศึกษาทาง molecular epidemiology โดยกลุ่มคนงานที่ทำงานในโรงงานผลิต PVC ที่ได้รับสารไวนิลคลอไรด์น้อยกว่า 1 ppm, 1 ppm และ 5 ppm พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ thiodiglycolic acid ในปัสสาวะในกลุ่มคนงานที่ได้รับสารไวนิลคลอไรด์มากกว่า 5 ppm และระดับของ thiodiglycolic acid ในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการเกิด DNA single strand break ด้วย โดยพบว่าระดับ DNA damage จะเกิดมากเมื่อระดับ thiodiglycolic acid ในปัสสาวะของคนงานที่ได้รับสารไวนิลคลอไรด์มากกว่า 5 ppm มีค่าเท่ากับ 4 mg/g creatine [12]

2.4 ดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น (Biomarkers of biological early effects)

ดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น (biomarkers of biological early effects) เป็นการตรวจวัดผลกระทบที่เกิดขึ้นในระยะเริ่มต้นและไม่ได้เกิดขึ้นอย่างถาวร การตรวจวัดนี้เป็นการประเมินระดับการทำงานที่เปลี่ยนแปลงไปจากการได้รับสารในระยะเริ่มแรก ได้แก่ การตรวจวัดจำนวนเซลล์เม็ดเลือด เพื่อดูผลความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา หรือการตรวจวัดในระดับโมเลกุล เช่น การเกิดความเสียหายต่อสารพันธุกรรม (DNA damage) จากภาวะ oxidative stress, การแตกหักทำลายของสารพันธุกรรม (DNA Strand break), การกลายพันธุ์ และการเปลี่ยนแปลงลักษณะของโครโมโซม (chromosome aberrations) เป็นต้น

สารเมตาโบไลต์ของสารเบนซีน (phenol, hydroquinone) และบิวทาไดอิน (EB, DEB, EBdiol) สามารถก่อให้เกิด reactive oxygen species (ROS) ได้ ซึ่ง ROS เหล่านี้ก่อให้เกิดกระบวนการ oxidation ที่ guanine base ของ DNA โดยการเติมหมู่ hydroxyl เข้าที่ตำแหน่งที่ 8 ของ guanine กลายเป็น 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-oxodGuo หรือ 8-OHdG) ซึ่งเป็นหนึ่งในรูปแบบที่สำคัญของการเกิด oxidative lesion บน DNA คือก่อให้เกิดการเปลี่ยนรูปของ guanine เป็น thymine (G to T transversion) และการเพิ่มขึ้นของระดับ 8-OHdG อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งได้ ด้วยเหตุนี้ระดับ 8-OHdG ในเซลล์เม็ดเลือดขาวจึงเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการตรวจวัดการได้รับสารก่อการกลายพันธุ์ หรือสารก่อมะเร็งได้ นอกจากนี้สามารถตรวจวัดระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะได้ เนื่องจาก oxidative DNA repair ที่เกิดจากการซ่อมแซมของเอนไซม์หลายชนิดในร่างกายของมนุษย์ถูกขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้นระดับของ 8-OHdG ในปัสสาวะจึงเป็นผลผลิตของการซ่อมแซมที่สะท้อนให้เห็นถึงความสมดุลกันระหว่างความเสียหายที่เกิดขึ้นกับอัตราการซ่อมแซม ดังนั้นระดับ 8-OHdG ในเซลล์เม็ดเลือดขาวและในปัสสาวะสามารถทำนายความเสี่ยงในการพัฒนาการเกิดมะเร็งได้จากการได้รับสารก่อการกลายพันธุ์ หรือสารก่อมะเร็งได้ [120-123]

สาร chloroethylene oxide (CEO) และ chloroacetaldehyde (CAA) ซึ่งเป็นสารเมตาโบไลต์ของสาร ไวนิลคลอไรด์ CEO และ CAA สามารถทำปฏิกิริยากับ adenine, cytosine และ guanine base บน DNA ทำให้เกิด etheno DNA adduct ได้ [109-111] อย่างไรก็ตามสามารถตรวจพบระดับของ etheno adduct ได้ในคนที่สุขภาพร่างกายแข็งแรง โดยเชื่อว่ากระบวนการ lipid peroxidation ก่อให้เกิด endogenous etheno adduct ได้แก่ 1,N⁶-ethenoadenine adduct (EA), 3,N⁴-ethenocytosine adduct (EC), N²,3-ethenoguanine adduct (N²,3-EG) and 1,N²-ethenoguanine adduct (1,N²-EG) ซึ่งระดับของ endogenous etheno adduct ก่อให้เกิดการแปลผลที่ผิดพลาดได้ในกรณีที่ได้รับสารไวนิลคลอไรด์ในระดับต่ำได้ [111]

การแตกหักทำลายของสารพันธุกรรม (DNA Strand break) เกิดจากการสะสมของความผิดปกติบนสาย DNA (mutation) และไม่ได้รับการซ่อมแซม ส่งผลให้ DNA เกิดความผิดปกติและไม่ความเสถียร ทำให้แตกหักได้ง่าย โดยทั่วไปพบว่า chromosome aberration และ micronuclei ถูกนำมาใช้เป็นดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในระยะเริ่มต้นจากการได้รับสารก่อการกลายพันธุ์และสารก่อมะเร็ง อย่างไรก็ตาม DNA strand breaks ถูกนำมาใช้เป็นดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในระยะเริ่มต้นจากการได้รับสารก่อการกลายพันธุ์และสารก่อมะเร็งเพิ่มมากขึ้น [111] และ Møller (2006) แนะนำให้ตรวจวัดระดับการเกิด DNA strand break โดยใช้วิธีการ single-cell gel electrophoresis assay (Comet assay) ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายและมีความไวต่อการตรวจวัดระดับการเกิดการแตกทำลายสารพันธุกรรม (DNA Strand break) และการซ่อมแซม [123] แม้ว่ามีข้อโต้แย้งในการแปลผลว่าระดับ DNA strand break ที่ได้อาจไม่สะท้อนการเกิดความเสียหายในเนื้อเยื่อเป้าหมายได้ และยังมีปัจจัยอื่นๆ

มากมายที่มีผลต่อการเกิด background level ของ DNA strand break ได้ เช่นวิธีการดำเนินชีวิต อาหาร ยา ไรรัศโรค ภูมิอากาศ เป็นต้น

ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีเอนไซม์มากมายที่ทำหน้าที่ในการซ่อมแซม DNA ที่เกิดความเสียหายจากการได้รับสารเคมีต่างๆ รังสี และความร้อน ให้กลับมาสู่สภาพปกติ เช่น base excision repair, nucleotide excision repair เป็นต้น หากระบบซ่อมแซมดังกล่าวสูญเสียไป อาจก่อให้เกิด mutation และก่อให้เกิดมะเร็งได้ [124] ดังนั้นความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม (DNA repair capacity) ของเอนไซม์ต่างๆจึงมีความสำคัญต่อการป้องกันความเสียหายที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม DNA repair capacity มีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล และความสำเร็จในการซ่อมแซมขึ้นอยู่กับชนิดของความเสียหาย, ความรุนแรง และสถานะสุขภาพ ปัจจุบันวิธี challenge assay เป็นวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์ DNA repair capacity ในคนที่ได้รับสารในระดับต่ำ โดยพบว่าคนที่ได้รับ ionizing radiation และสารเคมีต่างๆ ก่อให้เกิด pair acentric fragment (chromosome deletion) ได้ Au (1995) นำตัวอย่างเลือดของคนงานที่ได้รับสารบิวทาไดอินในระดับต่ำมาทำการฉายรังสีแกรมม่า พบว่าคนงานที่ได้รับสารบิวทาไดอินมีอัตราการเกิด chromosome break, deletion และ dicentric สูงกว่าคนที่ไม่ได้รับสารซึ่งแสดงให้เห็นว่า DNA repair capacity ทำงานลดลง ส่งผลต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งได้ [6]

2.5 ดัชนีชีวภาพการตอบสนองต่อการอักเสบ (Biomarkers of inflammatory responses)

การอักเสบเป็นกลไกของร่างกายในการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมทั้งภายในและภายนอก ร่างกาย ที่ก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งการอักเสบที่เกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานก่อให้เกิดโรคต่างๆได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการอักเสบของระบบทางเดินหายใจเป็นสาเหตุสำคัญของโรคหอบหืดและโรคทางเดินหายใจอื่นๆ เมื่อเซลล์เกิดการอักเสบจะหลั่งสารจำพวก tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) และ histamine กระตุ้นให้เซลล์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน เช่น macrophage, mast cell และ neutrophil เป็นต้น มายังบริเวณที่เกิดการอักเสบในปอด alveolar macrophage ทำหน้าที่ในการกำจัดเชื้อโรค สารเคมี หรือฝุ่นละอองขนาดเล็กต่างๆ ออกจากระบบทางเดินหายใจ และตอบสนองต่อการทำลายหรือการอักเสบด้วยการสร้างและหลั่งสารจำพวก proinflammatory mediators ได้แก่ cytokines, reactive oxygen species และ nitric oxide นอกจาก alveolar macrophage ภายในทางเดินหายใจประกอบด้วยเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจหลายชนิด เช่น ciliated cell, basal cell, goblet cell และ clara cell เป็นต้น ทำหน้าที่ในการหลั่งสาร surfactant ออกมาเคลือบบนทางเดินหายใจ เพื่อช่วยในการแลกเปลี่ยนก๊าซและป้องกันการทำลายเซลล์จากสิ่งแปลกปลอมต่างๆ

เมื่อเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจถูกทำลายหรือเกิดการอักเสบ เซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจจะหลั่งโปรตีน (lung epithelium-specific proteins) เข้าสู่ทางเดินหายใจออกมาเป็นจำนวนมาก ดังนั้นจึงนำเอาโปรตีนดังกล่าวจากการทำ bronchoalveolar lavage มาใช้เป็นดัชนีชีวภาพความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ซึ่งวิธีการดังกล่าวเป็นวิธีการเก็บตัวอย่างที่ไม่เหมาะสม

ในการประเมินผลกระทบทางระบบทางเดินหายใจของประชากรที่ได้รับมลพิษต่างๆ อย่างไรก็ตามพบว่าสามารถตรวจพบโปรตีนที่หลั่งออกจากเซลล์เยื่อทางเดินหายใจที่เกิดการอักเสบหรือถูกทำลายได้ในซีรัมและในปัสสาวะ ซึ่งเกิดจากการทำมีรั่วของโปรตีนออกจากปอดเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต และพบว่าระดับโปรตีนที่ตรวจพบในซีรัมมีความสัมพันธ์กับโรคทางระบบทางเดินหายใจ รวมทั้งระดับมลพิษที่ได้รับจากการหายใจ ดังนั้น lung epithelium-specific proteins ในซีรัมจึงเป็นดัชนีชีวภาพความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจที่เหมาะสมได้ รวมทั้งระดับของ proinflammatory mediators ต่างๆ ที่หลั่งออกมาในปอดและซีรัม สามารถบ่งชี้ความผิดปกติที่เกิดขึ้นได้

2.5.1 ไซโตไคน์ (Cytokines)

ไซโตไคน์ (cytokines) เป็น polypeptide ซึ่งเป็นสารที่สร้างและหลั่งโดยเซลล์ของร่างกาย มีบทบาทในภูมิคุ้มกันทั้ง non-specific immunity และ specific immunity cytokine ที่ช่วยใน specific immunity ส่วนใหญ่หลั่งมาจาก T lymphocyte และ cytokine ที่ช่วยใน non-specific immunity ส่วนใหญ่หลั่งมาจาก mononuclear phagocyte ที่พบสิ่งแปลกปลอม แต่ก็ได้รับการกระตุ้นจาก T lymphocyte ด้วยเช่นกัน ไซโตไคน์ (cytokines) ประกอบด้วย 2 กลุ่มคือ proinflammatory cytokines และ anti-inflammatory cytokines ซึ่ง proinflammatory cytokines หลั่งออกมาจาก immune cell ที่ถูกกระตุ้น เพื่อให้เกิดการตอบสนองต่อการอักเสบโดยเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มจำนวนของ neutrophils บริเวณที่เกิดการอักเสบ เปลี่ยนแปลงภาวะ permeability ของ endothelium cell และกระตุ้นให้เกิดการสร้าง eicosanoid เช่น tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) และ interleukin-8 (IL-8) เป็นต้น ในทางกลับกัน anti-inflammatory cytokines ทำหน้าที่ในการลดการตอบสนองต่อการอักเสบ เช่น interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) และ interleukin-13 (IL-13) เป็นต้น

Interleukin-8 (IL-8) เป็น prototypic human chemokine ที่สร้างโดยเซลล์ macrophage และเซลล์จำพวก epithelial cells ทำหน้าที่ในการเหนี่ยวนำและกระตุ้น inflammatory promoting cell โดยเมื่อเซลล์ macrophage กำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม จะหลั่ง chemokines ออกมาเพื่อชักนำให้ immune cells ชนิดอื่นๆ มายังบริเวณอักเสบ โดยพบว่า IL-8 เป็น chemotactic factor ที่สำคัญที่ช่วยให้ neutrophil เกาะติดกับ endothelial cell ของเส้นเลือด และส่งเสริม degranulation และกระตุ้นให้ basophil และ T lymphocyte มายังบริเวณอักเสบ ในภาวะปกติที่ไม่เกิดการอักเสบ ระดับของ IL-8 ไม่สามารถตรวจพบได้ แต่สามารถตรวจพบระดับ IL-8 ได้สูงถึง 10 -100 เท่าเมื่อเกิดการอักเสบจากการได้รับเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส หรือเกิดจากการกระตุ้นของ proinflammatory cytokines เช่น tumor necrosis factors และ interleukin-1 (IL-1) เป็นต้น

นอกจากสารอินทรีย์ระเหยง่ายเช่น สารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ ก่อให้เกิดความผิดปกติต่อสารพันธุกรรมและก่อให้เกิดมะเร็งได้ในหลายระบบแล้ว พบว่า

สารอินทรีย์ระเหยง่ายในปริมาณสูงก่อให้เกิดความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ โดยการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าเด็กอายุตั้งแต่ 6 เดือนถึง 3 ปี ที่ได้รับสารอินทรีย์ระเหยง่ายมากกว่า $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหอบหืดเป็น 4 เท่า และการได้รับสาร เบนซีนมากกว่า $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหอบหืดสูงถึง 8 เท่า [125-126] นอกจากนี้ Gosepath (2003) รายงานว่าสารเบนซีนที่ความเข้มข้นสูงสามารถกระตุ้นการตอบสนองต่อการอักเสบในเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ [127] และสาร chlorobenzene, styrene และ m-xylene มีผลต่อการหลั่ง IL-8 แต่ยับยั้งการหลั่ง IL-6 และ MPC-1 [128] จากการศึกษาของ Pariselli (2009) พบว่าสารไทลลูอินและเบนซีนกระตุ้นการหลั่งของ IL-8 ในเซลล์เยื่อบุปอด (A549) ขณะที่สาร hydroquinone ยับยั้งการผลิต proinflammatory cytokines เช่น $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-23 เป็นต้น [129]

นอกจากนี้พบว่า การอักเสบของเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจจากการได้รับสิ่งแปลกปลอมต่างๆ เช่นมลพิษอากาศ สารก่อภูมิแพ้ และเชื้อโรคต่างๆ เป็นต้น รวมทั้ง reactive oxygen species (ROS) และ nitric oxide ($\text{NO}^{\cdot}$) กระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจตอบสนองด้วยการหลั่ง mucus ออกมาในปริมาณมาก เปลี่ยนแปลง ciliary activity และเปลี่ยนแปลงการทำงานของ ion transport/barrier นอกจากนี้กระตุ้นให้เกิดการสร้าง primary inflammatory mediators เช่น interferon- γ (IFN- γ) และ tumor necrosis factor- α (TNF- α) เป็นต้น เพื่อกระตุ้นการหลั่งของ secondary cytokines ได้แก่ Interleukin-6 (IL-6) และ interleukin-8 (IL-8) จากการศึกษาของ Martin และคณะ (1997) พบว่า ROS โดยเฉพาะอย่างยิ่ง hydroxyl radical กระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของ intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ซึ่งสามารถทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์เยื่อบุหลอดลมได้ และ nitric oxide กระตุ้นให้เกิดการหลั่งของ primary inflammatory mediators ได้แก่ TNF- α และ PAF ซึ่งสารทั้งสองสามารถกระตุ้นการแสดงออกของ IL-8 ได้ [130] และจากการศึกษาใน in vitro ของ Lappegard (2009) พบว่าตัวอย่างเลือดที่ถูกเลี้ยงในหลอดทดลองที่เคลือบด้วย polyvinyl chloride มีระดับของ IL-8 และ MPC-1 เพิ่มขึ้น [131]

2.5.2 โปรตีน Clara cell (Clara cell protein; CC16)

โปรตีน Clara cell CC16 เป็นโปรตีนที่มีลักษณะเป็น homodimer ที่มีขนาด 16-kD ประกอบด้วยกรดอะมิโน 70 ตัว หลั่งออกมาในทางเดินหายใจโดย non-ciliated Clara cell ทำหน้าที่ยับยั้งการอักเสบ (anti-inflammatory) ที่เกิดขึ้นในระบบทางเดินหายใจ ตามปกติโปรตีน CC16 ถูกพบในของเหลวภายในปอด ถ้า Clara cell ถูกทำลาย โปรตีน CC16 สามารถซึมผ่านของเยื่อบุผิวปอด และแพร่เข้าสู่กระแสเลือดได้ ดังนั้นจึงสามารถพบโปรตีน CC16 พบในซีรัมและปัสสาวะได้ [132-133] ระดับ CC16 ในคนปกติมีค่าประมาณ 21.7 ถึง 27.9 $\mu\text{g}/\text{L}$ แต่ระดับ CC16 สามารถจะเปลี่ยนแปลงหรือถูกกระตุ้นจากปัจจัยที่แตกต่างกันออกไป เช่นการได้รับสัมผัสไอโซน การสูดควันไฟ และสารไนโตรเจนไดออกไซด์ทำให้ระดับของ CC16 ในซีรัม

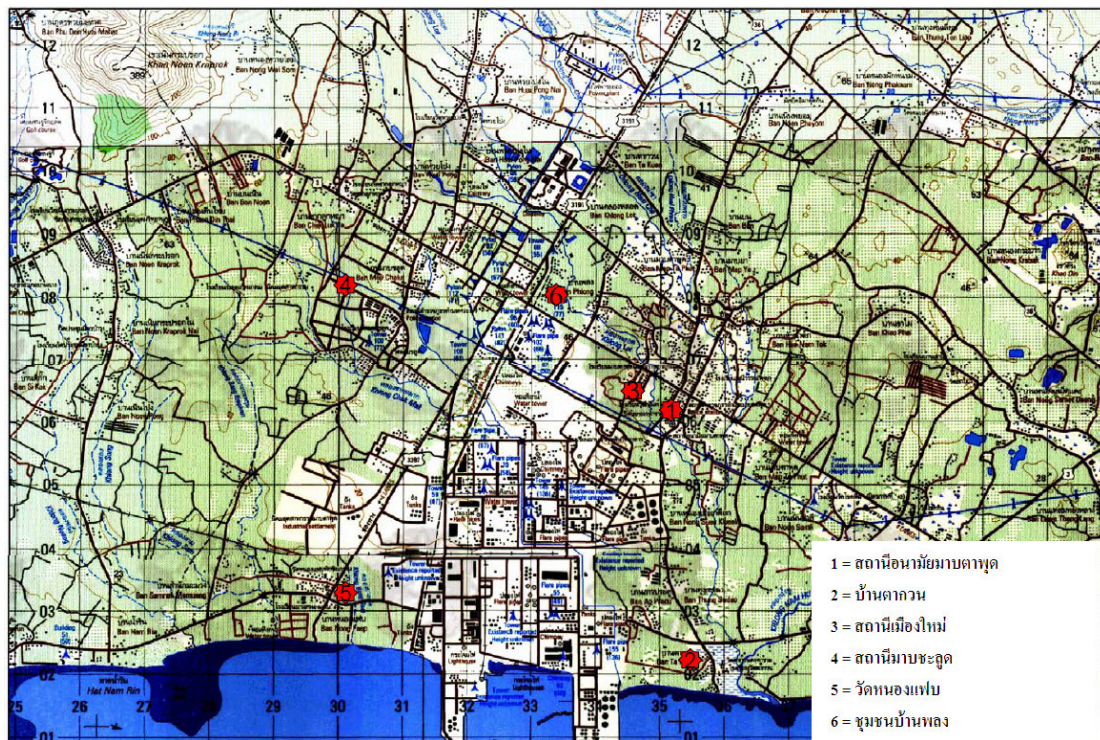
เพิ่มขึ้น ขณะที่การได้รับควันบุหรี่ และซัลเฟอร์ไดออกไซด์ทำให้ระดับของCC16 ในซีรัมลดลง [134-135] แต่พบว่าตำรวจที่ไม่สูบบุหรี่แต่ได้รับมลพิษทางอากาศสูงสามารถทำให้ระดับของ CC16 ในซีรัมลดลงได้ นอกจากนี้การได้รับมลพิษทางอากาศในระยะเวลสั้นๆ สามารถนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ CC16 ในซีรัมได้โดยเฉพาะในผู้สูบบุหรี่

การดำเนินการวิจัย

3. วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 การกำหนดพื้นที่ศึกษาและพื้นที่ควบคุม

จากการประชุมร่วมกันระหว่างสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย กรมควบคุมมลพิษ สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์และมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ในการกำหนดพื้นที่ศึกษาเมื่อวันที่ 26 ตุลาคม 2550 ซึ่งกรมควบคุมมลพิษ ได้กำหนดพื้นที่ศึกษาในโครงการวิจัย โดยพิจารณาจากปริมาณสารเบนซีน บิวทาไดเอิน และไวนิลคลอไรด์ในอากาศที่ตรวจวัดที่สถานีเก็บอากาศต่างๆ ของกรมควบคุมมลพิษ (รูปที่ 4) ซึ่งตั้งอยู่รอบเขตนิคมอุตสาหกรรมมาบตาพุดและกรมควบคุมมลพิษกำหนดให้พื้นที่หมู่บ้านช่องแสมสาร อำเภอสัตตหีบ จังหวัดชลบุรี เป็นพื้นที่ควบคุม (รูปที่ 6) เนื่องจากเป็นพื้นที่ที่ไม่มีโรงงานอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับสารอินทรีย์ระเหย ตลอดจนมีลักษณะทางภูมิศาสตร์และวิถีชีวิตของประชากรใกล้เคียงกับพื้นที่ศึกษา



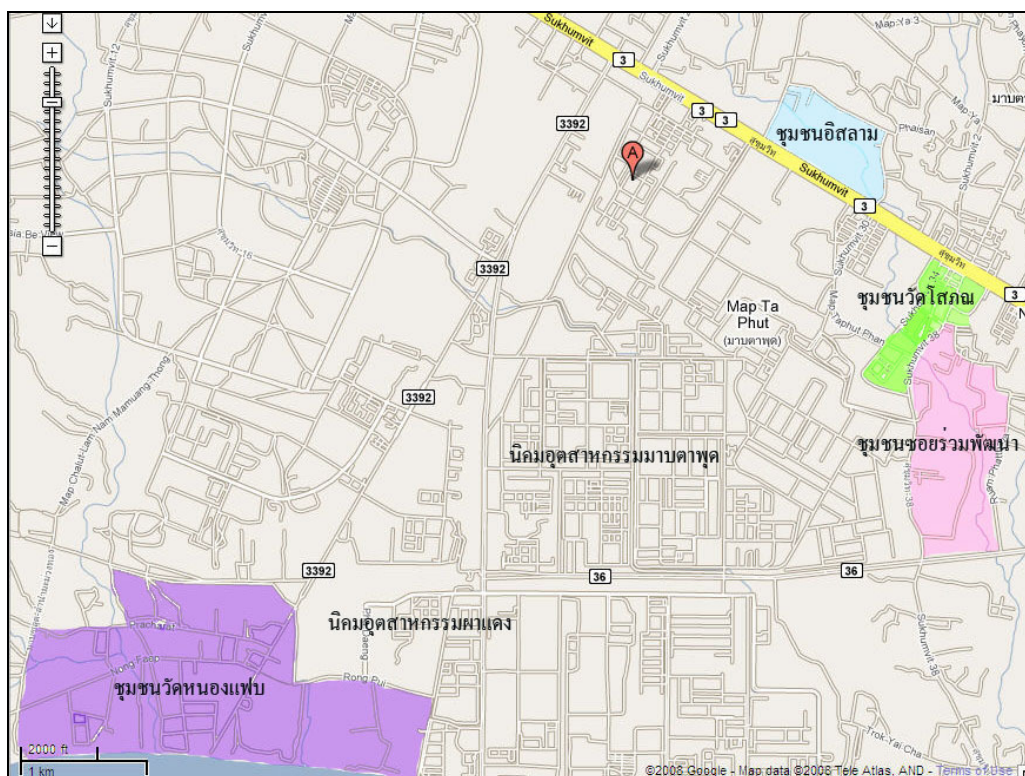
รูปที่ 4. ภาพแสดงจุดเก็บตัวอย่างสารอินทรีย์ระเหยของกรมควบคุมมลพิษ ในเขตเทศบาลเมืองมาบตาพุด จ.ระยอง

3.1.1 พื้นที่ศึกษามาบตาพุด

พื้นที่มาบตาพุดตั้งอยู่ในเขตเทศบาลเมืองมาบตาพุด อำเภอเมือง จังหวัดระยอง มีระยะห่างจากกรุงเทพฯ ทางทิศตะวันออกเฉียงใต้ ประมาณ 204 กิโลเมตร มีพื้นที่รวมทั้งสิ้น 165.57 ตารางกิโลเมตร เทศบาลเมืองมาบตาพุดประกอบด้วยชุมชนทั้งหมด 31 ชุมชน ในปี 2551 เทศบาลเมืองมาบตาพุดมีประชากรรวมทั้งสิ้น 46,159 คน เป็นเพศชาย 23,079 คน และเพศหญิง 22,609 คน ในเขตเทศบาลฯ มีนิคมอุตสาหกรรมตั้งอยู่ทั้งหมด 7 แห่งได้แก่ 1) นิคมอุตสาหกรรมมาบตาพุด 2) นิคมอุตสาหกรรมมาบตาพุดคอมเพล็กซ์ 3) นิคมอุตสาหกรรมเหมราชตะวันออก 4) นิคมอุตสาหกรรมผาแดง 5) นิคมอุตสาหกรรมเอเชีย 6) ท่าเรืออุตสาหกรรมมาบตาพุด และ 7) นิคมอุตสาหกรรมอาร์ ไอ แอล มีโรงงานอุตสาหกรรมรวมทั้งสิ้น 275 โรงงาน การศึกษานี้ กำหนดพื้นที่ศึกษาออกเป็น 2 พื้นที่ ได้แก่

พื้นที่ศึกษาที่ 1 ตั้งอยู่ในเขตชุมชนหนองแฟบ ใกล้กับกับนิคมอุตสาหกรรมผาแดงและนิคมอุตสาหกรรมมาบตาพุด (รูปที่ 5)

พื้นที่ศึกษาที่ 2 ตั้งอยู่ในชุมชนอิสลาม ชุมชนวัดโสภณ และชุมชนซอยร่วมพัฒนา ใกล้กับนิคมอุตสาหกรรมอาร์ ไอ แอล และอยู่ใกล้กับนิคมอุตสาหกรรมมาบตาพุด (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 ภาพแสดงพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 และ 2 ในเทศบาลมาบตาพุด จังหวัดระยอง

3.1.2 พื้นที่ควบคุมหมู่บ้านช่องแสมสาร

พื้นที่ควบคุมตั้งอยู่ในตำบลแสมสาร อำเภอสัตตหีบ จังหวัดชลบุรี ห่างจากอำเภอสัตตหีบไปทางทิศตะวันออกเฉียงใต้ มีลักษณะเป็นที่ราบ มีภูเขาล้อมรอบ มีชายฝั่งทะเลเป็นแนวยาวทางด้านทิศใต้และทิศตะวันตก มีพื้นที่โดยประมาณ 32 ตารางกิโลเมตร แบ่งเป็น 4 หมู่บ้าน ได้แก่ หมู่ที่ 1 ช่องแสมสาร หมู่ที่ 2 หนองน้ำเย็น หมู่ที่ 3 ห้วยแหลม และหมู่ที่ 4 หนองกระจง ในปี 2551 ตำบลแสมสารมีประชากร รวม 6,032 คน เป็นชาย 3,019 คน หญิง 3,013 คน และมีประชากรแฝง 3,908 คน ประชากรส่วนใหญ่ประกอบอาชีพทำการประมง แบ่งเป็น ชาวประมงขนาดเล็ก 92 ครอบครัว ชาวประมงขนาดกลาง-ใหญ่ 61 ครอบครัว และรับจ้างทั่วไป 138 ครอบครัว ไม่มีโรงงานอุตสาหกรรมขนาดเล็ก-ใหญ่ตั้งอยู่ในตำบลแสมสาร



รูปที่ 6 ภาพแสดงจุดเก็บตัวอย่างสารอินทรีย์ระเหยในตำบลแสมสาร อำเภอสัตตหีบ จังหวัดชลบุรี

3.2 การคัดเลือกอาสาสมัครและขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มอาสาสมัครในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ประกอบด้วย ประชากรที่อาศัยอยู่ในตำบลมาบตาพุด จังหวัดระยอง และประชากรที่อาศัยอยู่ในหมู่บ้านช่องแสมสาร อำเภอสัตตหีบ จังหวัดชลบุรี(พื้นที่ควบคุม) โดยกำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่างประมาณ 50 คน

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มอาสาสมัคร ดังนี้

1. อาสาสมัครมีอายุระหว่าง 20-55 ปี
2. ต้องไม่สูบบุหรี่หรือสูบบุหรี่ในครอบครัวต้องไม่สูบบุหรี่ ถ้าเคยสูบบุหรี่ ต้องเลิกสูบบุหรี่อย่างน้อย 2 ปี
3. มีสุขภาพแข็งแรง ไม่เป็นโรคเมะเร็ง โรคหัวใจ โรคเลือด และโรคติดต่อ
4. ต้องอาศัยอยู่ในพื้นที่ศึกษาเป็นเวลามากน้อย 2-3 ปี

5. ต้องไม่ทำงานอยู่ในโรงงานที่ตั้งอยู่ในเขตอุตสาหกรรม
6. ต้องไม่ทำงานที่เกี่ยวข้อง หรือใช้สารอินทรีย์ระเหยในการทำงาน

อาสาสมัครที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์แสดงความประสงค์เข้าร่วมโครงการโดยการตอบรับ ใบยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย และรวบรวมข้อมูลเบื้องต้นต่างๆจากอาสาสมัครโดยการให้อาสาสมัครตอบแบบสอบถามที่มีข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับระยะเวลาที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ศึกษา สภาพแวดล้อมของที่อาศัย ข้อมูลการทำงาน ข้อมูลด้านสุขภาพ และข้อมูลเกี่ยวกับพฤติกรรม การบริโภคตลอดจนวิถีการดำรงชีวิต เช่น การดื่มสุราและการสูบบุหรี่ เป็นต้น

3.3 การดำเนินการเก็บตัวอย่างอากาศและตัวอย่างชีวภาพจากอาสาสมัคร

สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ดำเนินการเก็บตัวอย่างอากาศและตัวอย่างชีวภาพจากอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด จ.ระยองระหว่างเดือนมีนาคม ถึงเดือนเมษายน 2551 และเก็บตัวอย่างจากอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร จ.ชลบุรี ซึ่งจัดเป็นพื้นที่ควบคุมในเดือนพฤษภาคม 2551

อาสาสมัครที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์ได้แสดงความประสงค์เข้าร่วมโครงการโดยการลงชื่อตอบรับใบยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ และคณะผู้วิจัยได้รวบรวมข้อมูลต่างๆจากอาสาสมัครโดยการให้อาสาสมัครตอบแบบสอบถามที่มีข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับระยะเวลาที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ศึกษา สภาพแวดล้อมของที่อาศัย ข้อมูลการทำงาน ข้อมูลด้านสุขภาพ และข้อมูลเกี่ยวกับพฤติกรรม การบริโภคตลอดจนวิถีการดำรงชีวิต เช่น การดื่มสุราและการสูบบุหรี่ เป็นต้น

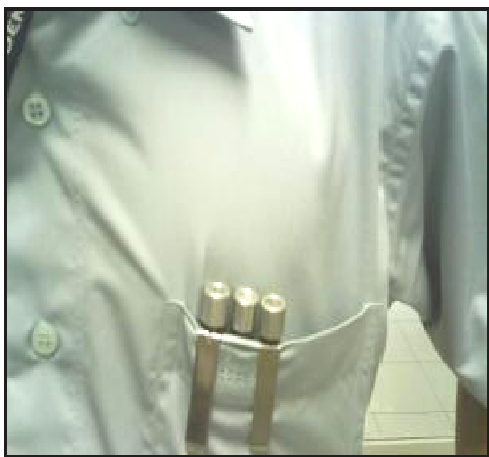
3.4 วิธีการเก็บตัวอย่างอากาศและตัวอย่างชีวภาพ

3.4.1 การเก็บตัวอย่างอากาศในบริเวณชุมชนและที่อยู่อาศัย

ทำการเก็บตัวอย่างอากาศแบบ Passive Air Sampling ในบริเวณพื้นที่ศึกษาที่เขตมาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสารโดยติดตั้งแท่งเก็บอากาศ (Thermal Desorption Tube) จำนวน 3 แท่งที่มีความจำเพาะกับสารอินทรีย์ระเหย เบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในบริเวณที่พักอาศัยของอาสาสมัคร เป็นเวลาประมาณ 8 ชั่วโมง (8.00 – 16.00 น.) เพื่อประเมินระดับการปนเปื้อนของสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในอากาศ

3.4.2 การเก็บตัวอย่างอากาศในแต่ละบุคคล

ทำการเก็บตัวอย่างอากาศแบบ Passive Air Sampling จากอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยตามหลักเกณฑ์การคัดเลือก ประกอบด้วยอาสาสมัครในเขตมาบตาพุดจำนวน 112 คน และหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 50 คน โดยอาสาสมัครแต่ละคนติดตั้งเก็บอากาศจำนวน 3 แท่งที่มีความจำเพาะกับสารอินทรีย์ระเหย เบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ที่บริเวณกระเป๋าทิ้งของหรือเสื้อ ซึ่งเป็นที่ใกล้กับบริเวณการหายใจ (รูปที่ 7) เป็นเวลาประมาณ 8 ชั่วโมง (8.00-16.00 น.) เพื่อประเมินการได้รับสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์จากอากาศ



รูปที่ 7 ภาพแสดงการเก็บตัวอย่างอากาศในแต่ละบุคคล

3.4.3 การเก็บตัวอย่างชีวภาพ

ตัวอย่างเลือด : เก็บตัวอย่างเลือดในช่วงบ่าย (16.00 น) ประมาณ 20 มิลลิลิตรโดยพยาบาลวิชาชีพ (รูปที่ 8 A) เพื่อตรวจวัดดัชนีชีวภาพต่างๆ

ตัวอย่างปัสสาวะ : เก็บปัสสาวะจากอาสาสมัครในช่วงเช้า (8.00 น) และในช่วงบ่าย (16.00 น) ครั้งละประมาณ 50-100 มิลลิลิตรเพื่อตรวจวัดปริมาณสารเมตาโบไลต์ของสารอินทรีย์ระเหยทั้ง 3 ชนิด โดยเก็บปัสสาวะในกระบอกพลาสติกและบรรจุในกล่องน้ำแข็งในระหว่างการเก็บตัวอย่างและการขนย้ายไปที่ห้องปฏิบัติการเพื่อป้องกันการเสื่อมสภาพของสารในปัสสาวะ (รูปที่ 8 B)



A) การเก็บตัวอย่างเลือด



B) การเก็บตัวอย่างปัสสาวะ

รูปที่ 8 ภาพแสดงการเก็บตัวอย่างชีวภาพจากอาสาสมัคร

3.5 การวิเคราะห์ตัวอย่างอากาศ

3.5.1 การวิเคราะห์สารเบนซีนในอากาศ

สารเบนซีนในอากาศเก็บโดยใช้แท่งเก็บอากาศ (Thermal Desorption Sorbent tube) บรรจุด้วยสารดูดซับชนิด Tenax TA (Markes International Ltd., ประเทศอังกฤษ) ตัวอย่างอากาศถูก desorbed ด้วยเครื่อง Thermal Desorption Unit (TDU) รุ่น UNITY (Markes International Ltd.) ที่ต่อกับเครื่อง GC/MS (Agilent GC รุ่น 6890N และ Mass Selective Detector รุ่น 5973N, ประเทศสหรัฐอเมริกา) แยกสารโดยใช้คอลัมน์ GC ชนิด Vertibond 624 (Vertical Chromatography Co., Ltd. ความยาว 30 เมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.32 มิลลิเมตร เคลือบฟิล์มหนา 1.8 ไมครอน) วิเคราะห์ระดับสารเบนซีนด้วยเครื่อง GC/MS (ตั้งค่า MS เป็น Electron Ionization (EI) mode, เลือก Acquisition mode แบบ SIM ที่อัตราส่วนของมวลต่อประจุ เท่ากับ 78) [138] ซึ่งวิธีการวิเคราะห์นี้มีค่า limit of detection เท่ากับ $0.006 \mu\text{g}/\text{m}^3$

3.5.2 การวิเคราะห์สารบิวทาไดอินในอากาศ

สารบิวทาไดอิน ในอากาศเก็บโดยใช้แท่งเก็บอากาศ (Thermal Desorption Sorbent tube) บรรจุด้วย สารดูดซับชนิด Carbopack X (Markes International Ltd., ประเทศอังกฤษ) ตัวอย่างอากาศถูก desorbed ด้วยเครื่อง Thermal Desorption Unit (TDU) รุ่น UNITY (Markes International Ltd.) ที่ต่อกับเครื่อง GC/MS (Agilent GC รุ่น 6890N และ Mass Selective Detector รุ่น 5973N, ประเทศสหรัฐอเมริกา) แยกสารโดยใช้คอลัมน์ GC 2 ชนิด คือ คอลัมน์ Innowax (J&W Scientific ประเทศสหรัฐอเมริกา ความยาว 60 เมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.32 มิลลิเมตร เคลือบฟิล์มหนา 0.25 ไมครอน) ต่อกับคอลัมน์ RTx-5 (Restex ประเทศสหรัฐอเมริกา ความยาว 60 เมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.32 มิลลิเมตร เคลือบฟิล์มหนา 0.3 ไมครอน) วิเคราะห์ระดับสารบิวทาไดอินด้วยเครื่อง GC - MS (ตั้งค่าเป็น EI mode, เลือก Acquisition mode แบบ SIM ที่อัตราส่วนของมวลต่อประจุ เท่ากับ 54) [138] ซึ่งวิธีการวิเคราะห์นี้มีค่า limit of detection เท่ากับ $0.015 \mu\text{g}/\text{m}^3$

3.5.3 การวิเคราะห์สารไวนิลคลอไรด์ในอากาศ

สารไวนิลคลอไรด์ในอากาศเก็บโดยใช้แท่งเก็บอากาศ (Thermal Desorption Sorbent tube) บรรจุด้วยสารดูดซับชนิด Unicarb (Markes International Ltd., ประเทศอังกฤษ) ตัวอย่างอากาศถูก desorbed ด้วย เครื่อง Thermal Desorption Unit (TDU) รุ่น UNITY (Markes International Ltd.) ที่ต่อกับเครื่อง GC/MS (Agilent GC รุ่น 6890N และ Mass Selective Detector รุ่น 5973N, ประเทศสหรัฐอเมริกา) แยกสารโดยใช้คอลัมน์ GC ชนิด Vertibond 624 (Vertical Chromatography Co., Ltd. ความยาว 30 เมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.32 มิลลิเมตร เคลือบฟิล์มหนา 1.8 ไมครอน) วิเคราะห์ระดับสารเบนซีนด้วยเครื่อง GC -

MS (EI mode, Acquisition mode แบบ SIM ที่อัตราส่วนของมวลต่อประจุ เท่ากับ 78) [139] การวิเคราะห์สารไวโนลคลอไรด์ในอากาศมีค่า limit of detection $0.50 \mu\text{g}/\text{m}^3$

3.6 การวิเคราะห์ตัวอย่างชีวภาพ

3.6.1 การวิเคราะห์ระดับสารเบนซีนในเลือด

ตรวจวัดระดับสารเบนซีนในตัวอย่างเลือด 1 มิลลิลิตรโดยใช้เทคนิค solid phase micro-extraction (SPME) ซึ่งสารเบนซีนจะถูกดูดซับใน CarboxenTM/ Polydimethylsiloxane fiber ของ SPME และวิเคราะห์ปริมาณสารเบนซีนด้วยเครื่อง GC-MS (Agilent 6890 ประเทศสหรัฐอเมริกา) โดยใช้คอลัมน์ GC ชนิด Vertibond 624 (Vertical Chromatography Co., Ltd. ความยาว 30 เมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.32 มิลลิเมตร เคลือบฟิล์มหนา 1.8 ไมครอน) เพื่อแยกสารเบนซีน และวิเคราะห์ระดับสารเบนซีนด้วยเครื่อง MS (EI mode, เลือก Acquisition mode แบบ SIM ที่อัตราส่วนของมวลต่อประจุเท่ากับ 78) ดังแสดงรายละเอียดใน Chanvaivit et al. (2007) [32] ค่า limit of detection ของการวิเคราะห์ระดับสารเบนซีนในเลือดมีค่าเท่ากับ 29.0 ppt

3.6.2 การวิเคราะห์ระดับสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซีนในปัสสาวะ

ตรวจวัดระดับกรดมิวโคนิก ซึ่งเป็นสารเมตาโบไลต์ที่มีความจำเพาะเจาะจงของสารเบนซีนที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ โดยทำการเจือจางตัวอย่างปัสสาวะด้วยน้ำในอัตรา 1:10 เท่า และจำแนกสาร *t,t*-MA จากปัสสาวะด้วยเครื่อง HPLC (Agilent 1100 series, ประเทศสหรัฐอเมริกา) โดยแยกกรดมิวโคนิก ด้วยคอลัมน์ชนิด reverse phase (Luna C18(2) ความยาว 150 มิลลิเมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตร, Phenomenex ประเทศสหรัฐอเมริกา) และวิเคราะห์ระดับสาร *t,t*-MA ด้วยเครื่อง Tandam Massspectrometry (MS/MS; Micromass Quattro microTM API) โดยตั้งค่าเป็นแบบ Negative Electrospray Ionization และวิเคราะห์ใน MRM mode (multiple reaction monitoring) ที่ค่ามวลต่อประจุ (m/z) เท่ากับ 140.98→97.00 [140-141] โดยมีค่า limit of detection เท่ากับ 2.40 ppb และแสดงผลระดับกรดมิวโคนิก เป็น มิลลิกรัมต่อกรัม creatinine

3.6.3 การวิเคราะห์ระดับสารเมตาโบไลต์ของสารบิวทาไดอินในปัสสาวะ

ตรวจวัดระดับสาร Monohydroxy-butenyl mercapturic acid (MHBMA) ซึ่งเป็นสารเมตาโบไลต์ของสารบิวทาไดอินที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ โดยทำการสกัดสาร MHBMA ด้วยวิธี solid phase extraction โดยใช้คอลัมน์ชนิด strataX [141] และจำแนกสาร MHBMA ด้วยเครื่อง HPLC (Agilent 1100 series, ประเทศสหรัฐอเมริกา) โดยแยก MHBMA ด้วยคอลัมน์ชนิด reverse phase (Luna C18(2) ความยาว 150 มิลลิเมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 2 มิลลิเมตร; Phenomenex ประเทศสหรัฐอเมริกา) และวิเคราะห์ระดับสาร MHBMA ด้วยเครื่อง Tandam

Massspectrometry (Micromass Quattro microTM API) แบบ Negative Atmospheric pressure chemical ionization และวิเคราะห์ MHBMA ใน MRM mode (multiple reaction monitoring) ที่ค่ามวลต่อประจุ (m/z) เท่ากับ 232.1→102.86 [138,142] โดยมีค่า limit of detection ของการวิเคราะห์เท่ากับ 1.65 ng/ml และแสดงผลระดับสาร MHBMA เป็นมิลลิกรัมต่อกรัม creatinine

3.6.4 การวิเคราะห์ระดับสารเมตาโบไลต์ของสารไว้นิลคลอไรด์ในปัสสาวะ

ตรวจวัดระดับสาร S-carboxymethyl-L-cysteine (SCMC) ซึ่งเป็นสารเมตาโบไลต์ของสารไว้นิลคลอไรด์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ โดยทำการสกัดสาร SCMC ด้วยวิธี liquid phase extraction โดยใช้ ethyl acetate [138] และวิเคราะห์ปริมาณ SCMC ด้วยเครื่อง HPLC-MS/MS โดยแยก SCMC ด้วยคอลัมน์ชนิด Resolve C18 ความยาว 300 มิลลิเมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 3.9 มิลลิเมตร (Waters ประเทศสหรัฐอเมริกา) เพื่อ และวิเคราะห์ปริมาณ SCMC ด้วยเครื่อง Tandam Massspectrometry (Micromass Quattro microTM API) โดยตั้งค่าเป็นแบบ Positive Electrospray Ionization และวิเคราะห์ใน MRM mode (multiple reaction monitoring) ที่ค่ามวลต่อประจุ (m/z) เท่ากับ 180.22→163.25 [138,143] โดยมีค่า limit of detection ของการวิเคราะห์เท่ากับ 1.5 ppm และแสดงผลระดับสาร SCMC เป็นมิลลิกรัมต่อกรัม creatinine

3.6.5 การวิเคราะห์ระดับดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในระยะเริ่มต้น (Biomarkers of early biological effects)

3.6.5.1 การวิเคราะห์ระดับสาร 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ในเซลล์เม็ดเลือดขาว

สกัด DNA ในเซลล์เม็ดเลือดขาวจากตัวอย่างเลือด และใช้เอนไซม์ Nuclease P1 และเอนไซม์ Alkaline phosphatase ย่อย DNA ให้เป็น nucleotide ที่อุณหภูมิ 37°C และวิเคราะห์ปริมาณ 8-OHdG ด้วยเครื่อง HPLC/ESI-MS/MS เพื่อแยก 8-OHdG และวิเคราะห์ปริมาณ 8-OHdG ด้วยเครื่องตรวจวัด Tandam Massspectrometry (Micromass Quattro microTM API) โดยตั้งค่าเป็นแบบ Positive Electrospray Ionization และวิเคราะห์ใน MRM mode (multiple reaction monitoring) ที่ค่ามวลต่อประจุ (m/z) เท่ากับ 268.0→152.0 สำหรับการวิเคราะห์ปริมาณ dG และ 284.0→168.0 สำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณ 8-OHdG [138] โดยมีค่า limit of detection ของการวิเคราะห์เท่ากับ 20 fmol/ml และแสดงผลเป็นระดับ 8-OHdG ต่อ 10⁵ dG

3.6.5.2 การวิเคราะห์ระดับสาร 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ในปัสสาวะ

เตรียมตัวอย่างปัสสาวะ โดยเติมสารละลายผสมของโซเดียมอะซิเตท อะซิโตนไธล และกรดซัลฟูริก นำไปปั่นให้ตกตะกอน กรองและวิเคราะห์ปริมาณ 8-OHdG ด้วยเครื่อง

HPLC/ESI-MS/MS เพื่อแยก 8-OHdG และวิเคราะห์ปริมาณ 8-OHdG ด้วยเครื่องตรวจวัด Tandam Massspectrometry (6400 series Triple Quadrupole MS, Agilent) โดยตั้งค่าเป็นแบบ Positive Electrospray Ionization และใช้ MRM mode (multiple reaction monitoring) ที่ค่ามวลต่อประจุ (m/z) เท่ากับ 284.0→168.0 [144] โดยมีค่า limit of detection ของการวิเคราะห์ 8-OHdG เท่ากับ 89.68 fmol/ml และคำนวณระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะเป็น $\mu\text{mol/mol creatinine}$

3.6.5.3 การวิเคราะห์ระดับสาร Etheno-DNA adduct ในปัสสาวะ

ในการศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ etheno DNA adducts 2 ชนิดคือ 1,N²-ethenodeoxyguanosine (EdG) และ 1,N⁶-ethenodeoxyadenosine (EdA) ในปัสสาวะ โดยเติมสารละลายผสมของโซเดียมอะซิเตท อะซิโตนไทรล์ และกรดซัลฟูริกลงในตัวอย่างปัสสาวะ นำไปปั่นให้ตกตะกอน กรองและวิเคราะห์ระดับ etheno-DNA adducts ด้วยเครื่อง HPLC/ESI-MS/MS เพื่อแยก EdG และ EdA และวิเคราะห์ปริมาณ EdG และ EdA ด้วยเครื่องตรวจวัด Tandam Massspectrometry (6400 series Triple Quadrupole MS, Agilent) โดยตั้งค่าเป็นแบบ Positive Electrospray Ionization และวิเคราะห์ใน MRM mode (multiple reaction monitoring) ที่ค่ามวลต่อประจุ (m/z) เท่ากับ 292.0→176.0 และ 276.0→160.0 สำหรับวิเคราะห์หาปริมาณ EdG และ EdA ตามลำดับ [144] โดยมีค่า limit of detection ของการวิเคราะห์ EdG และ EdA เท่ากับ 17.82 และ 12.15 fmol/ml ตามลำดับ และคำนวณระดับ EdG และ EdA ในปัสสาวะเป็น $\mu\text{mol/mol creatinine}$

3.6.5.4 การวิเคราะห์ระดับการแตกทำลายของสารพันธุกรรม (DNA strand breaks)

วิเคราะห์ DNA strand breaks ในตัวอย่างเลือดประมาณ 20 ไมโครลิตรด้วยเทคนิค Comet assay หรือ Single Cell Gel Electrophoresis (SCGE) ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆ ได้แก่ Cell embedding in agarose, Cell lysis, DNA unwinding, Alkaline electrophoresis, Neutralization and Comet staining ดังที่มีรายละเอียดตามเอกสารอ้างอิง [145-146] ระดับการแตกหักของ DNA ในการศึกษาครั้งนี้ตรวจวัดโดยใช้เครื่อง Automated Epi Fluorescence Microscope (Auxioplan2, Zeiss, ประเทศเยอรมัน) ซึ่งแสดงผลเป็น Tail length และ Olive tail moment

3.6.5.5 การวิเคราะห์ความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม (DNA repair capacity)

วิเคราะห์ DNA-repair capacity ในตัวอย่างเลือดประมาณ 0.5 มิลลิลิตรด้วยเทคนิค cytogenetic challenge assay โดยใช้ 1 Gy-irradiation เพื่อกระตุ้นการเกิดความผิดปกติของโครโมโซมในเซลล์เม็ดเลือดขาว ภายหลังการ irradiation 48 ชั่วโมง ทำ metaphase

chromosome spreading ดังมีรายละเอียดตามเอกสารอ้างอิง [6, 147-148] วิเคราะห์ความผิดปกติของโครโมโซม ด้วยการตรวจวัดการเกิด Deletions และ Dicentrics ต่อ metaphase ซึ่งระดับความผิดปกติของโครโมโซมที่สูง บ่งชี้ถึงความสามารถในการซ่อมแซมความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่ลดลง

3.6.6 การวิเคราะห์ดัชนีชีวภาพการตอบสนองต่อการอักเสบ

3.6.6.1 การวิเคราะห์ระดับโปรตีน Clara cell (CC16) ในซีรัม

วิเคราะห์ระดับโปรตีน Clara cell 16 (CC16) ในตัวอย่างซีรัมประมาณ 125 ไมโครลิตร ด้วยเทคนิค Enzyme linked Immunosorbent Assay (ELISA) โดยใช้ DIAMED CC16-ELISA kit (DiaMed Eurogen ประเทศเบลเยียม) โดยมีรายละเอียดดังนี้ เติมน้ำตัวอย่างซีรัมและสารละลายมาตรฐาน (standard solution) ลงใน microtiterstrip และแช่ microtiterstrip ในอ่างน้ำร้อนที่ตั้งอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส นาน 120 นาที และล้างด้วย washing solution 2-3 ครั้ง จากนั้นเติม biotin-anti-CC16 conjugate และแช่ในอ่างน้ำร้อนที่ตั้งอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส นาน 60 นาที ล้างด้วย washing solution และเติม streptavidin-HRP conjugate ล้างด้วย washing solution และเติม chromogen solution โดยตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง นาน 20 นาที และเติม stopping solution ใน microtiterstrip วัดระดับโปรตีน CC16 ด้วยเครื่อง Microplate Reader (SPECTRAMax Plus, Molecular Device ประเทศสหรัฐอเมริกา) ซึ่งตั้งค่า absorbance ที่ 450 นาโนเมตร การวิเคราะห์นี้มีค่า limit of detection น้อยกว่า 50 pg/ml

3.6.6.2 การตรวจวัดระดับการแสดงออกของ interleukin-8 (IL-8) mRNA

ทำการแยก RNA จาก lymphocyte โดยใช้ RNeasy Mini Kit (Qiagen Inc. ประเทศสหรัฐอเมริกา) และตรวจวัดการแสดงออกของ IL-8 mRNA ด้วยเทคนิค Real time RT-PCR และ QuantiTect[®] SYBR[®] Green RT-PCR Kit (Qiagen Inc. ประเทศสหรัฐอเมริกา) โดยนำตัวอย่าง RNA ประมาณ 20 นาโนกรัมผสมกับ QuantiTect SYBR Green RT-PCR Master Mix, เอนไซม์ QuantiTect RT-Mix, IL-8 primer และ β -actin primer (internal control) ดังมีรายละเอียดตามเอกสารอ้างอิง [149-150] และเติมลงในหลอด capillaries และเพิ่มจำนวนด้วยเครื่อง LightCycler (Roche Diagnostics ประเทศเยอรมัน) เป็นจำนวน 40 cycle และคำนวณระดับการแสดงออกของ Interleukin-8 (IL-8) mRNA ด้วย LightCycler software version 4.05 และปรับค่าที่ได้ด้วยค่าการแสดงออกของ β -actin ซึ่งแสดงผลออกเป็น IL-8 mRNA: β -actin ratio ($\times 10^3$)

3.7 การวิเคราะห์ทางสถิติ

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วย SPSS software v.12 (SPSS Inc., ประเทศสหรัฐอเมริกา) เพื่อเปรียบเทียบระดับสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ รวมทั้งระดับ

ของดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัส และดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้นของร่างกายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษาที่เขตนมาบตาพุดกับอาสาสมัครในพื้นที่ควบคุมหมู่บ้านช่องแสมสารโดยใช้ Non-parametric Mann-Whitney U Test ซึ่งข้อมูลมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ $P < 0.05$

แผนภูมิการดำเนินการวิจัย

กำหนดพื้นที่ศึกษาและพื้นที่ควบคุม

- พื้นที่ศึกษามานาตาพูด 1: หมอองแปบ
- พื้นที่ศึกษามานาตาพูด 2: วัดโศภณ ซอยร่วมพัฒนา และอิสลาม
- พื้นที่ควบคุม: หมู่บ้านของเสมสาร อ.สัตหีบ จ.ชลบุรี

คัดเลือกอาสาสมัครตามเกณฑ์

- พื้นที่ศึกษา 112 คน
- พื้นที่ควบคุม 50 คน

เก็บตัวอย่างอากาศและตัวอย่างชีวภาพ

การประเมินการได้รับสาร (Exposure Assessment)

ตรวจวัดระดับสารโดยตรง (Direct Measurement)

- ตรวจวัดระดับสารบริเวณที่อยู่อาศัย
 - สารเบนซีน
 - สารบิวทาไดอีน
 - สารไว้นิกลอไรด์

- ตรวจวัดระดับสารในระดับบุคคล
 - สารเบนซีน
 - สารบิวทาไดอีน
 - สารไว้นิกลอไรด์

ตรวจวัดดัชนีชี้วัดการได้รับสัมผัส (Biomarkers of Exposure)

- ตรวจวัดระดับสารเมตาโบไลต์ในปัสสาวะ
 - สารเบนซีน
 - สารบิวทาไดอีน
 - สารไว้นิกลอไรด์
- ตรวจวัดระดับสารเบนซีนในเลือด

การประเมินผลกระทบต่อสุขภาพ (Potential Health Effect Assessment)

ตรวจวัดความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม (DNA Repair Capacity)

- ตรวจวัดระดับ 8-Hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG)
- ตรวจวัดระดับ Exocyclic DNA-adduct
- ตรวจวัดระดับ DNA strand break

ตรวจวัดการทำลายสารพันธุกรรม (DNA Damage)

- ตรวจวัดระดับ CC16 ในซีรัม
- ตรวจวัดระดับ Interleukin-8 (IL-8)

ตรวจวัดการตอบสนองต่อการอักเสบ (Inflammatory Responses)

ผลการวิจัยและบทวิจารณ์

4. ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลเบื้องต้นของอาสาสมัครกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการคัดเลือกตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดมีจำนวน 162 คน ประกอบด้วย

กลุ่มศึกษา : อาสาสมัครในพื้นที่ศึกษาที่เขตนามตาพุดจำนวน 112 คน ซึ่งแบ่งตามพื้นที่ดังนี้

พื้นที่ศึกษาที่ 1 : อาสาสมัครในชุมชนหนองแฟบจำนวน 45 คน

พื้นที่ศึกษาที่ 2 : อาสาสมัครในชุมชนอิสลาม ชุมชนวัดโสภณและชุมชนชอยร่วมพัฒนาจำนวน 67 คน

กลุ่มควบคุม : อาสาสมัครในพื้นที่ศึกษาหมู่บ้านแสมสารจำนวน 50 คน

ข้อมูลต่างๆของอาสาสมัครที่ได้รับจากแบบสอบถาม ดังรายละเอียดแสดงในตารางที่ 2 พบว่า

- เพศ : สัดส่วนของอาสาสมัครเพศชายและเพศหญิงในพื้นที่ศึกษาที่หมู่บ้านแสมสารใกล้เคียงกัน แต่อาสาสมัครในพื้นที่ศึกษาเขตนามตาพุดมีเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 4 เท่า
- อายุ : อาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามามตาพุดมีอายุเฉลี่ย 38.62 ± 1.03 ปี (17-51 ปี) และระยะเวลาที่อาศัยอยู่ในพื้นที่มีค่าเฉลี่ย 21.19 ± 1.29 ปี ขณะที่อายุเฉลี่ยของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษาหมู่บ้านแสมสารเท่ากับ 36.21 ± 0.85 ปี อาสาสมัครส่วนใหญ่อาศัยอยู่ในพื้นที่เป็นเวลา 24.83 ± 1.47 ปี
- อาชีพ : อาสาสมัครส่วนใหญ่ประกอบอาชีพรับจ้างทั่วไปและประมงในหมู่บ้านแสมสารและเป็นแม่บ้านในเขตพื้นที่นามตาพุดทั้งสองแห่ง อาสาสมัครส่วนใหญ่ในแต่ละพื้นที่ศึกษาไม่เกี่ยวข้องกับการใช้สารอินทรีย์ระเหยในการประกอบอาชีพ
- การบริโภคอาหาร และการดื่มสุรา : ไม่มีความแตกต่างในเรื่อง พฤติกรรมการบริโภคอาหาร และการดื่มสุราระหว่างอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามามตาพุดและพื้นที่ศึกษาหมู่บ้านแสมสาร
- การสูบบุหรี่ : สำหรับการตรวจสอบการสูบบุหรี่ของอาสาสมัคร ในการศึกษาครั้งนี้ทำตรวจวัดระดับสาร cotinine ในปัสสาวะ เพื่อคัดกรองการได้รับควันบุหรี่ (passive smoking) ของอาสาสมัคร ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าอาสาสมัครในพื้นที่นามตาพุดและหมู่บ้านชองแสมสารตรวจพบระดับสาร cotinine ในปัสสาวะทั้งช่วงเช้าและบ่ายจำนวน 4 และ 3 คนตามลำดับ ซึ่งตัวอย่างเลือดและปัสสาวะจากอาสาสมัครที่ตรวจพบระดับสาร cotinine จะไม่นำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ดัชนีชีวภาพทางชีวภาพต่างๆ
- โรงงานอุตสาหกรรม : พื้นที่ศึกษามามตาพุดพบว่าโรงกลั่นน้ำมันตั้งอยู่ห่างจากบริเวณที่อาสาสมัครอาศัยเป็นระยะทางเฉลี่ย 1.92 ± 0.11 กิโลเมตร

ตารางที่ 2 ข้อมูลเบื้องต้นของอาสาสมัครจำแนกตามเพศ อายุ อาชีพ ตามที่อยู่อาศัย การทำงาน สุขภาพ และพฤติกรรมการบริโภคของอาสาสมัครแต่ละพื้นที่ศึกษา

1. ข้อมูลเบื้องต้น

ข้อมูลเบื้องต้น	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชนแสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุดรวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>อาสาสมัคร</u> (คน)				
รวม	50 (100%)	112 (100%)	45 (40%)	67 (60%)
เพศชาย	22 (44%)	22 (20%)	7 (6%)	15 (13%)
เพศหญิง	28 (56%)	90 (80%)	38 (34%)	52 (47%)
<u>อายุ</u> (ปี)				
<20	0 (0%)	10 (9%)	7 (6%)	3 (3%)
21-30	15 (30%)	18 (16%)	7 (6%)	11 (10%)
31-40	16 (32%)	27 (24%)	13 (12%)	14 (12%)
41-50	18 (36%)	43 (39%)	13 (12%)	30 (27%)
>50	1 (2%)	14 (12%)	5 (4%)	9 (8%)
<u>อาชีพ</u> (คน)				
แม่บ้าน	7 (14%)	51 (46%)	23 (21%)	28 (25%)
รับจ้าง	18 (36%)	19 (16%)	9 (8%)	10 (8%)
ธุรกิจส่วนตัว	4 (8%)	32 (29%)	12 (10%)	20 (18%)
รับราชการ	4 (8%)	6 (5%)	0 (0%)	6 (6%)
เกษตรกรรวม	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
ประมง	16 (32%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
นักศึกษา	1 (2%)	3 (3%)	1 (1%)	2 (2%)

2. ข้อมูลที่อยู่อาศัย

ข้อมูลที่อยู่อาศัย	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชน แสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด รวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>ระยะเวลาอยู่อาศัยในพื้นที่ศึกษา</u>				
น้อยกว่า 5 ปี	10 (20%)	28 (25.1%)	15(33.3%)	13(19.5%)
6-10 ปี	7 (14%)	8 (7.2%)	5 (11.3%)	3 (4.5%)
11-15 ปี	2 (4%)	16 (14.4%)	8 (17.7%)	8 (12%)
16-20 ปี	3 (6%)	24 (21.5%)	12(26.7%)	12 (18%)
21-25 ปี	5 (10%)	8 (7.2%)	2 (4.4%)	6 (9.0%)
26- 30 ปี	6 (12%)	6 (5.4%)	-	6 (9.0%)
มากกว่า 30 ปี	17 (34%)	22 (19.2%)	3 (6.6%)	19(28.0%)
<u>โรงงานในละแวกที่อยู่อาศัย</u>				
มี	3 (6%)	99 (88.4%)	37(82.2%)	62(92.5%)
ไม่มี	47 (94%)	13 (11.6%)	8 (17.8%)	5 (7.5%)
<u>ประเภทของโรงงาน</u>				
โรงกลั่นน้ำมัน	-	72 (64.3%)	17(37.8%)	55(82.1%)
โรงหล่อ/หลอม/กลึงโลหะ	-	7 (6.3%)	7 (15.6%)	-
อู่ซ่อมรถ/พ่นสีรถ	-	5 (4.5%)	2 (4.4%)	3 (4.5%)
โรงเลื่อยไม้ ทำเฟอร์นิเจอร์	2 (4%)	8 (7.1%)	6 (15.3%)	2 (3.0%)
ไม่ระบุ	48 (96%)	20 (17.9%)	13(26.9%)	7 (10.4%)
<u>ระยะห่างจากโรงงานถึงที่พักอาศัย</u>				
น้อยกว่า 1 กิโลเมตร		-	-	-
1-5 กิโลเมตร		83 (74.1%)	28(62.2%)	55(82.1%)
6-10 กิโลเมตร		2 (1.8%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)
ไม่ระบุ	50(100%)	27 (24.1%)	16(35.6%)	11(16.4%)

ข้อมูลที่อยู่อาศัย (ต่อ)	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชน แสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด รวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>ปัญหาสภาพแวดล้อมที่อยู่อาศัย</u>				
กลิ่น	14 (28%)	42 (37.5%)	13(28.9%)	29(43.3%)
ฝุ่นละออง	8 (16%)	12 (10.7%)	4 (8.9%)	8 (11.9%)
เขม่าควันจากยานพาหนะ	7 (14%)	3 (2.7%)	1 (2.2%)	2 (3.0%)
กลิ่น และฝุ่นละออง	1 (2%)	33 (29.5%)	16(35.6%)	17(25.4%)
กลิ่น และเขม่าควัน	3 (6%)	3 (2.7%)	1 (2.2%)	2 (3.0%)
กลิ่น ฝุ่นละออง และ เขม่าควัน	6 (12%)	15 (13.4%)	7 (15.6%)	8 (11.9%)
ไม่ระบุ	11 (22%)	4 (3.6%)	3 (6.7%)	1 (1.5%)

3. ข้อมูลการทำงาน

ข้อมูลการทำงาน	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชน แสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด รวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>สถานที่ทำงาน</u>				
บ้าน	15 (30.0%)	42 (37.5%)	20 (44.4%)	22(32.9%)
บริษัทเอกชน	3 (6.0%)	10 (8.9%)	3 (6.7%)	7 (10.4%)
สถานที่ราชการ/โรงเรียน	9 (18.0%)	9 (8.0%)	1 (2.2%)	8 (11.9%)
ท่าเรือ/ตลาด	8 (16.0%)	5 (4.5%)	-	5 (7.5%)
วัด/สุเหร่า	3 (6.0%)	1 (0.9%)	-	1 (1.5%)
เรือประมง	8 (16.0%)	-	-	-
ไม่ระบุ	4 (8.0%)	45 (40.2%)	21 (46.7%)	24 (35.8%)
<u>ระยะทางระหว่างบ้านและที่ทำงาน</u>				
น้อยกว่า 2 กิโลเมตร	23 (46.0%)	28 (25.0%)	17 (37.8%)	11 16.4%)
3-5 กิโลเมตร	2 (4.0%)	8 (7.1%)	3 (6.7%)	5 (7.5%)
6-8 กิโลเมตร	1 (2.0%)	-	-	-
มากกว่า 8 กิโลเมตร	7 (14.0%)	8 (7.1%)	2 (4.4%)	6 (9.0%)
ไม่ระบุ	17 (34.0%)	68 (60.8%)	23 (51.1%)	45 (67.2%)
<u>การเดินทาง</u>				
ใช้รถประจำทาง	1 (2.0%)	6 (5.4%)	2 (4.4%)	4 (6.0%)
ใช้รถมอเตอร์ไซด์	16 (32.0%)	25 (22.3%)	7 (15.6%)	18 (26.9%)
ใช้รถยนต์ส่วนบุคคล	3 (6.0%)	5 (4.5%)	4 (8.9%)	1 (1.5%)
เดิน	13 (26.0%)	5 (4.5%)	2 (4.4%)	3 (4.5%)
เรือ	1 (2.0%)	-	-	-
ไม่ระบุ	16 (32.0%)	71 (63.4%)	30 (66.7%)	41 (61.2%)

ข้อมูลการทำงาน (ต่อ)	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชน แสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด รวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>ระยะเวลาที่ใช้ในการเดินทาง</u>				
5-15 นาที	23 (46.0%)	20 (17.9%)	6 (13.3%)	14 (20.9%)
15-30 นาที	3 (6.0%)	10 (8.9%)	3 (6.7%)	7 (10.4%)
30-45 นาที	3 (6.0%)	4 (3.6%)	1 (2.2%)	3 (4.5%)
45-60 นาที	5 (10.0%)	2 (1.8%)	-	2 (3.0%)
ไม่ต้องเดินทาง	12 (24.0%)	66 (58.9%)	31 (68.9%)	35 (52.2%)
ไม่ระบุ	4 (8.0%)	10 (8.9%)	4 (8.9%)	6 (9.0%)
<u>ปัญหาสภาพแวดล้อมบริเวณที่ทำงาน</u>				
กลิ่น	11 (22.0%)	21 (18.7%)	7 (15.6%)	14 (20.8%)
ฝุ่นละออง	7 (14.0%)	9 (8.0%)	4 (8.9%)	5 (7.4%)
เขม่าควันจากยานพาหนะ	6 (12.0%)	4 (3.6%)	1 (2.2%)	5 (7.4%)
กลิ่น และฝุ่นละออง	4 (8.0%)	11 (9.8%)	8 (17.8%)	3 (4.4%)
กลิ่น และเขม่าควัน	2 (4.0 %)	1 (0.9 %)	-	1 (1.4%)
ฝุ่นละอองและเขม่าควัน	1 (2.0 %)	2 (1.8 %)	-	2 (2.7%)
กลิ่น ฝุ่นละออง และ เขม่าควัน	3 (6.0%)	7 (6.3%)	1 (2.2%)	6 (7.7%)
ไม่ระบุ	16 (32.0%)	57 (50.9%)	24 (53.3%)	33 (48.2%)
<u>ลักษณะการจราจรบริเวณที่ทำงาน</u>				
หนาแน่น	3 (6.0%)	14 (12.5%)	2 (4.4%)	12 (17.9%)
ปานกลาง	17 (34.0%)	26 (23.2%)	10 (22.2%)	16 (23.9%)
น้อย	19 (38.0%)	20 (17.9%)	10 (22.2%)	10 (14.9%)
ไม่ระบุ	11 (22.0%)	52 (46.4%)	23 (51.1%)	29 (43.3%)
<u>การใช้หน้ากากป้องกัน</u>				
ใช้ทุกครั้งหรือเกือบทุกครั้ง	4 (8.0%)	5 (4.5%)	3 (6.6%)	2 (3.0%)
ใช้นานๆครั้ง	2 (4.0%)	11 (9.8%)	5 (11.1%)	6 (9.0%)
ไม่เคยใช้เลย	36 (72.0%)	49 (43.8%)	13 (28.9%)	36 (53.7%)
ไม่ระบุ	8 (16.0%)	47 (42.0%)	24 (53.3%)	23 (34.3%)

4. ข้อมูลสุขภาพ

ข้อมูลสุขภาพ	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชน แสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด รวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>มีโรคประจำตัวหรือไม่</u>				
มี	18 (36%)	48 (42.9%)	19 (42.2%)	29 (43.3%)
ไม่มี	32 (64%)	64 (57.1%)	26 (57.8%)	38 (56.7%)
<u>ประเภทของโรคประจำตัว</u>				
โรคหัวใจ/ความดันโลหิต	3 (6%)	12 (10.7%)	3 (6.7%)	9 (13.4%)
โรคตับ	-	1 (0.9%)	-	1 (1.5%)
โรคทางเดินอาหาร	3 (6%)	8 (7.1%)	5 (11.1%)	3 (4.5%)
โรกระบบประสาท/ไมเกรน	1 (2%)	9 (8.0%)	4 (8.9%)	5 (7.5%)
โรกระบบทางเดินหายใจ	2 (4%)	1 (0.9%)	-	1 (1.5%)
โรคภูมิแพ้	5 (10%)	9 (8.0%)	4 (8.9%)	5 (7.5%)
โรกระบบต่อมไร้ท่อ	3 (6%)	5 (4.5%)	2 (4.4%)	3 (4.5%)
โรคโลหิต	33 (66%)	3 (2.7%)	1 (2.2%)	2 (3.0%)
ไม่ระบุ		64 (57.1%)	26 (57.8%)	38 (56.7%)
<u>มีการใช้ยา/กินยาเป็นประจำหรือไม่</u>				
มี	22 (44%)	42 (37.5%)	12 (26.7%)	30 (44.8%)
ไม่มี	28 (56%)	70 (62.5%)	33 (73.3%)	37 (55.2%)
<u>ยาที่ใช้เป็นประจำ</u>				
ยาแก้ปวด	8 (16%)	11 (9.8%)	4 (8.9%)	7 (10.4%)
ยาแก้หวัด / ยาแก้แพ้	7 (14%)	5 (4.5%)	2 (4.6%)	3 (4.5%)
ยาดม / ยาหอม	1 (2%)	4 (3.6%)	-	4 (6.0%)
อื่น ๆ	6 (12%)	22 (19.6%)	7 (15.8%)	15 (22.4%)
ไม่ระบุ	28 (56%)	70 (62.5%)	32 (70.7%)	38 (56.7%)

ข้อมูลสุขภาพ(ต่อ)	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชน แสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด รวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>ความบ่อยของการรับประทานยา/ใช้ยา</u>				
ทุกวัน	5 (10%)	18 (16.1%)	6 (13.3%)	12 (17.9%)
วันเว้นวัน	1 (2%)	1 (0.9%)	-	1 (1.5%)
ทุก ๆ 2 วัน	2 (4%)	2 (1.8%)	-	2 (3.0%)
อื่น ๆ	14 (28%)	22 (19.6%)	7 (15.6%)	15 (22.4%)
ไม่ระบุ	28 (56%)	69 (61.6%)	32 (71.1%)	37 (55.2%)

5. ข้อมูลพฤติกรรมการบริโภคและการดื่มสุรา

ข้อมูลพฤติกรรมการบริโภค	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชน แสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด รวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>การรับประทานอาหารปิ้งย่าง</u>				
ทุกวัน	6 (12%)	9 (8.0%)	6 (13.3%)	3 (4.5%)
มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์	7 (14%)	22 (19.6%)	12 (26.7%)	10 (14.9%)
นาน ๆ ครั้ง	26 (52%)	59 (52.7%)	21 (46.7%)	38 (56.7%)
ไม่ระบุ	11 (22%)	22 (19.6%)	6 (13.3%)	16 (23.9%)
<u>การรับประทานอาหารทอด</u>				
ทุกวัน	19 (38%)	27 (24.1%)	17 (37.8%)	10 (14.9%)
มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์	20 (40%)	40 (35.7%)	13 (28.9%)	27 (40.3%)
นาน ๆ ครั้ง	7 (14%)	34 (30.4%)	10 (22.2%)	24 (35.8%)
ไม่ระบุ	4 (8%)	11 (9.8%)	5 (11.1%)	6 (9.0%)
<u>การรับประทานอาหารหมักดอง</u>				
ทุกวัน	8 (16%)	13 (11.6%)	6 (13.3%)	7 (10.4)
มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์	5 (10%)	8 (7.1%)	2 (4.4%)	6 (9.0%)
นาน ๆ ครั้ง	17 (34%)	45 (40.2%)	21 (46.7%)	24 (35.8%)
ไม่ระบุ	20 (40%)	46 (41.1%)	16 (35.6%)	30 (44.8%)
<u>วิตามิน และอาหารเสริม</u>				
กิน	4 (8%)	21 (18.8%)	4 (8.9%)	17 (25.4%)
ไม่กิน	46 (92%)	91 (81.3%)	41 (91.1%)	50 (74.6%)

ข้อมูลพฤติกรรมการบริโภค(ต่อ)	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชน แสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด รวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>การดื่มสุรา</u>				
ดื่ม	29 (58%)	17 (15.2%)	11 (24.4%)	6 (9.0%)
ไม่ดื่ม	21 (42%)	95 (84.8%)	34 (75.6%)	61 (91.0%)
<u>เริ่มดื่มอายุ</u>				
15-25 ปี	13 (26%)	12 (10.8%)	7 (15.5%)	5 (7.5%)
26-35 ปี	9 (18%)	5 (4.5%)	3 (6.6%)	2 (3.0%)
มากกว่า 35 ปี	1 (2%)	3 (2.7%)	2 (4.4%)	1 (1.5%)
ไม่ระบุ	27 (54%)	92 (82.1%)	33 (73.5%)	59 (88.1%)
<u>ลักษณะการดื่ม</u>				
ประจำ	10 (20%)	5 (4.5%)	3 (6.7%)	2 (3.0%)
มากกว่า 1 ครั้งต่อเดือน	8 (16%)	6 (5.4%)	4 (8.9%)	2 (3.0%)
น้อยกว่า 1 ครั้งต่อเดือน	11 (22%)	8 (7.1%)	5 (11.1%)	3 (4.5%)
ไม่ระบุ	21 (42%)	93 (83.0%)	33 (73.3%)	60 (89.6%)
<u>ชนิดของสุราที่ดื่มเป็นประจำ</u>				
เหล้า/ยาตองเหล้า	6 (12%)	5 (4.5%)	4 (8.9%)	1 (1.5%)
เบียร์	14 (28%)	14 (12.5%)	8 (17.8%)	6 (9.0%)
อื่น ๆ	9 (18%)	1 (0.9%)	-	1 (1.5%)
ไม่ระบุ	21 (42%)	92 (82.1%)	33 (73.3%)	59 (88.1%)
<u>ปริมาณที่ดื่มประจำ</u>				
1 ถ้วยชา	1 (2%)	-	-	-
1 แก้วน้ำ	10 (20%)	9 (8.0%)	6 (13.3%)	3 (4.5%)
1 ขวด	11 (22%)	5 (4.5%)	3 (6.7%)	2 (3.0%)

ข้อมูลพฤติกรรมการบริโภค(ต่อ)	พื้นที่ศึกษา			
	หมู่บ้าน ชุมชน แสมสาร	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด รวม	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 1	พื้นที่ศึกษา มาบตาพุด 2
<u>ปริมาณที่ดื่มประจำ</u>				
มากกว่า 1 ขวด	6 (12%)	6 (5.4%)	3 (6.7%)	3 (4.5%)
ไม่ระบุ	22 (44%)	92 (82.1%)	33 (73.3%)	59 (88.1%)
เลิกดื่มแล้วหรือไม่				
ยังคงดื่มอยู่	2 (4%)	2 (1.8%)	2 (4.4%)	-
เลิกดื่มแล้ว	27 (54%)	18 (16.1%)	10 (22.2%)	8 (11.9%)
ไม่ระบุ	21 (42%)	92 (82.1%)	33 (73.3%)	59 (88.1%)

4.2 การประเมินการได้รับสัมผัสสาร (Exposure Assessment)

4.2.1 การประเมินระดับการได้รับสัมผัสสารโดยตรง (Direct Measurement)

4.2.1.1 ระดับสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในอากาศในบริเวณที่อยู่อาศัยในชุมชน

ระดับการปนเปื้อนของสารอินทรีย์ระเหยง่ายทั้ง 3 ชนิดในอากาศทำการตรวจวัดโดยการเก็บตัวอย่างอากาศในบริเวณชุมชนและที่พักอาศัยซึ่งอยู่ห่างจากถนนประมาณ 200 เมตรในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดจำนวน 16 แห่งและหมู่บ้านแสมสารจำนวน 8 แห่ง เป็นเวลา 8 ชั่วโมง

สารเบนซีน

ระดับสารเบนซีนในอากาศในพื้นที่มาบตาพุด ($7.03 \pm 0.31 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$) ต่ำกว่าระดับที่พบในหมู่บ้านช่องแสมสาร ($8.01 \pm 0.93 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$) ซึ่งไม่มีอุตสาหกรรม ระดับสารเบนซีนในอากาศในพื้นที่มาบตาพุดมีค่าใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจพบในบริเวณรอบเขตอุตสาหกรรมต่างๆในประเทศไต้หวัน ($5.86\text{-}25.84 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$) [151] แต่มากกว่าที่พบในเขตอุตสาหกรรมของประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งเท่ากับ $2.26 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ค่าเฉลี่ยรายปีระหว่างปี 2001-2003) [152] อย่างไรก็ตาม ระดับสารเบนซีนที่พบในพื้นที่มาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสารเป็นระดับที่ตรวจพบ ในบรรยากาศทั่วไป (back ground level) ซึ่งอาจเกิดจากการเผาไหม้ของน้ำมันเชื้อเพลิงที่มีสารเบนซีนอยู่ โดยระดับที่ตรวจพบมีค่าน้อยกว่าระดับสารเบนซีนในอากาศในเมืองใหญ่ที่มีปัญหาการจราจร เช่นในกรุงเทพมหานครตรวจพบระดับสารเบนซีนในอากาศบริเวณที่มีการจราจรหนาแน่นสูงถึง $33.71 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ [27]

สารบิวทาไดอิน

สำหรับระดับสารบิวทาไดอินในอากาศ พื้นที่มาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสารตรวจพบระดับสารบิวทาไดอินใกล้เคียงกัน (0.05 และ $0.04 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ ตามลำดับ) ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจพบในอาคารสำนักงาน ($0.04 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$) [138] แต่ต่ำกว่าระดับเฉลี่ยรายปีที่พบในบริเวณรอบอุตสาหกรรมในประเทศญี่ปุ่นและในอากาศทั่วไป รวมทั้งบริเวณที่มีการจราจรหนาแน่นคือ 0.31 , 0.42 และ $0.22 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ [64]

สารไวนิลคลอไรด์

สารไวนิลคลอไรด์ในอากาศ ตรวจพบ ในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 เพียงแห่งเดียว โดยระดับที่ตรวจพบในการศึกษานี้มีค่าอยู่ในระดับ $3.89 \pm 0.03 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ ขณะที่ไม่พบสารไวนิลคลอไรด์ในหมู่บ้านช่องแสมสาร การปนเปื้อนของสารไวนิลคลอไรด์ในอากาศ ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากอุตสาหกรรม เนื่องจากสารไวนิลคลอไรด์ไม่ได้เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ จากการศึกษาพบว่าระดับสารไวนิลคลอไรด์ที่ระเหยจากหลุมกลบฝังกากของเสีย หรือแหล่งกำจัดของเสียแพร่เข้าสู่อากาศมีค่าสูงถึง $230 \text{ mg}/\text{m}^3$ [99]

อย่างไรก็ตาม ระดับสารเบนซีนที่ตรวจพบในการศึกษานี้มีค่าสูงกว่าค่ามาตรฐานรายปี ($1.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) และค่าเฝ้าระวังใน 24 ชั่วโมง ($7.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ตามประกาศคณะกรรมการสิ่งแวดล้อมแห่งชาติ ฉบับที่ 30 (พ.ศ. 2550) ขณะที่ระดับสารบิวทาไดอินและไวนิลคลอไรด์ที่ตรวจพบไม่เกินค่ามาตรฐานรายปี ($0.33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ และ $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ตามลำดับ) และค่าเฝ้าระวังใน 24 ชั่วโมง ($5.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ และ $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ตามลำดับ)

ตารางที่ 3 ระดับสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในอากาศในบริเวณชุมชนที่อยู่อาศัยจำแนกตามพื้นที่ศึกษามาบตาพุด และหมู่บ้านช่องแสมสาร

พื้นที่ศึกษา	ระดับสารอินทรีย์ระเหยในอากาศ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)			อุณหภูมิ (เซลเซียส)	ความชื้นสัมพัทธ์ (%)
	สาร	สาร	สาร		
	เบนซีน	บิวทาไดอิน	ไวนิลคลอไรด์		
หมู่บ้านช่อง แสมสาร	8.01±0.93	0.04±0.03	ND	31.84±0.68	69.29 ± 3.00
(8 แห่ง)	7.56	ND			
พื้นที่	(5.02-13.19)	(ND-0.05)			
มาบตาพุด	7.03±0.31	0.05±0.01	3.89±0.03	32.70 ± 0.41	59.50 ± 0.49
(16 แห่ง)	6.60	0.04	ND		
พื้นที่	(5.75-9.83)	(ND-0.10)	(ND-3.95)		
มาบตาพุดที่ 1	6.46±0.21	0.01±0.00	ND	33.57 ± 1.28	55.35 ± 3.35
(6 แห่ง)	6.38	ND			
พื้นที่	(5.76-7.27)	(ND-0.01)			
มาบตาพุดที่ 2	7.38±0.45	0.05±0.01	3.89±0.03	32.84 ± 0.54	58.55 ± 2.06
(10 แห่ง)	6.83	0.04	ND		
	(5.75-9.83)	(ND-0.10)	(ND-3.95)		

ข้อมูลแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย±ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)

ND = Non-detectable

การเก็บตัวอย่างอากาศ ทำการติดตั้งแท่งเก็บอากาศในบริเวณชุมชนห่างจากถนนหลักประมาณ 100-200 เมตร โดยเก็บตัวอย่างอากาศเป็นเวลา 8 ชั่วโมง (8.00 -16.00 น.)

4.2.1.2 ระดับสารเบนซีน บิวทาไดอินและไวนิลคลอไรด์ในแต่ละบุคคล

การประเมินระดับการได้รับสัมผัสสารเบนซีน บิวทาไดอินและไวนิลคลอไรด์ในแต่ละบุคคลของอาสาสมัคร ทำโดยตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างอากาศที่เก็บโดยใช้แท่งเก็บอากาศติดบริเวณหายใจของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษาที่มามาบตาพุดจำนวน 112 คนและพื้นที่ควบคุมหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 50 คน เป็นเวลา 8 ชั่วโมง

4.2.1.2.1 ระดับการได้รับสัมผัสสารเบนซีนในแต่ละบุคคล

ผลการวิเคราะห์ระดับสารเบนซีนในแต่ละบุคคลจากตัวอย่างอากาศที่เก็บจากอาสาสมัครพบว่า ระดับสารเบนซีนที่อาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดมีโอกาสได้รับจากการหายใจมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ $8.16 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ โดยอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 และ 2 ได้รับสัมผัสสารเบนซีนในอากาศเท่ากับ $7.45 \pm 0.29 \mu\text{g}/\text{m}^3$ และ $8.64 \pm 0.38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ตามลำดับ ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร ($8.58 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{m}^3$) และระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดใกล้เคียงกับระดับที่พบในพนักงานที่ทำงานในสำนักงานที่ไม่เกี่ยวข้องกับการใช้สารอินทรีย์ระเหยในประเทศอิตาลี (6 และ $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [29] แต่สูงกว่าเด็กนักเรียนในโรงเรียนต่างจังหวัดที่ไม่มีปัญหาการจราจร $2.54 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [33] อย่างไรก็ตาม ระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครพื้นที่มาบตาพุดน้อยกว่าระดับสารเบนซีนที่ผู้ค้าขายริมถนนในกรุงเทพมหานครซึ่งได้รับจากไอเสียรถยนต์ รวมทั้งพระและแม่ชีที่อาศัยอยู่ในวัดห่างจากถนน 500 เมตรถึง 1.5-3 เท่า [27]

สำหรับพื้นที่ศึกษามาบตาพุดพบว่าอาสาสมัครที่มีที่พักอาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมมากกว่า 5 กิโลเมตรขึ้นไปได้รับสารเบนซีนจากอากาศ ($11.76 \pm 4.85 \mu\text{g}/\text{m}^3$) สูงกว่าอาสาสมัครที่ที่พักอาศัยในชุมชนที่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมอยู่ระหว่าง 3-5 กิโลเมตร ($9.13 \pm 1.16 \mu\text{g}/\text{m}^3$) และน้อยกว่า 3 กิโลเมตร ($8.01 \pm 0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ตามลำดับ (รูปที่ 9B) โดยที่ที่พักอาศัยของอาสาสมัครส่วนใหญ่ตั้งอยู่ห่างจากถนนหลักประมาณ 100-200 เมตร

4.2.1.2.2 ระดับการได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอินในแต่ละบุคคล

การวิเคราะห์ตัวอย่างอากาศเพื่อตรวจวัดการได้รับสารบิวทาไดอินของอาสาสมัครพบว่าอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด มีค่าเฉลี่ยการได้รับสารบิวทาไดอินเท่ากับ $0.06 \pm 0.006 \mu\text{g}/\text{m}^3$ โดยอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 ได้รับสัมผัสสารบิวทาไดอินในอากาศ ($0.07 \pm 0.008 \mu\text{g}/\text{m}^3$) สูงกว่าอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 ($0.04 \pm 0.005 \mu\text{g}/\text{m}^3$) อย่างไรก็ตาม ระดับสารบิวทาไดอินที่อาสาสมัครพื้นที่มาบตาพุดได้รับใกล้เคียงกับระดับการได้รับสารบิวทาไดอินของอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสาร ($0.06 \pm 0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$) และพบว่าระดับที่วัดได้ต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบในคนที่ได้รับสารบิวทาไดอินเนื่องจากการเผาไหม้ไม้ในอาคาร ($0.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$) และในคนที่ไม่ได้สูบบุหรี่ในประเทศอังกฤษ ($0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [154-155] รวมทั้งต่ำกว่าระดับที่ตรวจวัดได้ในบรรยากาศบริเวณกรุงเทพมหานคร ($0.15-9.62 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

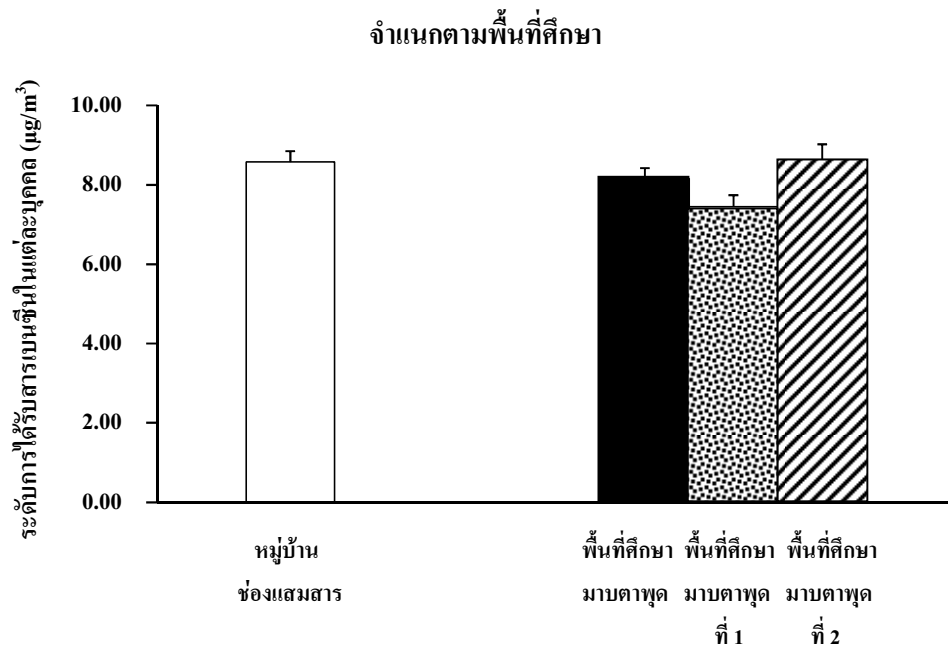
เมื่อจำแนกตามระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรมในพื้นที่ศึกษามาบตาพบว่ามีอาสาสมัครที่มีที่พักอาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมมากกว่า 5 กิโลเมตรขึ้นไปได้รับสารบิวทาไดอินจากอากาศ ($0.35 \pm 0.005 \mu\text{g}/\text{m}^3$) น้อยกว่าอาสาสมัครที่ที่พักอาศัยในชุมชนที่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมอยู่ระหว่าง 3-5 กิโลเมตร ($0.53 \pm 0.012 \mu\text{g}/\text{m}^3$) และน้อยกว่า 3 กิโลเมตร ($0.58 \pm 0.006 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ตามลำดับ (รูปที่ 10B)

4.2.1.2.3 ระดับการได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์ในแต่ละบุคคล

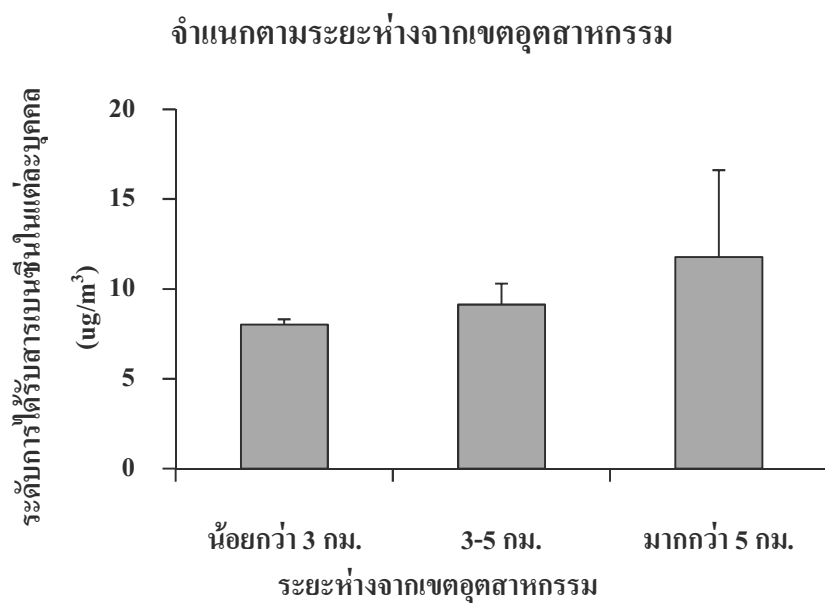
ผลการวิเคราะห์การได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์ในแต่ละบุคคล พบว่า อาสาสมัครในพื้นที่หมู่บ้านช่องแสมสารและอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 ไม่ได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์จากอากาศ ขณะที่อาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด 2 จำนวน 15 คนได้รับสารไวนิลคลอไรด์จากอากาศซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ $3.85 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (รูปที่ 11A) เมื่อเปรียบเทียบประชากรทั้ง 2 กลุ่มแล้วพบว่าการได้รับสารไวนิลคลอไรด์ของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดที่ 2 เป็นไปอย่างไม่ต่อเนื่อง และอยู่ในระดับซึ่งต่ำกว่าค่ามาตรฐาน

สำหรับพื้นที่ศึกษามาบตาพุดตรวจพบว่า อาสาสมัครที่มีที่พักอาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมมากกว่า 5 กิโลเมตรขึ้นไปได้รับสารไวนิลคลอไรด์จากอากาศ ($5.80 \mu\text{g}/\text{m}^3$) สูงกว่าอาสาสมัครที่ที่พักอาศัยในชุมชนที่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมน้อยกว่า 3 กิโลเมตร ($3.59 \pm 1.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$) อย่างไรก็ตาม ไม่พบอาสาสมัครที่อาศัยในที่พักซึ่งห่างจากเขตอุตสาหกรรมระหว่าง 3-5 กิโลเมตรได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์จากอากาศ (รูปที่ 11B)

A



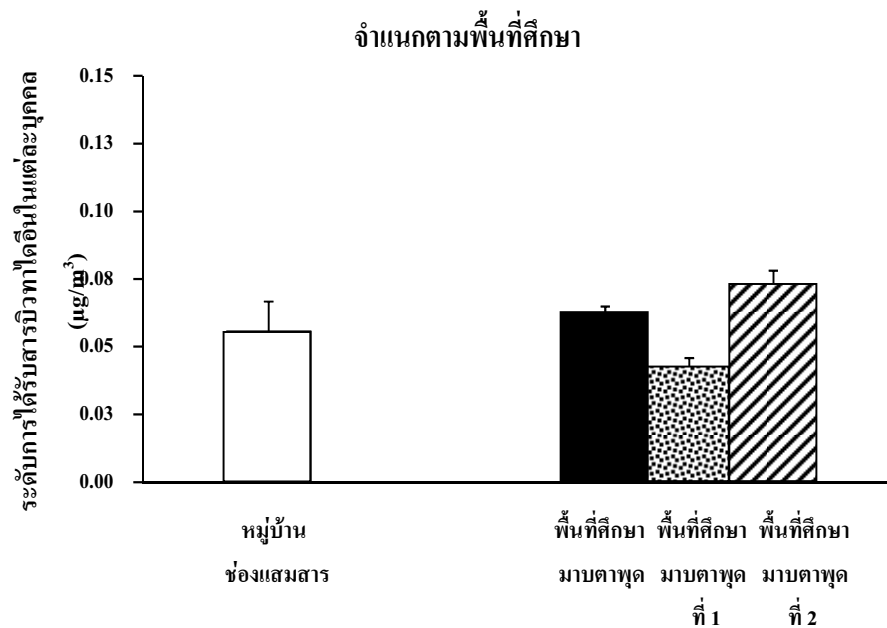
B



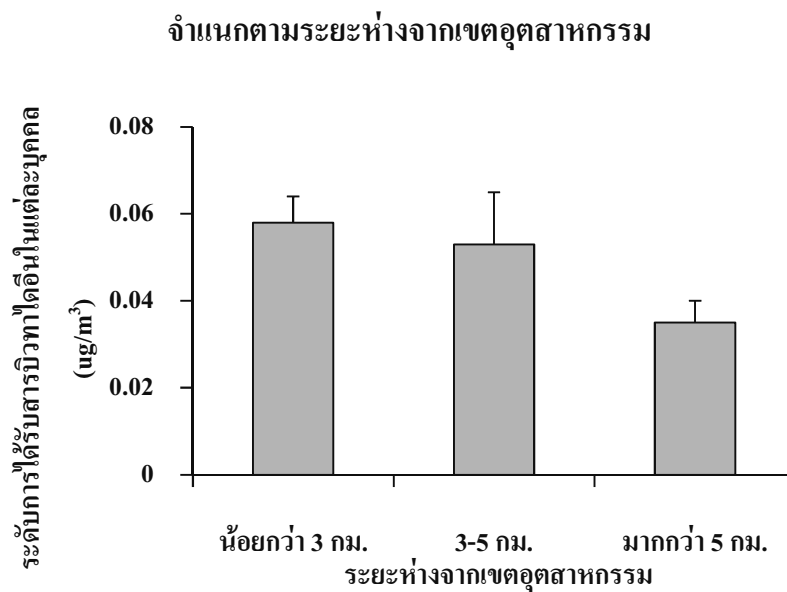
รูปที่ 9.

ระดับการได้รับสัมผัสสารเบนซีนในแต่ละบุคคลของอาสาสมัคร
จำแนกตามพื้นที่ศึกษา (A) และระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม (B)

A

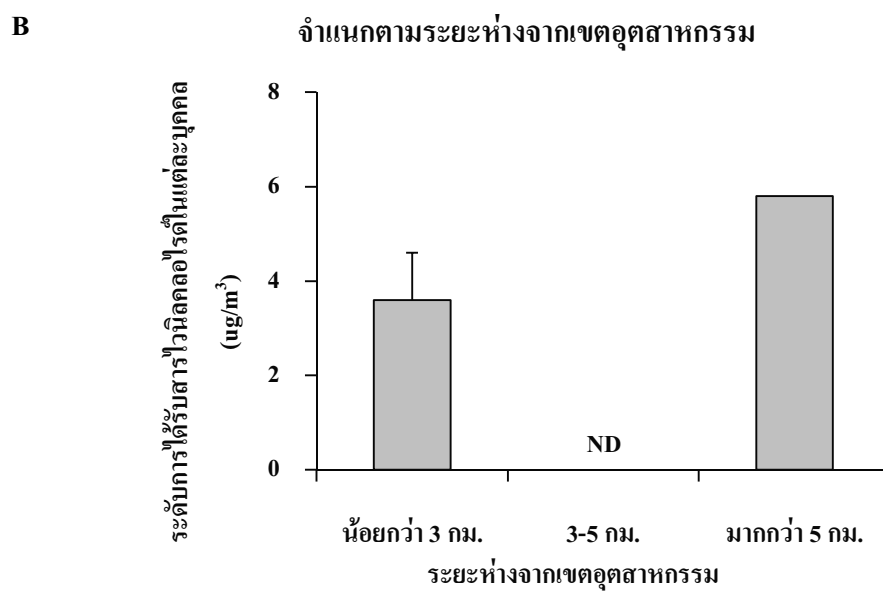
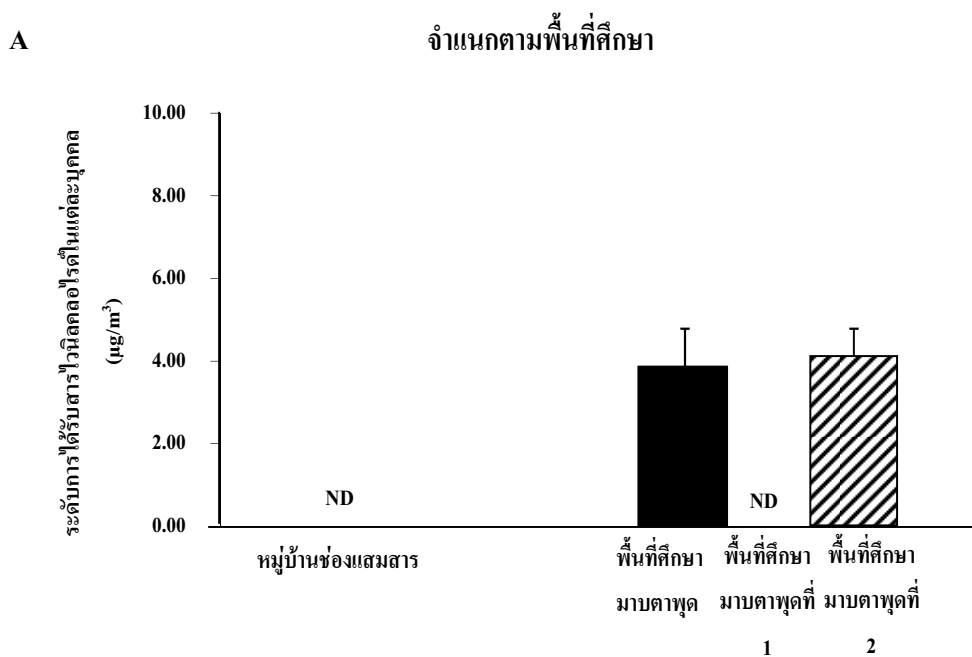


B



รูปที่ 10.

ระดับการได้รับสัมผัสสารชีวพิษไดอินในแต่ละบุคคลของอาสาสมัคร
จำแนกตามพื้นที่ศึกษา (A) และระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม (B)



รูปที่ 11. ระดับการได้รับสัมผัสสารไว้นิลคอลลอยด์ในแต่ละบุคคลของอาสาสมัคร
จำแนกตามพื้นที่ศึกษา (A) และระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม (B)

การประเมินการได้รับ
สารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์เข้าสู่ร่างกาย
โดยใช้ดัชนีชีวภาพของการรับสัมผัส
(Biomarkers of Exposure)

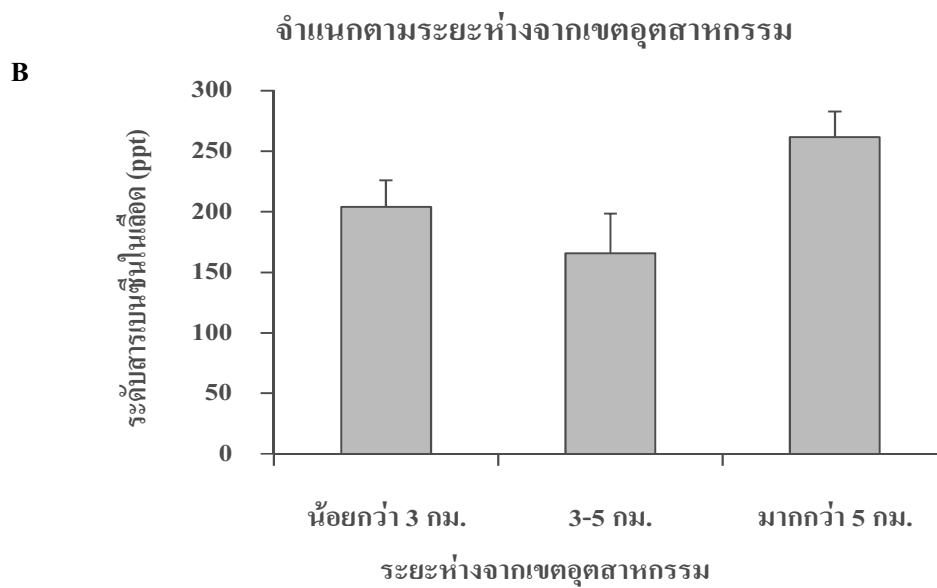
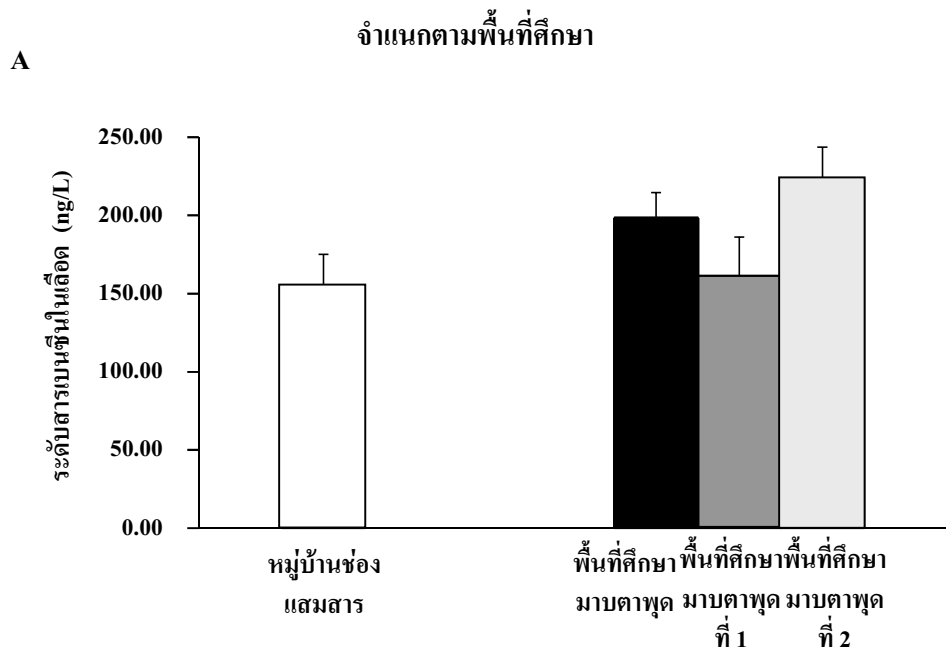
4.3 การประเมินการได้รับสารเบนซีน บิวทาไดอินและไวนิลคลอไรด์เข้าสู่ร่างกาย โดยใช้ดัชนีชีวภาพของการ รับสัมผัส (Biomarkers of Exposure)

4.3.1 ระดับสารเบนซีนในเลือด

ระดับสารเบนซีนในตัวอย่างเลือด เป็นดัชนีชีวภาพทางชีวภาพของการได้รับสารเบนซีนเข้าสู่ร่างกาย การศึกษาครั้งนี้ทำการวิเคราะห์ระดับสารเบนซีนในเลือดของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดจำนวน 109 ตัวอย่าง และในพื้นที่หมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 48 ตัวอย่าง

ผลการตรวจวัดพบว่าค่าเฉลี่ยระดับสารเบนซีนในเลือดของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด (198.65 ± 15.96 ng/L) สูงกว่าระดับสารเบนซีนในเลือดของอาสาสมัครพื้นที่หมู่บ้านช่องแสมสาร (154.26 ± 20.73 ng/L) เมื่อจำแนกตามพื้นที่ศึกษาในพื้นที่มาบตาพุดพบว่าระดับสารเบนซีนในเลือดของอาสาสมัครในเขตพื้นที่มาบตาพุดที่ 2 (223.25 ± 20.45 ng/L) สูงกว่าอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด 1 (161.47 ± 24.75 ng/L) (รูปที่ 12 A) ซึ่งระดับสารเบนซีนในเลือดที่ตรวจพบในทุกพื้นที่มีค่าใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจพบในประชาชนทั่วไปที่ไม่ได้ทำงานเกี่ยวข้องกับสารเบนซีนทั้งในเมืองและชนบท (200 และ 296 ng/L)

อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับสารเบนซีนในเลือดของอาสาสมัครที่พักอาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมมากกว่า 5 กิโลเมตรขึ้นไป (261.55 ± 21.18 ng/L) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในเลือดของอาสาสมัครที่พักอาศัยในชุมชนที่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมน้อยกว่า 3 กิโลเมตร (204.07 ± 22.07 ng/L) และอยู่ระหว่าง 3-5 กิโลเมตร (165.59 ± 32.81 ng/L) ตามลำดับ แสดงว่าการได้รับสารเบนซีนของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษานี้ไม่สัมพันธ์กับการอาศัยในเขตอุตสาหกรรม ระดับสารเบนซีนในเลือดที่สูงมากขึ้นในอาสาสมัครอาจเนื่องจากอาสาสมัครได้รับสารเบนซีนจากแหล่งอื่น ๆ นอกจากการปนเปื้อนสารเบนซีนในอากาศเช่นการได้รับสารเบนซีนจากการสัมผัสผ่านผิวหนังจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีสารเบนซีนเป็นองค์ประกอบ จากการรับประทานอาหารและน้ำที่มีการปนเปื้อนของสารเบนซีน เป็นต้น [28]



รูปที่ 12. ระดับสารเบนซีนในเลือดของอาสาสมัครจำแนกตามพื้นที่ศึกษา (A) และระยะห่างระหว่างที่พักอาศัยและเขตอุตสาหกรรม (B)

4.3.2 ระดับกรดมิวโคนิก ในปัสสาวะ

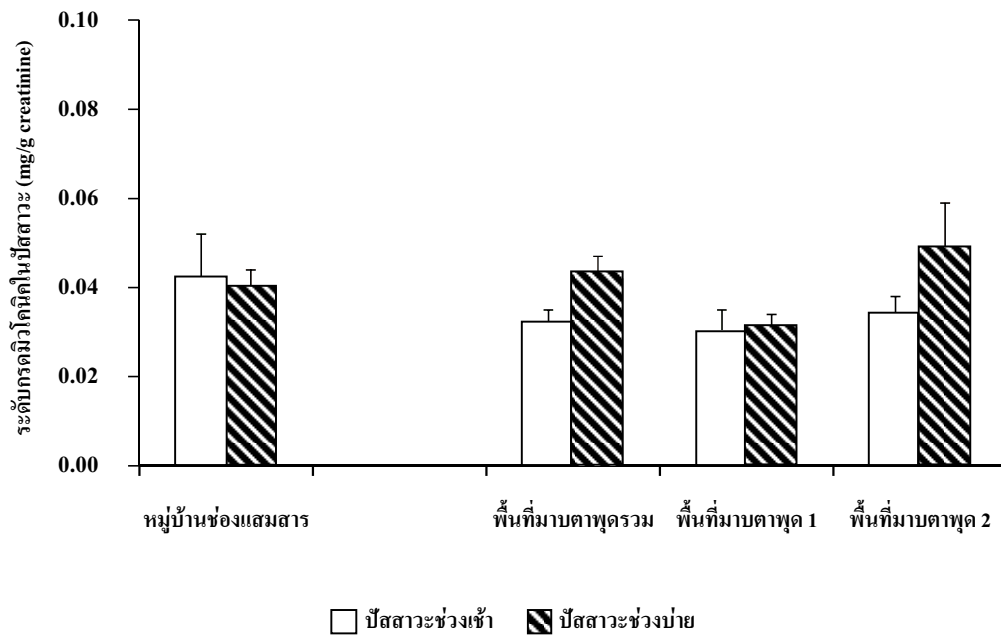
การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ระดับกรดกรดมิวโคนิกในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุตจำนวน 218 ตัวอย่างและในหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 96 ตัวอย่าง

กรดมิวโคนิกเป็นสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซีนถูกขับออกทางปัสสาวะ และสามารถนำมาใช้ในการประเมินการได้รับสารเบนซีนจากอากาศในระดับต่ำเนื่องจากมีความจำเพาะเจาะจงสูง โดยทั่วไปค่าครึ่งชีวิตของกรดมิวโคนิกเท่ากับ 12.8 ชั่วโมง [160] ผลการวิเคราะห์ตัวอย่างปัสสาวะพบว่าระดับกรดมิวโคนิกในปัสสาวะทั้งในช่วงบ่ายและช่วงเช้าของอาสาสมัครพื้นที่มาบตาพุต (0.03 และ 0.04 mg/g creatinine ตามลำดับ) และหมู่บ้านช่องแสมสาร (0.04 และ 0.04 mg/g creatinine ตามลำดับ) มีค่าใกล้เคียงกัน (รูปที่ 13 A) ซึ่งระดับที่พบมีค่าใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจพบในกลุ่มประชากรทั่วไปได้แก่ พระและแม่ชี เด็กนักเรียนในโรงเรียนต่างจังหวัดและคนงานในสำนักงานที่ไม่ได้รับสัมผัสสารเบนซีนซึ่งมีระดับกรดมิวโคนิกในปัสสาวะระหว่าง 0.04 และ 0.08 mg/g creatinine [27] แต่ระดับกรดมิวโคนิกในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุตต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบในคนไม่สูบบุหรี่ที่ทำงานในกรุงเทพมหานคร (0.24 mg/g creatinine) และชาวประมงในจังหวัดชลบุรี (0.18 mg/g creatinine) [161, 162]

อย่างไรก็ตามเมื่อจำแนกตามระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม พบว่า ระดับกรดมิวโคนิกในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครที่พักอาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมระหว่าง 3-5 กิโลเมตร (0.042 ± 0.010 mg/g creatinine) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในปัสสาวะช่วงเดียวกันของอาสาสมัครที่พักอาศัยในชุมชนที่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมน้อยกว่า 3 กิโลเมตร (0.031 ± 0.003 mg/g creatinine) และมากกว่า 5 กิโลเมตร (0.020 ± 0.000 mg/g creatinine) ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าระดับกรดมิวโคนิกในปัสสาวะช่วงบ่ายของอาสาสมัครลดลงตามระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม ดังแสดงในรูปที่ 13B

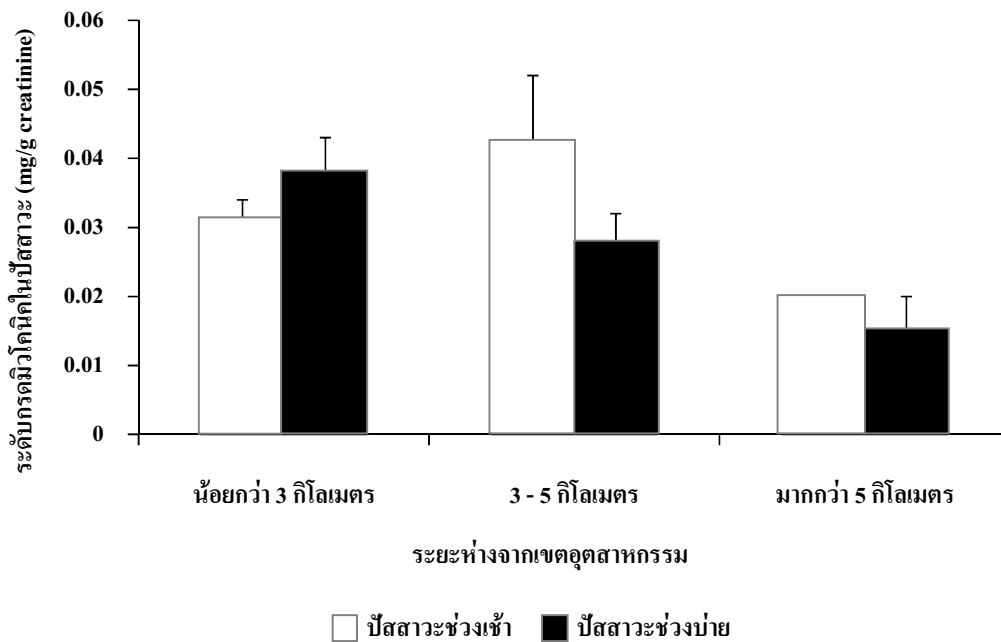
A

ระดับกรดมิวโคินิกในปัสสาวะจำแนกตามพื้นที่ศึกษา



B

ระดับกรดมิวโคินิกในปัสสาวะจำแนกตามระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม



รูปที่ 13. ระดับกรดมิวโคินิกในปัสสาวะของอาสาสมัคร
จำแนกตามพื้นที่ศึกษา (A) และระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม (B)

4.3.3 ระดับสารเมตาโบไลต์ Monohydroxy-butenyl mercapturic acid (MHBMA) ในปัสสาวะ

ระดับสาร 1,2-monohydroxybutyl mercapturic acid (MHBMA; MII) เป็นสารเมตาโบไลต์ของสารชีวพิษที่เกิดจากการรวมตัวกันของ Butadiene monoepoxide และ Glutathione ซึ่ง MHBMA มีความจำเพาะเจาะจงสูง จึงสามารถนำมาใช้ในการประเมินการได้รับสารชีวพิษที่เกิดจากการประกอบอาชีพ [7,27,68-69,163] และจากประชาชนทั่วไปที่มีโอกาสได้รับสารชีวพิษจากมลภาวะแวดล้อมเช่นควันสูบบุหรี่ [142,164] ดังนั้นสาร MHBMA มีความแม่นยำในการประเมินการได้รับสารชีวพิษได้ดี [165]

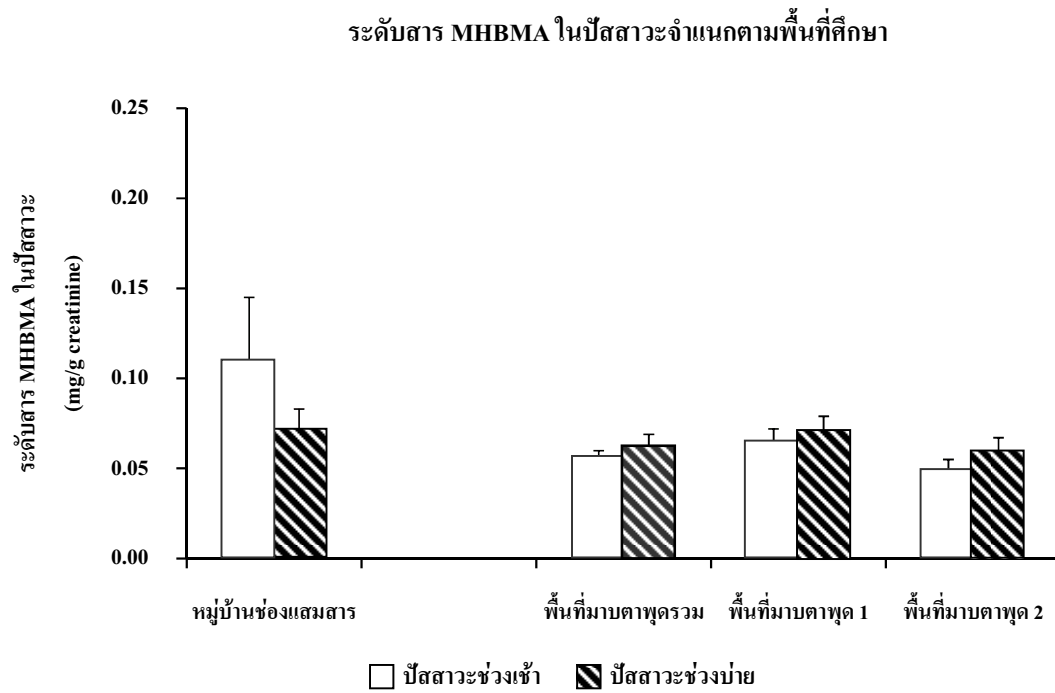
การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์สาร MHBMA ในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุตจำนวน 218 ตัวอย่างและอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 96 ตัวอย่าง ผลการตรวจวัดพบว่าระดับของสาร MHBMA ในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครทั้งหมดในพื้นที่ศึกษามาบตาพุต (0.056 ± 0.004 mg/g creatinine) ต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบได้ในช่วงเวลาเดียวกันของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร (0.109 ± 0.036 mg/g creatinine) แต่ระดับสาร MHBMA ในปัสสาวะช่วงบ่ายของอาสาสมัครพื้นที่ศึกษามาบตาพุตและหมู่บ้านช่องแสมสารมีค่าใกล้เคียงกัน

เมื่อจำแนกตามพื้นที่ศึกษามาบตาพุตพบว่าระดับสาร MHBMA ในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสารมีค่าสูงกว่าระดับที่ตรวจพบในพื้นที่ศึกษามาบตาพุตที่ 1 (0.065 ± 0.007 mg/g creatinine) และพื้นที่ศึกษามาบตาพุต 2 (0.049 ± 0.006 mg/g creatinine) ขณะที่ระดับ MHBMA ในปัสสาวะช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุตที่ 2 (0.057 ± 0.010 mg/g creatinine) ต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุตที่ 1 (0.070 ± 0.009 mg/g creatinine) ดังแสดงในรูปที่ 14A

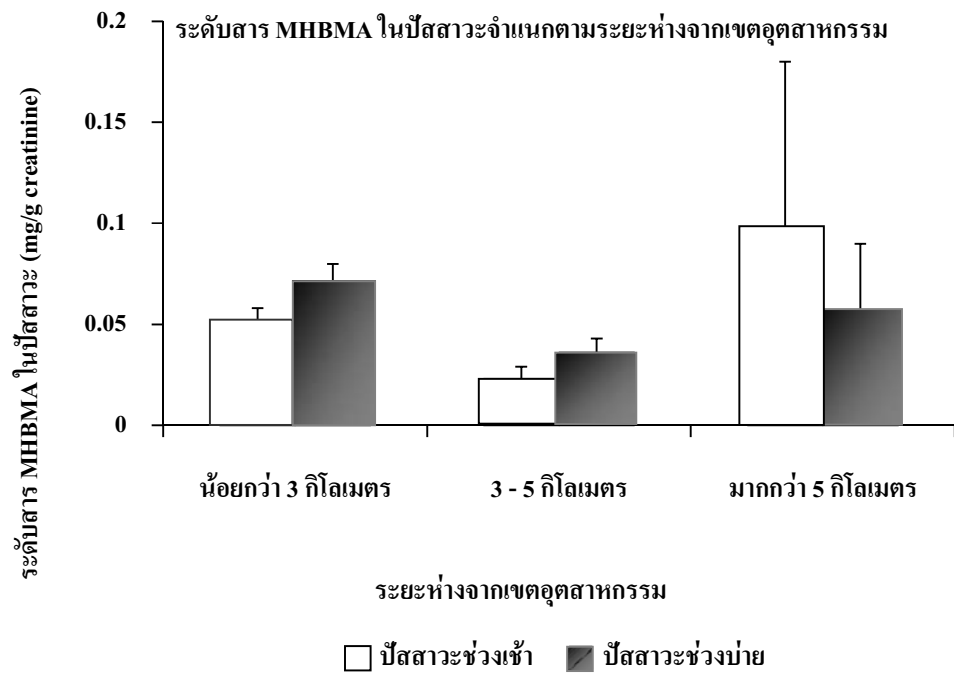
เมื่อจำแนกตามระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรมในพื้นที่ศึกษามาบตาพุต ตรวจพบระดับ MHBMA ในปัสสาวะช่วงเช้าและบ่ายของอาสาสมัครที่พักอาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมน้อยกว่า 3 กิโลเมตร สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในปัสสาวะของอาสาสมัครที่อาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมระหว่าง 3-5 กิโลเมตร และมากกว่า 5 กิโลเมตร ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 14B

การที่ระดับ MHBMA ในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสารสูง อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงสารชีวพิษให้เป็น MHBMA ยังไม่เสร็จสมบูรณ์ภายหลังการได้รับสาร 48 ชั่วโมง ทำให้ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดออกของ MHBMA ยาวกว่า 9 ชั่วโมงขึ้นไป จากเหตุนี้อาจทำให้เกิดการสะสมของ MHBMA ในปัสสาวะช่วงเช้าได้ [165] และจากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าคนงานที่ไม่เกี่ยวข้องกับการได้รับสารชีวพิษได้นั้นระดับ MHBMA ในปัสสาวะช่วงเช้า (0.06 mg/g creatinine) มีค่าต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร แต่ในปัสสาวะช่วงบ่าย (0.08 mg/g creatinine) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครทั้ง 2 พื้นที่ [27]

A



B



รูปที่ 14.

ระดับสาร MHBMA ในปัสสาวะของอาสาสมัคร

จำแนกตามพื้นที่ศึกษา (A) และระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม (B)

4.3.4 ระดับสารเมตาโบไลต์ S-carboxymethyl-L-cysteine (SCMC) ในปัสสาวะ

ระดับสาร S-carboxymethyl-L-cysteine (SCMC) เป็นสารเมตาโบไลต์ของสารไวนิลคลอไรด์ที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะ ซึ่ง SCMC ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ transamination และ oxidative decarboxylation ให้เป็น thiodiglycolic acid (TdGA) ซึ่งถูกขับออกมาทางปัสสาวะเช่นกัน [166] สาร SCMC สามารถใช้ในการประเมินการได้รับสารไวนิลคลอไรด์จากการประกอบอาชีพ [12,107]

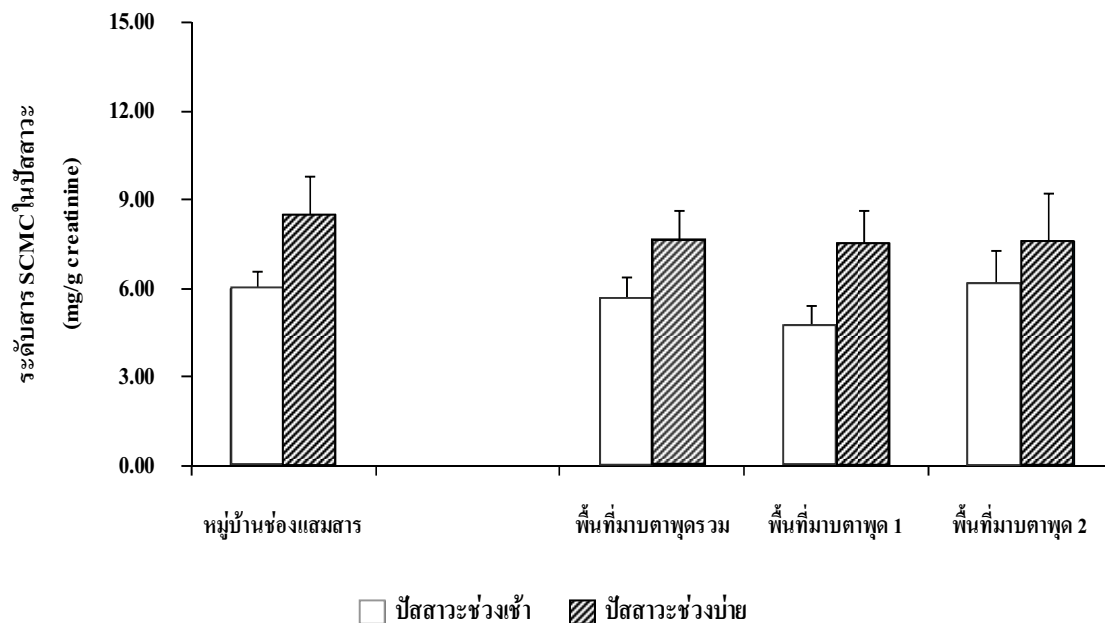
การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ของสาร SCMC ในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามายาตาฟุดจำนวน 218 ตัวอย่างและในหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 96 ตัวอย่างพบว่าระดับสาร SCMC ในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสารมีค่าเฉลี่ยกับ $5.95 \pm 0.63 \text{ mg/g creatinine}$ ซึ่งใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจพบในพื้นที่ศึกษามายาตาฟุด ($5.63 \pm 0.73 \text{ mg/g creatinine}$) ขณะที่ระดับ SCMC ในปัสสาวะช่วงบ่ายในอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร ($8.51 \pm 1.30 \text{ mg/g creatinine}$) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามายาตาฟุดที่ 1 ($7.56 \pm 1.07 \text{ mg/g creatinine}$) และพื้นที่ศึกษามายาตาฟุดที่ 2 ($7.56 \pm 1.67 \text{ mg/g creatinine}$) ดังแสดงในรูปที่ 15A

เมื่อจำแนกตามระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม พบว่าระดับ SCMC ในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครที่พักอาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมน้อยกว่า 3 กิโลเมตร ($5.79 \pm 1.07 \text{ mg/g creatinine}$) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในปัสสาวะของอาสาสมัครที่อาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมระหว่าง 3-5 กิโลเมตร ($4.44 \pm 0.62 \text{ mg/g creatinine}$) และมากกว่า 5 กิโลเมตร ($1.35 \pm 0.17 \text{ mg/g creatinine}$) ตามลำดับ และระดับ SCMC ในปัสสาวะช่วงบ่ายของอาสาสมัครที่อาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมน้อยกว่า 3 กิโลเมตร สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในปัสสาวะช่วงบ่ายของอาสาสมัครที่อาศัยอยู่ห่างจากเขตอุตสาหกรรมระหว่าง 3-5 กิโลเมตร และมากกว่า 5 กิโลเมตร เช่นเดียวกัน (รูปที่ 15B)

อย่างไรก็ตามขาดข้อมูลเกี่ยวกับระดับ SCMC ในกลุ่มคนงานที่ได้รับสารไวนิลคลอไรด์จากการประกอบอาชีพ การศึกษาในกลุ่มคนงานในโรงงานผลิต PVC ที่ได้รับสารไวนิลคลอไรด์มากกว่า 5 ppm พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับสารไวนิลคลอไรด์และระดับ TdGA ในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [12,107] นอกจากนี้ มีรายงานว่าทั้งสาร SCMC และ TdGA สามารถตรวจพบในปัสสาวะของคนที่ได้รับยา cyclophosphamide, N-acetylcysteine (NAC) หรือได้รับสัมผัสสาร 2-chloroethanol, 2-bromoacetic acid, chloroacetic acid, 1,2-dichloroethane, 1,2-dibromomethane, 1,1,2-trichloroethane รวมทั้งได้รับจากวิตามินต่างๆ เช่น วิตามินบี 12 และโฟเลต เป็นต้น [166-169] ดังนั้นระดับสาร SCMC ที่สามารถตรวจพบในปัสสาวะของอาสาสมัครซึ่งไม่สัมพันธ์กับระดับการได้รับสารไวนิลคลอไรด์อาจมีสาเหตุจากการรับสัมผัสสารชนิดอื่นๆ

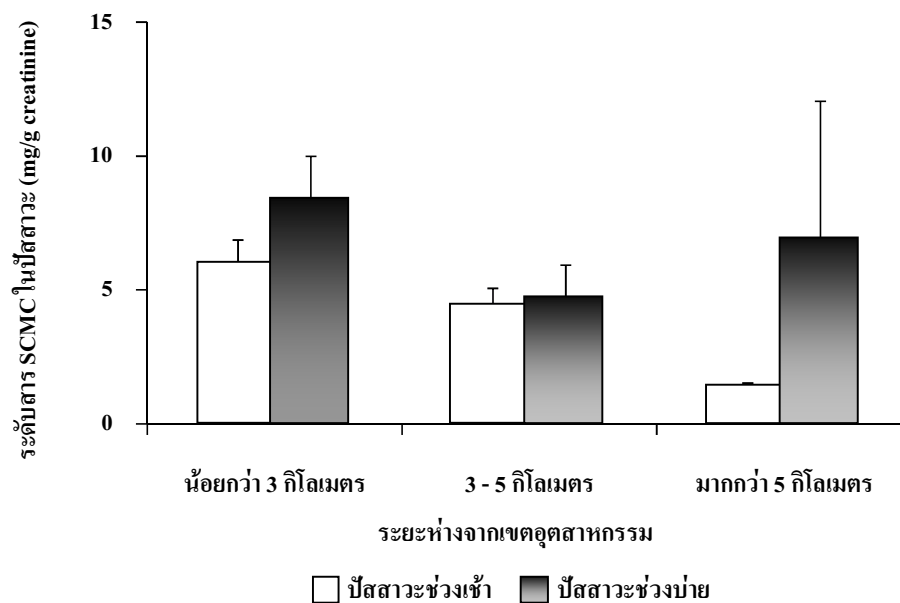
A

ระดับสาร SCMC ในปัสสาวะจำแนกตามพื้นที่ศึกษา



B

ระดับสาร SCMC ในปัสสาวะจำแนกตามระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม



รูปที่ 14. ระดับสาร SCMC ในปัสสาวะของอาสาสมัคร
จำแนกตามพื้นที่ศึกษา (A) และระยะห่างจากเขตอุตสาหกรรม (B)

การประเมินผลกระทบต่อสุขภาพเบื้องต้น
โดยใช้ดัชนีชีวภาพของการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น
(Biomarker of Early Biological Effects)

4.4 การประเมินการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้นโดยใช้ดัชนีชีวภาพ (Biomarker of early biological effects)

ดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น เป็นการวัดการเปลี่ยนแปลงที่เป็นผลมาจากสารเคมีหรือสารเมตาโบไลต์ที่ทำปฏิกิริยากับโมเลกุลขนาดใหญ่ภายในเซลล์เช่น DNA หรือโปรตีน ทำให้โครงสร้างของ DNA หรือโปรตีนเปลี่ยนแปลงไป และการเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้เกิดความผิดปกติในระบบต่างๆของร่างกายซึ่งอาจนำไปสู่กระบวนการเกิดมะเร็ง การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้แก่การเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติของสารพันธุกรรมเช่น การเกิด 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) และการเกิด Etheno adducts จากภาวะ lipid peroxidation รวมทั้งการเกิดการแตกทำลายของสารพันธุกรรม (DNA strand breaks)

4.4.1. ระดับ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)

8-OHdG สามารถวัดการเกิด Oxidative DNA damage ซึ่งระดับ 8-OHdG ในเซลล์สามารถบ่งชี้ถึงระดับความเสียหายที่เกิดขึ้นที่สารพันธุกรรม DNA อย่างไรก็ดีตามร่างกาย มีเอนไซม์หลายชนิดในการซ่อมแซมความผิดปกติบน DNA ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวทำการกำจัด 8-OHdG บน DNA และขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้นระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะจึงเป็นผลผลิตของการซ่อมแซมที่สะท้อนให้เห็นถึงความสมดุลระหว่างความเสียหายที่เกิดขึ้นกับอัตราการซ่อมแซม ผลการศึกษาวิจัยระบุว่า 8-OHdG ที่เกิดขึ้นถ้าไม่ได้รับการซ่อมแซมสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของรหัสพันธุกรรมที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ เหตุนี้ 8-OHdG จึงสามารถใช้เป็นดัชนีชีวภาพที่สำคัญในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งได้จากการได้รับสารก่อการกลายพันธุ์หรือสารก่อมะเร็งได้

4.4.1.1 ระดับ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ในเซลล์เม็ดเลือดขาว

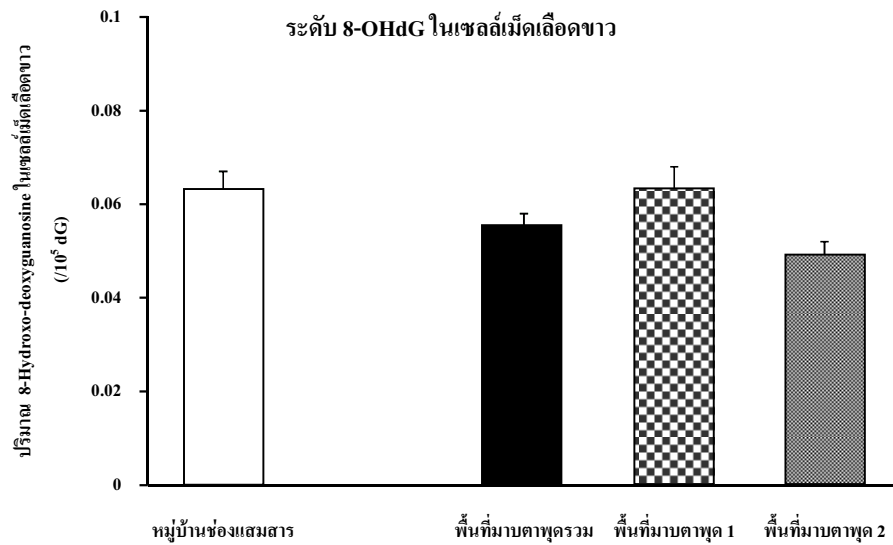
จากการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดจำนวน 107 ตัวอย่าง และหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 47 ตัวอย่าง พบว่าระดับ 8-OHdG ในเซลล์เม็ดเลือดขาวของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร ($0.063 \pm 0.0004 / 10^5$ dG) สูงกว่าระดับ 8-OHdG ในเซลล์เม็ดเลือดขาวของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด ($0.055 \pm 0.003 / 10^5$ dG)

เมื่อจำแนกตามพื้นที่ศึกษา พบว่าระดับ 8-OHdG ในเซลล์เม็ดเลือดขาวของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด 2 ($0.049 \pm 0.003 / 10^5$ dG) ต่ำกว่าระดับ 8-OHdG ที่ตรวจพบในอาสาสมัครของพื้นที่ศึกษามาบตาพุด 1 ($0.063 \pm 0.005 / 10^5$ dG) และหมู่บ้านช่องแสมสาร ($0.063 \pm 0.0004 / 10^5$ dG) ดังแสดงในรูปที่ 16

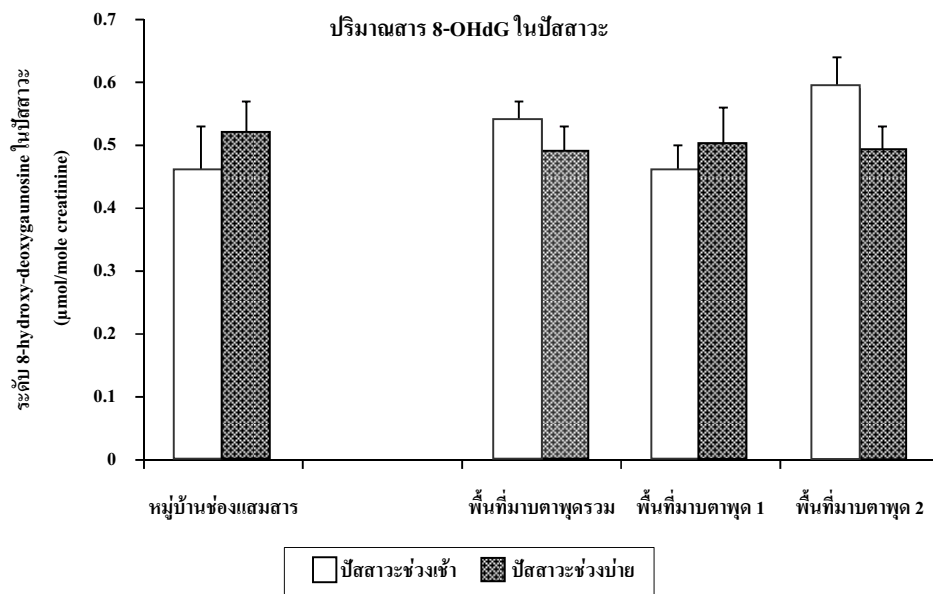
4.4.1.2 ระดับ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ในปัสสาวะ

ผลการวิเคราะห์ตัวอย่างปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายจากอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดจำนวน 215 ตัวอย่าง และหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 96 ตัวอย่าง (รูปที่ 17) พบว่าระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร ($0.59 \pm 0.06 \mu\text{mol/mol creatinine}$) ใกล้เคียงกับระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะช่วงเวลาเดียวกันของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด ($0.54 \pm 0.03 \mu\text{mol/mol creatinine}$) ขณะที่ระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด ($0.49 \pm 0.04 \mu\text{mol/mol creatinine}$) ต่ำกว่าหมู่บ้านช่องแสมสาร ($0.67 \pm 0.07 \mu\text{mol/mol creatinine}$)

เมื่อจำแนกตามพื้นที่ศึกษา พบว่าระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 ($0.50 \pm 0.07 \mu\text{mol/mol creatinine}$) และพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 ($0.49 \pm 0.04 \mu\text{mol/mol creatinine}$) ต่ำกว่าระดับ 8-OHdG ที่ตรวจพบในอาสาสมัครของหมู่บ้านช่องแสมสาร



รูปที่ 16 ระดับสาร 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ในเซลล์เม็ดเลือดขาวของอาสาสมัครจำแนกตามพื้นที่ศึกษา



รูปที่ 17. ระดับสาร 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ในปัสสาวะของอาสาสมัครจำแนกตามพื้นที่ศึกษา

4.4.2 ระดับ Etheno DNA adducts ในปัสสาวะ

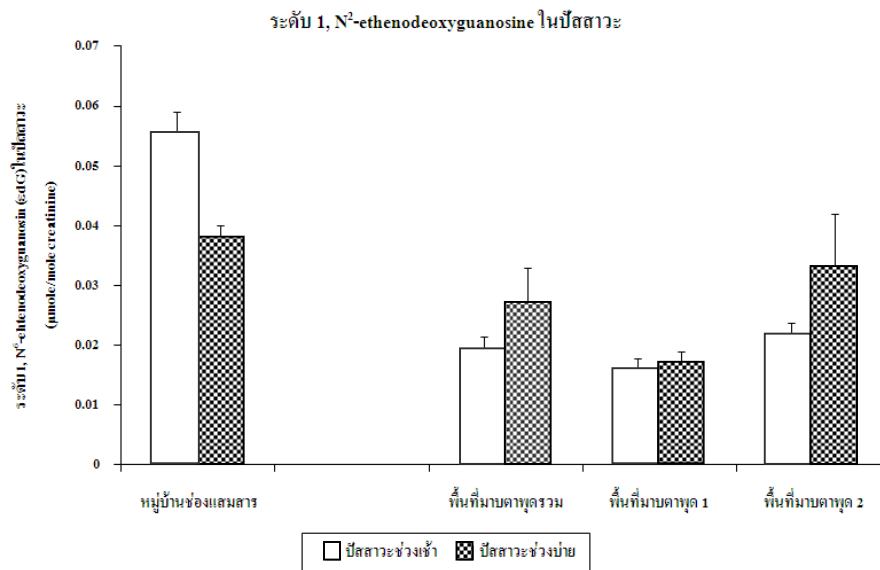
Etheno DNA adducts มีสาเหตุมาจากอนุมูลอิสระ หรือการได้รับสารจากภายนอกร่างกาย โดยที่สารเหล่านี้ทำปฏิกิริยากับเบสของ DNA ได้แก่ adenine, thymine, guanine และ cytosine ก่อให้เกิด Etheno DNA adduct เช่น 1,*N*⁶-ethenodeoxyadenosine (EdA) และ 1,*N*²-ethenodeoxyguanosine (EdG) เป็นต้น ซึ่งมีรายงานว่า Etheno adducts ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ อย่างไรก็ตามร่างกายมีกลไกป้องกัน DNA โดยซ่อมแซมความผิดปกติที่เกิดขึ้น ซึ่งกระบวนการซ่อมแซมทำให้ etheno adducts ถูกขับออกทางปัสสาวะได้ ดังนั้น Etheno DNA adducts จึงเป็นดัชนีชีวภาพที่สำคัญอีกอันหนึ่งในการประเมินความเสี่ยงการเกิดมะเร็งจากการได้รับสารก่อการกลายพันธุ์ หรือสารก่อมะเร็งได้ ในการศึกษาี้ ทำการตรวจวัดระดับ etheno DNA adduct 2 ชนิดได้แก่ 1,*N*²-ethenodeoxyguanosine (EdG) และ 1,*N*⁶-ethenodeoxyadenosine (EdA) ในตัวอย่างปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายจากอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด จำนวน 215 ตัวอย่าง และหมู่บ้านแสมสารจำนวน 96 ตัวอย่าง

4.4.2.1 ระดับ 1,*N*²-ethenodeoxyguanosine (EdG) ในปัสสาวะ

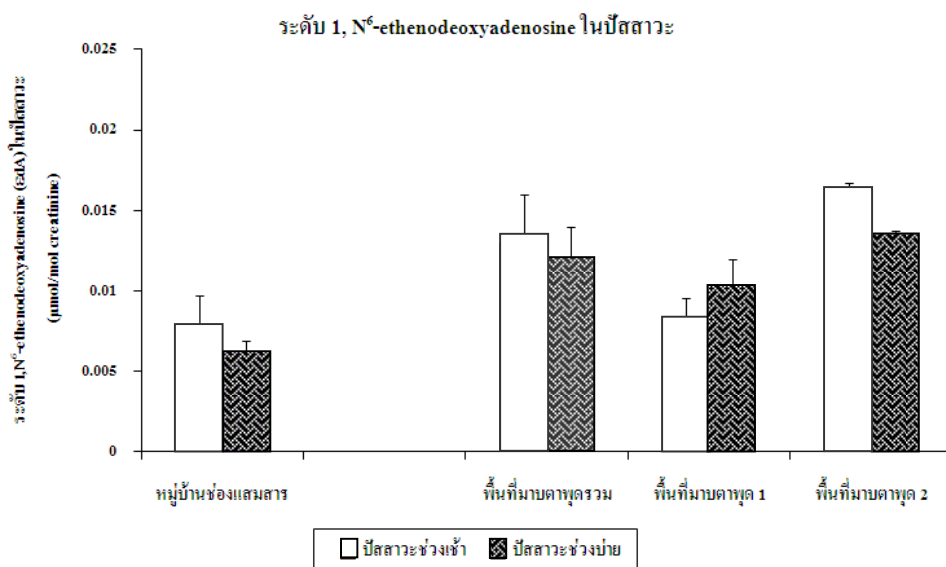
ผลการตรวจวิเคราะห์ พบว่าระดับ EdG ในปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด (0.020 ± 0.002 และ 0.027 ± 0.006 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine ตามลำดับ) ต่ำกว่าระดับ EdG ในปัสสาวะช่วงเวลาเดียวกันของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร (0.055 ± 0.004 และ 0.038 ± 0.002 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine ตามลำดับ) (รูปที่ 18) นอกจากนี้ทำตรวจวัดระดับ EdG ในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 และ 2 พบว่าระดับ EdG ในปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด 1 (0.016 ± 0.002 และ 0.017 ± 0.002 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine ตามลำดับ) และพื้นที่ศึกษามาบตาพุด 2 (0.022 ± 0.002 และ 0.033 ± 0.009 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine ตามลำดับ) ต่ำกว่าระดับ EdG ที่ตรวจพบในอาสาสมัครของพื้นที่หมู่บ้านแสมสาร

4.4.2.2 ระดับ 1,*N*⁶-ethenodeoxyadenosine (EdA) ในปัสสาวะ

ผลการตรวจวัด ระดับ 1,*N*⁶-ethenodeoxyadenosine (EdA) ในปัสสาวะโดยจำแนกตามพื้นที่ศึกษา พบว่าระดับ EdA ในปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด (0.013 ± 0.003 และ 0.012 ± 0.002 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine ตามลำดับ) สูงกว่าระดับ EdA ในปัสสาวะช่วงเวลาเดียวกันของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร (0.008 ± 0.002 และ 0.006 ± 0.001 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine ตามลำดับ) และพบระดับ EdA ในปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 (0.008 ± 0.001 และ 0.010 ± 0.002 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine ตามลำดับ) มีค่าใกล้เคียงกับระดับ EdA ที่ตรวจพบในอาสาสมัครของหมู่บ้านช่องแสมสาร ขณะที่ระดับ EdA ในปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 (0.016 ± 0.005 และ 0.014 ± 0.003 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครของหมู่บ้านช่องแสมสาร



รูปที่ 18 ระดับสาร 1, N^2 -ethenodeoxyguanosine (EdG) ในปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครจำแนกตามพื้นที่ศึกษา



รูปที่ 19. ระดับสาร 1, N^6 -ethenodeoxyadenosine (EdA) ในปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครจำแนกตามพื้นที่ศึกษา

4.4.3 การแตกทำลายของสารพันธุกรรม (DNA strand breaks)

ระดับ DNA strand breaks ในเม็ดเลือดขาวตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Comet assay โดยวัดระดับของ Tail length และ Olive moment ของเม็ดเลือดขาวในการบ่งชี้ถึงระดับการแตกทำลายของสารพันธุกรรม ผลการศึกษาพบว่าอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดมีระดับของ Olive moment ($0.16\ \mu\text{m}$) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสาร ($0.13\ \mu\text{m}$) ระดับ Tail length มีค่าใกล้เคียงกันในอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด ($1.79\ \mu\text{m}$) และหมู่บ้านช่องแสมสาร ($1.87\ \mu\text{m}$)

เมื่อจำแนกตามพื้นที่ศึกษาย่อยในเขตมาบตาพุดคือ พื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 และ 2 พบว่าระดับของ Olive moment ของอาสาสมัครทั้ง 2 พื้นที่มีค่าใกล้เคียงกัน ($0.16\ \mu\text{m}$) แต่ระดับของ Tail length ของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด 2 ($2.32\ \mu\text{m}$) สูงกว่าที่ตรวจพบในอาสาสมัครพื้นที่มาบตาพุด 1 ($1.38\ \mu\text{m}$) และหมู่บ้านช่องแสมสาร (รูปที่ 20)

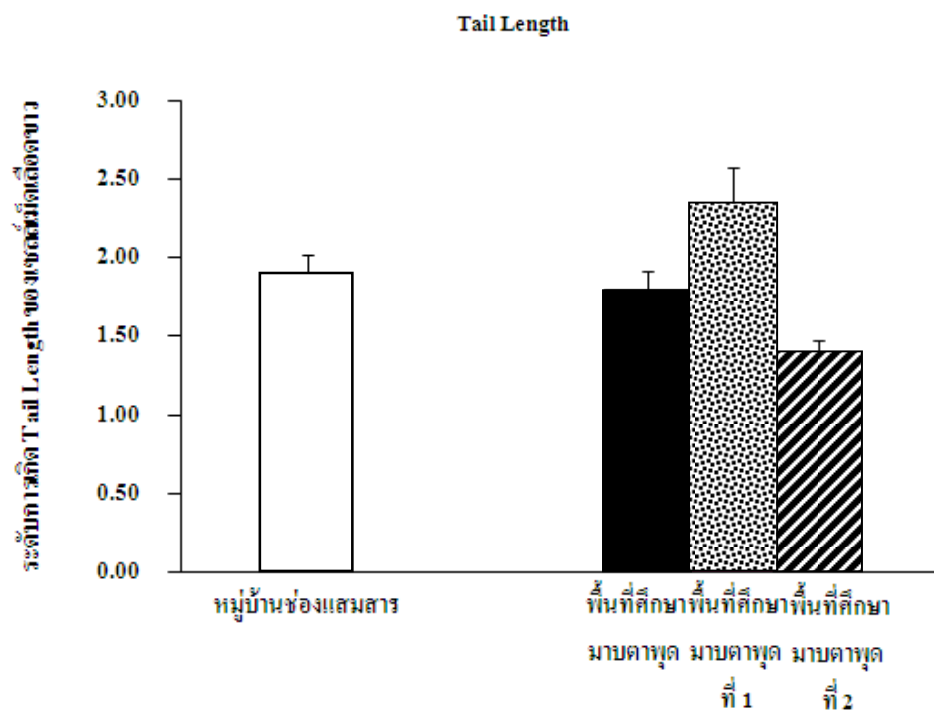
4.4.4 ความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม (DNA Repair Capacity)

การวิเคราะห์ความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรมด้วยเทคนิค Cytogenetic challenge assay โดยใช้ irradiation ที่ระดับ 1 Gy เพื่อกระตุ้นการเกิดความผิดปกติในโครโมโซมในเซลล์เม็ดเลือดขาว และตรวจวัดความสามารถในการซ่อมแซมความผิดปกตินี้โดยวัดระดับ Dicentric และ Deletions ของโครโมโซมในระยะ metaphase ซึ่งระดับ Dicentric หรือ Deletions ที่สูงแสดงถึงความสามารถในการซ่อมแซม DNA ต่ำ โดยทำการตรวจวัด ระดับ deletion/metaphase และ dicentric/metaphase ในตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดจำนวน 112 ตัวอย่างและหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 50 ตัวอย่าง

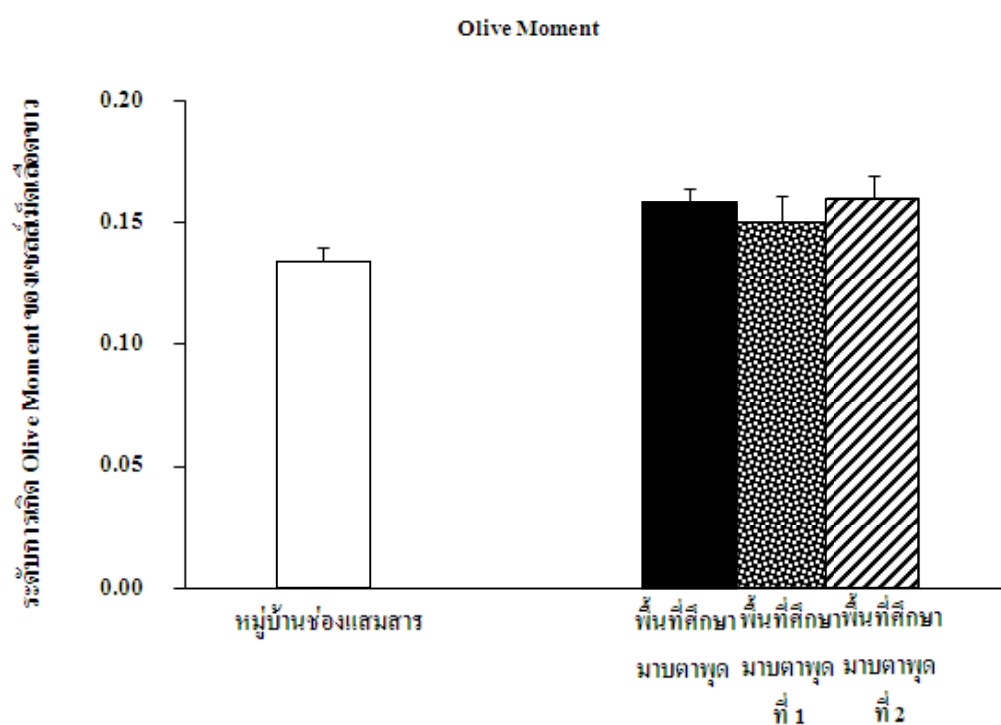
รูปที่ 21 A และ B แสดงให้เห็นถึงระดับ Deletion/metaphase และ Dicentric/metaphase ของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสาร โดยพบว่าอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดมีระดับ Deletion/metaphase (0.20) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสาร (0.18) ขณะที่ระดับ Dicentric/metaphase มีค่าใกล้เคียงกันในอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด (0.13) และหมู่บ้านช่องแสมสาร (0.12)

เมื่อจำแนกตามพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 และ 2 พบว่าระดับ Deletion/metaphase ของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด 1 (0.22) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสาร (0.12) นอกจากนี้ระดับของ Dicentric/metaphase ของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 (0.14) สูงกว่าระดับที่พบในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 (0.12) และหมู่บ้านช่องแสมสาร (0.12)

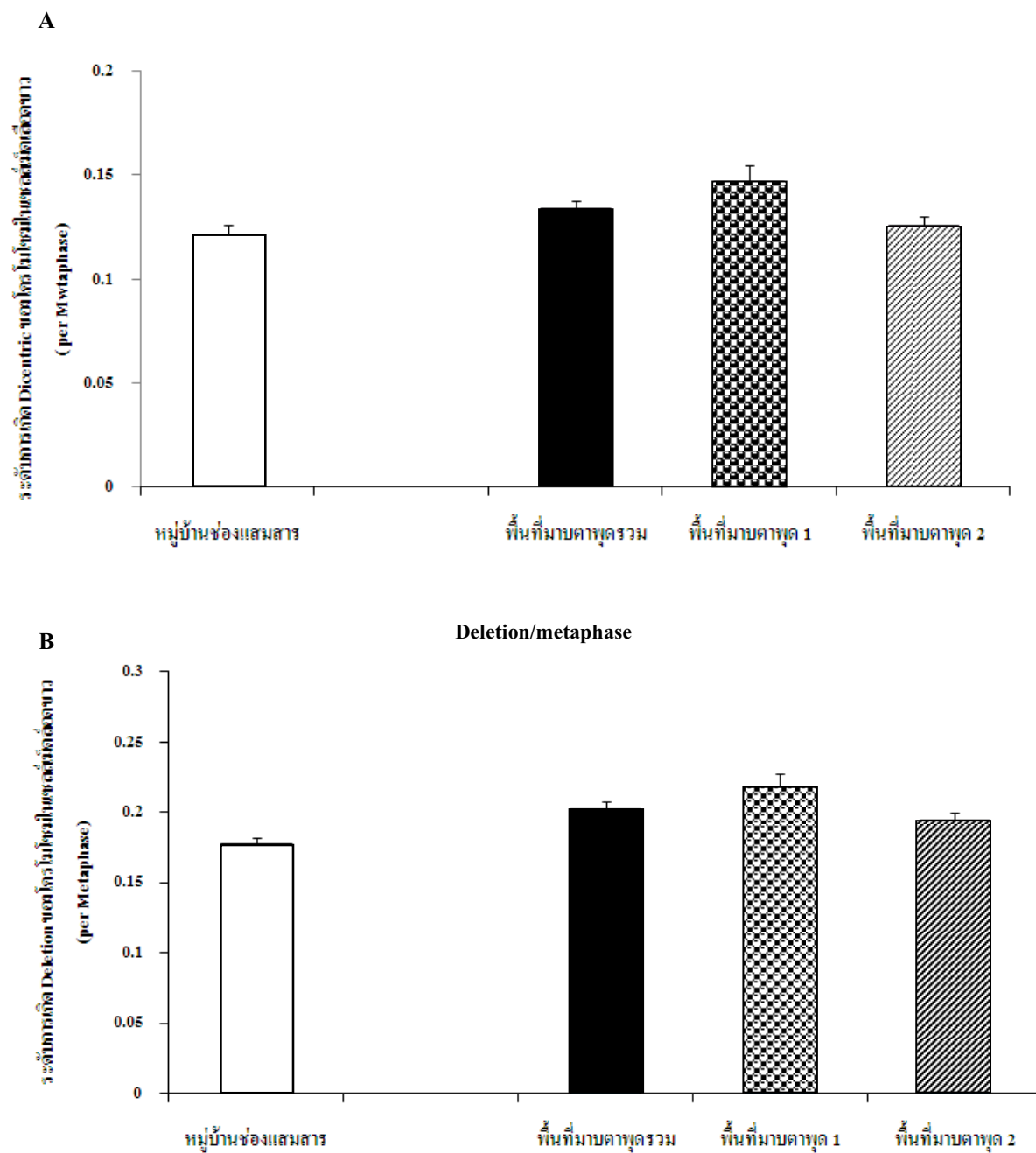
A



B



รูปที่ 20 ระดับ Tail length (A) และ Olive moment (B) ของ DNA เซลล์เม็ดเลือดขาวของอาสาสมัครจำแนกตามพื้นที่ศึกษา



รูปที่ 21. ระดับ Dicentric/Metaphase (A) และ Deletion/Metaphase (B) ในเซลล์เม็ดเลือดขาวของอาสาสมัครจำแนกตามพื้นที่ศึกษา

4.5 การประเมินดัชนีชีวภาพการตอบสนองต่อการอักเสบ

4.5.1 การประเมินระดับโปรตีน Clara Cell 16 (CC16) ในซีรัม

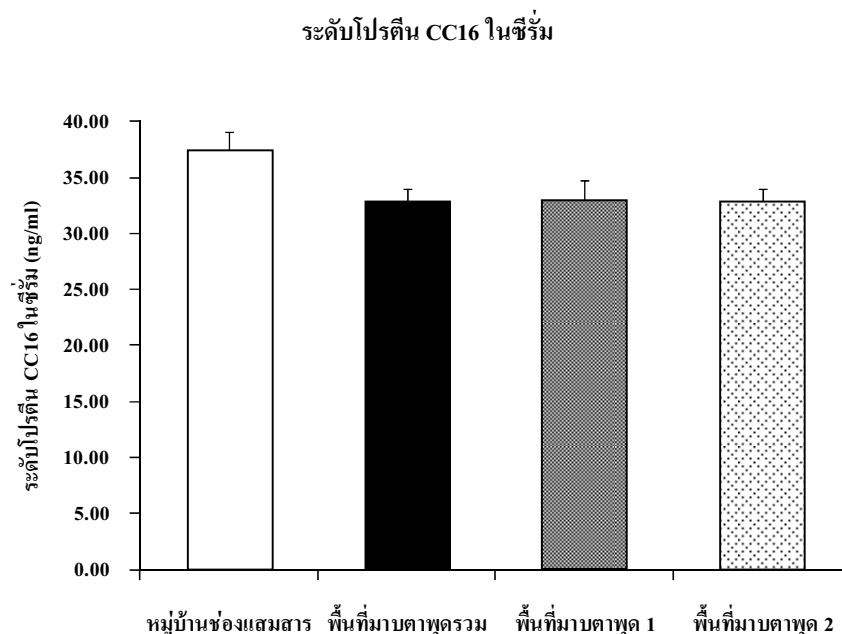
Clara cell เป็นเซลล์เยื่อทางเดินหายใจชนิดหนึ่งที่สามารถผลิตโปรตีน Clara Cell 16 (CC16) ออกมาเคลือบระบบทางเดินหายใจ ซึ่งส่วนใหญ่สามารถตรวจวัดระดับ Clara Cell 16 (CC16) ในทางเดินหายใจและปอด เมื่อ Clara cell เกิดการอักเสบและถูกทำลายจากการได้รับมลพิษทางอากาศ ส่งผลให้โปรตีน Clara Cell 16 (CC16) เข้าสู่กระแสเลือด เหตุนี้ระดับโปรตีน Clara Cell 16 ในซีรัมจึงใช้เป็นดัชนีชีวภาพที่สำคัญถึงระยะเริ่มต้นของความผิดปกติในระบบทางเดินหายใจ

จากการวิเคราะห์ระดับโปรตีน Clara Cell 16 (CC16) ในซีรัมด้วยเทคนิค Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ในตัวอย่างซีรัมของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดจำนวน 80 ตัวอย่างและในหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 40 ตัวอย่าง พบว่าอาสาสมัครในพื้นที่หมู่บ้านช่องแสมสารมีระดับโปรตีน CC16 ในซีรัม (37.38 ± 1.69 ng/ml) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด (32.77 ± 1.20 ng/ml) นอกจากนี้ระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด 1 (32.81 ± 1.87 ng/ml) และพื้นที่ศึกษามาบตาพุด 2 (32.73 ± 1.55 ng/ml) ต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสาร (รูปที่ 22)

จากการศึกษาระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมในสัตว์ทดลองที่สูดดมควันบุหรี่ พบว่าระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมสูงขึ้น 5 เท่า หลังจากสูดดมควันบุหรี่ 2-4 ชั่วโมง และลดลงสู่ระดับปกติภายหลังการสูดดม 24 ชั่วโมง [188] ซึ่งการศึกษาในคนของ Broeckeaert (1999) และ Micheal (2005) สนับสนุนผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยทำการศึกษาถึงระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมหลังจากสูดดมไอโซนจากการวิ่ง 2 ชั่วโมงและหลังจากสูดดม lipopolysaccharide (LPS) พบว่าระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นและกลับสู่ระดับปกติในวันต่อมา [170-171] อย่างไรก็ตาม การได้รับควันบุหรี่ในคนชราที่มีการเพิ่มจำนวนบุหรี่ที่สูบขึ้นต่อวันในประเทศนอร์เวย์ และในตำรวจจราจรที่ได้รับไอเสียรถยนต์ในระดับสูง พบว่าระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมลดลง [172-173]

นอกจากนี้ ในผู้ป่วยโรค COPD หรือมะเร็งปอดมีระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมลดลงเช่นกัน ซึ่งสาเหตุการที่ทำให้ระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมลดลงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเกิดจากการทำลาย clara cell อย่างต่อเนื่องทำให้การซ่อมแซม cell ลดลง หรือการที่ปอดถูกทำลาย ส่งผลให้มีการหลั่ง C-reactive proteins (CRPs) มากขึ้น และทำให้มีการสร้าง secondary inflammatory mediators ได้แก่ IL-6 ในกระแสเลือดมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาของ Medson รายงานว่าไม่พบความเกี่ยวข้องกันระหว่างระดับ CRPs และโปรตีน CC16 ในซีรัม [173]

จากเหตุนี้แสดงให้เห็นว่าระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมเป็นตัวบ่งชี้ถึงการเกิดการอักเสบของทางเดินหายใจในระยะเริ่มต้น และระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมที่ต่ำอาจเป็นตัวบ่งชี้จากการได้รับมลพิษที่มีผลต่อระบบทางเดินหายใจเป็นระยะเวลาต่อเนื่องยาวนาน



รูปที่ 22. แผนภูมิแท่งแสดงระดับโปรตีน Clara cell 16 (CC16) ในซีรัมของอาสาสมัครจำแนกตามพื้นที่ศึกษา

4.5.2 การประเมินระดับการแสดงออกของ Interleukin-8 (IL-8) mRNA

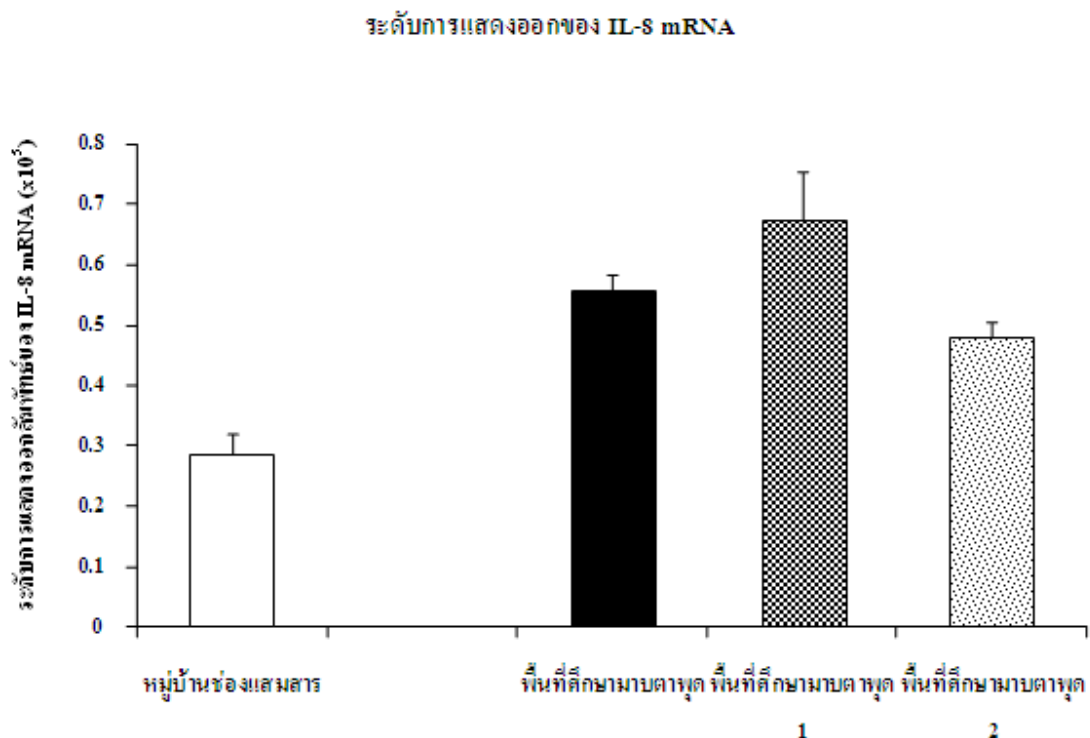
โปรตีน IL-8 เป็นสาร CXC chemokine ชนิดหนึ่งทำหน้าที่ในการกระตุ้นการแพร่ผ่านของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ออกจากกระแสเลือดมายังบริเวณที่มีการอักเสบ มลพิษจากอากาศสามารถกระตุ้นการแสดงออกของ IL-8 mRNA ให้มีการสร้างโปรตีน IL-8 ออกมาเพิ่มมากขึ้น เหตุนี้ระดับการแสดงออกของ IL-8 mRNA จึงเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญถึงระยะเริ่มต้นของความผิดปกติในระบบทางเดินหายใจ

จากการวิเคราะห์ระดับการแสดงออกของ IL-8 mRNA ด้วยเทคนิค Real-Time Reversed Transcriptase Polymerase Chain Reaction (Real Time RT-PCR) ในตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดจำนวน 94 ตัวอย่างและในหมู่บ้านช่องแสมสารจำนวน 30 ตัวอย่าง พบว่าอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดมีระดับการแสดงออกสัมพัทธ์ของ IL-8 mRNA ($0.54 \pm 0.04 \times 10^3$) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในหมู่บ้านช่องแสมสาร ($0.28 \pm 0.04 \times 10^3$) เมื่อศึกษาโดยจำแนกตามพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 และ 2 พบว่าระดับการแสดงออกสัมพัทธ์ของ IL-8 mRNA ในอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 ($0.66 \pm 0.09 \times 10^3$) และพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 ($0.46 \pm 0.04 \times 10^3$) สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสารอย่าง (รูปที่ 23)

เป็นที่ทราบแล้วว่าสารเคมี ฝุ่น และควันบุหรี่สามารถกระตุ้นการแสดงออกของ cytokines และ chemokines ในเซลล์เยื่อทางเดินหายใจ โดยพบว่าพบระดับการแสดงออกของ IL-8 mRNA ในเซลล์เยื่อทางเดินหายใจสูงกว่าเซลล์เยื่อที่ไม่ได้รับ cigarette smoke condensate (CSC) ถึง 2.7 เท่า อย่างไรก็ดี

ตามระดับ IL-8 ที่เพิ่มขึ้นไม่ได้เกิดขึ้นในระบบทางเดินหายใจเพียงระบบเดียว จากการศึกษาของ Bironaite (2004) พบว่าระดับ IL-8 ใน leukemia cell lines (HL-60 cells) เพิ่มขึ้นถึง 50 เท่าหลังจากได้รับสาร Hydroquinone (HQ) ซึ่งเป็นสารเมตาโบไลต์ของสารเบนซีน [174] นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็น aplastic anemia มีระดับ IL-8 สูง [175-176] แต่ยังไม่สามารถระบุระดับ IL-8 ที่สูงขึ้นมาจากสาเหตุใด แต่ Bironaite สันนิษฐานว่า HQ อาจกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ catalase ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะ oxidative stress ขึ้นภายในเซลล์ และภาวะดังกล่าวกระตุ้นให้มีการสร้าง IL-8 ในเซลล์มากขึ้น [174] หรืออาจเกิดจากการทำงานของ IL-17 ซึ่งกระตุ้นให้ macrophage หลั่ง IL-8, IL-6 และ TNF- α เพิ่มขึ้นและก่อให้เกิด autoimmune process ได้ [176]

จากเหตุนี้ IL-8 จัดเป็นตัวบ่งชี้ถึงการเกิดการตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดขึ้นได้ในทุกระบบของร่างกาย และการที่อาสาสมัครมาบตาพุดมีระดับการแสดงออกของ IL-8 mRNA สูง แสดงให้เห็นว่าอาสาสมัครได้รับสารที่กระตุ้นให้มีการสร้าง IL-8 ออกมาตลอดเวลา แม้ว่าจะยังไม่สามารถสรุปได้ว่าสารเบนซีนเป็นตัวบ่งชี้และไวโนคลอไรด์กระตุ้นให้มีการแสดงออกของ IL-8 mRNA



รูปที่ 23. แผนภูมิแท่งแสดงระดับการแสดงออกของ Interleukin 8 (IL-8) mRNA ของอาสาสมัครจำแนกตามพื้นที่ศึกษา

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลกระทบต่อสุขภาพจากการได้รับสารอินทรีย์ระเหยง่ายก่อมะเร็ง ได้แก่ สารเบนซีน บิวทาไดอีน และไวนิลคลอไรด์ ของประชากรที่อาศัยอยู่ใกล้เขตอุตสาหกรรมในจังหวัดระยอง โดยตรวจวัดระดับของดัชนีชีวภาพต่างๆ ได้แก่ ดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัส ดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพในระยะเริ่มต้น และดัชนีชีวภาพการตอบสนองต่อการอักเสบ โดยมีการกำหนดพื้นที่ การคัดเลือกกลุ่มประชากรตลอดจนขอบเขตและแนวทางการศึกษา ดังนี้

● พื้นที่ศึกษา

พื้นที่รอบเขตอุตสาหกรรม : พื้นที่มาบตาพุดจังหวัดระยอง โดยแบ่งพื้นที่ศึกษาดังนี้

พื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 : บริเวณวัดหนองแฟบ

พื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 : บริเวณสถานีอนามัยมาบตาพุด สถานีเมืองใหม่ และ ชุมชนบ้านพลอง

พื้นที่ควบคุม : หมู่บ้านช่องแสมสาร อำเภอสัตหีบ จังหวัดชลบุรี เนื่องจากเป็นพื้นที่ที่ไม่มีโรงงานอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับสารอินทรีย์ ตลอดจนมีลักษณะทางภูมิศาสตร์และวิถีชีวิตของประชากรใกล้เคียงกับพื้นที่ศึกษา

● อาสาสมัคร

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการคัดเลือกตามเกณฑ์ที่กำหนดมีจำนวน 162 คน ประกอบด้วยกลุ่มศึกษา: อาสาสมัครในพื้นที่ศึกษาที่เขตมาบตาพุดจำนวนจำนวน 112 คน ซึ่งแบ่งตามพื้นที่ดังนี้

พื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 : อาสาสมัครในชุมชนหนองแฟบจำนวน 45 คน

พื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 : อาสาสมัครในชุมชนอิสลาม ชุมชนวัดโสภณและชุมชนซอยร่วมพัฒนาจำนวน 67 คน

กลุ่มควบคุม: อาสาสมัครในพื้นที่ศึกษาที่หมู่บ้านแสมสารจำนวน 50 คน

อาสาสมัครส่วนใหญ่ประกอบอาชีพรับจ้างทั่วไปและประมงในหมู่บ้านแสมสาร และเป็นแม่บ้านในเขตพื้นที่มาบตาพุดทั้งสองแห่ง ดังนั้นอาสาสมัครส่วนใหญ่ในแต่ละพื้นที่ศึกษาไม่เกี่ยวข้องกับการใช้สารอินทรีย์ระเหยในการประกอบอาชีพ

- การตรวจวัดต่าง ๆ เพื่อวัดระดับการได้รับสัมผัสและการประเมินผลกระทบต่อสุขภาพตามหลักการทาง **Molecular Epidemiology** โดยใช้ดัชนีชีวภาพต่าง ๆ

การศึกษาวิจัยสรุปผล ดังนี้

5.1.1 การประเมินระดับการได้รับสัมผัสสารโดยตรง (Direct Measurement)

ระดับสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในอากาศในบริเวณที่อยู่อาศัย

ผลการตรวจระดับสารเบนซีน สารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในอากาศ พบว่าระดับสารเบนซีน บิวทาไดอิน ในอากาศของพื้นที่มาบตาพุดมีค่าใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจวัดได้ในพื้นที่หมู่บ้านช่องแสมสาร ขณะที่สามารถตรวจวัดสารไวนิลคลอไรด์ได้เฉพาะที่พื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 เพียงแห่งเดียว และพบว่าระดับสารเบนซีน เพียงสารเดียวที่มีค่าเกินค่ามาตรฐานรายปีและค่าเฝ้าระวังใน 24 ชั่วโมง ตามประกาศของคณะกรรมการสิ่งแวดล้อมแห่งชาติ ฉบับที่ 30 (พ.ศ. 2550)

ระดับการได้รับสัมผัสสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในระดับบุคคล (Individual Exposure)

- **เบนซีน**

อาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด ได้รับสัมผัสสารเบนซีนในอากาศใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครกลุ่มควบคุมในพื้นที่หมู่บ้านช่องแสมสาร

- **บิวทาไดอิน**

อาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสารได้รับสารบิวทาไดอินจากอากาศในระดับที่ใกล้เคียงกัน

- **ไวนิลคลอไรด์**

มีเพียงอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 2 จำนวน 15 คนที่ตรวจพบการได้รับสัมผัสสารไวนิลคลอไรด์จากอากาศ

5.1.2 การประเมินระดับดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัสสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์โดยใช้ดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัส

การตรวจวัดระดับดัชนีชีวภาพการได้รับสัมผัส มีดังนี้

- **ระดับสารเบนซีนในเลือด**

อาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดมีระดับสารเบนซีนในเลือดสูงกว่าระดับสารเบนซีนในเลือดของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร

- **ระดับสารเมตาโบไลต์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ**

ทำการตรวจวัดระดับสารเมตาโบไลต์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะของสารเบนซีน บิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ ได้แก่ กรดมิวโคนิก (*t,t*-Muconic acid) สาร Monohydroxy-butenyl mercapturic acid (MHBMA) และสาร S-carboxymethyl-L-cysteine (SCMC) ตามลำดับ

กรดมิวโคนิก: อาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดมีระดับกรดมิวโคนิกในปัสสาวะทั้งช่วงเช้าและช่วงบ่ายใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจวัดได้ในปัสสาวะของอาสาสมัครในพื้นที่หมู่บ้านช่องแสมสาร

สาร MHBMA: ระดับของสาร MHBMA ในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบได้ในช่วงเวลาเดียวกันของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร แต่ระดับสาร MHBMA ในปัสสาวะช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสารมีค่าใกล้เคียงกัน

ระดับสาร SCMC: ระดับสาร SCMC ในปัสสาวะทั้งช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสารมีค่าสูงกว่าระดับสาร SCMC ที่ตรวจวัดได้ในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด

5.1.3 การประเมินการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้นโดยใช้ดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงในระยะเริ่มต้น

การศึกษานี้ ทำการตรวจวัดระดับดัชนีชีวภาพการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพในระยะเริ่มต้นโดยตรวจวัดระดับการทำลายสารพันธุกรรม (DNA damage) ได้แก่ ระดับสาร 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ในเซลล์เม็ดเลือดขาวและปัสสาวะ ระดับการแตกทำลายของสารพันธุกรรม (DNA strand breaks) และความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม (DNA repair capacity) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงต่างๆของสารพันธุกรรมอาจนำไปสู่การเกิดโรคต่างๆ ตลอดจนโรคมะเร็ง

- **Oxidative DNA damage**

ระดับสาร 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ในเซลล์เม็ดเลือดขาวและปัสสาวะ รวมทั้งระดับ etheno adducts เป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะ oxidative damage ที่เกิดขึ้นบนสารพันธุกรรม DNA ซึ่งบ่งชี้ถึงความผิดปกติขององค์ประกอบของสารพันธุกรรม

8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)

จากการตรวจวิเคราะห์ระดับสาร 8-OHdG พบว่าระดับ 8-OHdG ในเซลล์เม็ดเลือดขาวของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดต่ำกว่าระดับที่ตรวจพบได้ในอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร ขณะที่ระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะช่วงเช้าของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสารมีค่าใกล้เคียงกับระดับที่ตรวจวัดได้ในปัสสาวะช่วงเวลาเดียวกันของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด แต่พบว่าระดับ 8-OHdG ในปัสสาวะช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดต่ำกว่าระดับ 8-OHdG ที่ตรวจพบในหมู่บ้านช่องแสมสาร

Etheno DNA adducts

การศึกษานี้ทำการตรวจวัดระดับ etheno adducts 2 ชนิดได้แก่ 1,N²-ethenodeoxyguanosine (EdG) และ 1,N⁶-ethenodeoxyadenosine (EdA) จากการวิเคราะห์ตัวอย่างปัสสาวะพบว่าระดับของ EdG ในปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุด รวมทั้งในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 และที่ 2 มีค่าต่ำกว่าระดับ EdG ที่ตรวจวัดได้ในปัสสาวะของอาสาสมัครในหมู่บ้านแสมสาร ขณะที่ระดับของ EdA ในปัสสาวะช่วงเช้าและช่วงบ่ายของอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดมีค่าสูงกว่าระดับ EdA ในปัสสาวะช่วงเวลาเดียวกันของอาสาสมัครในหมู่บ้านช่องแสมสาร

- **การแตกทำลายของสารพันธุกรรม (DNA strand breaks)**

อาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดมีระดับของ Olive moment สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสาร ขณะที่ระดับ Tail length มีค่าใกล้เคียงกันในอาสาสมัครทั้งในพื้นที่มาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสาร

- **ความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม (DNA Repair Capacity)**

การประเมินความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม (DNA Repair Capacity) ทำการตรวจวัดระดับความผิดปกติของโครโมโซม โดยใช้เทคนิค irradiation-induced deletion และ dicentric ในระยะ metaphase ถ้ามีระดับความผิดปกติของโครโมโซมสูง แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการซ่อมแซมสารพันธุกรรมลดลง จากการวิเคราะห์พบว่าอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดมีระดับ deletion/metaphase สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสาร ขณะที่ระดับ dicentric/metaphase มีค่าใกล้เคียงกันในอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสาร

5.1.4 การประเมินระดับดัชนีชีวภาพการตอบสนองต่อการอักเสบ

การศึกษานี้ทำการประเมินความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ โดยตรวจวัดระดับโปรตีน Clara Cell 16 (CC16) ในซีรัม และระดับการแสดงออกของ Interleukin-8 (IL-8) mRNA

- **ระดับ Clara Cell 16 (CC16) ในซีรัม**

ผลการศึกษาพบว่าอาสาสมัครในพื้นที่หมู่บ้านช่องแสมสารมีระดับโปรตีน CC16 ในซีรัมสูงกว่าระดับที่ตรวจพบในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด

- **การแสดงออกของยีน IL-8 ในเม็ดเลือดขาว**

อาสาสมัครในพื้นที่ศึกษามาบตาพุด รวมทั้งในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดที่ 1 และ 2 มีระดับการแสดงออกของ IL-8 mRNA สูงกว่าระดับที่ตรวจพบในหมู่บ้าน ช่องแสมสาร

5.2 ข้อเสนอแนะ

ผลการตรวจวัดของการศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่าระดับการปนเปื้อนสารเบนซีนและสาร บิวทาไดอินในอากาศที่ตรวจพบในพื้นที่ศึกษามาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสารไม่มีความแตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับระดับการได้รับสารเบนซีนและบิวทาไดอินที่ตรวจพบในอาสาสมัครพื้นที่มาบตาพุดและหมู่บ้านช่องแสมสาร ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการได้รับสัมผัสของอาสาสมัครหมู่บ้านช่องแสมสาร นอกจากนี้ระดับดัชนีชีวภาพต่างๆ ที่ตรวจวัดได้ ไม่แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างกลุ่มประชากรที่ได้รับสารอินทรีย์ระเหยง่ายเหล่านี้ในพื้นที่อุตสาหกรรมและกลุ่มประชากรที่อยู่นอกพื้นที่อุตสาหกรรม ดังนั้นผลกระทบต่อสุขภาพเช่น การเกิดโรคมะเร็งเนื่องจากการได้รับสัมผัสสารอินทรีย์ระเหยง่ายได้แก่ สารเบนซีนบิวทาไดอิน และไวนิลคลอไรด์ในอากาศของประชากรในพื้นที่ศึกษารอบเขตอุตสาหกรรมและพื้นที่ควบคุมนอกเขตอุตสาหกรรมไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาระดับสารเบนซีนและบิวทาไดอินในบริเวณที่มีการจราจรหนาแน่นในเขตกรุงเทพมหานครพบว่า มีการปนเปื้อนของสารก่อมะเร็งเหล่านี้ในอากาศสูง ทำให้ประชากรกลุ่มเสี่ยงเช่น ตำรวจจราจรที่ปฏิบัติหน้าที่ในบริเวณที่มีการจราจรหนาแน่นได้รับสัมผัสสารเบนซีนและบิวทาไดอินสูงกว่า และอาจมีความเสี่ยงต่อสุขภาพมากกว่ากลุ่มอาสาสมัครในพื้นที่มาบตาพุดและหมู่บ้านแสมสาร

ด้วยเหตุนี้การศึกษาผลกระทบทางสุขภาพของประชากรในพื้นที่จังหวัดระยอง จำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลกระทบทางสุขภาพที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการได้รับมลพิษอื่นๆ นอกเหนือจากสารอินทรีย์ระเหยง่ายในอากาศ เช่น ฝุ่นละอองขนาดเล็ก สาร Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) โลหะหนัก และไอเสียจากยานยนต์ เป็นต้น เนื่องจากมลพิษดังกล่าวสามารถก่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพและทำให้เกิดโรคต่างๆ รวมทั้งโรคมะเร็งได้

เอกสารอ้างอิง

6. เอกสารอ้างอิง

1. Lynge E, Andersen A, Nilsson R, Barlow L, Pukkala E, Nordlinder R, Boffetta P, Grandjean P, Heikkilä P, Hörte LG, Jakobsson R, Lundberg I, Moen B, Partanen T, Riise T. Risk of cancer and exposure to gasoline vapors. *Am J Epidemiol.* 145(5):449-58, 1997
2. Wong O, Trent L, Harris F. Nested case-control study of leukaemia, multiple myeloma, and kidney cancer in a cohort of petroleum workers exposed to gasoline. *Occup Environ Med.* 56(4):217-21, 1999
3. Lam TH, Zhu CQ, Jianf CQ. Lymphocyte DNA damage in elevator manufacturing workers in Guangzhou, China. *Mutat Res* 515(1-2): 147-157, 2002
4. Holečková B, Piešová E, Šivíková K, Dianovský J. Chromosomal aberrations in humans induced by benzene. *Ann Agric Environ Med.* 11:175-179, 2004
5. International Agency for Research on Cancer. In: Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1–42. Supplement 7, 1987. World Health Organization, Lyon, France.
6. Au WW, Bechtold WE, Whorton EB. Jr, Legator MS. Chromosome aberrations and response to γ -ray challenge in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. *Mutation Research* 334:125-130, 1995
7. Albertini RJ, Sram RJ, Vacek PM, Lynch J, Wright M, Nicklas JA, Boogaard PJ, Henderson RF, Swenberg JA, Tates AD, Ward JB. Jr. Biomarkers for assessing occupational exposures to 1,3-butadiene. *Chem-Biol Interact* 135-136: 429-453, 2001
8. Hayes RB, Zhang L, Swenberg JA, Yin SN, Xi L, Wiencke J, Bechtold WE, Yao M, Rothman N, Haas R, O'Neill JP, Wiemels J, Dosemeci M, Li G, Smith MT. Markers of carcinogenicity among butadiene-polymer workers in China. *Chem-Biol Interact* 135-136: 455-464, 2001
9. Boogaard PJ, van Sittert NJ, Megens HJ. Urinary metabolites and haemoglobin adducts as biomarkers of exposure to 1,3-butadiene: a basis for 1,3-butadiene cancer risk assessment. *Chem-Biol Interact* 135-136: 695-701, 2001
10. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide) Volumes 97, 2008 . World Health Organization, Lyon, France.

11. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile on Vinyl Chloride. Atlanta, GA, Center for Disease Control and Prevention.
[available at <http://www.astdr.cdc.gov/toxprofiles/phs20.html>]
12. Lei YC, Yang HT, Ma YC, Huang MF, Chang WP, Cheng TJ. DNA single strand breaks in peripheral lymphocytes associated with urinary thiodiglycolic acid levels in polyvinyl chloride workers. *Mutat Res* 561: 119-126, 2004
13. Kielhorn J, Melber, Ulrich Wahnschaffe, Aitio A, Mangelsdorf. Vinyl chloride: Still a cause for concern. *Environ Health Perspect* 108: 579-588, 2000
14. Koppmann R. Volatile organic compounds in the atmosphere, Blackwell Publishing Ltd., USA 2007
15. Elliott L, Longnecker MP, Kissling GE, London SJ. Volatile organic compounds and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-1994. *Environ Health Perspect* 114:1210-1214, 2006
16. Jeng HA, Lee IL, Cau YY, Yang CT, Lin C, Hong YJ. Changes in immunological and hematological parameters of female residents exposed to volatile organic compounds in the city of Kaohsiung, Taiwan. *J Environ Health* 69(2): 20-5, 2006
17. Nijem K, Kristensen P, Al-Khatib A, Takrori F, Bjertness E. Prevalence of neuropsychiatric and mucous membrane irritation complaints among Palestinian shoe factory workers exposed to organic solvents and plastic compounds. *Am J Ind Med* 40(2):192-8, 2001
18. HEI Air Toxics Review Panel. Mobile-Source Air Toxics: A Critical Review of the Literature on Exposure and Health Effects: Benzene. HEI Special Report 16. Health Effects Institute, Boston, Mass. 2007
19. WHO Air Quality Guideline for Europe. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2000
20. Thepanondh S. Establishment of VOCs Emission Inventory in Thailand: A Report on Methods and Early Results. Pollution Control Department, Ministry of Natural Sources and Environment. 2006
21. Batterman SA, Peng C-Y, Braun J. Levels and composition of volatile organic compounds on commuting routes in Detroit, Michigan. *Atmos Environ* 36(39-40): 6015-6030, 2002
22. Na K., Kim YP., Moon KC., Moon I, Fung K. Concentrations of volatile organic compounds in an industrial area of Korea. *Atmos. Environ.* 35:2747–2756, 2001
23. Khoder MI. Ambient levels of volatile organic compounds in the atmosphere of Greater Cairo. *Atmos. Environ.* 41: 554–566, 2007

24. Wang P and Zhao W. Assessment of ambient volatile organic compounds (VOCs) near major roads in urban Nanjing, China. *Atmos Res* 89:289–297, 2008
25. Ohura T, Amagai T, Fusaya, M. Regional assessment of ambient volatile organic compounds in an industrial harbor area, Shizuoka, Japan. *Atmos. Environ.* 40: 238–248, 2006
26. Pollution Control Department. Annual Comparison of Volatile Organic Compounds (VOCs) in ambient air around Maptaphut area: 2550-2551.
[available at <http://www.aqnis.pcd.go.th/en/vocdata.htm>]
27. Navasumrit P, Chanvaivit S, Intarasunanont P, Arayasiri M, Lauhareungpanya N, Parnlob V, Settachan D, Ruchirawat M. Environmental and occupational exposure to benzene in Thailand. *Chem Biol Interact* 153-154: 75-83, 2005
28. Johnson ES, Langård, Lin YS. A critical of benzene exposure in the general population. *Sci Total Environ* 374:183-198, 2007
29. Fustinoni S, Buratti M, Campo L, Colombi A, Consonni D, Pesatori AC, Bonzini M, Farmer P, Garte S, Valerio F, Merlo DF, Bertazzi PA. Urinary t,t-muconic acid, S-phenylmercapturic acid and benzene as biomarkers of low benzene exposure. *Chem Biol Interact* 153-154: 253-256, 2005
30. Tsai SP, Fox EE, Ransdell JDWendt JK, Waddell LC, Donnelly RP. A hematology surveillance study of petrochemical workers exposed to benzene. *Regul Toxicol Pharmacol* 40(1): 67-73, 2004
31. Garte S, Popov T, Georgieva T, Bolognesi C, Taioli E, Bertazzi P, Farmer P, Merlo DF. Biomarkers of exposure and effect in Bulgarian petrochemical workers exposed to benzene. *Chem Biol Interact* 153-154: 247-251, 2005
32. Chanvaivit S, Navasumrit P, Hunsonti P, Autrup H, Ruchirawat M. Exposure assessment of benzene in Thai workers, DNA-repair capacity and influence of genetic polymorphisms. *Mutat Res* 626: 79-87, 2007
33. Buthbumrung N, Mahidol C, Navasumrit P, Promvijit J, Hunsonti P, Autrup H, Ruchirawat M. Oxidative DNA damage and influence of genetic polymorphisms among urban and rural schoolchildren exposed to benzene. *Chem Biol Interact* 172: 185-194, 2008
34. Well MS, Nerland DE. Hematotoxicity and concentration-dependent conjugation of phenol in mice following inhalation exposure to benzene. *Toxicol Lett* 56(1-2): 159-166, 1991

35. Zhang Z, Schafer F, Schoenfeld H, Cooper K, Snyder R, Goldstein BD, Witz G. The hematotoxic effects of 6-hydroxy-*trans,trans*-2,4-hexadienal, a reactive metabolite of *trans, trans*-muconaldehyde, in CD-mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 32(2): 213-219, 1995
36. Snyder R, Witz G, Goldstein BD. The toxicology of benzene. *Environ Health Perspect* 100:293-306, 1993
37. Rothman N, Li GL, Dosemeci M, Bechtold WE, Marti GE, Wang YZ, Linet M, Xi LQ, Lu W, Smith MT, Titenko-Holland N, Zhang LP, Bolt W, Yin SN, Hayea RB. Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *Am J Med* 29(3): 236-246, 1996
38. Qu Q, Shore R, Li G, Jin X, Melikian AA, Roy N, Chen LC, Wirgin I, Cohen B, Yin S, Li Y, Mu R. Biomarkers of benzene: urinary metabolites in relation to individual genotype and personal exposure. *Chem Biol Interact* 153-154: 85-95, 2005
39. Qu Q, Shore R, Li G, Jin X, Cohen B, Melikian AA, Eastmond D, Rappaport SM, Yin S, Li H, Waidyanatha S, Li Y, Mu R, Zhang X, Li K. Hematological changes among Chinese workers with a broad range of benzene exposures. *Am J Med* 42(4): 275-285, 2002
40. King AG, Landreth KS, Wierda D. Hydroquinone inhibits bone marrow pre-B cell maturation in vitro. *Mol Pharmacol* 32(6): 807-812, 1987
41. Robinson SN, Shah R, Wong BA, Wong VA, Farris GM. Immunotoxicological effects of benzene inhalation in male Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 119(3): 227-237, 1997
42. Pyatt DW, Yang Y, Stillman WS, Cano LL, Irons Rd. Hydroquinone inhibits PMA-induced activation of NFkappaB in primary human CD19+ B lymphocytes. *Cell Biol Toxicol* 16(1): 41-51, 2000
43. Bogadi-Sare A, Zavalic M, Trosic I, Turk R, Kontosic I, Jelcic I. Study of some immunological parameters in workers occupationally exposed to benzene. *Int Arch Occup Environ Health* 73(6): 397-400, 2000
44. Gillis B, Gavin IM, Arbieva Z, King ST, Jayaraman S, Prabhakar B. Identification of human cell responses to benzene and benzene metabolites. *Genomics* 90: 324-333, 2007
45. Houle CD, Ton TV, Clayton N, Huff J, Hong HH, Sills RC. Frequent p53 and H-ras mutations in benzene- and ethylene oxide-induced mammary gland carcinomas from B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol.* 34(6):752-62, 2006

46. Bodell WJ, Lavay G, Pongracz K. Investigation of benzene-DNA adducts and their detection in human bone marrow. *Environ Health Perspect* 99: 241-244, 1993
47. Pathak DN, Levay G, Bodell WJ. DNA adduct formation in the bone marrow of B6C3F1 mice treated with benzene. *Carcinogenesis* 16(8): 1803-1808, 1995
48. Xie Z, Zhang Y, Guliaey AB, Shen H, Hang B, Singer B, Wang Z. The p-benzoquinone DNA adduct derived from benzene are highly mutagenic. *DNA Repair* 4(12):1399-1409, 2005
49. Kolachana P, Subrahmanyam VV, Meyer KB, Zhang L, Smith MT. Benzene and its phenolic metabolites produce oxidative DNA damage in HL60 cells in vitro and in the bone marrow in vivo. *Cancer Res* 53(5): 1023-1026, 1993
50. Lui L, Zhang Q, Feng J, Deng L, Zeng N, Yang A, Zhang W. The studt of DNA oxidative damage in benzene-exposed workers. *Mutant Res.* 370(3-4): 145-150, 1996
51. Pilger A, Rüdiger HW. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *Int Arch Occup Environ Health.* 80(1):1-15, 2006
52. Tuo J, Loft S, Thomsen MS, Poulsen HE. Benzene-induced genotoxicity in mice in vivo detected by alkaline coment assay: reduction by CYP2E1 inhibition. *Mutant Res.* 368(3-4): 213-219, 1996
53. Pandey Ak, Bajpayee M, Parmer D, Kumar R, Rastogi Sk, Mathur N, Thorning P, de Matas M, Shao Q, Anderson D, Dhawan A. Multipronged evaluation of genotoxicity in Indian petrol-pump workers. *Environ Mol Mutagen.* 49(9): 695-707, 2008
54. Fracasso ME, Doria D, Bartolucci GB, Carrieri M, Lovreglio P, Ballini A, Soleo L, Tranfo G, Manno M. Low air levels of benzene: correlation between biomarkers of exposure and genotoxic effects. *Toxicol Lett.* In Press, Corrected Proof, Available online 7 May 2009
55. Sul D, Lee D, Im H, Oh E, Kim J, Lee E. Single strand DNA breaks in T- and B-lymphocytes and granulocytes in workers exposed to benzene. *Toxicol Lett.* 134(1-3): 87-95, 2002
56. Carere A, Andreoli C, Calati R, Leopardi P, Marcon F, Rosati MV, Rossi S, Tomei F, Verdina A, Zijno A, Crebelli R. Biomontoring of exposure to urban air pollutants: analysis of sister chromatid exchanges and DNA lesions in peripheral lymphocytes to traffic policemen. *Mutant Res.* 518(2): 215-224, 2002

57. Travis LB, Li CY, Zhang ZN, Yin SN, Chow WH, Li GL, Dosemeci M, Bolt W, Fraumeni JF Jr. Hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China. *Leuk Lymphoma* 14(1-2): 91-102, 1994
58. Steinmaus C, Smith AH, Jones RM, Smith MT. Meta-analysis of benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: biases could mask an important association. *Occup Environ Med* 65(6): 371-378, 2008
59. Yin SN, Hayes RB, Linet MS, Li GL, Dosemeci M, Travis LB, Li CY, Zhang ZN, Li DG, Chow WH, Wacholder S, Wang YZ, Jiang ZL, Dai TR, Zhang WY, Chao XJ, Ye PZ, Kou QR, Zhang XC, Lin XF, Meng JF, Ding CY, Zho JS, Blot WJ. A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China: overall results. *Am J Ind Med*. 29(3):227-235, 1996
60. Sorahan T, Kinlen LJ, Doll R. Cancer risks in a historical UK cohort of benzene exposed workers. *Occup Environ Med*. 62(4): 231-236, 2005
61. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Concise International Chemical Assessment Document 30. 1,3-Butadiene : Human Health Aspects. World Health Organization, Switzerland, 2001 [*available at <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad30.pdf>*]
62. Osterman-Golkar S, Bond JA. Biomonitoring of 1,3-butadiene and related compounds. *Environ Health Perspect* 104(Suppl 5): 907-915, 1996
63. HEI Air Toxics Review Panel. Mobile-Source Air Toxics: A Critical Review of the Literature on Exposure and Health Effects: 1,3-Butadiene. HEI Special Report 16. Health Effects Institute, Boston, Mass. 2007
64. Higashino H, Mita K, Yoshikado H, Iwata M, Nakanishi J. Exposure and risk assessment of 1,3-butadiene in Japan. *Chem Biol Interact* 166: 52-62, 2007
65. Spakota A, Williams D, Buckley TJ. Tollbooth workers and mobile source-related hazardous air pollutants: how protective is the indoor environment? *Environ Sci Technol* 39(9): 2936-2943, 2005
66. Tovalin H, Strandberg B, Blanco S. Variation on children exposure to benzene, 1,3-butadiene, ozone and PM_{2.5} in Mexico City metropolitan area. *Epidemiology* 18(5): S177-S178, 2007
67. Kinney PI, Chillrud SN, Ramstrom S, Ross J, Spengler JD. Exposures to multiple air toxics in New York City. *Environ Health Perspect* 110(Suppl 4): 539-546, 2002
68. Albertini RJ, Sram RJ, Vacek PM, Lynch J, Rossner P, Nicklas JA, McDonald JD, Boysen G, Georgieva N, Swenberg JA. Molecular epidemiological studies in 1,3-

- butadiene exposed Czech workers: Female-male comparisons. *Chem Biol Interact* 166: 63-77, 2007
69. Fustinoni S, Perbellini L, Soleo L, Manno M, Foà V. Biological monitoring in occupational exposure to low levels of 1,3-butadiene. *Toxicol Lett.* 149: 353-360, 2004
 70. Henderson RF, Thornton-Manning JR, Bechtold WE, Dahl AR. Metabolism of 1,3-butadiene: species differences. *Toxicology* 113: 17-22, 1996
 71. Lin YS, Smith TJ, Kelsey KT, Wypij D. Human physiological factors in respiratory uptake of 1,3-butadiene. *Environ Health Perspect.* 109(9): 921-926, 2001
 72. Smith TJ, Lin YS, Mezzetti M, Bios FY, Kelsey K, Ibrahim J. Genetic and dietary factors affecting human metabolism of 1,3-butadiene. *Chem Biol Interact.* 135-136: 407-428, 2001
 73. Anderson D. Butadiene: species comparison for metabolism and genetic toxicology. *Mutant Res.* 405: 247-258, 1998
 74. Richardson KA, Peters MM, Wong BA, Megens RH, van Elburg PA, Booth ED, Boogard PJ, Bond JA, Medinsky MA, Watson WP, van Sittert NJ. Quantitative and qualitative differences in the metabolism of ¹⁴C-1,3-butadiene in rats and mice: relevance to cancer susceptibility. *Toxicol Sci.* 49(2): 186-201, 1999
 75. Booth ED, Kilgour JD, Watson WP. Dose responses for the formation of hemoglobin adducts and urinary metabolites in rats and mice exposed by inhalation to low concentrations of 1,3-[2,3-¹⁴C]-butadiene. *Chem Biol Interact.* 147: 213-232, 2004
 76. Boysen G, Georgieva NI, Upton, PB, Walker VE, Swenberg JA. N-Terminal globin adducts as biomarkers for formation of butadiene derived epoxides. *Chem Biol Interact.* 166: 84-92, 2007
 77. Swenberg JA, Christova-Gueorgieva NI, Upton PB, Ranasinghe A, Scheller N, Wu KY, Yen TY, Hayes R. 1,3-Butadiene: Cancer, mutations, and adducts. Part V: Hemoglobin adducts as biomarkers of 1,3-butadiene exposure and metabolism. *Res Rep Health Eff Inst.* 92: 191-210, 2000
 78. Tsai SP, Ahmed FS, Ransdell JD, Wendt JK, Donnelly RP. A hematology surveillance study of petrochemical workers exposed to 1,3-butadiene. *J Occup Environ Hyg.* 2(10):508-515, 2005

79. Walker VE, Meng Q. 1,3-butadiene: cancer, mutations, and adducts. Part III: In vivo mutation of the endogenous hprt genes of mice and rats by 1,3-butadiene and its metabolites. *Res Rep Health Eff Inst.* (92):89-139, 2000
80. Recio L, Saranko CJ, Steen AM. 1,3-butadiene: cancer, mutations, and adducts. Part II: Roles of two metabolites of 1,3-butadiene in mediating its in vivo genotoxicity. *Res Rep Health Eff Inst.* (92):49-87, 2000
81. Hong HH, Devereux TR, Melnick RL, Moomaw CR, Boorman GA, Sills RC. Mutations of ras protooncogenes and p53 tumor suppressor gene in cardiac hemangiosarcomas from B6C3F1 mice exposed to 1,3-butadiene for 2 years. *Toxicol Pathol.* 28(4):529-534, 2000
82. Ton TV, Hong HH, Devereux TR, Melnick RL, Sills RC, Kim Y. Evaluation of genetic alterations in cancer-related genes in lung and brain tumors from B6C3F1 mice exposed to 1,3-butadiene or chloroprene. *Chem Biol Interact.* 166(1-3):112-120, 2007
83. Koivisto P, Kilpeläinen I, Rasanen I, Adler ID, Pacchierotti F, Peltonen K. Butadiene diepoxide- and diepoxybutane-derived DNA adducts at N7-guanine: a high occurrence of diepoxide-derived adducts in mouse lung after 1,3-butadiene exposure. *Carcinogenesis.* 20(7):1253-1259, 1999
84. Boogaard PJ, van Sittert NJ, Watson WP, de Kloe KP. A novel DNA adduct, originating from 1,2-epoxy-3,4-butanediol, is the major DNA adduct after exposure to [2,3-(14)C]-1,3-butadiene,[4-(14)C]-1,2-epoxy-3-butane. *Chem Biol Interact.* 135-136:687-693, 2001
85. Goggin M, Loeber R, Park S, Walker V, Wickliffe J, Tretyakova N. HPLC-ESI+-MS/MS analysis of N7-guanine-N7-guanine DNA cross-links in tissues of mice exposed to 1,3-butadiene. *Chem Res Toxicol.* 20(5):839-847, 2007
86. Park S, Hodge J, Anderson C, Tretyakova N. Guanine-adenine DNA cross-linking by 1,2,3,4-diepoxybutane: potential basis for biological activity. *Chem Res Toxicol.* 17(12):1638-1651, 2004
87. Kanuri M, Nechev LV, Tamura PJ, Harris CM, Harris TM, Lloyd RS. Mutagenic spectrum of butadiene-derived N1-deoxyinosine adducts and N6,N6-deoxyadenosine intrastrand cross-links in mammalian cells. *Chem Res Toxicol.* 15(12):1572-1580, 2000

88. Xi L, Zhang L, Wang Y, Smith MT. Induction of chromosome-specific aneuploidy and micronuclei in human lymphocytes by metabolites of 1,3-butadiene. *Carcinogenesis*. 18(9):1687-1693, 1997
89. Murg M, Schuler M, Eastmond DA. Evaluation of micronuclei and chromosomal breakage in the 1cen-q12 region by the butadiene metabolites epoxybutene and diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis*. 14(6):541-546, 1999
90. Bernardini S, Hirvonen A, Pelin K, Norppa H. Induction of sister chromatid exchange by 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes: influence of GSTT1 genotype. *Carcinogenesis*. 19(2):377-380, 1998
91. Zhang L, Hayes RB, Guo W, McHale CM, Yin S, Wiencke JK, Patrick O'Neill J, Rothman N, Li GL, Smith MT. Lack of increased genetic damage in 1,3-butadiene-exposed Chinese workers studied in relation to EPHX1 and GST genotypes. *Mutat Res*. 558(1-2):63-74, 2004
92. Srám RJ, Rössner P, Peltonen K, Podrazilová K, Mracková G, Demopoulos NA, Stephanou G, Vlachodimitropoulos D, Darroudi F, Tates AD. Chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges, cells with high frequency of SCE, micronuclei and comet assay parameters in 1, 3-butadiene-exposed workers. *Mutat Res*. 419(1-3):145-154, 1998
93. Miller RA, Boorman GA. Morphology of neoplastic lesions induced by 1,3-butadiene in B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect*. 86:37-48, 1990
94. Melnick RL, Huff J, Chou BJ, Miller RA. Carcinogenicity of 1,3-butadiene in C57BL/6 x C3H F1 mice at low exposure concentrations. *Cancer Res*. 50(20):6592-6599, 1990
95. Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, Macaluso M, Julian J, Larson R, Cole P, Muir DC. A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology*. 113(1-3):182-189, 1996
96. Divine BJ, Hartman CM. Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology*. 113(1-3):169-181, 1996
97. Divine BJ, Hartman CM. A cohort mortality study among workers at a 1,3 butadiene facility. *Chem Biol Interact*. 135-136:535-553, 2001
98. Tsai SP, Wendt JK, Ransdell JD. A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. *Chem Biol Interact*. 135-136:555-67, 2001

99. Kielhorn J, Melber C, Wahnschaffe, Aitio A, Mangelsdorf I. Vinyl chloride: still a cause for concern. *Environ Health Perspect* 108: 579-588, 2000
100. Yamamoto K, Fukushima M, Kakutani N, Tsuruho K. Contamination of vinyl chloride in shallow urban rivers in Osaka, Japan. *Water Res.* 35(2): 561-566, 2001
101. Fan C, Wang GS, Chen YC, Ko CH. Risk assessment of exposure to volatile organic compounds in groundwater in Taiwan. *Sci Total Environ* 407:2165-2174, 2009
102. Lei YC, Yang HT, Ma YC, Huang MF, Chang WP, Cheng TJ. DNA single strand breaks in peripheral lymphocytes associated with urinary thiodiglycolic acid levels in polyvinyl chloride workers. *Mutat Res.* 561(1-2):119-126, 2004
103. Zhu S, Wang A, Xia Z. Polymorphisms of DNA repair gene XPD and DNA damage of workers exposed to vinylchloride monomer. *Int J Hyg Environ Health.* 208(5):383-390, 2000
104. Clewell HJ, Gentry PR, Gearhart JM, Allen BC, Andersen ME. Comparison of cancer risk estimates for vinyl chloride using animal and human data with a PBPK model. *Sci Total Environ.* 274(1-3):37-66, 2001
105. Hefner RE Jr, Watanabe PG, Gehring PJ. Preliminary studies on the fate of inhaled vinyl chloride monomer (VCM) in rats. *Environ Health Perspect.* 11:85-95, 1975
106. Bolt HM. Vinyl chloride-a classical industrial toxicant of new interest. *Crit Rev Toxicol.* 35(4):307-323, 2005
107. Cheng TJ, Huang YF, Ma YC. Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. *J Occup Environ Med.* 43(11):934-938, 2001
108. Lilis R. Review of pulmonary effects of poly(vinyl chloride) and vinyl chloride exposure. *Environ Health Perspect.* 41:167-169, 1981
109. Dosanjh MK, Chenna A, Kim E, Fraenkel-Conrat H, Samson L, Singer B. All four known cyclic adducts formed in DNA by the vinyl chloride metabolite chloroacetaldehyde are released by a human DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91(3):1024-1028, 1994
110. Barbin A. Formation of DNA etheno adducts in rodents and humans and their role in carcinogenesis. *Acta Biochim Pol.* 45(1):145-161, 1998
111. Slikker W Jr, Andersen ME, Bogdanffy MS, Bus JS, Cohen SD, Conolly RB, David RM, Doerrner NG, Dorman DC, Gaylor DW, Hattis D, Rogers JM, Setzer RW,

- Swenberg JA, Wallace K. Dose-dependent transitions in mechanisms of toxicity: case studies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 201(3):226-94, 2004
112. Guichard Y, el Ghissassi F, Nair J, Bartsch H, Barbin A. Formation and accumulation of DNA ethenobases in adult Sprague-Dawley rats exposed to vinyl chloride. *Carcinogenesis.* 17(8):1553-91559, 1996
 113. Weihrauch M, Benicke M, Lehnert G, Wittekind C, Wrbitzky R, Tannapfel A. Frequent k- ras -2 mutations and p16(INK4A)methylation in hepatocellular carcinomas in workers exposed to vinyl chloride. *Br J Cancer.* 84(7):982-989, 2001
 114. Barbin A, Froment O, Boivin S, Marion MJ, Belpoggi F, Maltoni C, Montesano R. p53 gene mutation pattern in rat liver tumors induced by vinyl chloride. *Cancer Res.* 57(9):1695-1698, 1997
 115. Weihrauch M, Bader M, Lehnert G, Koch B, Wittekind C, Wrbitzky R, Tannapfel A. Mutation analysis of K-ras-2 in liver angiosarcoma and adjacent nonneoplastic liver tissue from patients occupationally exposed to vinyl chloride. *Environ Mol Mutagen.* 40(1):36-40, 2002
 116. Laplanche A, Clavel-Chapelon F, Contassot JC, Lanouzière C. Exposure to vinyl chloride monomer: results of a cohort study after a seven year follow up. The French VCM Group. *Br J Ind Med.* 49(2):134-137, 1992
 117. Ward E, Boffetta P, Andersen A, Colin D, Comba P, Deddens JA, De Santis M, Engholm G, Hagmar L, Langard S, Lundberg I, McElvenny D, Pirastu R, Sali D, Simonato L. Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology.* 12(6):710-718, 2001
 118. Lewis R, Rempala G, Dell LD, Mundt KA. Vinyl chloride and liver and brain cancer at a polymer production plant in Louisville, Kentucky. *J Occup Environ Med.* 45(5):533-537, 2003
 119. Scélo G, Constantinescu V, Csiki I, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabiánová E, Cassidy A, Slamova A, Foretova L, Janout V, Fevotte J, Fletcher T, Mannetje A, Brennan P, Boffetta P. Occupational exposure to vinyl chloride, acrylonitrile and styrene and lung cancer risk (europe). *Cancer Causes Control.* 15(5):445-52, 2004
 120. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis.* 21(3): 361-370, 2000
 121. Poulsen HE. Oxidative DNA modifications. *Exp Toxicol Pathol.* 57 (Suppl 1): 161-169, 2005

122. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: State of the art. *Int J Hyg Environ-Health* 210: 201-228, 2007
123. Møller P. Assessment of reference values for DNA damage detected by the comet assay in human blood cell DNA. *Mutat Res.* 612(2):84-104, 2006
124. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA repair genes. *Science.* 291: 1284-1289, 2001
125. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax.* 59(9):746-755, 2004
126. Arif AA, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health.* 80(8):711-719, 2007
127. Gosepath J, Grebneva N, Brieger J, Mann WJ. Evaluation of inflammatory reactions and genotoxic effects after exposure of nasal respiratory epithelia to benzene. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 65(6):348-352, 2003
128. Fischader G, Roder-Stolinski C, Wichmann G, Nieber K, Lehmann I. Release of MCP-1 and IL-8 from lung epithelial cells exposed to volatile organic compounds. *Toxicol In Vitro.* 22(2):359-366, 2008
129. Pariselli F, Sacco MG, Ponti J, Rembges D. Effects of toluene and benzene air mixtures on human lung cells (A549). *Exp Toxicol Pathol.* 61(4):381-386, 2009
130. Martin LD, Rochelle LG, Fischer BM, Krunkosky TM, Adler KB. Airway epithelium as an effector of inflammation: molecular regulation of secondary mediators. *Eur Respir J* 10: 2139-2146, 1997
131. Lappegård KT, Fung M, Bergseth G, Riesenfeld J, Mollnes TE. Artificial surface-induced cytokine synthesis: effect of heparin coating and complement inhibition. *Ann Thorac Surg.* 78(1):38-44, 2004
132. Arsalane K, Broeckaert F, Knoop B, Clippe A, Buchet JP, Bernard A. Increased serum and urinary concentrations of lung clara cell protein in rats acutely exposed to ozone. *Toxicol Appl Pharmacol.* 159(3):169-714, 1999
133. Broeckaert F, Arsalane K, Hermans C, Bergamaschi E, Brustolin A, Mutti A, Bernard A. Serum clara cell protein: a sensitive biomarker of increased lung epithelium permeability caused by ambient ozone. *Environ Health Perspect.* 108(6):533-537, 2000

134. Bernard A, Hermans C, Van Houte G. Transient increase of serum Clara cell protein (CC16) after exposure to smoke. *Occup Environ Med.* 54(1):63-65, 1997
135. Carbonnelle S, Francaux M, Doyle I, Dumont X, de Burbure C, Morel G, Michel O, Bernard A. Changes in serum pneumoproteins caused by short-term exposures to nitrogen trichloride in indoor chlorinated swimming pools. *Biomarkers.* 7(6):464-478, 2002
136. Bernard AM, Roels HA, Buchet JP, Lauwerys RR. Serum Clara cell protein: an indicator of bronchial cell dysfunction caused by tobacco smoking. *Environ Res.* 66(1):96-104, 1994
137. Haddam N, Samira S, Dumont X, Taleb A, Haufroid V, Lison D, et al. Lung epithelium injury biomarkers in workers exposed to sulphur dioxide in a non-ferrous smelter. *Biomarkers* 14(5):292-298, 2009
138. Navasumrit P, Arayasiri M, Hiang OM, Leechawengwongs M, Promvijit J, Choonvisase S, Chantchaemsai S, Nakngam N, Mahidol C, Ruchirawat M. Potential health effects of exposure to carcinogenic compounds in incense smoke in temple workers. *Chem Biol Interact.* 173(1):19-31, 2008
139. Hung IF, Huang KC, Hung CK, Shih TS. A thermal desorption gas chromatographic method for sampling and analysis of airborne vinyl chloride. *Chemosphere.* 32(4): 661-666, 1996
140. Melikian AA, O'Connor R, Prahalad AK, Hu P, Li H, Kagan M, Thompson S, Determination of the urinary benzene metabolites S-phenylmercapturic acid and trans,trans-muconic acid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Carcinogenesis.* 20(4): 719-726, 1999
141. Marchese S, Curini R, Gentili A, Perret D, Rocca LM, Simultaneous determination of the urinary metabolites of benzene, toluene, xylene and styrene using high-performance liquid chromatography/hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 18(3): 265-272, 2004
142. Urban M, Gilch G, Schepers G, van Miert G, Scherer G, Determination of the major mercapturic acids of 1,3-butadiene in human and rat urine using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 796: 131-140, 2003
143. Lerch S, K pfer A, Idle JR, Lauterburg BH. Cerebral formation in situ of S-carboxymethylcysteine after ifosfamide administration to mice: A further clue to the mechanism of ifosfamide encephalopathy. *Toxicol Lett.* 161(3): 188-194, 2006

144. Harri M, Kasai H, Mori T, Tornaeus J, Savela K, Peltonen K. Analysis of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in urine using high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 853(1-2): 242-246, 2007
145. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res.* 175(1):184-91, 1988
146. Marcon F, Andreoli C, Rossi S, Verdina A, Galati R, Crebelli R. Assessment of individual sensitivity to ionizing radiation and DNA repair efficiency in a healthy population. *Mutat Res.* 541(1-2):1-8, 2003
147. Au WW, Walker DM, Ward JB, Whorton E, Legator MS, Singh V. Factors contributing to chromosome damage in lymphocytes of smokers, *Mutat. Res.* 260: 137–144, 1991
148. Au WW. Abnormal chromosome repair and risk of developing cancer, *Environ. Health Perspect.* 101(Suppl. 3): 303–308, 1993
149. Strassburg CP, Oldhafer K, Manns MP, Tukey RH. Differential expression of the *UGT1A* locus in human liver, biliary, and gastric tTissue: Identification of *UGT1A7* and *UGT1A10* transcripts in extrahepatic tissue. *Mol Pharmacol.* 52: 212-220, 1997
150. Kanazawa Y, Isomoto H, Wen CY, Wang AP, Saenko VA, Ohtsuru A, Takeshima F, Omagari K, Mizuta Y, Murata I, Yamashita S, Kohno S. Impact of endoscopically minimal involvement on IL-8 mRNA expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol.* 9(12):2801-2804, 2003
151. Hsieh LT, Yang HH, Chen HW. Ambient BTEX and MTBE in the neighborhoods of different industrial parks in Southern Taiwan. *J Hazard Mater.* 128(2-3):106-115, 2006
152. Aleksic N, Boynton G, Sistla G, Perry J. Concentrations and trends of benzene in ambient air over New York State during 1990-2003. *Atmos Environ.* 39:7894-7905, 2005
153. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). SIDS Initial Assessment Report for SIAM 13: Vinyl Chloride. UNEP publication, Bern, Switzerland, 2001

154. Gustafson P, Barregard L, Strandberg B, Sällsten G. The impact of domestic wood burning on personal, indoor and outdoor levels of 1,3-butadiene, benzene, formaldehyde and acetaldehyde. *J Environ Monit.* 9(1):23-32, 2007
155. Kim YM, Harrad S, Harrison RM. Levels and sources of personal inhalation exposure to volatile organic compounds. *Environ Sci Technol.* 36(24):5405-5410, 2002
156. Osterman-Golkar S, Bond JA. Biomonitoring of 1,3-butadiene and related compounds. *Environ Health Perspect.* 104 (Suppl 5):907-915, 1996
157. Brugnone F, Perbellini L, Maranelli G, Romeo L, Guglielmi G, Lombardini F. Reference values for blood benzene in the occupationally unexposed general population. *Int Arch Occup Environ Health.* 64(3):179-84, 1992
158. Brugnone F, Perbellini L, Romeo L, Bianchin M, Tonello A, Pianalto G, Zambon D, Zanon G. Benzene in environmental air and human blood. *Int Arch Occup Environ Health.* 71(8):554-9, 1998
159. Environmental Protection Agency (U.S) Integrated Risk Information System: Benzene (CASRN 71-43-2) (last updated Aprile 17, 2003). [available at <http://www.epa.gov/iris/subt/0276.htm>]
160. Qu Q, Melikian AA, Li G, Shore R, Chen L, Cohen B, Yin S, Kagan MR, Li H, Meng M, Jin X, Winnik W, Li Y, Mu R, Li K. Validation of biomarkers in humans exposed to benzene: urine metabolites. *Am J Ind Med.* 37(5):522-531, 2000
161. Wiwanitkit V, Suwansaksri J, Soogarun S. Monitoring of urine trans, trans-muconic acid level among smokers and non-smokers. *Respir Med.* 99(6):788-791, 2005
162. Thummachinda S, Kaewongsri S, Wiwanitkit V, Suwansaksri J. High urine ttMA levels among fishermen from a Thai rural village. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 33(4):878-880, 2002
163. Boogaard PJ, van Sittert NJ, Megens HJ. Urinary metabolites and haemoglobin adducts as biomarkers of exposure to 1,3-butadiene: a basis for 1,3-butadiene cancer risk assessment. *Chem Biol Interact.* 135-136:695-701, 2001
164. Ding YS, Blount BC, Valentin-Blasini L, Applewhite HS, Xia Y, Watson CH, Ashley DL. Simultaneous determination of six mercapturic acid metabolites of volatile organic compounds in human urine. *Chem Res Toxicol.* 22(6):1018-1025, 2009
165. van Sittert NJ, Megens HJ, Watson WP, Boogaard PJ. Biomarkers of exposure to 1,3-butadiene as a basis for cancer risk assessment. *Toxicol Sci.* 56(1):189-202, 2000

166. Antweiler H. Studies on the metabolism of vinyl chloride. *Environ Health Perspect.* 17:217-219, 1976
167. Chatton JY, Idle JR, Vågbø CB, Magistretti PJ. Insights into the mechanisms of ifosfamide encephalopathy: drug metabolites have agonistic effects on alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)/kainate receptors and induce cellular acidification in mouse cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 299(3):1161-1168, 2001
168. Lerch S, Küpfer A, Idle JR, Lauterburg BH. Cerebral formation in situ of S-carboxymethylcysteine after ifosfamide administration to mice: a further clue to the mechanism of ifosfamide encephalopathy. *Toxicol Lett.* 161(3):188-194, 2006
169. Navrátil T, Petr M, Senholdová Z, Pristoupilová K, Pristoupil TI, Heyrovský M, Pelclová D, Kohlíková E. Diagnostic significance of urinary thiodiglycolic acid as a possible tool for studying the role of vitamins B12 and folates in the metabolism of thiolic substances. *Physiol Res.* 56(1):113-122, 2007
170. Broeckeaert F, Aarslane K, Hermans C, Bergamaschi E, Brustolin A, Mutti A, Bernard A. Lung epithelial damage at low concentrations of ambient ozone. *Lancet.* 353: 900-901, 1999
171. Michel O, Murdoch R, Bernard A. Inhaled LPS induces blood release of Clara cell specific protein (CC16) in human beings. *J Allergy Clin Immunol.* 115(6):1143-1147, 2005
172. Berthoin K, Broeckeaert F, Robin M, Haufroid V, De Burbure C, Bernard A. Serum pneumoproteins and biomarkers of exposure to urban air pollution: a cross-sectional comparison of policemen and foresters. *Biomarkers.* 9(4-5):341-352, 2004
173. Madsen C, Durand KL, Nafstad P, Schwarze PE, Rønningen KS, Håheim LL. Associations between environmental exposures and serum concentrations of Clara cell protein among elderly men in Oslo, Norway. *Environ Res.* 108(3):354-360, 2008
174. Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA, Chensue SW, Lynch JP 3rd, Toews GB, Westwick J, Strieter RM. Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line. A model for cytokine networks in the lung. *J Clin Invest.* 86(6):1945-1953, 1990
175. Kawasaki S, Takizawa H, Takami K, Desaki M, Okazaki H, Kasama T, Kobayashi K, Yamamoto K, Nakahara K, Tanaka M, Sagai M, Ohtoshi T. Benzene-extracted

- components are important for the major activity of diesel exhaust particles: effect on interleukin-8 gene expression in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 24(4):419-426, 2001
176. Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res.* 3:22,2002
 177. Bironaite D, Siegel D, Moran JL, Weksler BB, Ross D. Stimulation of endothelial IL-8 (eIL-8) production and apoptosis by phenolic metabolites of benzene in HL-60 cells and human bone marrow endothelial cells. *Chem Biol Interact.* 149(2-3):177-188, 2004
 178. Hirayama Y, Kohgo Y, Matsunaga T, Ohi S, Sakamaki S, Niitsu Y. Cytokine mRNA expression of bone marrow stromal cells from patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 85(4):676-683, 1993
 179. Tripathy NK, Nityanand S; Vibhuti. Bone marrow and blood plasma levels of IL-8 in aplastic anemia and their relationship with disease severity. *Am J Hematol.* 79(3):240-242, 2005
 180. Gu Y, Hu X, Liu C, Qv X, Xu C. Interleukin (IL)-17 promotes macrophages to produce IL-8, IL-6 and tumour necrosis factor-alpha in aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 142(1):109-114, 2008