



สารออร์กาโนฟอสเฟตและพัฒนาการของทารก

บุญลิตา สุวรรณกุล วท.ม. (วิทยาศาสตร์การกีฬา)¹

กรองพร องค์ประเสริฐ พ.บ., ว.ว. (กุมารเวชศาสตร์) , ว.ว. (กุมารเวชศาสตร์พัฒนาการและพฤติกรรม)¹

รัตนา ทรัพย์บำรุง วท.ด. (วิทยาศาสตร์สิ่งแวดล้อม)^{1*}

¹ ภาควิชาเวชศาสตร์ชุมชน คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, รัตนา ทรัพย์บำรุง คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 110 ถนนอินทวิโรจ ตาบสศรีภูมิ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200 ประเทศไทย,

อีเมล: lekranatana56@yahoo.com

Vajira Med J. 2018; 62(5) : 411-22

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.37>

บทคัดย่อ

สารออร์กาโนฟอสเฟต เป็นสารเคมีกำจัดแมลงชนิดหนึ่งที่ใช้ทั่วโลกในภาคเกษตรกรรม สารเคมีนี้สามารถก่อให้เกิดพิษต่อระบบประสาทของมนุษย์ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังได้ สำหรับประชากรกลุ่มเปราะบาง เช่น หญิงตั้งครรภ์ และเด็ก สารออร์กาโนฟอสเฟตสามารถส่งผ่านจากแม่ไปสู่ทารกได้ทางสายสะดือและน้ำนม โดยส่งผลกระทบต่อ การเจริญเติบโตและพัฒนาการด้านต่าง ๆ ของเด็ก ในช่วงวัยทารกหากได้รับสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตแม้ในปริมาณ เพียงเล็กน้อยอาจส่งผลกระทบต่อพัฒนาการได้ ทั้งนี้เนื่องจากสมองมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วในช่วงเวลาดังกล่าว ดังนั้นใน บทความนี้จะกล่าวถึง (1) กลไกการเกิดพิษของสารออร์กาโนฟอสเฟตต่อระบบประสาท (2) พัฒนาการทางสมอง และระบบประสาท (3) เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจประเมินพัฒนาการของทารก และ (4) ผลของการสัมผัส สารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกในครรภ์มารดาต่อพัฒนาการของทารก (0 - 12 เดือน) จากการทบทวนวรรณกรรม ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 - 2560 พบว่ามีงานวิจัยจำนวน 7 เรื่องที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟต ของทารกในครรภ์มารดาต่อพัฒนาการของทารก โดยมีงานวิจัยจำนวน 5 เรื่องที่พบความสัมพันธ์ และ 2 เรื่องที่ไม่พบ ความสัมพันธ์ ซึ่งการป้องกันการสัมผัสสารเคมีของทารกในช่วงตั้งครรภ์ และการตรวจประเมินพัฒนาการของทารก กลุ่มเสี่ยง เช่น ทารกที่อยู่ในเขตเกษตรกรรม ถือว่าเป็นช่วงเวลาที่สำคัญที่จะสามารถรักษาและกระตุ้นพัฒนาการของ ทารกได้ทันทั่วทั้ง



Organophosphates and Development of Infants

Boonsita Suwannakul MSc (Sports Science)¹

Krongporn Ongprasert MD, Board Certificate (Pediatrics)¹

Ratana Sapbamrer PhD (Environmental Science)^{1*}

¹ Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

* Corresponding author: Ratana Sapbamrer, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, 110, Intavaroros Road, Sri Phum Subdistrict, Muang district, Chiang Mai Province, 50200 Thailand., e-mail address: lekratana56@yahoo.com

Vajira Med J. 2018; 62(5): 411-22

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2018.37>

Abstract

Organophosphates insecticides are used worldwide in an agricultural sector. These chemicals can cause acute and chronic neurotoxicity in humans. Regarding vulnerable population, such as pregnant women and children, organophosphates can transfer from mothers to children through placenta and breast milk, resulting in adverse effects on growth and development of children. Furthermore, exposure to low levels of organophosphates during infant period might cause adverse effects on child development because brain develops rapidly in this period. Thus, this review article aims to review (1) toxic mechanism of organophosphates on nervous system; (2) brain and nervous system development; (3) tools for evaluating development of infants; (4) effects of organophosphates on development of infants (0 - 12 months). From literature review during 2006 - 2017, there were 7 articles studying the association between prenatal exposure to organophosphates and infant development. Of the 7 articles, 5 articles revealed the association between history of exposure to organophosphate and infant development while 2 articles found no association. Prevention of prenatal exposure to chemicals and evaluation of development in risk infant groups such as infants in agricultural area, are the important timing to cure and stimulate infants' development promptly.

Keywords: Organophosphates, development, infants, pesticides

บทนำ

สารออร์กาโนฟอสเฟต (organophosphates) เป็นสารเคมีกำจัดแมลงชนิดหนึ่งที่ยิมนใช้ในภาคเกษตรกรรมทั่วโลก จากรายงานสรุปการนำเข้าวัตถุดิบอันตรายทางการเกษตรในปี พ.ศ. 2559 พบว่า มีการนำเข้าวัตถุดิบอันตรายทางการเกษตรถึง 160 ล้านกิโลกรัม มูลค่ากว่าสองหมื่นล้านบาท โดยพบว่ามีสารกำจัดแมลง (insecticides) มีปริมาณการนำเข้าสูงเป็นอันดับสองรองจากสารกำจัดวัชพืช (herbicide) ประเภทของสารกำจัดแมลงที่มีการนำเข้าสูงสุด คือ สารกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต โดยชนิดของสารที่ยิมนใช้ในกลุ่มนี้ได้แก่ สารคลอไพริฟอส (chlorpyrifos) ไพริมิฟอสเมทิล (pirimiphos-methyl) และไซเพอร์เมทริน (cypermethrin) รองลงมา คือ สารกลุ่มคาร์บาเมต (carbamate) ¹ สารกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมตมีกลไกการออกฤทธิ์และความเป็นพิษที่คล้ายคลึงกัน กล่าวคือสารเคมีดังกล่าวจะไปทำลายระบบประสาทของแมลงศัตรูพืช ทั้งนี้เกษตรกรนิยมใช้สารออร์กาโนฟอสเฟตมากกว่าเนื่องจากมีราคาถูกกว่า อย่างไรก็ตาม สารออร์กาโนฟอสเฟตก่อให้เกิดพิษต่อระบบประสาทของมนุษย์มากกว่าและยาวนานกว่าสารคาร์บาเมต^{2,3} จากการที่เกษตรกรนิยมใช้สารออร์กาโนฟอสเฟตเพื่อเพิ่มผลผลิตทางการเกษตรกันอย่างแพร่หลายนี้เอง ทำให้เกษตรกรได้รับผลกระทบต่อสุขภาพทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง⁴ นอกจากนี้ สารออร์กาโนฟอสเฟตยังส่งผลกระทบต่อสุขภาพของประชากรกลุ่มอื่นโดยเฉพาะประชากรกลุ่มเปราะบาง เช่น หญิงตั้งครรภ์และเด็กในทุกช่วงวัย ที่มีโอกาสสัมผัสสารในปริมาณน้อยเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพแบบเรื้อรังได้^{5,6}

การสัมผัสสารเคมีป้องกันกำจัดศัตรูพืชในเด็กสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ระยะ คือ ระยะก่อนคลอด (prenatal exposure) ขณะทารกอยู่ในครรภ์มารดา และระยะหลังคลอด (postnatal exposure) โดยในระยะก่อนคลอด สารออร์กาโนฟอสเฟตจะส่งผ่านจากแม่ไปสู่ทารกในครรภ์ทางรก ส่วนในระยะหลังคลอดนั้น สารเคมีจะถูกส่งผ่านจากแม่ไปสู่ลูกทางน้ำนมแม่เป็นหลัก รองลงมาคือ การสัมผัสสารเคมีที่ปนเปื้อนในอาหาร การสัมผัสสารเคมีจากพฤติกรรมที่ชอบเอามือเข้าปากของเด็ก และการสูดหายใจเอาอากาศที่ปนเปื้อนสารเคมีเข้าสู่ร่างกาย เป็นต้น^{7,8} ทารกในครรภ์และเด็กเล็กเป็นกลุ่มเปราะบาง

ต่อการสัมผัสสารเคมีมากกว่าวัยผู้ใหญ่ ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่แล้ว ทารกในครรภ์และเด็กเล็กจะมีอัตราการเผาผลาญพลังงานสูงกว่า มีอัตราการบริโภคอาหาร น้ำ และอากาศ ต่อน้ำหนักตัวสูงกว่า มีการเจริญเติบโตและพัฒนาการอย่างรวดเร็วโดยเฉพาะระบบประสาทส่วนกลาง อีกทั้งระดับความสามารถในการขับสารพิษออกจากร่างกายต่ำกว่าผู้ใหญ่⁹ ดังนั้นทารกในครรภ์และเด็กเล็กจึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดผลกระทบต่อสุขภาพจากการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟต โดยเฉพาะการเจริญเติบโตและพัฒนาการด้านต่าง ๆ ถึงแม้ว่าจะสัมผัสสารเคมีในปริมาณเล็กน้อยก็ตาม ช่วงที่ทารกอยู่ในครรภ์มารดาถือได้ว่าเป็นช่วงที่สมองของทารกมีพัฒนาการอย่างรวดเร็ว หากทารกในครรภ์ได้รับสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตในช่วงนี้ การพัฒนาของสมองอาจจะถูกขัดขวางได้ และอาจมีผลต่อเนื่องไปถึงช่วงวัยทารกในขวบปีแรกที่สมองยังคงมีการพัฒนาต่อเนื่องอย่างรวดเร็วอยู่⁸ ดังนั้นการป้องกันการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกในครรภ์และเด็กเล็กจึงเป็นสิ่งที่ควรตระหนัก รวมถึงการเฝ้าระวังต่อการพัฒนาการที่ผิดปกติ และการได้รับการตรวจประเมินพัฒนาการด้วยเครื่องมือที่ได้มาตรฐาน เพื่อที่ทารกและเด็กเล็กที่พบว่าเปราะบางต่อการมีพัฒนาการล่าช้าจะได้รับการรักษาและการกระตุ้นพัฒนาการที่เหมาะสมตามวัยต่อไป

บทความนี้จะกล่าวถึง (1) กลไกการเกิดพิษของสารออร์กาโนฟอสเฟตต่อระบบประสาท (2) พัฒนาการทางสมองและระบบประสาท และพัฒนาการปกติของเด็กทารก (3) เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจประเมินพัฒนาการของเด็กทารก และ (4) ผลของการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกในครรภ์มารดาต่อพัฒนาการของเด็กทารกในช่วง 1 ขวบปีแรก

กลไกการเกิดพิษของสารออร์กาโนฟอสเฟตต่อระบบประสาท

เมื่อสารออร์กาโนฟอสเฟตเข้าสู่ร่างกายแล้ว สารเคมีเหล่านี้จะถูกดูดซึมและกระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย สารเคมีบางส่วนถูกกำจัดออกจากร่างกาย โดยส่วนมากถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม สารเคมีบางส่วนที่ตกค้างอยู่ในร่างกาย และก่อให้เกิดพิษต่อสุขภาพได้ โดยสารดังกล่าวจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase

ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญ ทำให้ไม่สามารถย่อยสลายสาร acetylcholine จึงเกิดการคั่งของสารดังกล่าวบริเวณช่องว่างของจุดประสานประสาท (synapse) ในสมองและรอยต่อระหว่างเส้นประสาทกับกล้ามเนื้อเป็นจำนวนมาก จึงเกิดการกระตุ้นที่มากเกินไปของตัวรับ muscarinic และ nicotinic ทำให้เกิดความผิดปกติในการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนปลาย และระบบประสาทอัตโนมัติ โดยความเร็วและปริมาณในการคั่งของสาร acetylcholine ขึ้นอยู่กับปริมาณของสารออร์กาโนฟอสเฟตที่ได้รับ^{3,10,11}

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของตัวอ่อนขณะอยู่ในครรภ์มีผลต่อพัฒนาการทางระบบประสาทของตัวอ่อน โดยสารนี้จะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase และเกิดการกระตุ้นที่มากเกินไปของตัวรับ cholinergic ในสมองที่กำลังพัฒนา ทำให้เกิดการขัดขวางต่อรูปแบบปกติในการขยายตัวของเซลล์ประสาท การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อไปทำหน้าที่ต่าง ๆ และการเชื่อมโยงที่บริเวณรอยต่อของเซลล์ประสาท¹² อีกทั้งยังเกิดพิษต่อกลไก non-cholinergic โดยไปขัดขวางการพัฒนาของเซลล์ประสาทและรบกวนระบบการทำงานของสารสื่อประสาท ได้แก่ การสร้างและการทำงานของจุดประสานประสาทในสมองส่วนต่าง ๆ^{13,14} นอกจากนี้ยังพบว่า สารคลอไพริฟอสก่อให้เกิดผลเสียในระยะยาวต่อโครงสร้างและการทำงานของสมองอย่างถาวร และอาจไม่กลับมาเป็นปกติดังเดิมได้อีก¹⁵ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Rauh และคณะ¹⁶ ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสสารคลอไพริฟอสและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของสมองที่วิเคราะห์ด้วยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging: MRI) ในเด็กอายุ 6-11 ปี ที่สัมผัสสารคลอไพริฟอสขณะอยู่ในครรภ์มารดาจำนวน 40 คน พบว่า การสัมผัสสารคลอไพริฟอสขณะอยู่ในครรภ์มารดาในระดับสูงสัมพันธ์กับความผิดปกติของรูปร่างของสมองที่กำลังพัฒนาในส่วนที่เกี่ยวข้องกับความจำ ความตั้งใจ และกระบวนการคิด โดยพบว่าเปลือกสมองส่วนหน้าและส่วนข้างบางลงแสดงให้เห็นถึงผลกระทบระยะยาวที่กระทบต่อสมองของเด็ก โดยอาจจะไม่สามารถกลับมาปกติดังเดิมได้

พัฒนาการทางสมองและระบบประสาท และพัฒนาการปกติของเด็กทารก

สมองและระบบประสาทของมนุษย์เริ่มพัฒนาดังแต่สัปดาห์ที่ 3 ของการตั้งครรภ์ โดยจะมีการปิดของท่อประสาทเกิดขึ้น ต่อมาท่อประสาทจะเติบโตไปเป็นระบบประสาทส่วนกลาง คือ สมองและไขสันหลัง และเมื่อถึงปลายสัปดาห์ที่ 4 ของการตั้งครรภ์ท่อประสาททางด้านหน้าจะเติบโตเป็นสมองซึ่งเริ่มจำแนกออกได้เป็น 4 ส่วน คือ สมองส่วนหน้า สมองส่วนกลาง สมองส่วนหลัง และกึ่งตาสซึ่งจะพัฒนาไปเป็นตาต่อไป ส่วนท่อประสาททางด้านหลังจะเติบโตเป็นไขสันหลังในเดือนที่ 5 ของการตั้งครรภ์สมองยังพัฒนาไม่สมบูรณ์เต็มที่ ผิวสมองจะยังเรียบอยู่ และจะสามารถสังเกตเห็นรอยหยักของสมองที่ผิดปกติได้หลังเดือนที่ 6 เป็นต้นไป¹⁷ สมองและระบบประสาทจะมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วมากโดยเฉพาะในช่วงต้นของชีวิต คือ ระยะตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาจนถึงขวบปีแรกหลังคลอด¹⁸ หากเกิดความผิดปกติของสมองในช่วงนี้อาจก่อให้เกิดปัญหาพัฒนาการที่ผิดปกติตามมาได้ การสัมผัสสารเคมีหรือยาในช่วงที่ทารกอยู่ในครรภ์ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ส่งผลต่อการพัฒนาของสมองและระบบประสาทของทารกได้ และเนื่องจากออร์กาโนฟอสเฟตสามารถส่งผ่านจากรกไปสู่ทารกในครรภ์มารดาได้ จึงมีรายงานถึงความผิดปกติของพัฒนาการของทารกและเด็กเล็กจากการสัมผัสสารนี้ โดยพบว่าการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกขณะอยู่ในครรภ์มารดามีความสัมพันธ์กับภาวะบกพร่องของระดับสติปัญญา โรคสมาธิสั้น และความสามารถในการเคลื่อนไหวลดลง เป็นต้น^{6,19-22}

ดังนั้น การทราบถึงพัฒนาการที่ปกติของเด็กจึงเป็นสิ่งจำเป็นในการเฝ้าระวังต่อภาวะพัฒนาการช้าหรือผิดปกติ โดยเฉพาะในช่วงขวบปีแรกที่สมองมีการเจริญเติบโตและพัฒนาเร็วที่สุด ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของความสามารถเด็กอย่างชัดเจน พัฒนาการของเด็กสามารถแบ่งออกเป็นด้านต่าง ๆ ได้ 5 ด้าน ได้แก่ ด้านร่างกาย ด้านสติปัญญา ด้านจิตใจและอารมณ์ ด้านสังคม และด้านจิตวิญญาณ โดยจะติดตามพัฒนาการของเด็กจากพัฒนาการแต่ละด้านที่เกิดขึ้นตามช่วงอายุของเด็ก ซึ่งเป็นกลุ่มของทักษะที่เด็กส่วนใหญ่สามารถทำได้ในช่วงอายุนั้น ๆ กลุ่มทักษะที่เด็กจะได้รับประเมินประกอบด้วยทักษะด้านต่าง ๆ คือ ด้านการใช้

กล้ามเนื้อมัดใหญ่ประเมินจากความสามารถในการทรงตัวและเคลื่อนไหว ด้านการใช้กล้ามเนื้อมัดเล็กประเมินจากการทำงานประสานระหว่างมือและตา ด้านภาษาและการสื่อสารและด้านสังคมและการช่วยเหลือตนเอง²³ ดังแสดงในตารางที่ 1

เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจประเมินพัฒนาการของทารก

ทารกในช่วงขวบปีแรกนั้น สมองมีการเจริญเติบโตและพัฒนาเร็วที่สุด ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของความสามารถเด็กอย่างชัดเจน การตรวจประเมินพัฒนาการของเด็กในช่วงนี้ด้วยเครื่องมือที่ได้มาตรฐานจึงเป็นสิ่งจำเป็นเนื่องจากหากเด็กได้รับการคัดกรองปัญหาได้เร็วและได้รับ

การรักษาหรือกระตุ้นพัฒนาการอย่างเหมาะสมก็จะเกิดผลดีต่อเด็กมากกว่าการตรวจพบในภายหลังเมื่อเด็กมีความรุนแรงของปัญหาพัฒนาการมากแล้ว ทั้งนี้ การจะประเมินว่าเด็กมีความผิดปกติของพัฒนาการได้นั้นต้องอาศัยการซักประวัติพัฒนาการด้านต่าง ๆ ของเด็กในช่วงที่ผ่านมา การตรวจร่างกาย การสังเกตพฤติกรรมและพัฒนาการของเด็ก การประเมินคัดกรองพัฒนาการ และการตรวจเพิ่มเติมที่เฉพาะในกรณีที่พบว่าผลการประเมินคัดกรองพัฒนาการพบความผิดปกติ เช่น การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เป็นต้น โดยในที่นี้จะขอยกกล่าวถึงแบบประเมินพัฒนาการเด็กเฉพาะช่วงอายุแรกเกิดถึง 12 เดือน เท่านั้น

ตารางที่ 1:

พัฒนาการตามวัยของเด็กอายุ 1 - 12 เดือน ในแต่ละด้าน

อายุ (เดือน)	การใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่	การใช้กล้ามเนื้อมัดเล็ก	ภาษาและการสื่อสาร	สังคมและการช่วยเหลือตนเอง
1	เริ่มชันคอผงกศีรษะ หันหน้าซ้ายขวา	กำมือแน่น มองตามวัตถุ ได้ถึงกึ่งกลางลำตัว	ตอบสนองต่อเสียงที่ได้ยิน โดยสะดุ้งหรือเบ่งตามอง	มองจ้องหน้า
2	ชันคอ 45 องศา ในท่านอนคว่ำ	กำมือหลวม ๆ มองตามวัตถุได้ข้ามผ่าน กึ่งกลางลำตัว	ทำเสียงในลำคอ เช่น อู ออ ฟังเสียงคุ้ยด้วย และหันหาเสียง	ยิ้มและสบตา
4	ชันคอ 90 องศา นอนคว่ำ ใช้แขนยันตัวออกพ้นพื้น ท่านั่งชันคอได้ดี	มองตามวัตถุได้ 180 องศา ไขว่คว้าของใกล้ตัว	ส่งเสียงอู ออ โต้ตอบ เมื่อมีคนคุ้ยด้วยหัวเราะ	ตื่นเต้นดีใจเมื่อเห็นแม่ หรือชาวคนม
6	พลิกคว่ำและหงาย ท่านอนคว่ำยกอกและ ท้องส่วนบนโดยใช้ฝ่ามือ ยันตัว นั่งใช้มือยันพื้น	หยิบของด้วยมือเดียว และเปลี่ยนมือ	เล่นหรือเลียนเสียง เช่น เสียงจู้ปาก เคาะลิ้น ส่งเสียง ปาปา ดาดา เล่นน้ำลาย	กลัวคนแปลกหน้า กินอาหารบดละเอียด ที่ป้อนด้วยช้อนได้
9	นั่งได้มั่นคง คลาน เกาะยืน	หยิบของด้วยนิ้วหัวแม่มือ และนิ้วชี้ เปิดหาของ ที่ซ่อนไว้ใต้ผ้าได้ มองตาม ของที่ตก	ฟังรู้ภาษา ออกเสียง พยัญชนะได้หลายเสียง แต่ยังไม่มีความหมาย	เล่นจ๊ะเอ๋ ร้องตามแม่ ใช้มือหยิบอาหารกินเอง
12	ยืนได้เองชั่วครู่ เกาะเดิน	หยิบของใส่กล่อง ปล่อยของเมื่อขอ	เรียกพ่อ แม่ พูดเป็นคำ ที่มีความหมาย 1 คำ ทำตามคำสั่งที่มี ทำตามประกอบได้	ตบมือ เลียนแบบท่าทาง โบกมือ ยกมือไหว้ ร่วมมือเวลาแต่งตัว

1. Developmental Screening Programmes หรือ Developmental Surveillance and Promotion Manual (DSPM) เป็นเครื่องมือเฝ้าระวัง คัดกรอง และส่งเสริมพัฒนาการเด็กวัยแรกเกิด ถึง 5 ปี ที่ใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย โดยมีเจ้าหน้าที่สาธารณสุขและผู้ปกครอง หรือผู้ดูแลเด็กเป็นผู้ประเมิน แบบประเมินจะประกอบด้วย 5 ด้าน คือ การเคลื่อนไหว กล้ามเนื้อมัดเล็กและสติปัญญา การเข้าใจภาษา การใช้ภาษา และการช่วยเหลือตนเองและสังคม การแปลผลจะมี 2 แบบ คือ ผ่าน เมื่อเด็กทำได้ และไม่ผ่าน เมื่อเด็กทำไม่ได้²⁴ DSPM มีค่าความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 96.04 และ 64.67 ตามลำดับ²⁵

2. Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (BNBAS) หรือ Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) เป็นแบบทดสอบเบื้องต้นเพื่อประเมินพัฒนาการในเด็กแรกเกิดถึงเด็กทารกอายุ 2 เดือน ประกอบด้วยการประเมินพฤติกรรมของเด็กทารก 7 ด้าน ได้แก่ (1) habituation คือ ความสามารถในการตอบสนองและยับยั้งต่อสิ่งกระตุ้นขณะนอนหลับ (2) orientation คือ ความสนใจต่อสิ่งกระตุ้นการมองเห็น และการได้ยิน และคุณภาพทั่วไปของความตื่นตัว (3) motor performance คือ ความสามารถในการเคลื่อนไหว (4) range of state คือ การวัดสภาวะและความสามารถในการตอบสนองต่อสิ่งเร้า (5) regulation of state คือ ความสามารถในการควบคุมหรือปรับตัวต่อสิ่งเร้าที่เพิ่มขึ้น (6) autonomic stability คือ มีอาการที่บ่งชี้ถึงสภาวะเครียดซึ่งสัมพันธ์กับปรับสมดุลของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น สั่น สะดุ้ง สีผิวเปลี่ยน และ (7) primitive reflex คือ การประเมินจำนวนและชนิดของปฏิกิริยาสะท้อนกลับดั้งเดิมที่ผิดปกติ หากคะแนนจากการประเมินพฤติกรรมยิ่งสูง พัฒนาการจะยิ่งมาก ยกเว้นด้าน primitive reflex ที่หากคะแนนจากการประเมินยิ่งสูง พัฒนาการจะยิ่งน้อย BNBAS มีค่า ความเชื่อมั่นของการวัดซ้ำ (test-retest reliability) และค่าความเที่ยงของผู้สังเกต (inter-rater reliability) เท่ากับ 0.3 และ 0.9 ตามลำดับ²⁶

3. Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID) เป็นแบบทดสอบมาตรฐาน ปัจจุบันมีถึงเวอร์ชันที่ 3 (BSID-III) โดยนำมาใช้กันอย่างแพร่หลาย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 สามารถใช้ประเมินประสาทพัฒนาการของเด็กอายุ 6 - 42 เดือน ประกอบด้วยการประเมิน 3 ด้าน ได้แก่ ด้านสติปัญญา ด้านการใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่และมัดเล็ก และด้านการแสดงออกและการรับรู้และเข้าใจภาษา เป็นส่วนที่เพิ่มเติมจากเวอร์ชันที่ 2 ที่จะประเมินเฉพาะความสามารถด้านสติปัญญา (mental development index: MDI) และความสามารถด้านการใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่และมัดเล็ก (psychomotor development index: PDI)²⁷ ใน BSID-III นี้จะมีคะแนนเฉลี่ยรวมเท่ากับ 100 คะแนน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 15 หากคะแนนต่ำกว่า 85 คะแนน คือ มีความเสี่ยงที่จะมีพัฒนาการช้า หากคะแนนต่ำกว่า 70 คือ มีพัฒนาการช้า BSID-III มีค่าความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 0.77 - 1.0 ส่วนค่าความไว (sensitivity) แปรเปลี่ยนตามการทดสอบความสัมพันธ์ (correlations) ที่หลากหลาย²⁸

4. Denver เป็นแบบคัดกรองพัฒนาการสำหรับเด็กแรกเกิดถึง 6 ปี ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทย ซึ่งได้รับการพัฒนาและปรับปรุงเป็นแบบประเมินพัฒนาการ Denver-II ฉบับภาษาไทยมากกว่า 20 ปีแล้ว²⁹ โดยประกอบด้วย การประเมิน 4 ด้าน ได้แก่ ด้านภาษาและการสื่อสาร ความสามารถในการใช้กล้ามเนื้อมัดเล็ก ความสามารถในการใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่ และด้านสังคมและการช่วยเหลือตนเอง มีข้อทดสอบทั้งหมด 125 ข้อ การแปลผลจะแบ่งออกเป็น ปกติ (ถ้าไม่พบว่ามีข้อทดสอบใดล่าช้า หรือมีข้อทดสอบ “ควรระวัง” เพียง 1 ข้อเท่านั้น) สงสัยล่าช้า (เมื่อข้อทดสอบมี “ล่าช้า” 1 ข้อขึ้นไป หรือมีข้อทดสอบ “ควรระวัง” 2 ข้อขึ้นไป) และไม่สามารถประเมินได้ (ถ้าปฏิเสธข้อทดสอบ 2 ข้อขึ้นไป) Denver-II มีค่าความไวและความจำเพาะเท่ากับ 0.56 - 0.83 และ 0.43 - 0.80 ตามลำดับ³⁰

5. Peabody Developmental Motor Scales (PDMS) เป็นแบบทดสอบพัฒนาการในเด็กแรกเกิดถึง 5 ปี ในปัจจุบันมีถึงเวอร์ชันที่ 2 ซึ่งจะทำให้การประเมินความสามารถเฉพาะด้านการใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่และกล้ามเนื้อมัดเล็กเท่านั้น โดยด้านการใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่จะประกอบด้วย 4 หัวข้อประเมินย่อย ได้แก่ ปฏิกริยาสะท้อนกลับ การทรงตัว การเคลื่อนไหว และการตอบโต้กับผู้อื่น ส่วนด้านการใช้กล้ามเนื้อมัดเล็กจะประกอบด้วย 2 หัวข้อประเมินย่อย ได้แก่ การใช้มือหยิบจับ และการทำงานประสานกันระหว่างตากับมือ แต่ละหัวข้อประเมินจะมีเกณฑ์การให้คะแนน 3 แบบ คือ 0 (ทำไม่ได้) 1 (ทำได้ไม่เต็มที่) และ 2 (ทำได้ตามเกณฑ์) หากคะแนนประเมินยิ่งสูงจะแปลผลว่าความสามารถด้านการใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่และมัดเล็กยิ่งดี PDMS-2 มีความสอดคล้องภายใน ข้อคำถามและค่าความเชื่อมั่นสูง ดังนี้ ค่าความสอดคล้องภายในแบบทดสอบ (internal consistency) เท่ากับ 0.89 - 0.97 ค่าความเชื่อมั่นของการวัดซ้ำเท่ากับ 0.89 - 0.96 และค่าความเที่ยงของผู้สังเกตเท่ากับ 0.96 - 0.99³¹

6. Ages & Stages Questionnaire (ASQ) เป็นแบบสอบถามเพื่อคัดกรองพัฒนาการและพฤติกรรมในเด็กอายุ 1 - 60 เดือน ปัจจุบันมีถึงเวอร์ชัน 3 (ASQ-3) โดยผู้ที่ตอบแบบสอบถามจะเป็นผู้ปกครองหรือผู้ดูแลใกล้ชิดเด็ก ประกอบด้วยการประเมินพัฒนาการ 5 ด้าน ได้แก่ การสื่อสาร การใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่และกล้ามเนื้อมัดเล็ก การแก้ปัญหา และสังคมและการช่วยเหลือตนเอง ในแต่ละด้านจะมีข้อคำถามอยู่ 6 ข้อ แต่ละข้อจะให้เลือกคำตอบ คือ ทำได้ ทำได้บางครั้ง และทำไม่ได้ มีคะแนนเต็ม 60 คะแนน หากคะแนนต่ำกว่าจุดตัดที่เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 ลงมา 2 ส่วนเปี่ยงเบนมาตรฐาน ในแต่ละด้านจะถือว่ามีความผิดปกติของพัฒนาการ โดย ASQ-3 มีค่าความไวเท่ากับ 0.86 (0.75 - 1.0) และค่าความจำเพาะเท่ากับ 0.85 (0.70 - 1.0)³² แบบคัดกรองนี้มีการแปลเป็นภาษาไทยและมีการศึกษาหาความแม่นยำของแบบคัดกรองพัฒนาการ ASQ-3 (ฉบับภาษาไทย) เทียบกับแบบคัดกรองพัฒนาการ Denver II พบว่ามีค่าความไวเท่ากับ ร้อยละ 90, 70.4 และ 57.9 และมีค่าความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 81.8, 94.7 และ 93.8 ที่อายุ 36, 48 และ 60 เดือน ตามลำดับ โดยมีค่าความสอดคล้อง (kappa) ของแบบคัดกรองพัฒนาการทั้งสองอยู่ในระดับปานกลาง (kappa = 0.49 - 0.71)³³

อย่างไรก็ตาม ASQ-3 (ฉบับภาษาไทย) ยังไม่ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายมากนัก เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาในกลุ่มอายุอื่น ๆ ในทางคลินิกด้วย

ผลของการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกในครรภ์มารดาต่อพัฒนาการของเด็กทารก

ตารางที่ 2 แสดงการศึกษาผลของการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกในครรภ์มารดาต่อพัฒนาการของเด็กทารกแรกเกิดถึง 12 เดือน ในช่วงปี พ.ศ. 2549 - 2560 มีจำนวน 7 งานวิจัย ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกในครรภ์มารดาต่อพัฒนาการของเด็กทารก โดยมีงานวิจัยจำนวน 5 เรื่องที่พบความสัมพันธ์ และ 2 เรื่องที่ไม่พบความสัมพันธ์ ดังนี้

การศึกษาวิจัยของ Rauh และคณะ (2549)¹⁹ ศึกษาผลของสารออร์กาโนฟอสเฟตต่อพัฒนาการของเด็กชาวอเมริกันอย่างต่อเนื่องที่อายุ 1, 2 และ 3 ปี จำนวน 254 ราย โดยใช้แบบประเมิน BSID-II ผลการศึกษาพบว่าระดับสารคลอไพริฟอส ในเลือดจากสายสะดือมีค่ามากกว่า 6.17 pg/g และไม่พบความผิดปกติของพัฒนาการของเด็กที่อายุ 1 ปี อย่างไรก็ตามพบว่าที่อายุ 3 ปี พัฒนาการของเด็กทั้งด้านสติปัญญาและการใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่และมัดเล็กลดลง

การศึกษาวิจัยของ Engel และคณะ (2550)⁵ ศึกษาผลของสารออร์กาโนฟอสเฟตต่อพัฒนาการของเด็กทารกแรกเกิดชาวอเมริกัน จำนวน 311 ราย โดยใช้แบบประเมิน BNBAS ผลการศึกษาพบว่าระดับเมตาบอลิท์ของสารออร์กาโนฟอสเฟตในปัสสาวะของมารดามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 82 nmol/L และพบว่าปฏิกริยาสะท้อนกลับของเด็กแรกเกิดมีความผิดปกติเพิ่มขึ้น

การศึกษาวิจัยของ Eskenazi และคณะ (2550)³⁴ ศึกษาผลของสารออร์กาโนฟอสเฟตต่อพัฒนาการของเด็กชาวอเมริกันอย่างต่อเนื่องที่อายุ 6, 12 และ 24 เดือน จำนวน 396, 395 และ 372 ราย ตามลำดับ โดยใช้แบบประเมิน BSID-II ผลการศึกษาพบว่าระดับเมตาบอลิท์ของสารออร์กาโนฟอสเฟตในปัสสาวะของมารดามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 114.9 nmol/L และไม่พบความผิดปกติของพัฒนาการของเด็กที่อายุ 6 และ 12 เดือน อย่างไรก็ตามพบว่าที่อายุ 24 เดือน พัฒนาการของเด็กด้านสติปัญญาลดลง

ตารางที่ 2:

การศึกษาผลของการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกในครรภ์มารดาต่อการพัฒนาการของทารกแรกเกิดถึง 12 เดือน

ประชากร ตัวอย่าง	รูปแบบ การวิจัย	สิ่งที่ตรวจวัด การสัมผัส	แบบ ประเมิน	ผลการศึกษา	เอกสาร อ้างอิง
เด็กอเมริกัน อายุ 1 - 3 ปี 254 ราย	Prospective	ระดับสารคลอไพริฟอส ในเลือดจากสายสะดือ (>6.17 pg/g)	BSID-II	ไม่พบความสัมพันธ์ในเด็กอายุ 1 ปี แต่คะแนนทั้งส่วนสติปัญญาและ การใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่และ มัดเล็ก ที่อายุ 3 ปีลดลง	Rauh et al., 2006 ¹⁹
ทารกอเมริกัน แรกเกิด 311 ราย	Prospective	DAPs ในปัสสาวะมารดา (อายุครรภ์ 31.2 + 3.7 สัปดาห์) 82 nmol/L (35.2 - 194.7)	BNBAS	ปฏิกิริยาสะท้อนกลับ มีความผิดปกติเพิ่มขึ้น	Engel et al., 2007 ⁵
ทารกเม็กซิกัน- อเมริกันอายุ 6, 12, 24 เดือน (396, 395, 372 ราย)	Prospective	DAPs ในปัสสาวะมารดา (อายุครรภ์ 14 - 26 สัปดาห์ และทันทีหลังคลอด) 114.9 nmol/L (105.7 - 125)	BSID-II	ไม่พบความสัมพันธ์ในเด็กอายุ 6 และ 12 เดือน แต่คะแนน ส่วนสติปัญญา ที่อายุ 24 เดือน ลดลง	Eskenazi et al., 2007 ³⁴
ทารกเอกวาดอร์ อายุ 3 - 21 เดือน 121 ราย	Cross- sectional	แบบสอบถาม	ASQ	คะแนนส่วน ภาษาและ การสื่อสาร การใช้กล้ามเนื้อมัดเล็ก และการมองเห็นลดลง	Handal et al., 2008 ³⁵
ทารกอเมริกัน อายุ 1 ปี 200 ราย	Prospective	DAPs ในปัสสาวะมารดา (อายุครรภ์ 26 - 28 สัปดาห์) 81.3 nmol/L (31.7 - 198.1)	BSID-II	คะแนนส่วนความสามารถ ด้านสติปัญญา ลดลง	Engel et al., 2011 ⁶
ทารกจีนอายุ 6 สัปดาห์ และ 9 เดือน 237 ราย	Prospective	ระดับ OPs ในเลือด จากสายสะดือ: นาเลด >0.42 ng/mL, คลอไพริฟอส >0.4 ng/mL	PDMS-2	ความสามารถในการเคลื่อนไหว ในทารกอายุ 9 เดือน ลดลง	Silver et al., 2017 ²²
ทารกไทยอายุ 5 เดือน 50 ราย	Prospective	DAPs ในปัสสาวะมารดา (อายุครรภ์ 28 สัปดาห์) 85.47 nmol/L (20.16 - 440.2)	BSID-III	คะแนนส่วนความสามารถ ในการเคลื่อนไหวและสติปัญญา ลดลง	Kongtip et al., 2017 ³⁶

หมายเหตุ : pg/g หมายถึง พิโคกรัมต่อกรัม; nmol/L หมายถึง นาโนโมลต่อลิตร; ng/mL หมายถึง นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร; DAPs หมายถึง ไดอัลคิลฟอสเฟต; BSID-II หมายถึง Bayley Scales of Infant and Toddler Development, the second edition; BSID-III หมายถึง Bayley Scales of Infant and Toddler Development, the third edition; ASQ หมายถึง Ages & Stages Questionnaire; BNBAS หมายถึง Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale; PDMS-2 หมายถึง Peabody Developmental Motor Scales, the second edition

การศึกษาวิจัยของ Handal และคณะ (2551)³⁵ ศึกษาผลของสารออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมตต่อพัฒนาการของเด็กอายุ 3 - 21 เดือน ชาวเอ็กวาดอร์จำนวน 121 ราย โดยใช้แบบสอบถาม ASQ ผลการศึกษาพบว่าเด็กที่เกิดกับมารดาที่ได้รับสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมตขณะตั้งครรภ์ มีพัฒนาการทางด้านภาษาและการสื่อสาร ความสามารถในการใช้กล้ามเนื้อมัดเล็ก และการมองเห็น น้อยกว่าเด็กที่เกิดกับมารดาที่ไม่ได้รับสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมตขณะตั้งครรภ์

การศึกษาวิจัยของ Engel และคณะ (2554)⁶ ศึกษาผลของสารออร์กาโนฟอสเฟตต่อพัฒนาการของเด็กชาวอเมริกันอายุ 1 ปี จำนวน 200 ราย โดยใช้แบบประเมิน BSID-II ผลการศึกษาพบว่าระดับเมตาบอลิท์ของสารออร์กาโนฟอสเฟตในปัสสาวะของมารดามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 81.3 nmol/L และพบว่าพัฒนาการทางด้านสติปัญญาลดลง

การศึกษาวิจัยของ Silver และคณะ (2560)²² ศึกษาผลของสารออร์กาโนฟอสเฟตต่อพัฒนาการของเด็กอายุ 6 สัปดาห์ และติดตามผลต่อเนื่องไปจนอายุ 9 เดือน ชาวจีนจำนวน 237 ราย โดยใช้แบบประเมิน PDMS-2 ผลการศึกษาพบว่าระดับสารนาเลด (naled) และสารคลอไพริฟอสในเลือดจากสายสะดือทารกมีค่ามากกว่า 0.42 และ 0.40 ng/mL ตามลำดับ และพบว่าพัฒนาการด้านความสามารถในการเคลื่อนไหวในเด็กทารกอายุ 9 เดือนลดลง และเด็กทารกเพศหญิงมีพัฒนาการด้านการเคลื่อนไหวช้ากว่าเด็กทารกเพศชาย

การศึกษาวิจัยของ Kongtip และคณะ (2560)³⁶ ศึกษาผลของสารออร์กาโนฟอสเฟตต่อพัฒนาการของเด็กอายุ 5 เดือน ชาวไทย จำนวน 50 ราย โดยใช้แบบประเมิน BSID-III ผลการศึกษาพบว่าระดับเมตาบอลิท์ของสารออร์กาโนฟอสเฟตในปัสสาวะของมารดามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 85.47 nmol/L และพบว่าพัฒนาการด้านความสามารถในการเคลื่อนไหวและระดับสติปัญญาลดลง

สรุป

การสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกในครรภ์มารดาส่งผลกระทบต่อพัฒนาการของเด็กทารกและเด็กเล็ก ซึ่งส่งผลแตกต่างกันไปตามช่วงอายุของเด็กที่ได้รับการประเมิน โดยบางครั้งอาจตรวจไม่พบความผิดปกติของพัฒนาการในเด็กทารกเมื่ออายุน้อย แต่กลับตรวจพบความผิดปกติเมื่ออายุมากขึ้น ซึ่งอาจสะท้อนให้เห็นถึงผลเสียระยะยาวต่อพัฒนาการของเด็กจากการได้รับสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตตั้งแต่ออยู่ในครรภ์มารดา ซึ่งเป็นช่วงที่สมองและระบบประสาทพัฒนาอย่างรวดเร็ว เมื่อได้รับสัมผัสสารเคมีอาจทำให้สมองและระบบประสาทเสียหายต่อเนื่องไปจนถึงช่วงต้นของชีวิตได้ การป้องกันการสัมผัสสารเคมีของทารกในช่วงตั้งครรภ์ และการเฝ้าระวังตรวจประเมินพัฒนาการของทารกกลุ่มเสี่ยงในช่วงขวบปีแรกจะสามารถทำให้สามารถรักษาและกระตุ้นพัฒนาการของทารกได้ทันเวลาที่ อย่างไรก็ตาม ผลกระทบระยะยาวต่อพัฒนาการของเด็กทารกในช่วงขวบปีแรกจากการสัมผัสสารออร์กาโนฟอสเฟตของทารกตั้งแต่ออยู่ในครรภ์มารดา ยังไม่ชัดเจนนักควรได้รับการศึกษาวิจัยในประเด็นนี้มากขึ้นต่อไปเพื่อให้ได้คำตอบที่ชัดเจนขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้ได้รับการสนับสนุนจากคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เอกสารอ้างอิง

1. Bureau of Agricultural Regulation, Department of Agriculture. Agricultural hazardous substances import in Thailand 2016 report. [internet]. 2017. [updated 2017 Mar 22; cited 2017 Nov 9] Available from: http://www.doa.go.th/ard/index.php?option=com_content&view=frontpage&Itemid=53.

2. Fukuto TR. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. *Environ Health Perspect.* 1990; 87: 245-54.
3. Pope CN. Central nervous system effects and neurotoxicity. In: Gupta RC, editor. *Toxicology of organophosphate & carbamate compounds.* Burlington: Academic Press; 2006. p. 271-91.
4. Costa LG. Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta.* 2006; 366: 1-13.
5. Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, Teitelbaum SL, Siskind J, Meisel SJ, et al. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 1397-404.
6. Engel SM, Wetmur J, Chen J, Zhu C, Barr DB, Canfield RL, et al. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect.* 2011; 119: 1182-8.
7. Eskenazi B, Bradman A, Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect.* 1999; 107: 409-19.
8. Bradman A, Barr DB, Henn BGC, Drumheller T, Curry C, Eskenazi B. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of pre-natal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1779-82.
9. Furlong CE, Holland N, Richter RJ, Bradman A, Ho A, Eskenazi B. PON1 status of farmworker mothers and children as a predictor of organophosphate sensitivity. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16: 183-90.
10. Lotti M. Clinical toxicology of anticholinesterase agents in humans. In: Krieger RI, editor. *Handbook of pesticide toxicology.* 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2001. p. 1043-86.
11. Savolainen K. Understanding the toxic action of organophosphates. In: Krieger RI, editor. *Handbook of Pesticide Toxicology.* 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2001. p. 1013-43.
12. Bigbee J W, Sharma KU. The adhesive role of acetylcholinesterase (AChE) : detection of AChE binding proteins in rat spinal cord. *Neurochem Res.* 2004; 29: 2043-50.
13. Gupta RC. Brain regional heterogeneity and toxicological mechanisms of organophosphates and carbamates. *Toxicol Mech Meth.* 2004; 14: 103-43.
14. Qiao D, Seidler FJ, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. Fetal chlorpyrifos exposure: adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 536-44.
15. Slotkin TA. Guidelines for developmental neurotoxicity and their impact on organophosphate pesticides: a personal view from an academic perspective. *Neurotoxicology.* 2004; 25: 631-40.
16. Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, et al. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci.* 2012; 109: 7871-6.

17. Miller M. Brain facts: A primer on the brain and nervous system. Washington, Society for Neuroscience. [internet.]. 2016. [updated 2016 Jun 28; cited 2017 Dec 10] Available from: <http://www.brainfacts.org/the-brain-facts-book>.
18. Sattler B, Davis del BA. Nurses' role in children's environmental health protection. *Pediatric Nursing*. 2008; 34: 329–39.
19. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews Hf, Hoepner L, Barr DB, et al. Impact of prenatal chlopyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. 2006; 118: e1845-59.
20. Rauh V, Arunnajadai S, Horton M, Perera, F, Hoepner L, Barr DB, et al. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlopyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect*. 2011; 119: 1196-201.
21. Marks AR, Harley K, Bradman A, Koqut K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*. 2010; 118: 1768-74.
22. Silver MK, Shao J, Zhu B, Chen M, Xia Y, Lozff B, et al. Prenatal naled and chlorpyrifos exposure is associated with deficits in infant motor function in a cohort of Chinese infants. *Environ Int*. 2017; 106: 248–56.
23. Chunsuwan I. Guideline of child development promotion in Thailand (0-10 year). In: Noiyyak P, Piyasil W, Ningsanon W, Ungthavorn P, editors. *Guideline in child health supervision*. Bangkok: Saphasan; 2014. p. 21-8.
24. Ministry of Public Health. Developmental surveillance and promotion manual (DSPM). Nonthaburi: WVO officer of printing mill; 2017. p. 67-71.
25. Sirithongthaworn S. The development of developmental surveillance and promotion manual; DSPM. *J Psychiatr Assoc Thailand*. 2018; 63(1): 3-12.
26. Brazelton TB, Nugent K. Neonatal behavioral assessment scale. 3rd ed. London: Mac Keith Press; 1995.
27. Bayley N. Bayley scales of infant development. 2nd ed. San Antonio: Harcourt Assessment, Brace & Company; 1993.
28. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development: administration manual. 3rd ed. San Antonio: Harcourt Assessment; 2006.
29. Kotchabhakdi N, Lertawassadatrakul O. Training manual Denver 2-Thai version. 3rd Ed. Nakhon Pathom: Mahidol University; 2008.
30. Glascoe FP, Byrne KE, Ashford LG, Johnson KL, Chang B, Strickland B. Accuracy of the Denver-II in developmental screening. *Pediatrics*. 1992; 89: 1221-5.
31. Folio MR, Fewell RR. Peabody developmental motor scales examiner's manual. 2nd Ed. Austin: Pro-Ed; 2000.
32. Squires J, Twombly E, Bricker D, Potter L. The ASQ-3 user's guide for ages and stages questionnaires. 3rd Ed. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing; 2009.
33. Pichairakporn S, Ularntinon S. Concurrent Validity of the Ages & Stages Questionnaires, Third Edition (ASQ-3 Thai-version) with the Denver Developmental Screening Test II (Denver II) in developmental screening of children at 36, 48, and 60 months old. *Thai J Pediatr*. 2013; 52: 336-47.

34. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect.* 2007; 115: 792-8.
35. Handal AJ, Harlow SD, Breilh J, Lozoff B. Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology.* 2008; 19: 851-9.
36. Kongtip P, Techasaensiri B, Nankongnab N, Adams J, Phamonphon A, Surach A, et al. The impact of prenatal organophosphate pesticide exposures on Thai infant neurodevelopment. *Environ Res Public Health.* 2017; 14: 1-12.