

การคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศ

นพ.ยuthพงษ์ วีระวัฒน์ตระกูล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Emergency Contraception (Postcoital Contraception)

Yuthapong Werawatakul M.D.

Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

หมายถึง การให้การคุมกำเนิดภายหลังการร่วมเพศโดยไม่มี การป้องกันการตั้งครรภ์ด้วยวิธีคุมกำเนิดมาตรฐานก่อน และระหว่างการร่วมเพศมาก่อน หรือมีความผิดพลาดในการคุมกำเนิดมาตรฐาน

ข้อบ่งชี้ (1,2,3,4)

1. ป้องกันการตั้งครรภ์ในรายที่ไม่ได้คุมกำเนิดมาก่อน หรือถูกข่มขืนกระทำชำเรา (rape victim)
2. มีความผิดพลาดในการใช้วิธีคุมกำเนิดบางอย่าง เช่น การฉีกขาดของถุงยางอนามัย ห่วงอนามัยหลุด เกินกำหนดนัดฉีดยาคุมกำเนิดมากกว่า 2-3 สัปดาห์ เป็นต้น

กลไกการป้องกันการตั้งครรภ์ของ Emergency contraception

1. ยับยั้งการตกไข่ (Inhibit ovulation) เป็นกลไกหลักในการป้องกันการตั้งครรภ์⁽⁴⁾
2. ยับยั้งการฝังตัวของตัวอ่อนเนื่องจากเยื่อโพรงมดลูกเปลี่ยนแปลงไป (Endometrial change)
3. เปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของหลอดมดลูก (Tubal motility change) กรณีใช้ Estrogen ปริมาณสูง จะทำให้กล้ามเนื้อหลอดมดลูกทำงานมากกว่าปกติทำให้ไข่ที่ผสมแล้วเดินทางเร็วเกินไป ไม่สามารถฝังตัวได้ ส่วน Progesterone ทำให้กล้ามเนื้อหลอดมดลูกเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ

ประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์

1. โดยหลักการประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ขึ้นกับระยะเวลาภายหลังการร่วมเพศยิ่งได้ Emergency contraception เร็ว ยิ่งมีประสิทธิภาพสูง^(3,4)

2. ใช้ได้ในสตรีทุกรายที่ยังไม่มีการตั้งครรภ์ที่ต้องการ Emergency contraception⁽⁴⁾

3. ใช้เฉพาะในกรณีฉุกเฉิน ห้ามใช้แทนการคุมกำเนิดมาตรฐาน เนื่องจากมีประสิทธิภาพน้อยกว่า และต้องใช้ขนาดยาที่สูงกว่าการคุมกำเนิดมาตรฐาน⁽⁴⁾

4. ประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์เฉลี่ยร้อยละ 75 (น้อยกว่าวิธีคุมกำเนิดมาตรฐาน) กล่าวคือการร่วมเพศโดยไม่ได้คุมกำเนิด 1 ครั้งในสัปดาห์ที่ 2-3 ของรอบประจักษ์จะมีอุบัติการณ์การตั้งครรภ์เฉลี่ยร้อยละ 8 แต่เมื่อให้ Emergency contraception จะมีอุบัติการณ์การตั้งครรภ์เฉลี่ยร้อยละ 2⁽⁴⁾

ชนิดของ Emergency contraception^(2,3,4,5)

1. Estrogen ปริมาณสูง
2. ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม
3. Progesterone ปริมาณสูง
4. Danazol
5. ห่วงอนามัยชนิดมีสารทองแดง
6. RU 486 (Mifepristone) และ Epostane

1. Estrogen ปริมาณสูง^(2,3,5,6,7,8)

การให้ Estrogen ในปริมาณสูงภายใน 72 ชั่วโมง ภายหลังการร่วมเพศ เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูง พบอัตราการตั้งครรภ์ร้อยละ 0.6-1.6 (ตารางที่ 1) ประกอบด้วย

- 1.1 Ethinyl estradiol 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง รวม 5 วัน (ขนาดยารวม 25 มก.)
- 1.2 Diethyl stilbestrol 25 มก. วันละ 2 ครั้ง รวม 5 วัน (ขนาดยารวม 250 มก.)
- 1.3 Conjugated estrogen 15 มก. วันละ 2 ครั้ง รวม 5 วัน (ขนาดยารวม 150 มก.)

ตารางที่ 1 การคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศ วิธีต่างๆ และอัตราการตั้งครรภ์ที่พบ (Postcoital Contraception : Observed Pregnancy Rates)

ชนิดของยาและขนาดยา	จำนวนผู้รับบริการ (ราย)	จำนวนการตั้งครรภ์ (ราย)	อัตราการตั้งครรภ์ (ร้อยละ)	อัตราการติดตามผล (ร้อยละ)
1. Ethinyl estradiol 2-5 mg/d (5D)	2336	13	0.6	100
2. Ethinyl estradiol 5 mg/d (5D)	832	6	0.7	87
3. Diethyl stilbestrol 25-50 mg/d (5D)	545	4	0.7	100
4. Conjugated estrogen 30 mg/d (5D)	430	7	1.6	94
5. Ethinyl estradiol 200 µg/d และ Norgestrel 2 mg/d (1D)	3553	63	1.8	83
6. Danazol 800 mg/d (5D)	668	17	2.5	100
7. Danazol 1200 mg/d (5D)	330	3	0.9	100

(ที่มา : Fasoli และคณะจาก Contraception 1989⁽⁹⁾)

ข้อจำกัด การให้ Estrogen ปริมาณสูง คือต้องให้ยาจำนวนมากกล่าวคือ

- Ethinyl estradiol ชนิด 0.02 มก. ต่อเม็ด ต้องให้ยาค้างละ 125 เม็ด วันละ 2 เวลา

- diethyl stilbestrol ชนิด 1 มก. ต่อเม็ดต้องให้ยาค้างละ 25 เม็ดวันละ 2 เวลา ซึ่งขณะนี้ เป็นยาที่เลิกผลิตแล้ว เนื่องจากมีอันตรายต่อทารกในครรภ์โดยเฉพาะทารกเพศหญิงที่มารดาที่ได้รับยาดังกล่าวในขณะที่ตั้งครรภ์จะทำให้เกิดภาวะผิดปกติของอวัยวะที่พัฒนาจาก mullerian system ซึ่งจะเจริญเป็นช่องคลอด มดลูก หลอดมดลูก ทำให้เกิด विकฤรูป และมีอุบัติการณ์มะเร็งช่องคลอดชนิด adenocarcinoma สูง⁽⁹⁾

- Conjugated estrogen ชนิด 0.625 มก. ต่อเม็ด ต้องให้ยาค้างละ 24 เม็ด วันละ 2 เวลา

ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงเลือกใช้วิธี Estrogen ปริมาณสูงกันน้อย

2. ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม

ในปี ค.ศ. 1977 Yuzpe และ Lancee ได้เสนอให้ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมแทนการใช้ Estrogen ปริมาณสูง เพื่อลดผลข้างเคียงที่ทำให้มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนมาก ซึ่งต้องให้ภายใน 72 ชั่วโมงภายหลังการร่วมเพศ เช่นกัน⁽¹⁰⁾

2.1 ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดมี Estrogen 50 ไมโครกรัมต่อเม็ด รวม 4 เม็ด ซึ่งเป็นวิธีที่ Yuzpe นำมาใช้เพื่อทดแทนวิธีในข้อ 1 โดยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด Ovral® 2 เม็ด (จะได้ยา Ethinyl estradiol 100 ไมโครกรัมและ Norgestrel 1 มก.) รับประทานโดยด่วนที่สุด 2 เม็ดและรับประทานอีก 2 เม็ดใน

12 ชั่วโมงถัดมา รวมจำนวนยา 4 เม็ด ทำให้ลดอาการข้างเคียงลงได้มาก แต่ประสิทธิภาพลดลงจากวิธีในข้อ 1 กล่าวคือ พบอัตราการตั้งครรภ์ร้อยละ 1.8

หมายเหตุ ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมที่อาจทดแทนกันได้ คือมี Estrogen ในรูปของ Ethinyl estradiol เม็ดละ 50 ไมโครกรัม ได้แก่ Eugynon 50®, Femenal®, Nordiol®

2.2 ใช้ยาคูมกำเนิดชนิดมี Estrogen 30 ไมโครกรัมต่อเม็ดรวม 8 เม็ด เป็นวิธีที่ดัดแปลงจากวิธีของ Yuzpe เนื่องจากในบางแห่งอาจหาหายาเม็ดคุมกำเนิดชนิดในข้อ 2.1 ไม่ได้ ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มี Ethinyl estradiol เม็ดละ 30 ไมโครกรัม และ Levonorgestrel เม็ดละ 150 ไมโครกรัม ได้แก่ Microgynon 30 ED®, Nordette®, Lo-Femenal® Lo-ovral®, Mala-D®, Anna®, Microgest ED® หากใช้ยาในกลุ่มนี้ให้รับประทานโดยด่วนที่สุด 4 เม็ดและรับประทานอีก 4 เม็ด ใน 12 ชั่วโมงถัดมา รวมจำนวนยา 8 เม็ด

2.3 ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดมี Estrogen 50 ไมโครกรัมต่อเม็ดรวม 20 เม็ด เช่นให้ Ovral® รับประทานวันละ 2 เม็ด หลังอาหารติดต่อกันเป็นเวลา 10 วัน วิธีนี้จะทำให้ระดูมาก่อนข้างปกติใกล้เคียงกับรอบระดูเดิม^(2,3)

3. Progestogen ปริมาณสูง^(1,2,3)

ได้แก่ Postinor® ซึ่งประกอบด้วย D-Norgestrel เม็ดละ 0.75 มก. การใช้ยานี้ต้องให้ภายใน 1 ชั่วโมง ภายหลังการร่วมเพศ และห้ามใช้ยานี้เกิน 4 เม็ดต่อเดือน รายละเอียดการใช้ยานี้ได้แก่

3.1 รับประทาน Postinor® 1 เม็ดภายใน 1 ชั่วโมงหลัง

การร่วมเพศ

3.2 กรณีมีการร่วมเพศอีกหลังรับประทานยา Postinor® เม็ดแรกไปแล้วเกิน 3 ชั่วโมง ให้รับประทานยา Postinor® เพิ่มอีก 1 เม็ด

3.3 กรณีมีการร่วมเพศซ้ำหลายๆ ครั้ง ในคราวเดียวกัน

3.3.1 รับประทาน Postinor® 1 เม็ดทันทีหรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังการร่วมเพศครั้งแรก

3.3.2 รับประทาน Postinor® 1 เม็ดที่สอง 3 ชั่วโมงต่อมา

3.3.3 รับประทาน Postinor® 1 เม็ดที่สามเข้าวันรุ่งขึ้น

ข้อจำกัด การให้ Progestogen ปริมาณสูง

1. ยาในกลุ่ม Progestogen จะทำให้ระดูผิดปกติ เช่น ไม่มีระดู เลือดออกกะปริบกะปรอยได้ ซึ่งทำให้เกิดความกังวลแก่ผู้ใช้ยาในกลุ่มนี้ได้มาก และระยะเวลาใช้ยาต้องใช้ยานี้ภายในเวลาเพียง 1 ชั่วโมง ภายหลังจากการร่วมเพศ

2. การใช้ยาในกลุ่ม progestogen หากมีการตั้งครรภ์ อาจทำให้ทารกในครรภ์มีความพิการรูปร่างตั้งแต่กำเนิดได้ โดยเฉพาะกลุ่มอาการ VACTERL syndrome⁽⁹⁾

4. Danazol^(5,11)

เป็นสารสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างเป็น 17 α -ethinyl testosterone ใช้รักษาภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่และยังใช้สำหรับการคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศได้ด้วย

ในปี ค.ศ. 1983 Rowlands และคณะ⁽¹¹⁾ ได้รายงานการใช้ Danazol เพื่อการคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศภายใน 72 ชั่วโมงไว้ดังนี้

4.1 ใช้ยา Danazol 400 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ 800 มก. ต่อวันเป็นระยะเวลา 5 วัน พบอัตราการตั้งครรภ์ร้อยละ 2.5

4.2 ใช้ยา Danazol 600 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ 1200 มก. ต่อวัน เป็นระยะเวลา 5 วัน พบอัตราการตั้งครรภ์ร้อยละ 0.9

ข้อดี ของยา Danazol คือไม่มีผลข้างเคียงจากอาการคลื่นไส้ อาเจียน เหมือน Estrogen ปริมาณสูง และผลข้างเคียงจากฤทธิ์ Androgenic ก็น้อยเนื่องจากใช้ในระยะเวลาสั้นเพียง 5 วัน

ข้อจำกัด ของยา Danazol คือมีราคาแพง

5. ห่วงอนามัยชนิดมีสารทองแดง^(2,5)

ใช้คุมกำเนิดภายหลังการร่วมเพศ ได้ถึง 5 วัน ภายหลังจากการร่วมเพศโดยไปยับยั้งการฝังตัวของตัวอ่อน

ในปี ค.ศ. 1989 Fasoli และคณะ⁽⁷⁾ ได้รายงานการใช้ห่วงอนามัยชนิดมีสารทองแดงสำหรับการคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศจากการรวบรวมจากรายงาน 9 ฉบับในผู้รับบริการ 879 ราย พบการตั้งครรภ์เพียง 1 ราย และในรายที่

ตั้งครรภ์นี้ก็เกิดการแท้งเองตามมา

ข้อดี วิธีใช้ห่วงอนามัยชนิดมีสารทองแดง

- หลีกเลี่ยงการใช้ฮอร์โมน
- สามารถใช้ได้ถึง 5 วันภายหลังจากการร่วมเพศ

ข้อจำกัด วิธีใช้ห่วงอนามัยชนิดมีสารทองแดง⁽⁵⁾

- สตรีที่ยังไม่เคยตั้งครรภ์ (Nulligravida) รูปร่างมดลูกมีขนาดเล็ก ทำให้ใส่ห่วงได้ยาก

- สตรีที่มีคู่นอนหลายคน (Multiple sexual partners) ไม่ควรใช้วิธีนี้เนื่องจากเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

- สตรีที่เคยมีประวัติติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน (pelvic inflammatory disease) เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดการตั้งครรภ์นอกมดลูก

6. RU 486 (Mifepristone) และ Epostane^(5,12,13,14)

เป็นยาที่ไม่ใช่หรือจำหน่ายในประเทศไทย แต่มีใช้ในบางประเทศ ในทางทฤษฎีอาจถือได้ว่ายาทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นยาคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศในอุดมคติ^(5,12) กล่าวคือ

RU 486 (Mifepristone) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของฮอร์โมน progesterone (block progesterone action)⁽⁵⁾

Epostane มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างฮอร์โมน Progesterone (block progesterone production)⁽⁵⁾

ดังนั้นยาทั้ง 2 ชนิดนี้จึงยับยั้งฤทธิ์ของ Progesterone ทำให้ป้องกันการฝังตัวของตัวอ่อน และเกิดมีระดูตามมา

ในปี ค.ศ. 1991 และ 1992 Glasier และคณะ⁽¹³⁾ ได้รายงานการใช้ RU 486 จำนวน 600 มก. รับประทานครั้งเดียว สำหรับการคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศในสตรี 402 ราย ไม่พบการตั้งครรภ์เลย เปรียบเทียบกับการใช้ Yuzpe regimen ในสตรี 398 ราย ซึ่งพบการตั้งครรภ์ 4 ราย

ในปี ค.ศ. 1992 Grimes และ Cook⁽¹⁴⁾ ได้ในความเห็นสนับสนุนการใช้ RU 486 เพื่อเป็นการคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศว่าจะช่วยลดอุบัติเหตุการกระทำแท้งลง

คำแนะนำหลังการใช้การคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศ

เนื่องจากการคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศมีประสิทธิภาพน้อยกว่าการคุมกำเนิดมาตรฐาน และมีผลข้างเคียงจากยาได้มาก จำเป็นที่จะต้องติดตามผลการรักษา และให้คำแนะนำที่ถูกต้อง ปัญหาที่อาจพบได้บ่อยได้แก่

1. คลื่นไส้ การรับประทานยาในกลุ่ม Estrogen ปริมาณสูง ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวม จะทำให้คลื่นไส้ได้บ่อย⁽⁴⁾

แนวทางแก้ไข คือรับประทานยาพร้อมอาหาร หรือไม่รับประทานยาในขณะที่ท้องว่าง อาจให้ยาแก้คลื่นไส้ เช่น

Dramamine® รับประทาน $\frac{1}{2}$ ชั่วโมงก่อนรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศ และรับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง ตามอาการ

2. อาเจียน^(4,5) กรณีสตรีที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม แล้วมีอาการอาเจียนภายใน 2 ชั่วโมง หลังรับประทานยา ยังต้องรับประทานยาใน 12 ชั่วโมงถัดมาเช่นเดิม โดยให้ยาแก้คลื่นไส้อาเจียน เพิ่มก่อนรับประทานยาครั้งที่สอง ไม่มีความจำเป็นต้องรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมชนิดเซเวียที่อาเจียนออกไป เนื่องจากทำให้ยาชนิดเซเวียไม่ได้ช่วยให้ประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด ตรงกันข้ามกลับทำให้มีคลื่นไส้อาเจียนมากขึ้น

3. ระบุเปลี่ยนแปลง^(3,5) รอบระดูภายหลังรับประทานยาคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศ อาจจะมีเร็วขึ้น หรือช้ากว่ากำหนดเดิมได้ เนื่องจากผลของฮอร์โมนที่ให้เข้าไป อย่างไรก็ตามหากกระดูมาช้ากว่ากำหนดเกิน 3 สัปดาห์ ต้องตรวจหาการตั้งครรภ์โดยการตรวจปัสสาวะหา hCG หรือตรวจอัลตราซาวด์ก็ได้

4. การคุมกำเนิดชั่วคราว⁽⁴⁾ หากมีการร่วมเพศอีกต้องใช้การคุมกำเนิดมาตรฐาน ชนิดชั่วคราวที่ไม่ใช่ฮอร์โมน เช่น ถุงยางอนามัย ยาฆ่าเชื้ออสุจิ เป็นต้น จนกว่าจะมีระดู

5. ขอบเขตผู้รับบริการ⁽⁴⁾ สตรีที่มีอายุมากกว่า 35 ปี และสูบบุหรี่จัด ซึ่งเป็นข้อบ่งห้ามในการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม สามารถใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมได้ เนื่องจากเป็นการให้ฮอร์โมนในระยะสั้นๆ และการป้องกันการตั้งครรภ์ในสตรีดังกล่าว จะเป็นประโยชน์ต่อสุขภาพมากกว่าการปล่อยให้มีการตั้งครรภ์

6. ขอบเขตผู้ให้บริการ⁽⁴⁾ การให้บริการคุมกำเนิดชนิดภายหลังการร่วมเพศด้วยยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม หากไม่สามารถพบแพทย์ หรือบุคลากรทางการแพทย์ได้ ภายใน 72 ชั่วโมง ก็อาจรับยาดังกล่าวจากร้านขายยาสถานอนามัยไปก่อน แต่ควรได้มาพบแพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อให้ความรู้ ความเข้าใจ ติดตามผลและให้บริการคุมกำเนิดมาตรฐาน ที่เหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. ขวนชม สกนธวัฒน์. การคุมกำเนิด. ขอนแก่น : ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2535, หน้า 37.
2. ดำรง เจริญประยูร. ยาเม็ดคุมกำเนิด. ห่วงอนามัย ในสูติศาสตร์, ศุภวัฒน์ ชูติวงศ์, ดำรง เจริญประยูร, สุทัศน์ กลกิจโกวินท์. นรีเวชวิทยา พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ : ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

- จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2533, หน้า 307-8, 372.
3. ยุทธพงศ์ วีระวัฒน์ตระกูล. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา. ขอนแก่น : ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2538, หน้า 283.
4. Hatcher RA., Rinehart W, Blackburn R, Geller JS. The Essentials of Contraceptive Technology A Handbook for Clinic Staff. Population Information Program Baltimore : John Hopkins Center for Communication Programs, 1997, P 5-20 to 5-28.
5. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF Leveno KJ, Gilstrap LC. Williams Obstetrics. 19th ed. Norwalk, Connecticut : Appleton & Lange, 1993, P 1335-6.
6. Dixon GW, Schlesselman JJ, Ory HW, Blye RP : Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives JAMA. 1980; 244 : 1336-9.
7. Fasoli M, Parazzini F, Cecchetti G, La Vecchia C : Postcoital contraception : An overview of published studies. Contraception. 1989; 39 : 459-68.
8. Kuchara LK : Postcoital contraception with diethylstilbestrol. JAMA. 1971; 218 : 562-3.
9. Lammer EJ, Cordero JF : Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. JAMA. 1986; 255 : 3128-32.
10. Yuzpe AA, Lancee WJ : Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive Fertil Steril 1977; 28 : 932-6.
11. Rowlands S, Guillebaud J, Bounds W, Booth M. Side effects of danazol compared with an ethinylestradiol/norgestrel combination when used for postcoital contraception. Contraception 1983; 27 : 39-49.
12. Nieman LK, Choate TM, Chrousos GP, Healy DL, Morin M, Renquist D, Merriam GR, Spitz IM, Bardin CW, Baulieu EE, Loriaux DL. The progesterone antagonist RU 486 : A potential new contraceptive agent. N Engl J Med. 1987; 316 : 187-91.
13. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird DT : Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestagen for emergency postcoital contraception. N Engl J Med. 1992; 327 : 1041-44.
14. Grimes DA, Cook RJ : Mifepristone (RU 486) -an abortifacient to prevent abortion? N Engl J Med. 1992; 327 : 1088-9.



พิษสารตะกั่ว : ทศน์ใหม่บนปัญหาเก่า

Lansdown

Hazards with Lead : A New Look at an old Problem

A.B.G.Lansdown

Honorary Senior Lecturer, Department of Chemical Pathology, Imperial College School of Medicine, (University of London), London, W6 8RP, England.

บทความนี้ได้รวบรวมอันตรายที่เกิดจากพิษสารตะกั่ว ซึ่งปนเปื้อนอยู่ทั่วทุกหนทุกแห่งทั้งในบรรยากาศอาหาร น้ำดื่ม และสภาพแวดล้อมในการทำงาน หลักฐานทางวิทยาศาสตร์ ได้ระบุชัดเจนว่าเด็กเป็นผู้ที่เสี่ยงต่ออันตรายอันเนื่องมาจากพิษสารตะกั่วมากที่สุดเนื่องจากส่งผลกระทบต่อสมอง พฤติกรรมและการเรียนรู้ของเด็กโดยตรง การเกิดพิษอันเนื่องมาจากสารตะกั่วนั้นมีกลไกที่ค่อนข้างซับซ้อน ซับซ้อน ในปัจจุบันอาจกล่าวได้ว่าสภาพแวดล้อมที่ปลอดสารตะกั่ว นั้นพบได้น้อยมากทำให้สารตะกั่วสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ทุกขณะไม่ว่าจะโดยการกินหรือผ่านเข้าทางผิวหนังโดยตรง การตรวจพบสารตะกั่วตกค้างในมนุษย์ไม่ว่าจะเป็นที่เส้นผม เลือดหรือเนื้อเยื่ออื่นๆ ของร่างกายย่อมแสดงให้เห็นว่าประชากรโลกเคยสัมผัสกับสารตะกั่วมาบ้างไม่มากก็น้อย แต่สารตะกั่วที่ตรวจพบในเนื้อเยื่อไม่ได้บ่งบอกว่าผู้ป่วยได้รับสารตะกั่วชนิดใด ได้มาอย่างไร หรือจำเป็นต้องแสดงอาการอันเนื่องมาจากพิษสารตะกั่วหรือไม่ พบว่าคนส่วนใหญ่จะไม่แสดงอาการผิดปกติใดๆ แม้ว่าจะตรวจพบสารตะกั่วตกค้างในร่างกาย

หน่วยงานระดับชาติและองค์การระหว่างประเทศตระหนักถึงปัญหาเหล่านี้ดีและพยายามอย่างยิ่งที่จะควบคุมปริมาณสารตะกั่วในน้ำมัน อาหาร กากผลิตจากโรงงาน น้ำดื่มและแม้กระทั่งเครื่องสำอาง WHO ได้กำหนดค่าต่ำสุดของการตกค้างของสารตะกั่วในสารอาหารที่ยังจัดว่าอยู่ในเกณฑ์ปลอดภัยไว้ไม่เกิน 3 ppm ส่วนประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดปริมาณสารตะกั่วตกค้างในน้ำดื่มของเด็กนักเรียนว่าจะต้องมีปริมาณน้อยกว่า 0.2 mg. Pb./litre การควบคุมปริมาณสารตะกั่วตกค้างในอาหารนั้นค่อนข้างยุ่งยากเนื่องจากต้องคำนึงถึงการควบคุมในส่วนของห่วงโซ่อาหารทั้งหมด และยังไม่กระจ่างว่าปริมาณสารตะกั่วในผลผลิตที่เจริญเติบโตในสภาพแวดล้อมที่มีสารตะกั่วเจือปนเป็นจำนวนมากจะมีผลอย่างไรต่อร่างกายมนุษย์ จากการศึกษาทดลองพบว่าสาร

ตะกั่วจะมีผลเสียต่อผนังเซลล์ ไมโตคอนเดรีย และโปรตีนภายในนิวเคลียสทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างถาวรโดยเฉพาะในเซลล์ที่ไวต่อการกระตุ้น ที่สำคัญได้แก่ผลกระทบต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และการทำงานของไต แต่ที่นับว่าร้ายแรงที่สุดคือผลกระทบต่อสมองในเด็กที่กำลังเจริญเติบโต การศึกษาจึงควรมุ่งเน้นไปที่การหาวิธีการที่ช่วยค้นหาผู้ป่วยพิษตะกั่วระยะต้น

Key Words : ตะกั่ว มลภาวะสิ่งแวดล้อม ห่วงโซ่อาหาร สุขภาพ สมดุลย์โลหะหนักในร่างกาย

Summary

The present review focusses upon the hazards associated with lead as a contaminant in the air, food, drinking water and in the working environment. Children are at greatest risk of lead poisoning and neurological, behavioural, and cognitive problems are well documented. Lead is a complex toxicological problem. It is absorbed into the body through ingestion, digestion and through contact with the skin. Very few environments are lead-free and most people show some lead in their hair, blood or other body tissues as evidence of exposure to lead or lead compounds at some time. However, evidence of lead in tissues is not a reliable guide either to the type or period of exposure, or the presence of lead-related toxic changes. Lead toxicity is frequently asymptomatic.

National and international authorities have attempted to control environmental lead pollution through placing restrictions on lead in petrol, food, factory emissions, drinking water and cosmetics. The recommended maximum "safe" lead level in food is given as 3 ppm

(World Health Organisation). In the United States, school Drinking water lead recommendations are for <0.2 mg.Pb./litre. Control of lead in food is complicated by lead entering food chains. The metal accumulates in plants grown in contaminated area Lead is a cumulative poison with no known functional role in the human body. Experimental studies have shown that it acts on cell membranes, mitochondria and nuclear proteins to evoke irreversible changes in sensitive cells. Impairment is haem synthesis as a consequence of interaction with trace metals (Fe, Zn, Ca, Cu, Mg), immunological dysfunction, and renal damage are common features of lead toxicity in humans and experimental animals. Greatest concern relates to the influence of lead on the brain in young children. Studies are urgently required to assist in the identification of early manifestations of lead toxicity.

Key words : lead, environmental contamination, food chains, human health, metal ion balances in the body.

Introduction

Lead is a major environmental problem in many parts of the world and over the past 50 years has been the subject of more than 4000 scientific reports, epidemiological studies and reviews by expert working parties. My own interest in the action and interaction of metals in biological systems, together with the recent report of lead in the hair of paint shop workers and radiator mechanics in the region of Khon Kaen¹, has prompted me to write the present subject review.

Although lead has been known to the human race for many centuries, its toxic properties have only been recognised for about 60 years. In 1942, Sollemann² noted that chronic lead poisoning was quite a common disease with characteristic symptoms including the "lead line" at the margin of the gums, marasmus and anaemia, muscle pain and neurological damage. At that time, it was assumed that these symptoms would regress if a patient avoided lead contamination. We now know that lead is a cumulative poison and is stored in the body (particularly in bone).

Lead is commonly found in plant life growing near old mining sites, and in the proximity to major roads where it is contaminated by petrol fumes. Many papers that I have consulted discuss problems associated with lead entering human food chains. There

seems to be overwhelming evidence to show that the major part of lead found in the human body is derived from the diet or drinking water. In Great Britain, it is probable that the longterm average dietary intake of lead for adults is in the range 70-150 $\mu\text{g}/\text{day}$ ³. The British Department of Health and Social Security working party met in 1974, 1978 and 1980 to review the influence of lead on the human population, but with particular emphasis on the influence of lead in petrol on the health and well being of children.

Humans and animals are exposed to lead contamination in their food and water, and in the air they breath. As a consequence, the metal may enter the body through gastrointestinal absorption, inhalation or by percutaneous absorption. The U.S Department of Health and Human Services⁴ noted that lead acetate is absorbed by the human body 1.5 times more rapidly than any other lead compound. Organolead compounds are considerably more toxic than inorganic substances.

In clinical and epidemiological studies, evidence of lead in the hair and/or blood irrefutable evidence that a person has inhaled, consumed or otherwise been in contact with lead in inorganic or organic form at some time, it is not a reliable guide either to the period of lead exposure, or to the presence of lead-related toxicity. Frequently, lead poisoning is asymptomatic or accompanied by subtle changes that are not readily appreciated. Many inconsistencies are seen in the literature relating to analytical procedures, clinical observations and toxicological interpretations.

Lead in the Human Environment

Lead acetate and lead phosphate are major sources of environmental lead contamination⁴, but the majority of clinical and epidemiological reports refer to "lead" in general terms.

DeMichele⁵ noted that at the levels to which people may be exposed in their workplace and in the general environment, "lead is a toxic element in most of its chemical forms, whether it is inhaled, ingested or absorbed through the skin". The level of toxicity related inevitably to the amount of lead absorbed into the body and the sensitivity of the tissues exposed.

Accurate figures for human lead exposure in different parts of the world are difficult to assess, and those that are available vary greatly. In the United States, estimates over the period 1972-1974 suggest that

132,000-180,000 workers were exposed occupationally to lead acetate or lead phosphate. Airborn emissions of lead were believed to be 46.9 million pounds each year. People in towns and cities in North America were presumed to inhale 500-10,000 ng.Pb/m³ in 1980. The average lead concentration in the American diet is 200 ng/g (0.2 ppm)⁶. The natural concentration of lead in seawater and fish-meat (tuna) was given as 0.0005 and 0.03 ng/g respectively⁷. At that time, the Environmental Protection Agency (EPA) recommended maximum permissible exposure levels of 15 ng. Pb/m³ ⁸. The maximum "safe" intake level recommended by the World Health Organisation is equivalent to 300 ng/g or 0.3 ppm in the adult diet⁹.

The principle industrial and commercial uses of lead are listed in **Table I**. Where it may be possible to regulate the concentrations of lead compounds in petrol, dyes, paints and water resistant products, cosmetics and pharmaceutical preparations (astringents), it is exceedingly difficult to control the amount of lead leaching into drinking water from lead pipes, or the accumulation of lead in food plants grown on lead contaminated soil. Lead emissions in factory fumes or smelter effluent are further well publicised forms of human exposure, but regulations are in force in many countries now to control lead in work places. Piccinini et al¹⁰

reported finding higher levels in the hair of children whose parents were exposed to lead occupationally. These authors presumed that lead was carried home on dirty working clothes. Other reports illustrate that human lead toxicity exhibits marked geographic and socioeconomic variations (11-14).

Lead contamination is a commonly reported cause of poisoning in cattle, sheep and wildlife in many parts of the world¹⁵⁻¹⁸. One report, note lead concentrations of 50 ppm in the milk of cattle grazing in the vicinity of an old lead mine. Calves and other farm animals are known to ingest lead in paint, wood preservatives, insulating materials and discarded batteries.

Lead in Human Food Chains

In their general conclusions, the DHSS Working Party ³ on lead and human health reported that people in Great Britain derive most of their body lead burden from food, especially from canned foods or vegetables contaminated by lead from the soil. Farm animals fed on lead-rich pastures contain high levels of lead in milk and meat. Blood lead in sheep grazing in the region of the Nile delta in Egypt were reported to be 0.062-0.83µg/ml¹⁹. Although there is little doubt that lead like other toxic minerals enters human food chains, the full extent of the problem is unclear. Water contamina-

Table I

Source of Lead	Compounds	Human Exposure
Industry-		
chemical syntheses	raw metal, acetate and misc.	inhalation, ingestion &
soldering, canning	compounds	dermal absorption
batteries		
gold cyanidation		
metal coatings		
Paints, waterproofing	acetate, phosphate	ingestion and dermal absorption
Pigments (pottery, glass)	acetate	dermal absorption
Pharmaceutical	acetate	dermal use of astringents, poultices and antiseptics
Plastics, styrene	phosphate	dermal absorption, ingestion
Cosmetics	acetate	dermal absorption in hair dyes
Petrol	acetate	inhalation, dermal contact.

tion is a major source of lead and is highlighted in many publications. Whereas Murphy²⁰ noted that the ultimate goal by the U.S Environmental Protection Agency (EPA) is removal of lead from drinking water⁸, the wide use of lead piping makes this aspiration difficult to achieve. In Great Britain, the estimated cost of removing lead from drinking water could be £8 billion. However, lead concentrations in the drinking water in many cities are now legally controlled, and maximum permitted limits reviewed regularly. To this end, the EPA has developed an action level of 0.015 ml/litre for lead in drinking water, that authorities must meet. For schools, the EPA recommends lead levels of 0.020 mg/litre in a 250 ml water sample. It is clear that the amount of lead absorbed into the body from drinking water or other source will depend greatly on the age of the individual, his/her ethnic or social class and the composition of the diet²¹. There are conflicting reports of lead uptake by food in the cooking process²². The relationship between lead in food and levels present in human hair and/or blood is unclear and reports available are confusing.

Human Lead Absorption from Food and Environmental Sources

Lead must be absorbed into the human body and sufficient present in susceptible tissues to be toxic. Although hair lead is commonly used as an index of lead absorption, it may not accurately reflect blood concentrations or the amount stored in bone, teeth or other tissues²³. Recent researches suggest that ingested lead accumulates in tooth enamel and is a potential cause of dental decay²⁴. In a study conducted in South Wales by the Medical Research Council Laboratory,¹³ blood lead levels in children and adults exposed to 2.8 mg/Pb/liter in tap water averaged <0.35 $\mu\text{mol}/\text{litre}$. No toxic signs were recorded in any individual. In contrast, in the Omaha study conducted 1971-1977 blood lead in 1232 children exposed to air lead of 0.02-1.69 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ was expected to increase to $22.7 \pm 8.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ (Lead enters the body mainly through gastrointestinal absorption. Isotope studies using radiolabelled lead showed that approximately 10% of the lead ingested is absorbed, but the variations seen were large^{26,27}. In part, this variability in absorption may be due to the composition of the diet and the presence of other metal ions. Calcium, zinc, copper and

magnesium in the diet are known to impair lead uptake by competing for receptor proteins in the gut mucosa²⁸. Compared to the laboratory rat, the human absorbs ten times the amount of lead from its intestine²⁹.

All lead compounds, with the possible exception of silicate, are absorbed at mucus membranes and possibly by other exposed tissues. Uptake depends upon their solubility. Lead compounds administered in the diet may dissolve in the hydrochloric acid of the stomach. Interstitial flora may also metabolise lead compounds to a form that is more readily absorbed.

Airborne lead is absorbed through the mucosae of the nose and respiratory tract. The use of lead as a petrol additive is of particular concern in urban communities where atmospheres are polluted by uncombusted tetraethyl lead^{30,31}. Being fat soluble, organo lead compounds are very readily absorbed into the body, and through the blood-brain barrier. Greatest risk occurs near major roads where concentrations of 6-9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ were recorded in the 1980 DHSS working party report³. Sollemann² assumed that only about 12% of the lead in the air inhaled near factory sites was actually absorbed, but with the improved methodology available nowadays, this estimate may be low.

Uptake of lead by the skin has been of increasing concern recently in view of the practice of using lead acetate in hair dyes. Although lead acetate is not regarded as a typical water soluble dye, concern has arisen that it may be toxic if absorbed in sufficient amounts over a long period³². These authors studied 9 volunteers who used a hair dye containing 2% lead acetate according to manufacturers instructions over a 90 day period. Hair lead levels increased from <6-14 ppm to 27-446 ppm. with no obvious toxic sequelae. Elsewhere, Cohen and Roe³³ estimated that approximately 0.5% of the lead present in the body was absorbed from hair dyes, and that the risks of dying hair with lead acetate were small.

Percutaneous uptake of inorganic lead is reduced by the presence of anionic ligands in epidermal cells, but the use of organo lead compounds in petrol (lead naphthoate, lead oleate etc.) presents a more serious risk, as these are more readily absorbed^{34,35}. Tetraethyl lead is absorbed more readily than other compounds including acetate, phosphate, oleate and orthoarsenate. The influx of five major lead compounds into the hu-

man skin has been given as-

tetrabutyl lead	-	20	$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$
lead oleate	-	4.2	$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$
lead linoleate	-	1.0	$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$
lead naphthoate	-	1.0	$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$
lead acetate	-	0.16	$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$
lead oxide	-	0.03	$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$

Cytotoxicity of Lead

Lead has no known biochemical or physiological role in mammalian cells or tissues and is potentially toxic. It has a strong affinity for sulphhydryl groups, the aminogroup of lysine, the carboxyl group of glutamic and aspartic acids, and the hydroxyl group of tyrosine. Lead also binds to proteins (including many enzymes), modifying their structure, and hence impairing their availability for metabolic processes.

The cytotoxicity of lead is a large subject and the information available incomplete and widely scattered. There is extensive evidence that cellular toxicity due to lead is mediated by the ability of the metal to interact with key trace metals such as zinc, calcium, magnesium, copper and iron, with inhibition of major metalloenzyme complexes. Evidence is available to show that in eliciting toxic processes, lead acts on cell membranes, cell organelles (especially) microsome and mitochondria), biosynthetic pathways and chromosomes of susceptible cells. Lead may be toxic to any cell in the body but the following seem to be the most vulnerable-

- erythroid cells of the bone marrow
- polymorphonuclear leucocytes
- brain and peripheral nervous system
- renal tubular epithelium
- hepatocytes.

The erythroid cells of the bone marrow are a principle target of lead toxicity and abundant evidence is available to show that lead impairs iron, zinc and copper metabolism in haematopoiesis, with affected patients developing anaemia⁶⁴. Thus Baker *et al*³⁶ reported that 60% of 129 workers exposed to lead occupationally and showing blood haemoglobin of $\geq 9.3 \text{ gm}/\text{litre}$ had blood lead concentrations of $26 \mu\text{g}/\text{dl}$. Much clinical and experimental evidence points to the ability of lead to inhibit δ -aminolevulinic acid dehydratase and ferrochelatase enzymes³⁷⁻⁴⁰ and impair carrier protein activity (i.e. caeruloplasmin)⁴¹.

However, experimental studies suggest that zinc can actually alleviate the toxic effects of lead by inhibiting its uptake from the intestine⁴². It may be presumed that if this is the case, zinc acts by blocking lead receptor proteins. A state of ionic competition exists²⁸.

Other evidence from the study of 129 Caucasian workers exposed to lead suggests that lead may also affect the sodium-potassium interchange (the so called sodium-potassium pump mechanism) at red blood cell membranes⁴³, but further study is necessary to determine if red cell $\text{Na}^+\text{-K}^+$ co-transport activities are sensitive indicators of long term or recent exposures to lead.

Limited evidence is available to show that lead may impair immune responsiveness and the "processing" of antigenic materials by T-lymphocytes. Thus Fischbein *et al*⁴⁴ demonstrated that in individuals exposed to low level lead, the immune responsiveness of T-cells to mitogens was significantly depressed. Elsewhere, reduced chemotactic and phagocytic activity has been reported in blood neutrophils in patients exposed occupationally to lead and showing significantly reduced urinary δ -amino-levulinic acid levels^{45,46}.

Lead is probably the most abundant nephrotoxic metal. The nephrotoxicity of lead is characterised by the presence of lead intranuclear inclusion bodies, karyomegaly and cytomegaly, and mitochondrial damage, particularly in the proximal renal tubule (which is susceptible to damage by other heavy metals)⁴⁷. It is probable, that lead accesses renal cells by an endocytic process or by passive diffusion (especially for organolead compounds)⁴⁸. Once inside the cell, lead binds initially to high-affinity proteins and then is taken up by the nucleus where it precipitates with the formation of characteristic inclusion bodies⁴⁹. Experimental studies in rats have demonstrated that lead readily penetrates into kidney cells and may be isolated from all fractions of renal haemogenate⁵⁰. When dogs were dosed orally with lead carbonate (50 mg/kg/day) degenerative changes were evident in proximal tubules of the inner cortex and all enzymes including acid and alkaline phosphatases, dehydrogenases and glucosae-6-phosphatase were greatly reduced⁵¹. Liver cell damage also illustrated the propensity of lead or lead metabolites to impair cell physiology and respiration.

In view of the putative role of lead as an environ-

mental carcinogen⁴, a number of in vitro studies have been conducted to evaluate its mutagenicity and clastogenicity. Thus Chinese hamster ovary cells and human fibroblasts have been exposed to lead chromate in culture and shown a reduced survival after 24 hours treatment⁵². At concentrations of 0.4-8.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, the authors noted a dose related increase in metaphase damage, human fibroblasts showing greater sensitivity. However, Winder and Bonin (53) examining the genotoxicity of lead compounds in a range of laboratory assays reported contradictory findings and considered that lead was not unequivocally established as a cause of the genetical defects observed in persons exposed to lead occupationally. Further work is required urgently.

Absorption and Distribution of Lead in the Body

Evidence of lead exposure is accumulating in human populations throughout the world and many epidemiological, occupational and experimental studies conducted to understand mechanisms of lead uptake, metabolism and deposition (54). Much of the body lead burden derives from the diet and is absorbed into the blood stream before being deposited in the liver, kidney, brain and other tissues. Children are especially vulnerable to lead poisoning but animal experiments have proved useful in demonstration uptake and distribution of the metal and the influence of age⁵⁵. Lead acetate fed at 2% in diet to pregnant rats led to reduced size and post-natal growth of the offspring with evidence of paralysis developing after three weeks. Lead was identified in the mother's milk and in the blood, brain, liver and kidneys of the infants. Tissue lead concentrations in infants increased until about 5 weeks post-natally and then declined.

Bone is well known as a major reservoir for lead in human adults and children^{56,57}. The metal is probably not strongly bound and may be released back into the circulation to be toxic in susceptible tissues. High levels of bone lead have been shown in children who died of lead-related encephalopathy⁵⁸. Experimental studies in isolated murine osteoclasts suggests that the regulation of lead uptake and release from/by bone is in part regulated by calciotropic hormones, circulating calcium levels, phosphate and magnesium ions, and maybe other factors⁵⁷. Factors controlling lead uptake

by the human are imperfectly known. Whereas with zinc, uptake of the metal from the gastrointestinal tract or the skin seems to be regulated by the concentration present in the circulation, in the case of lead, the total body content of lead does not affect lead uptake⁵. There is no obvious "feedback" mechanism in the human (and probably animal) body to limit lead absorption. Metal uptake from food, air or by percutaneous absorption can be expected to displace calcium from bone and impair iron metabolism. Some lead will be eliminated via the skin, hair and sweat, but the amount found in these tissues may not be an accurate guide as to the total body lead content.

Lead as a cause of Reproductive Disorder and Deformities in the Unborn Child

In 1975, the Swedish Council for Environmental Information⁵⁹ launched a three years project to evaluate the potential teratogenic risks associated with exposure to environmental chemicals including lead. They noted that lead exposure in pregnant women is an unequivocal cause of spontaneous abortion, still-birth and premature delivery but, despite numerous experimental studies in experimental animals which have shown structural and behavioural fetal abnormalities^{60,61}. The committee concluded that "lead is not a teratogen in man in the classical sense". Recurrent postnatal exposure is an established cause of long lasting central nervous system defects including mental retardation, seizure disorders and behavioural aberration, particularly at blood lead concentrations of 80-100 $\mu\text{g.Pb}/\text{dl}$.⁵⁹

The Way Forward

Lead exposure is a potential hazard to exposed populations, with children at serious risk of developing brain damage. However, a recent report in the journal *Science of the total Environment*⁶² questioned the long accepted view that lead is as injurious to the human body as is widely publicised. Workers showing blood lead concentrations of 1.8 $\mu\text{mol}/\text{litre}$ and given neuropsychological tests failed to show neurological impairment. Nevertheless, governments in many countries are compelled to reduce lead in the environment and in food and water. Baker³⁶ called for the establishment of permissible blood lead not exceeding 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$. However, Russell-Jones (30) noted that if a neu-

rotoxin capable of producing encephalopathy or even death at blood levels of around 80 µg/dl were continually released into the atmosphere so as to produce a mean concentration in urban of 15-20 µg/dl, it would be remarkable if this did not produce widespread neurological problems in younger members of the community. Even so, some member countries of the OECD have blocked attempts to reduce environmental lead, or eliminate the use of lead in petrol and paint. It is hoped that in due course, those countries producing lead, will adopt a "voluntary action" plan to eliminate environmental contamination⁶³.

Regulators have the opportunity of restricting the use of lead in petrol, engineering practice and in medical and cosmetic products. To this end, the Environmental Protection Agency (U.S.A) has developed an action level of 0.015 mg/l (in 1 ml samples) that water purveyors must meet to be in compliance with Federal Regulations^{8,20}. However, because there is much ambiguity as to the implications of lead in hair, blood or other tissues, in terms of human health and irreversible tissue damage; scientists and clinicians should research further into laboratory tests for diagnosis of early neurological and/or biochemical changes which will eventually present in terms of frank neurological damage with behavioural and cognitive impairment

References

1. Alam, S, Hammill, J, Karta K. & Chareerntanyarak L. Hair lead content in car radiator repairers and printing shop workers in Khon Kaen, Thailand. *Srinagarind Medical Journal*, 1996; 11: 101-5.
2. Sollemann T. In : *A Manual of Pharmacology*, Philadelphia : Saunders. 1942, pp.1146-63.
3. Lead and Health. Report of a Department of Health and Social Security working party on lead in the environment. Her Majesty' Stationery Office, London, 1980.
4. U.S. Department of Health and Human Sciences. 7th Annual Report on Carcinogens, Summary. National Toxicology Program, Public Information Office, Research Triangle Park, N.C. 27709, U.S.A, 1994.
5. DeMichele SJ. Nutrition of lead. *Comparative Biochemistry and Physiology A*. 1984; 78: 401-8.
6. Mahaffey KR. In : *The biogeochemistry of lead in the environment*. Ed. Nriagu. JO. Amsterdam : Elsevier 1978.
7. Settle DM. Patterson C.C. Lead in Albacore: a guide to lead pollution in Americans. *Science* 1980; 207: 1167-76.
8. U.S. Environmental Protection Agency, Maximum containment level goals and national primary drinking water regulations for lead and copper. Final report. *Federal Regulations* 1991; 56: 26460-564.
9. Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation. 16th Report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organisation, Technical Report Series 1972, No. 505, Geneva.
10. Piccinini R, Candela S, Messori M. et al. Blood and hair lead levels in 6-year old children according to their parents' occupation. *G Ital Med Lav* 1986; 8: 65-8.
11. Bornschein RL, Succop P, Dietrich KN. et al. The influence of social and environmental factors on dust lead, hand lead and blood lead levels in young children. *Environmental Research* 1985; 38: 108-18.
12. Wang YL. Industrial lead poisoning in China over the past 33 years. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 1984; 8: 526-30.
13. Thomas HF, Elwood PC, Welsby E. et al. Relationship of blood lead in women and children to domestic water lead. *Nature*, 1979; 282: 712-3.
14. Boiteau HL, Stoklov M, Remond D. et al. Levels of lead, cadmium and mercury in the hair of inhabitants of the Nantes and Grenobles areas. *Toxicol Eur Res* 1983; 5: 281-91.
15. Editorial. Cattle poisoned by lead from different sources. *The Veterinary Record*, 1994 9th July, p.29.
16. Carson TL, Van Gelder GA, Karas GC. et al. Slowed learning in lambs prenatally exposed to lead. *Archives of Environmental Health*, 1974; 29: 154-6.
17. Mateo R, Molina R, Grifols J. et al. Lead poisoning in a free ranging griffon vulture. *Veterinary Record* 1997; 140: 47-8.
18. National Academy of Science Report on lead in the human environment. Washington DC, 1980, p.440.
19. Takla PG, Mohamed HA, Wright J. et al. Lead levels in whole blood of sheep from different areas of the Nile delta. *Veterinary Record* 1989; 124: 300-2.
20. Murphy EA. Effectiveness of flushing on reducing lead and copper in school drinking water. *Environmental Health Perspectives* 1993; 101: 240-1.
21. Moore MR. Diet and lead toxicity. *Proceedings of the Nutrition Society* 1979; 38: 243-50.
22. Moore MR, Hughes MA, Goldberg DJ. Lead absorption in man from dietary sources. The effect of cooking upon lead concentrations of certain foods and beverages. *International Archives of Occupational*

- and Environmental Health 1979; 44: 81-90.
23. Grandjean P. Lead poisoning: hair analysis shows callender of events. *Human Toxicology* 1984; 3: 223-8.
 24. Editorial. Lead trickles through European loophole? *New Scientist* 1997, 15th July, p.10.
 25. Angle C. and McIntire MS. Environmental lead in children. The Omaha study. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1979; 5: 855-70.
 26. Blake KCH. Absorption of ²⁰³Pb from the gastrointestinal tract of man. *Environmental Research*, 1978; 11: 1-4.
 27. Bartrop D. and Strehlow CD. In : Kirschgessner M, ed. *Proceedings of the 3rd International Symposium : Trace Metal Metabolism in Man and Animals*, 1978.
 28. Lansdown ABG. Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions. *Critical Reviews in Toxicology*, 1995; 25: 397-462.
 29. Rabinowitz M, Wetherill GW. and Kopple JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Investigation* 1976; 58: 260.
 30. Russell-Jones R. Lead in petrol. *Lancet* 1981, 23rd May, 1160.
 31. Henshaw DL, Keitch PA. and James PR. Lead-210, polonium-210 and vehicle exhaust pollution. *Lancet* 1995; 345: 324-5.
 32. Marzulli FN, Watlington PM. and Maibach HI. Exploratory skin penetration findings relation to the use of lead acetate in hair dyes. *Current Problems in Dermatology* 1978; 7: 196-204.
 33. Cohen AJ. and Roe FC. Review of lead toxicity relevant to the safety of lead acetate as a hair colouring. *Food and Chemical Toxicology* 1991; 29: 485-507.
 34. Hostynek JJ, Hinz RS, Lorence CR. et al. Metals and the skin. *Critical Reviews in Toxicology* 1993; 23: 171-235.
 35. Bress WC. and Bidanset JH. Percutaneous in vivo and in vitro absorption of lead. *Veterinary and Human Toxicology* 1991; 33: 212-4.
 36. Baker EL, Landrigan PJ, Barbour AG. et al. Occupational lead poisoning in the United States: clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *B J Industrial Med* 1979; 36: 314-22.
 37. Chisholm JJ. State of the art report on the adverse effects of lead based upon the Swedish M1-10 project. *Swedish Council for Information, Stockholm, Sweden*, 1977, pp. 1-18.
 39. Chisholm JJ. Screening for pediatric lead poisoning. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 1975; 26: Supp, 61-79.
 40. Granik JL, Sassa S. and Kappas A. Some biochemical and clinical aspects of lead intoxication. In : *Advances in Clinical Chemistry*, Bodanski O. and Latner AL eds. 1978; 20: 287-339.
 41. Hudak A, Naray M. and Suveges E. Clinical relevance of urinary δ -aminolevulinic acid, logarithm of creatinine ratio in screening for occupational lead exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 1992; 21: 673-80.
 42. Klauder DS, Murthy L. and Petering HG. Effect of dietary intake of lead acetate on copper metabolism in male rats. In : *Trace Substances in Environmental Health*, Hemphill DD, ed. Columbia : University of Missouri 1972.
 42. Willoughby RA, McDonald E, McSherry BJ. et al. The interaction of toxic amounts of lead and zinc fed to young growing horses. *Veterinary Record*, 1972; 91: 382-3.
 43. Hajem S, Moreau T, Hannaert P. et al. Influence of environmental lead on membrane ion transport in a French urban population. *Environmental Research*, 1990; 53: 105-18.
 44. Fischbein A, Tsang, P, Luo JC. et al. Phenotypic aberrations of CD(3+) and CD (4+) cells and functional impairment of lymphocytes at low level occupational exposure to lead. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1993; 66: 163-8.
 45. Quieroz ML, Almeida M, Galleo MI. et al. Defective neutrophil function in workers occupationally exposed to lead. *Pharmacology and Toxicology*, 1993; 72: 73-7.
 46. L'Abbate N, Rana F, Cassano F. et al. The phagocytic activity of neutrophil granulocytes via chemoluminescence and occupational exposure to lead. *G Ital Med Lav*, 1989; 11: 279-82.
 47. Goyer RA. The nephrotoxic effects of lead. In *Nephrotoxicity: Assessment and pathogenesis*. Bach PH, Bonner FW, Bridges JW & Lock EA, eds. : Wiley Chichester, U.K.1982.
 48. Vander, A.J., Moon, D.R., Cox, J. et al. Lead transport by renal slices and its inhibition by tin. *Am J Physiol*, 1979; 236: F373.
 49. Fowler BA. Mechanisms of metal-induced renal injury: Roles of high affinity metal-binding proteins. *Contrib. Nephrol*, 1988; 64: 83-92.
 50. Castellino N. & Aloj S. Intracellular distribution of lead in the liver and kidney of the rat. *Br J Industrial Med*, 1969; 26: 139-43.
 51. White DJ. Histochemical and histological effects of lead on the liver and kidney of the dog. *BrJ Experi-*

- mental Pathol, 1977; 58: 101-12.
52. Wise JP, Leonard JC. and Paterson SR. Clastogenicity of lead chromate particles in hamster and human cells. *Mutation Research*, 1992; 278: 69-79.
 53. Winder C. and Bonin T. The genotoxicity of lead. *Mutation Research*, 1993; 285: 117-24.
 54. Valentino M, Governa M, Marchiseppi I. et al. Effects of lead on polymorphonuclear leukocyte (PMN) function in occupationally exposed workers. *Archives of Toxicology*, 1991; 65: 685-8.
 55. Mykkanen HM, Dickerson JW. and Lancaster MC. The effects of age on the tissue distribution of lead in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1979; 59: 447-54.
 56. Emmerson BT. Chronic lead nephropathy: The diagnostic use of Ca-EDTA and the association with gout. *Australian Annals of Medicine*, 1963; 12: 310.
 57. Pounds JG. and Rosen JF. Cellular metabolism of lead : A kinetic analysis in cultured osteoclastic bone cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1986; 83: 531-45.
 58. Eisenstein R. and Kawanoue S. The lead line in bone - a lesion apparently due to chondroclastic ingestion. *Am J Pathol*, 1975; 80: 309.
 59. Swedish Council for Environmental Information. Workshop on the utility of an evaluated data bank in teratology and its use for a state of the art report on the adverse effects of lead on reproduction and development. Nynashamn, Sweden, Swedish Council for Information, Stockholm, Sweden, 1977.
 60. Ferm VH. and Carpenter SJ. Developmental abnormalities resulting from administration of lead salts. *Experimental and Molecular Pathology*, 1967; 7: 208-13.
 61. Jacquet P, Leonard A. and Gerber G B. Embryonic death in mice due to lead exposure. *Experientia*, 1975; 31: 1312-13.
 62. Osterberg K, Borjesson J, Gerhardsson L, Schutz, A, Skerfving S. A neurobehavioural study of long-term occupational inorganic lead exposure. *Science of the Total Environment*, 1997; 201: p.39.
 63. Editorial. Tooth decay linked to persistent lead pollution. *New Scientist*, 1997, 15th January, p.5.
 64. Rossi E, Taketani S. and Garcia-Webb P. Lead and the terminal mitochondrial enzymes in haem synthesis. *Biochemical Chromatography*, 1993; 7: 1-6.

