

Thesis Title The Early Detection of Renal Dysfunction in Thai People upon High Cadmium Exposure

Author Miss Wimonrat Teeyakasem

Degree Master of Science (Toxicology)

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Dr. Werawan Ruangyuttikarn

Dr. Muneko Nishijo

Dr. Soisangwan Satarug

Chairperson

Member

Member

ABSTRACT

Recently, high levels of cadmium (Cd) contamination in rice and soil in Amphur Mae Sot, Tak Province, Thailand were reported. Public concern was aroused by the high exposure of inhabitants in this area to high-dose Cd through their long-term daily consumption of rice. Therefore, urinary samples from 224 inhabitants (men=104 and women=120) living in the polluted area were investigated in order to find the biological markers for early detection of renal dysfunction induced by high cadmium exposure. A questionnaire was established including information on age, occupational history, actual health status, previous diseases, smoking and dietary habits, and alcohol consumption. Qualitative urinalysis parameters; pH, protein, glucose, occult blood, urobilinogen and ketone body were measured by the urinary strip test at the sampling site. Quantitation of the levels of metals; Cu, Zn, Ca and P were analysed by inductively coupled plasma spectrometry, but Cd was analysed by atomic absorption spectrometry. In addition, N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), glucose, total amino nitrogen and creatinine (Cr) were quantitated by colorimetric assays. Albumin was quantitated by immunoturbidimetric assay, whereas β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and α_1 -microglobulin (α_1 -MG) were quantitated by enzyme immunoassays. Total protein was quantitated by protein precipitation assay and lysozyme was quantitated by immuno-diffusion assay.

The results showed that the subjects who lived in Mae Sot district and had high Cd concentrations were at high risk of renal dysfunction, especially those who were farmers, while the mean Cd concentrations did not differ significantly pertaining to other occupations, drinking water, smoking habit, alcohol consumption and related renal diseases such as hypertension, diabetes mellitus and urinary tract stone in both men and women.

The average urinary Cd concentrations in all subjects were classified into 4 levels; below 5 (n=52), 5-10 (n=79), 10-20 (n=56) and above 20 (n=28) $\mu\text{g/g Cr}$, with a mean \pm S.D. of 3.95 ± 0.96 , 7.14 ± 1.37 , 13.63 ± 2.97 and 26.56 ± 5.12 $\mu\text{g/g Cr}$, respectively. The four average urinary Cd levels exceeded the WHO maximum tolerable internal dose for the non-exposed population (2 $\mu\text{g/g Cr}$). That means 96.43% of subjects had urinary Cd higher than 2 $\mu\text{g/g Cr}$ and 3.57% of them had urinary Cd lower than 2 $\mu\text{g/g Cr}$. No statistically significant differences were found in relationship between Cd and other metal (Cu, Zn, Ca and P) concentrations.

Qualitative and quantitative analyses of the renal dysfunction markers showed that renal markers appeared to be more related to Cd than other metals. Most indicators of renal dysfunction tended to correlate positively with urinary Cd, except albumin, total protein and glucose. Using Spearman's rho correlation and ANOVA statistical analysis, β_2 -MG, NAG, and α_1 -MG were found to be sensitive markers for detecting renal dysfunction in the studied group. However, NAG is a better marker than other proteins for the early detection of renal dysfunction related to Cd exposure, especially in the case of low Cd exposure subjects (urinary Cd < 5 $\mu\text{g/g Cr}$). Nevertheless, it should be noted that in cases of renal effects from Cd concentrations of over 5 $\mu\text{g/g Cr}$, β_2 -MG, α_1 -MG and NAG can be used in combination for renal dysfunction diagnosis.

This investigation provided information on the early detection of Cd-induced renal dysfunction in Thai people who had been highly exposed to Cd. Moreover, this result will help local physicians to diagnose and treat before patients develop severe renal toxicity.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การตรวจวัดการทำงานผิดปกติของไตระยะเริ่มต้นในคนไทยที่สัมผัส
แคดเมียมปริมาณสูง

ชื่อผู้เขียน นางสาววิมลรัตน์ ตียเกษม

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (พิษวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ. ดร. วีระวรรณ เรืองยุทธิการณ์	ประธานกรรมการ
Dr. Muneko Nishijo	กรรมการ
ดร. สร้อยสังวาลย์ สาตะรักษ์	กรรมการ

บทคัดย่อ

มีรายงานการปนเปื้อนแคดเมียมปริมาณสูงในดินและข้าวในพื้นที่อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ประเทศไทย เมื่อเร็ว ๆ นี้ ทำให้ประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ดังกล่าวจะได้รับแคดเมียมมากเกินไปมีผลกระทบต่อสุขภาพจากการบริโภคข้าวที่ปนเปื้อนเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงได้ทำการเก็บตัวอย่างปัสสาวะจำนวน 224 ตัวอย่าง (ชาย 104 ราย และหญิง 120 ราย) จากประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีการปนเปื้อนแคดเมียม เพื่อนำมาตรวจหาตัวชี้วัดทางชีวภาพสำหรับค้นหาภาวะผิดปกติของไตระยะเริ่มต้น ที่เกิดขึ้นจากการเหนี่ยวนำด้วยแคดเมียมปริมาณสูงที่ได้รับเข้าสู่ร่างกาย การศึกษาครั้งนี้ได้สร้างแบบสอบถามเพื่อใช้ร่วมกับการเก็บตัวอย่างปัสสาวะมีข้อมูลเกี่ยวกับอายุ ประวัติการทำงาน ภาวะสุขภาพ โรคประจำตัว การสูบบุหรี่ อาหารที่บริโภค และการดื่มสุรา พร้อมทั้งทำการวิเคราะห์ปัสสาวะเชิงคุณภาพ ณ จุดเก็บตัวอย่างดังนี้ วัดความเป็นกรดหรือด่าง โปรตีน กลูโคส เลือด ยูโรบิลิโนเจน และ คีโตนบอดี โดยใช้กระดาษเทียบีสี่ และนำปัสสาวะตรวจวิเคราะห์เชิงปริมาณในห้องปฏิบัติการ เพื่อหาปริมาณโลหะ ได้แก่ ทองแดง สังกะสี แคดเมียม และ ฟอสฟอรัสโดยใช้วิธี inductively coupled plasma spectrometry แต่ปริมาณแคดเมียมวิเคราะห์โดยวิธี atomic absorption spectrometry และได้วิเคราะห์หาความเข้มข้นของ N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) กลูโคส กรดอะมิโนไนโตรเจน และครีเอตินีน โดยวิธี

colorimetric assay นอกจากนี้วัดปริมาณอัลบูมินโดยวิธี immunoturbidimetric assay ในขณะที่ β_2 -microglobulin (β_2 -MG) และ α_1 -microglobulin (α_1 -MG) ใช้วิธี enzyme immunoassay โปรตีนใช้วิธี protein precipitation assay และไลโซไซม์ ใช้วิธี immunodiffusion assay

ผลการศึกษาพบว่าประชากรที่อาศัยอยู่ในอำเภอแม่สอด ที่มีแคดเมียมในปัสสาวะสูงเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงมากในการเกิดความผิดปกติของไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งประชากรที่ประกอบอาชีพทำนา ในขณะที่ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของแคดเมียมกับอาชีพอื่น ๆ ประเภทน้ำที่ใช้ดื่ม การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และโรคที่เกี่ยวข้องกับไต เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และนิ่วในกระเพาะปัสสาวะ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งผู้ชายและผู้หญิง

ปริมาณแคดเมียมเฉลี่ยในตัวอย่างปัสสาวะทั้งหมดแบ่งกลุ่มได้เป็น 4 ระดับ คือ ระดับต่ำกว่า 5 (52 ราย), 5-10 (79 ราย), 10-20 (56 ราย) และสูงกว่า 20 (28 ราย) ไมโครกรัมต่อกรัมครีเอตินีน ปริมาณค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของแคดเมียมในปัสสาวะ คือ 3.95 ± 0.96 , 7.14 ± 1.37 , 13.63 ± 2.97 และ 26.56 ± 5.12 ไมโครกรัมต่อกรัมครีเอตินีน ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของแคดเมียมในปัสสาวะทั้ง 4 ระดับ เกินค่าที่ร่างกายยอมรับได้ที่องค์การอนามัยโลก กำหนดไว้สำหรับผู้ไม่ได้สัมผัสแคดเมียม คือ 2 ไมโครกรัมต่อกรัมครีเอตินีน นั่นคือ ร้อยละ 96.43 ของกลุ่มประชากรที่ศึกษามีแคดเมียมในปัสสาวะสูงกว่า 2 ไมโครกรัมต่อกรัมครีเอตินีน และร้อยละ 3.57 มีแคดเมียมในปัสสาวะต่ำกว่า 2 ไมโครกรัมต่อกรัมครีเอตินีน การศึกษาครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของแคดเมียมและโลหะอื่น ๆ (ทองแดง สังกะสี แคดเซียม และฟอสฟอรัส)

ผลการวิเคราะห์เชิงคุณภาพและเชิงปริมาณแสดงให้เห็นว่า ตัวชี้วัดความผิดปกติของไต ยกเว้น อัลบูมิน โปรตีน และ กลูโคส มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับแคดเมียมมากกว่าโลหะอื่น และมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นเมื่อระดับแคดเมียมในปัสสาวะสูงขึ้น เมื่อใช้สถิติ Spearman's rho และ ANOVA วิเคราะห์ศึกษาความสัมพันธ์ พบว่า NAG, β_2 -MG และ α_1 -MG มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับแคดเมียมในปัสสาวะของกลุ่มศึกษา เป็นตัวชี้วัดที่มีความไวในการตรวจหาภาวะความผิดปกติของไต อย่างไรก็ตาม NAG เป็นตัวชี้วัดที่ดีกว่าโปรตีนตัวอื่นสำหรับการตรวจวัดภาวะความผิดปกติของไตระยะเริ่มต้นที่สัมพันธ์กับปริมาณแคดเมียมที่ได้รับเข้าสู่ร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีแคดเมียมในปัสสาวะต่ำกว่า 5 ไมโครกรัมต่อกรัมครีเอตินีน แต่การใช้ β_2 -MG, α_1 -MG และ NAG ร่วมกันจะเหมาะสมที่สุดสำหรับการวัดภาวะความผิดปกติของไต

ผลจากการวิจัยครั้งนี้ทำให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจวัดความผิดปกติของไตระยะเริ่มต้นในคนไทยที่สัมผัสแคดเมียมปริมาณสูง และสามารถนำผลจากการวิจัยไปใช้ช่วยเหลือแพทย์ในการวินิจฉัยโรคไตระยะเริ่มต้นได้ก่อนที่ไตจะเป็นพิษในขั้นรุนแรง