The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences

Volume 20
Issue 4 *1996*

Article 1

1-1-1996

ขทความพิเศษ แนวคิดปัจจุบันเรื่องการ,ประเมินความเสี่ยงจากพิษ ของสารเกาะเกี่ยว (bound residues) ในอา...

อรรัตน์ สมาธิวัฒน์

พาลาภ สิงหเสนี

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/tjps

Part of the Pharmacology Commons

Recommended Citation

สมาธิวัฒน์, อรรัตน์ and สิงหเสนี, พาลาภ (1996) "ขทความพิเศษ แนวคิดปัจจุบันเรื่องการ,ประเมินความเสี่ยงจากพิษ ของสารเกาะเกี่ยว (bound residues) ในอา...," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 20: Iss. 4, Article 1.
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol20/iss4/1

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ไทยเภสัชสาร ปีที่ 20 ฉบับที่ 4, 2539, หน้า 203-209

เรื่องน่ะ คลอโรธาโลนิล
b 298878

บทความพิเศษ

แนวคิดปัจจุบันเรื่องการประเมินความเสี่ยงจากพิษของสารเกาะเกี่ยว (bound residues) ในอาหาร. กรณีศึกษา : คลอโรธาโลนิล

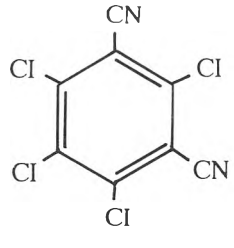
อรรัตน์ สมาธิวัฒน์ และ พาลาภ สิงหเสนี

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถ.พญาไท กรุงเทพฯ 10330

บทนำ

เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่าความเสี่ยงจากพิษของวัตถุอันตราย ไม่ว่าจะเกิดขึ้นจากการได้รับสัมผัสจากอุบัติเหตุ จากการประกอบอาชีพ หรือจากการสัมผัสอันเนื่องมาจากการปนเปื้อนของวัตถุอันตรายเหล่านี้ในสิ่งแวดล้อม เช่น จากอากาศ, น้ำ หรือแม้แต่อาหารของมนุษย์ เป็นสิ่งที่มักหลีกเลี่ยงไม่ได้ในชีวิตประจำวันของเรา ในบทความนี้จะกล่าวถึงวิธีการปฏิบัติในการประเมินความเสี่ยง และแนวคิดปัจจุบันเรื่องการประเมินความเสี่ยงจากพิษของสารเกาะเกี่ยว (bound residues) ในอาหาร โดยยกกรณีศึกษา คลอโรธาโลนิล (chlorothalonil) ประกอบการอธิบาย

โครงสร้างทางเคมีของคลอโรธาโลนิล (chlorothalonil)



รูปที่ 1

ชื่อเคมี 2, 4, 5, 6 – tetrachloro – 1, 3 – benzenedicarbonitrile
tetrachloroisophthalonitrile (TCIN)

ชื่อการค้า

Bravo, Daconil M, Chlorthalonil, Daconil 2787, Chloroalonil, Daconil, Chlortosip, Dacosoil

การนำไปใช้ประโยชน์และรูปแบบที่ใช้ (1)

คลอโรธาโลนิลเป็นสารกำจัดเชื้อราที่ออกฤทธิ์ได้กว้างขวาง ใช้ในการเกษตรส่วนใหญ่โดยเฉพาะผักผลไม้ เช่น กล้วย, มะเขือเทศ, ผักใบเขียว, กาแฟ, ถั่ว, มันฝรั่ง, หัวหอม เป็นต้น ใช้ในสนามหญ้าและไม้ประดับ นอกจากนี้ ยังใช้ในน้ำยารักษาเนื้อไม้และสีอีกด้วย

รูปแบบที่ใช้เป็นสารแขวนตะกอนเข้มข้น (suspension concentrate, 50%), แกรนูลที่กระจายได้ในน้ำ (water dispersible granule), ผงสำหรับละลายน้ำ (wettable powder, 75%) โดยเวลาใช้จะนำมาละลายน้ำทันที และฉีดโดยการพ่นบนพื้นดินหรือพ่นในอากาศ

คุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมี

คลอโรธาโลนิลมีลักษณะเป็นผลึก ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ละลายน้ำได้น้อย (0.6-1.2 มก./ลิตร ที่ 25 องศาเซลเซียส),

น้ำหนักโมเลกุล 265.89 ดาลตัน, จุดหลอมเหลว 250-251 องศาเซลเซียส และมีความดันไอ 7.63×10^{-5} ปาสคาล (5.72×10^{-7} มิลลิเมตรปรอท) ที่ 25 องศาเซลเซียส

คลอโรธาโลนิลจะคงตัวที่ pH 7 หรือต่ำกว่า (ที่ 25 องศาเซลเซียส) แต่จะสลายตัวอย่างช้า ๆ ในน้ำที่มี pH 9 ได้ 4-hydroxy-2, 5, 6-trichloroisophthalonitrile และ 3-cyano-2, 4, 5, 6-tetrachlorobenzamide (2)

เภสัชจลนศาสตร์และเมตาบอลิสมในสัตว์ทดลอง

การดูดซึม จากการทดลองให้คลอโรธาโลนิลแก่หนูขาวโดยให้ทางปาก พบว่าเมื่อให้ในขนาดไม่เกิน 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวของหนูขาว คลอโรธาโลนิลจะถูกดูดซึมประมาณร้อยละ 30 (ที่ 48 ชั่วโมง) แต่เมื่อให้ในขนาดสูงขึ้นพบว่าการดูดซึมจะลดลง (1)

การกระจายตัว ให้คลอโรธาโลนิล (^{14}C) แก่หนูขาวโดยการกินในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง จะมีความเข้มข้นของคลอโรธาโลนิลสูงสุดที่ไต (0.3%), โลหิต (0.23%) และตับ (0.14%) ตามลำดับ (1)

การขับถ่าย จากการทดลองในหนูขาว เมื่อให้คลอโรธาโลนิลโดยทางปากในขนาด 50 มิลลิกรัมและ 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว พบว่าคลอโรธาโลนิลจะถูกกำจัดออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ (มากกว่า 82% ภายใน 48-72 ชั่วโมง โดยไม่ขึ้นกับขนาดที่ได้รับ) ส่วนการขับถ่ายออกทางปัสสาวะเป็นส่วนน้อย (5-10%) (1)

เมตาบอลิสม เมื่อหนูขาวได้รับคลอโรธาโลนิลเข้าสู่ร่างกาย พบว่าคลอโรธาโลนิลจะจับกับกลูทาไธโอน (glutathione) ในตับและทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว ได้เป็นกลูทาไธโอนคอนจูเกต (glutathione conjugate) ซึ่งอาจถูกดูดซึมจากลำไส้และขนส่งไปยังไต ที่ไตนี้ กลูทาไธโอนคอนจูเกตจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ต่าง ๆ จนได้เป็นสารประกอบไธออล (thiols) ซึ่งจะถูกขับออกทางปัสสาวะต่อไป (1)

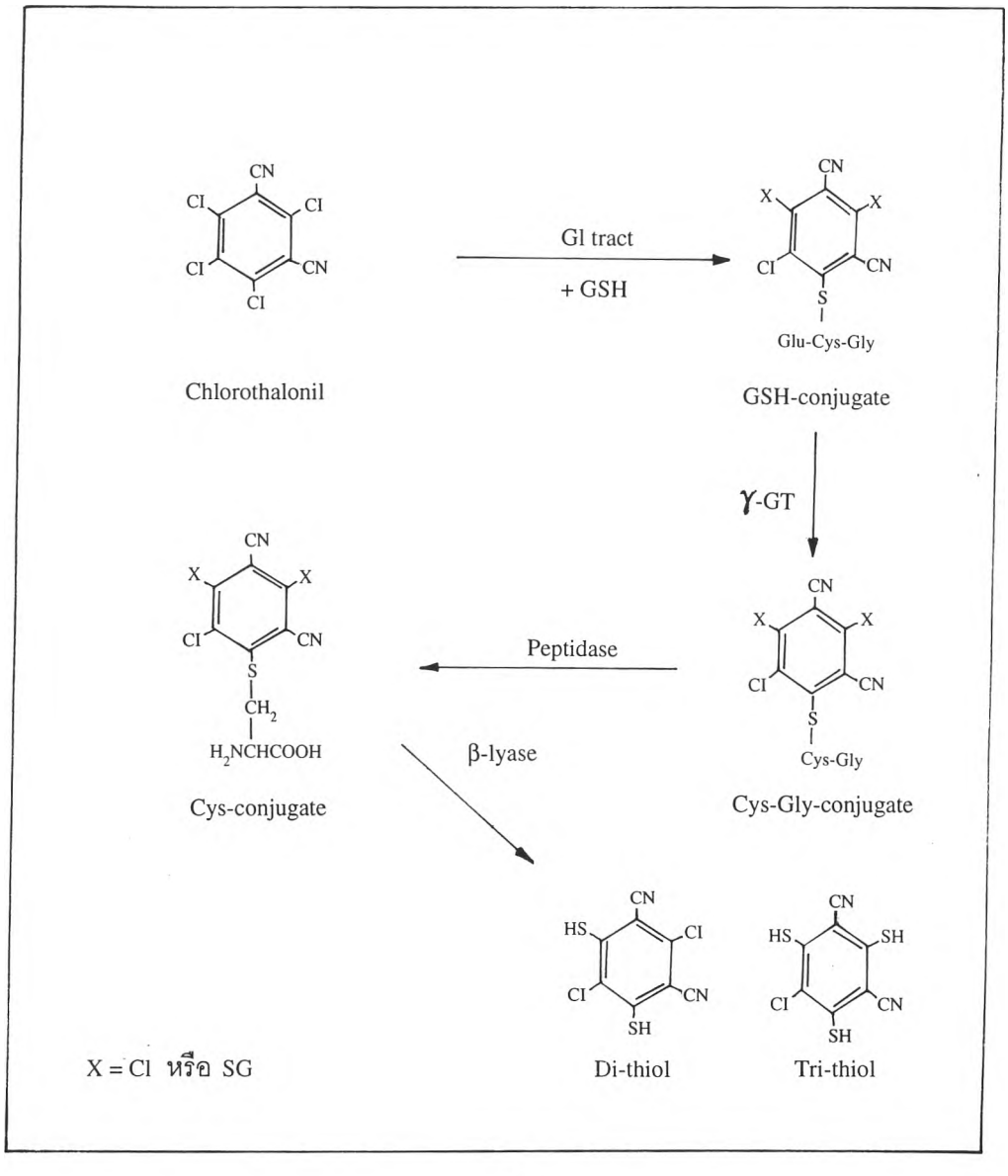
กลไกการเกิดพิษในสิ่งมีชีวิต

คลอโรธาโลนิลมีโครงสร้างที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา (chemically reactive) จึงจับกับโปรตีนได้ดี โดยเฉพาะกลูทาไธโอน ส่งผลให้กลูทาไธโอนภายในเซลซึ่งจำเป็นต่อระบบการกำจัดของเสียออกจากเซลล์ลดลง เป็นสาเหตุทำให้เกิดพิษในสิ่งมีชีวิตได้ เช่น เชื้อรา, ปลา จากการทดสอบเกิดพิษในสัตว์ทดลองหลายชนิด พบว่า คลอโรธาโลนิลมีพิษสูงต่อปลา (3-5), ระคายเคืองต่อผิวหนังและตาของกระต่าย, เมื่อได้รับสารโดยการสูดหายใจ จะเกิดพิษสูงในหนูขาว แต่จะเกิดพิษเฉียบพลันต่ำ เมื่อได้รับทางปาก (ดังตารางที่ 1) และที่น่าสนใจคือมีความจำเพาะต่อลักษณะของการเกิดพิษในสิ่งมีชีวิตชนิดต่าง ๆ (species difference in toxicity) ได้แก่ การทำให้เกิดมะเร็งที่ส่วนต้นของกระเพาะอาหารและที่ไต พบเฉพาะในหนูขาวและหนูเล็ก แต่ไม่พบพิษดังกล่าวในสุนัขและมนุษย์ (1)

ความแตกต่างของลักษณะของการเกิดพิษของคลอโรธาโลนิลในสิ่งมีชีวิตชนิดต่าง ๆ คือ การเกิดมะเร็งที่ไตนี้ ปัจจุบันเข้าใจว่าคลอโรธาโลนิลถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยาคอนจูเกชั่นโดยจุลชีพในทางเดินอาหาร หลังจากนั้นจะถูกดูดซึมและเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์เบต้าไลเอส (β-lyase) ที่ไต ได้เป็นสารไธออล (thiols) (ดูรูปที่ 2) ซึ่งมีพิษต่อไตของหนูขาวและหนูเล็ก แต่ในสุนัขและลิง จะพบสารเมตาบอไลท์นี้น้อยมาก และในปัจจุบันยังไม่ทราบข้อมูลนี้ในคน (1)

ตารางที่ 1 แสดงค่าพิษเฉียบพลัน (LD_{50} และ LC_{50} ของคลอโรธาโลนิลและเมตาบอไลท์)

คลอโรธาโลนิล	
LD_{50} ในหนูขาว (ทางปาก)	> 10 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว (1)
LC_{50} ในหนูขาว (สูดหายใจ)	0.1 มิลลิกรัมต่อลิตร (ที่ 4 ชั่วโมง) (1)
LD_{50} ในกระต่าย (ผิวหนัง)	> 10 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว (1)
LC_{50} ในปลา *(G. auratus, G. truttaceus, Salmo gairdneri, G. maculatus)*	10-20 ไมโครกรัมต่อลิตร
4-hydroxy metabolite	
LD_{50} ในหนูขาว (ทางปาก)	332 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว [1]



รูปที่ 2

การเกิดพิษที่พบในคนนั้น ส่วนใหญ่จะพบในคนงานในอุตสาหกรรมการผลิตคลอโรธาโลนิล, คนงานที่ใช้น้ำยารักษาเนื้อไม้ และในเกษตรกรที่ต้องสัมผัสกับสารขณะเตรียมและฉีดพ่น โดยมักเกิดการระคายเคืองผิวหนัง, อาการแพ้ที่ผิวหนัง เช่น ตุ่มน้ำ, ผื่น เกิดขึ้นตามตัวและใบหน้า

นอกจากนี้ เคยมีผู้ทดสอบคุณสมบัติการก่อกลายพันธุ์ของคลอโรธาโลนิล โดยทดสอบทั้งในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิต จากการทดลองดังกล่าว พบว่าคลอโรธาโลนิลไม่เป็นสารก่อมะเร็งที่มีกลไกเกี่ยวข้องกับสารพันธุกรรม (genotoxic carcinogens) (ตารางที่ 2 และ 3) (1)

ตารางที่ 2 การทดสอบการก่อการกลายพันธุ์ในหลอดทดลอง

สิ่งมีชีวิต	ระบบการทดสอบ	Metabolic action (+ หรือ -)	ขนาดที่ใช้	ความสามารถในการก่อการกลายพันธุ์
แบคทีเรีย	*S. typhimurium* (5 strains)	+ และ -	0.33-6.6 μg/plate	ผลลบ
แบคทีเรีย (DNA repari tests)	*S. typhimurium* TA1978, TA1538	+ และ -	2, 10, 20 μg	ผลบวก
	B. subtilis H17/M45 rec-assay	-	2-200 μg	ผลลบ
แบคทีเรีย	*S. typhimurium* (5 strains)	+ และ - (ไต)	0.16-50 μg/plate	ผลลบ
แบคทีเรีย	*S. typhimurium* (5 strains) E. coli WP2	- + - +	1-10 μg/plate 2-10 μg/plate 10-500 μg/plate 10-100 μg/plate	ผลลบ ผลลบ ผลลบ ผลลบ
แบคทีเรีย	*S.. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	+ และ - (ตับและไต)	0.76, 7.6, 76 g/plate	ผลลบ
เซลของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม	Chinese hamster V9 mouse fibroblast BALB/3T3	+ และ - + และ -	0.3 μg/ml 0.03 μg/ml	ผลลบ ผลลบ
เซลของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม	Chinese hamster ovary cells	- +	0.03-0.3 μg/ml 0.6-6.0 μg/ml	ผลบวก ผลลบ
Human lymphocyte	Chromosome aberrations	- +	0.538-2.5 μg/ml 1.16-5.38 μg/ml	ผลลบ ผลลบ

ตารางที่ 3 การทดสอบการก่อการกลายพันธุ์ในสิ่งมีชีวิต

ชนิดของสิ่งมีชีวิต	การทดสอบ	ขนาดที่ให้	ความสามารถในการก่อการกลายพันธุ์
Mouse	ในสัตว์ทดลอง cytogenetic test	6.5 mg/kg/day (ให้ทางปาก 5 วัน)	ผลลบ
Mouse	Host-mediated assay. 8 strains *S. typhimurium*	6.5 mg/kg/day (ให้ทางปาก 5 วัน)	ผลลบ
Mouse	Dominant Lethal Assay. ให้สารเป็นเวลา 5 วัน	6.5 mg/kg/day (ให้ทางปาก 5 วัน)	ผลลบ
Mouse	micronucleus	4-2500 mg/kg (ให้ทางปาก 2 ครั้งในเวลาห่างกัน 24 ชั่วโมง)	ผลลบ
Mouse	chromosome aberration (ไขกระดูก, 6 ชั่วโมงหลังจากได้รับสารครั้งสุดท้าย) (ไขกระดูก, ที่ 6, 24, 48 ชั่วโมง)	4-2500 mg/kg (ให้ทางปาก 2 ครั้งในเวลาห่างกัน 24 ชั่วโมง) 250, 1250, 2500 mg/kg (ให้ทางปากครั้งเดียว)	ผลลบ ผลลบ
Rat	micronucleus	8-5000 mg/kg (ให้ทางปาก 2 ครั้งในเวลาห่างกัน 24 ชั่วโมง)	ผลลบ
Rat	chromosome aberration (ไขกระดูก, 6 ชั่วโมงหลังจากได้รับสารครั้งสุดท้าย) (ไขกระดูก, ที่ 6, 24, 48 ชั่วโมง)	8-5000 mg/kg (ให้ทางปาก 2 ครั้งในเวลาห่างกัน 24 ชั่วโมง) 500, 2500, 5000 mg/kg (ให้ทางปากครั้งเดียว)	ผลลบ ผลลบ
Chinese hamster	micronucleus	4-2500 mg/kg (ให้ทางปาก 2 ครั้งในเวลาห่างกัน 24 ชั่วโมง)	ผลลบ
Chinese hamster	chromosome aberration (ไขกระดูก, 6 ชั่วโมงหลังจากได้รับสารครั้งสุดท้าย (ไขกระดูก, ที่ 6, 24, 48 ชั่วโมง)	8-5000 mg/kg เป็นเวลา 2 วัน 500, 2500, 5000 mg/kg (ให้ทางปากครั้งเดียว) 50, 125, 250 mg/kg/day (ให้ทางปาก 5 วัน)	สรุปไม่ได้ ผลไม่แน่นอน (± ที่ 48 ชั่วโมง) มีการตอบสนองน้อยและไม่สัมพันธ์กับขนาดสารที่ได้รับ

แนวคิดเรื่องการประเมินความเสี่ยงจากพิษของสารเกาะเกี่ยวในอาหาร

แนวคิดปัจจุบันเกี่ยวกับเรื่องนี้ ได้แก่ การที่ผู้บริโภคได้รับพิษจากสารกำจัดศัตรูพืช มีความเสี่ยงจากสารตั้งต้น (parent compound) เองและในบางกรณี มีความเสี่ยงจากสารเกาะเกี่ยว (bound residues) ที่ตกค้างอยู่ในอาหาร (6) สารเกาะเกี่ยวนี้อาจแบ่งเป็น 2 ประเภทคือ 1) การที่โมเลกุลของสารเคมีถูกสลายตัวอย่างสมบูรณ์ แล้วมีส่วนจากการสลายตัวนั้น ถูกสังเคราะห์ขึ้นใหม่โดยเข้าไปแทรกอยู่ในโมเลกุลของสารปกติในร่างกาย เช่น กรดอะมิโน, คาร์โบไฮเดรต, ไขมัน เป็นต้น (7) 2) สารประกอบที่เกิดจากการตั้งต้นหรือสารเมตาบอไลท์ไปจับกับสารชีวโมเลกุลในร่างกายด้วยพันธะโควาเลนต์

ดังนั้น ในประเด็นที่สอง จึงนำไปสู่ปัญหาว่า หากผู้บริโภคได้รับสารเกาะเกี่ยวเข้าสู่ร่างกาย สารตั้งต้นหรือสารเมตาบอไลท์ที่จับกับสารชีวโมเลกุลอยู่นั้นจะถูกปล่อยออกมา และ/หรือทำให้เกิดฤทธิ์ขึ้นอีกครั้งได้หรือไม่ (6)

ในปัจจุบัน วิธีการปฏิบัติในการประเมินความเสี่ยงจากการเกิดพิษของสารเกาะเกี่ยวในอาหารตามกฎหมายของต่างประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา มีดังนี้ (8) 1) หากพบว่าในอาหารดังกล่าวมีปริมาณของสารตกค้างทั้งหมด (total residues) ไม่เกินระดับความปลอดภัยที่กฎหมายอนุญาตให้มีได้ภายในระยะเวลาที่กำหนด ก็จะถือว่า อาหารนั้นมีความปลอดภัยจากสารเกาะเกี่ยวเพียงพอ 2) ในกรณีที่ปริมาณของสารตกค้างทั้งหมดเกินกว่าระดับความปลอดภัยที่กฎหมายอนุญาตให้มีได้ และสารตั้งต้นไม่ใช่สารก่อมะเร็ง ผู้จำหน่ายจะต้องหาข้อมูลเพิ่มเติมแสดงให้เห็นว่ามีความปลอดภัยเพียงพอ (9) เช่น สารตกค้างทั้งหมดนั้น มี bioavailability ต่ำ (น้อยกว่า 50%) เป็นต้น 3) ถ้าสารตั้งต้นเป็นสารก่อมะเร็ง (8) นอกจากจะต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับ bioavilability แล้ว ต้องมีข้อมูลที่แสดงถึงโอกาสและกลไกของการก่อมะเร็งของสารเกาะเกี่ยวด้วย

วิธีสากลซึ่งเป็นที่ยอมรับในการตกลงในองค์การระหว่างประเทศ มีหลักปฏิบัติทั่วไปว่า หากสารดังกล่าวเป็นวัตถุอันตรายที่เป็นสารก่อมะเร็ง โดยมีกลไกเกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (genotoxic carcinogen) จะถือว่าเป็นวัตถุอันตรายที่ไม่มีระดับกั้น (non-threshold) ซึ่งต้องมีการควบคุมและต้องมีการประเมินความเสี่ยงแบบมีปริมาณ

สารกำจัดศัตรูพืชหลายชนิด เช่น tricholoroethylene, tetrachloroethylene, chlorothalonil, hexachlorocyclopentadiene มีโครงสร้างที่มีคุณสมบัติไวต่อการเกิดปฏิกิริยา (reactive) และเกิดปฏิกิริยากับกลูทาไธโอน (glutathione) ได้ดี (9) เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะผ่านกระบวนการกลูทาไธโอนคอนจูเกชั่น (glutathione conjugation) (10) โดยอาศัยเอนไซม์ glutathione S-transferase และผ่าน mercapturic acid pathway ได้ cysteine conjugates ซึ่งจะถูกดูดซึมและขนส่งไปยังไต แล้วถูกขับออกจากร่างกายในรูป N-acetylated cysteine conjugates โดยทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ หรืออาจจะเข้าสู่ epithelial cell ของไตโดยผ่านทาง amino acid transporter แล้วถูกเปลี่ยนแปลงโดย β-lyase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบในอวัยวะหลายแห่งของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยเฉพาะที่ไต พบว่า คลอโรธาโลนิลจะเกิดเป็น reactive intermediates ซึ่งเป็นพิษต่อไตได้ และจากการทดลองพบว่าสารเมตาบอไลท์ของสารเหล่านี้หลายตัว ยังสามารถยับยั้งการขนส่งอิเล็กตรอนที่ไมโตคอนเดรียในขั้นตอนที่ 3 (state 3) ของกระบวนการออกซิเดทีฟฟอสฟอรีเลชั่น (oxidative phosphorylation) (1) ส่วนกลไกการเกิดพิษเนื่องจากสารเกาะเกี่ยวของสารเหล่านี้นั้นในปัจจุบันเชื่อว่าอาจเกิดขึ้นได้เช่นเดียวกับการได้รับสารพิษโดยตรง กล่าวคือหากสารเกาะเกี่ยวเหล่านี้เข้าสู่ผู้บริโภคและถูกย่อยในทางเดินอาหารได้เป็น cysteine conjugates ก็สามารถถูกขนส่งไปยังไตและถูกเปลี่ยนแปลงโดย β-lyase ทำให้เกิดพิษต่อไตได้เช่นเดียวกัน

จะเห็นได้ว่าโอกาสในการเกิดพิษจากสารเกาะเกี่ยวนั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ปริมาณสารเกาะเกี่ยวที่สะสมอยู่ในอาหาร เช่น การสะสมของสารเกาะเกี่ยวเหล่านี้ที่ตับของปลา (3-5, 11) เป็นต้น การสะสมของสารเกาะเกี่ยวเหล่านี้มักมีความทนทานต่อกรด ด่าง และความร้อน อาจไม่ถูกทำลายโดยกระบวนการต่าง ๆ ในอุตสาหกรรมอาหาร และมีโอกาสที่จะถูกทำให้มีฤทธิ์ขึ้นอีกครั้งหนึ่งได้ (10) นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับความสามารถของร่างกายในการย่อยและดูดซึมสารเกาะเกี่ยวดังกล่าวอีกด้วย ดังนั้น ในการประเมินความเสี่ยงจากพิษของสารเกาะเกี่ยว นอกจากจะต้องอาศัยข้อมูลการทดสอบต่าง ๆ ทางพิษวิทยาโดยทั่วไปเพื่อชี้ให้เห็นความเป็นพิษแล้ว ยังต้องคำนึงถึงโอกาสการสัมผัสหรือความเป็นไปได้ที่สารเกาะเกี่ยวจะเข้าไปยังอวัยวะเป้าหมายและออกฤทธิ์ได้หรือไม่อีกด้วย

สำหรับกรณีของคลอโรธาโลนิลนั้น เนื่องจากเป็นสารที่ไวต่อปฏิกิริยาและสามารถจับกับโปรตีนโดยพันธะโควาเลนต์ (covalent binding) ดังนั้น แม้ว่าในปัจจุบัน หลักฐานที่มีจะไม่สนับสนุนว่าคลอโรธาโลนิลเป็นสารก่อมะเร็งที่มีกลไกเกี่ยวข้องกับสารพันธุกรรม แต่เนื่องจากยังไม่ทราบว่าคลอโรธาโลนิลจะสามารถถูกปลดปล่อยและดูดซึมจากทางเดินอาหารเมื่อมนุษย์บริโภคอาหารที่ปนเปื้อนคลอโรธาโลนิลได้หรือไม่ และคลอโรธาโลนิลในรูปสารเกาะเกี่ยวจะมีศักยภาพในการก่อความเป็นพิษต่ออวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายในลักษณะใดหรือมากน้อยเพียงใด ดังนั้น การประเมินความเสี่ยงของผู้บริโภคจากพิษของสารเกาะเกี่ยวของคลอโรธาโลนิลในปัจจุบันจึงนับได้ว่าไม่สมบูรณ์และควรต้องมีการศึกษาต่อไปเพื่อหาคำตอบเหล่านี้

เอกสารอ้างอิง

1. Joint Meeting on Pesticides. International programme on chemical safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland (1994).
2. M.B. Szalkowski and D.E. Stallard. Effect of pH on the hydrolysis of chlorothalonil. *J. Agric. Food. Chem.* 25: 208-210 (1977).
3. P.E. Davies and R.W.G. White. The toxicity and metabolism of chlorothalonil in fish. I. Lethal levels for *Salmo gairdneri, Galaxias maculatus, G. truttaceus* and *G. auratus* and the fate of ^{14}C-TCIN in *S. gairdneri. Aquat. Toxicol.* 7: 93-105 (1985).
4. P.E. Davies. The toxicity and metabolism of chlorothalonil in fish. II. Glutathione conjugates and protein binding. *Aquat. Toxicol.* 7: 265-275 (1985).
5. P.E. Davies. The toxicity and metabolism of chlorothalonil in fish. III. Metabolism, enzymatics and detoxication in *Salmo* spp. and *Galaxias* spp. *Aquat. Toxicol.* 7: 277-299 (1985).
6. A. Vilim. Definition of bound residues. *Drug Metab. Rev.* 22 (6-8): 591-593 (1990).
7. J.R. Gillette and L.R. Pohl. A prospective on covalent binding and toxicity. *J. Toxicol. Environ. Health.* 2: 849-871 (1977).
8. G.B. Guest and S.C. Fitzpatrick. Overview on bound residue issue-regulatory aspects. *Drug Metab. Rev.* 22 (6-8): 595-599 (1990).
9. E.P. Gallagher, G.L. Kedderis, and R.T. Di Giulio. Glutathione S-transferase-mediated chlorothalonil metabolism in liver and gill subcellular fractions of channel catfish. *Biochem. Pharmacol.* 42(1): 139-145 (1991).
10. J.L. Stevens and A. Wallin. Is the toxicity of cysteine conjugates formed during mercapturic acid biosynthesis relevant to the toxicity of covalently bound drug residues? *Drug Metab. Rev.* 22(6-8): 617-635 (1990).
11. E.P. Gallagher, A.T. Canada, and R.T. Di Giulio. The protective role of glutathione in chlorothalonil-induced toxicity to channel catfish. *Aquat. Toxicol.* 23: 155-168 (1992).