

## วารสารปริทัศน์

### 1. จุลินทรีย์ที่ผลิตแอฟฟลาทอกซินได้

Aspergillus flavus และ A. paraciticus เป็นเชื้อรา 2 ชนิดที่สามารถผลิตแอฟฟลาทอกซินได้ทั้ง 4 ชนิดคือ แอฟฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> B<sub>2</sub> G<sub>1</sub> และ G<sub>2</sub> ส่วน A. niger, A. wentii, A. ruber, A. ostianus; A. orchraceous Penicillium puberulum, P. variable, P. frequentans, P. citrinum และ Rhizopus สามารถผลิตแอฟฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> และ G<sub>1</sub> ได้เป็นส่วนใหญ่ และจะผลิตแอฟฟลาทอกซินชนิด B<sub>2</sub> และ G<sub>2</sub> ได้ในปริมาณเล็กน้อยเท่านั้น (10) แต่ A. tamaris, A. oryzae, A. soyoie ไม่สามารถผลิตแอฟฟลาทอกซินได้เลย (11)

### 2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสร้างแอฟฟลาทอกซิน

เชื้อราเป็นจุลินทรีย์ชนิดหนึ่งที่ดำรงชีวิตหรือเจริญเติบโตได้โดยอาศัยปัจจัยต่าง ๆ จากสิ่งแวดล้อม เช่น อาหาร อากาศ อุณหภูมิ และน้ำ เป็นต้น การที่เชื้อราแต่ละชนิดสามารถเจริญเติบโตหรือผลิตแอฟฟลาทอกซินได้หรือไม่ ย่อมขึ้นอยู่กับพันธุกรรมและสภาพแวดล้อม ซึ่งมีรายละเอียดพอสรุปได้ดังนี้

#### 2.1 สายพันธุ์

เชื้อราที่สามารถสร้างสารพิษได้แต่ละกลุ่มจะมีความสามารถในการสร้างสารพิษเฉพาะอย่าง หรือหลายอย่างในปริมาณความสามารถแตกต่างกัน เช่น เชื้อ Aspergillus flavus สามารถสร้างแอฟฟลาทอกซิน ส่วน Fusarium moniliforme สามารถสร้าง Moliniformin และ Zearalenone เป็นต้น ในเชื้อรากลุ่มหนึ่ง ๆ มีความสามารถในการสร้างสารพิษชนิดต่าง ๆ ในปริมาณและสัดส่วนที่ต่างกันแล้วแต่สายพันธุ์ของมัน เช่น เชื้อ A. flavus มีตั้งแต่สายพันธุ์ที่ไม่สร้างแอฟฟลาทอกซินไป

จนถึงสายพันธุ์ที่สร้างแอฟลาทอกซินได้ และบางสายพันธุ์ก็มีความสามารถในการสร้างแอฟลาทอกซินได้ครบทุกชนิดคือ มีทั้ง  $B_1$   $B_2$   $G_1$  และ  $G_2$  ในขณะที่บางสายพันธุ์สร้างเฉพาะ  $B_1$  หรือ  $G_1$  หรือชนิดใดชนิดหนึ่งหรือมากกว่า 1 ชนิด ในสัดส่วนและปริมาณเฉพาะตามความสามารถของสายพันธุ์นั้น เชื้อราที่สร้างสารพิษเหล่านี้ มีทั้งที่เป็นเชื้อต้นเหตุของโรคพืช (Pathogenic fungi) เช่น เชื้อ Claviceps purpurea แต่โดยปกติแล้ว เชื้อราในกลุ่มนี้จะไม่เป็นเชื้อต้นเหตุของโรคพืช นอกจากในบางสภาพแวดล้อมเท่านั้น เช่น เชื้อ A. flavus ในบางสภาพแวดล้อมก็ทำให้เกิดโรคเมล็ดเน่าในถั่วลิสงได้

เชื้อราต่าง ๆ มีกระจายอยู่ทั่วไปไม่ว่าในอากาศหรือในดิน ดังนั้นจึงมีโอกาที่จะสัมผัสกับอาหารทั่วไปได้ตลอดเวลา และถ้าหากเป็นสายพันธุ์ที่สร้างแอฟลาทอกซินแล้ว ก็จะมีโอกาสเจริญและสร้างสารพิษไว้ในอาหารที่ขึ้นได้ (12) ดังที่ Van der Merwe และคณะ (13) ใ้รายงานไว้ในปี 1963 ว่า พบแอฟลาทอกซินทั้งชนิด  $B_1$   $B_2$   $G_1$  และ  $G_2$  ในอาหารของคนและสัตว์โดยทั่ว ๆ ไป แต่การตรวจพบเชื้อราบนอาหารนั้น ก็ไม่สามารถเป็นข้อมูลในการบ่งชี้ว่าอาหารนั้นมีสารพิษหรือไม่หรือเป็นปริมาณเท่าใด (12)

## 2.2 ออกซิเจนและความชื้น

เชื้อราต้องการออกซิเจนเพื่อการเจริญเติบโต ถ้าหากได้รับออกซิเจนเพียงพอ นอกจากจะมีการเจริญเติบโตมากกว่าเมื่ออยู่ในที่ที่อับอากาศแล้ว ยังสามารถผลิตแอฟลาทอกซินได้มากกว่าด้วย อาหารที่เก็บไว้ในที่อับอากาศ เช่น ในกระป๋อง, ในขวดในกล่องพลาสติก หรือในถุงพลาสติกที่ปิดสนิท ย่อมจะมีเชื้อราปะปนอยู่ไ้ค่น้อยกว่าอาหารที่มีไ้เปิดสนิท

เชื้อราต้องการน้ำเพื่อการดำรงชีวิตและเพื่อการเจริญเติบโต ความชื้นในอาหารเป็นแหล่งของน้ำสำหรับการเจริญเติบโตของเชื้อรา พบว่าเชื้อราในกลุ่ม Aspergillus เจริญเติบโตได้ดีในอาหารที่มีความชื้นระหว่างร้อยละ 10 ถึง 17 ความชื้นในอากาศซึ่งวัดค่าเป็นความชื้นสัมพัทธ์ (Relative humidity) มีความสัมพันธ์กับความชื้นในอาหารโดยตรง ถ้าความชื้นในอากาศมีสูงจะทำให้ความชื้นในอาหารเพิ่มขึ้นด้วย ส่งผลให้เชื้อราต่าง ๆ สามารถเจริญเติบโตในอาหารได้มากขึ้น และความสามารถในการผลิตสารพิษย่อมมีสูงขึ้นด้วย

Lopez (14) ได้ทดลองวัดความชื้นที่เชื้อรา *A. flavus* ต้องการเพื่อการเจริญเติบโตในเมล็ดข้าวโพด พบว่าเชื้อรานี้ไม่สามารถเจริญเติบโตและไม่สามารถผลิตแอฟฟลาทอกซินได้ ถ้าเก็บข้าวโพดไว้ในที่ที่มีความสัมพันธ์ต่ำกว่าร้อยละ 85 และจะเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วและผลิตแอฟฟลาทอกซินได้ดีในความชื้นสัมพันธ์ระหว่างร้อยละ 86-87

### 2.3 ธาตุอาหารชนิดต่าง ๆ

ถ้าเชื้อราสามารถเลี้ยงบนอาหารชนิดต่าง ๆ กัน จะได้ปริมาณแอฟฟลาทอกซินที่สร้างขึ้นแตกต่างกันไปด้วย และพบว่าเชื้อราต้องการธาตุต่าง ๆ เพื่อการเจริญเติบโตดังต่อไปนี้

#### 2.3.1 แหล่งอาหารธาตุดีคาร์บอน (Carbon source)

อาหารที่เป็นแหล่งธาตุดีคาร์บอนได้แก่ น้ำตาลชนิดต่าง ๆ เช่น ซูโครส (sucrose) กลูโคส (glucose) ฟรุคโตส (fructose) เป็นต้น Reddy (15) พบว่าซูโครส (sucrose) จะช่วยทำให้เชื้อราสร้างแอฟฟลาทอกซินได้มากที่สุด

#### 2.3.2 แหล่งอาหารธาตุไนโตรเจน (Nitrogen source)

ธีรยุทธ (16) ได้ศึกษาถึงขบวนการสร้างแอฟฟลาทอกซินของราที่เลี้ยงในอาหารสังเคราะห์ชนิดต่าง ๆ พบว่าแหล่งธาตุไนโตรเจนที่เชื้อราอาจนำมาใช้ได้แก่ เกลือแอมโมเนียม (ammonium salts) ชนิดต่าง ๆ และพบว่าเกลือแอมโมเนียมซัลเฟต (ammonium sulfate) จะทำให้เชื้อราสร้างแอฟฟลาทอกซินได้ดีกว่าเกลือแอมโมเนียมชนิดอื่น ๆ แต่อย่างไรก็ตาม การสร้างแอฟฟลาทอกซินของเชื้อราที่ใช้เกลือแอมโมเนียมซัลเฟต (ammonium sulfate) นั้นก็ยังสร้างได้น้อยกว่าอาหารที่มีส่วนสกัดของยีสต์ (yeast extract) และข้าวโพด จึงสรุปได้ว่าเชื้อราต้องการธาตุไนโตรเจนจากส่วนสกัดของยีสต์มากกว่าจากเกลือแอมโมเนียม

#### 2.3.3 เกลือแร่ (minerals)

จากการทดลองของ Nesbitt (17) สรุปว่า เกลือแร่สำคัญที่ช่วยให้เชื้อราสร้างแอฟฟลาทอกซินได้คือ สังกะสีไอออน ( $Zn^{+2}$ )

Obidoa (18) รายงานว่า ในบรรดาถั่วเมล็ดแห้ง ถั่วเหลืองมีปริมาณแอฟฟลาทอกซินน้อยที่สุด แต่ถั่วลิสงมีมากที่สุด อธิบายได้ว่า ในถั่วเหลืองมีปริมาณกรดฟัยติก (Phytic acid) อยู่มากจึงจับกับตัวสังกะสีไอออน ( $Zn^{+2}$ ) ได้มากด้วย ทำให้

ไม่มีสังกะสีออกซิเดสไว้ให้เชื้อรานำไปสร้างแอฟลาทอกซินได้ แต่ถ้าวีสังกะสีออกซิเดสอยู่  
จึงมีสังกะสีออกซิเดสอยู่มากพอสำหรับเชื้อรานำไปสร้างแอฟลาทอกซินได้

#### 2.4 อุดหนุมิ

อุดหนุมิเป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งที่ส่งเสริมหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรา  
ในอาหาร Detroy (19) รายงานว่า A. flavus สามารถเจริญเติบโตได้ในช่วง  
6-46 องศาเซลเซียส และจะเจริญเติบโตได้ดีที่สุดในช่วง 36-38 องศาเซลเซียสเท่านั้น  
แต่อุดหนุมิที่ A. flavus เจริญเติบโตได้ดีที่สุดนั้นมีได้เป็นอุดหนุมิเดียวกับที่ผลิตแอฟลาทอกซิน  
ได้มากที่สุดควย เพราะ Schindler (20) รายงานว่า A. Flavus ที่เลี้ยงในอาหาร  
เลี้ยงเชื้อสามารถผลิตแอฟลาทอกซินได้มากที่สุดที่อุดหนุมิ 24-25 องศาเซลเซียสเท่านั้น  
และที่อุดหนุมิต่ำกว่า 7.5 หรือสูงกว่า 40 องศาเซลเซียส A. flavus จะไม่ผลิตแอฟลา-  
ทอกซินเลย

### 3. สมบัติทางฟิสิกส์และเคมีของแอฟลาทอกซิน

3.1 แอฟลาทอกซินเป็นกลุ่มของสารอินทรีย์ที่ละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์  
เคมีหลายชนิดด้วยกันคือ methanol ethanol chloroform และ acetone  
แต่ไม่คอบละลายใน petroleum ether hexane และน้ำ (16) ดังนั้นการนำข้าวโพด  
หรืออาหารอื่น ๆ ที่มีแอฟลาทอกซินอยู่มาล้างน้ำหรือแช่น้ำ ก็ไม่สามารถกำจัดสารพิษนี้ได้ (21)  
แอฟลาทอกซินสามารถถูกทำลายโดยสารละลายที่เป็นด่าง เช่น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์  
(Hydrogen peroxide) และโซเดียม ไฮโปคลอไรต์ (Sodium hypochlorite)  
เป็นต้น (16)

3.2 แอฟลาทอกซินเป็นสารที่มีสมบัติในการเรืองแสงภายใต้แสงอุลตราไวโอเลต  
(ultraviolet light) ได้ที่ 365 nm (nanometer) โดยแอฟลาทอกซิน B<sub>1</sub>  
และ B<sub>2</sub> จะเรืองแสงสีน้ำเงิน (blue fluorescence) ส่วนแอฟลาทอกซิน G<sub>1</sub> และ  
G<sub>2</sub> จะเรืองแสงสีเขียว (green fluorescence) (22) Shotwell (23) ใ้รายงานว่า  
ถ้าข้าวโพดใดให้แสงเรืองดังกล่าวภายใต้แสงอุลตราไวโอเลต (ultraviolet  
light) ก็จะเป็นตัวบ่งชี้ให้รู้ว่า ข้าวโพคนั้นมีเชื้อรา A. flavus หรือ A. parasiticus

ปนอยู่ และจะต้องมีแอฟฟลาทอกซินปนอยู่ด้วย

3.3 สมบัติทางเคมีและฟิสิกส์อื่น ๆ ของแอฟฟลาทอกซินได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 (22)

แอฟฟลาทอกซินทั้ง 4 ชนิดคือ  $B_1$   $B_2$   $G_1$  และ  $G_2$  จะมีการสลายตัวที่อุณหภูมิเกี่ยวกับจุดหลอมเหลวคือ ที่อุณหภูมิ 268-269 286-289 244-246 และ 237-240 องศาเซลเซียส ตามลำดับ ดังนั้นการหุงต้มอาหารด้วยความร้อนที่ประมาณ 100 องศาเซลเซียสไม่อาจจะทำลายแอฟฟลาทอกซินให้หมดไปได้

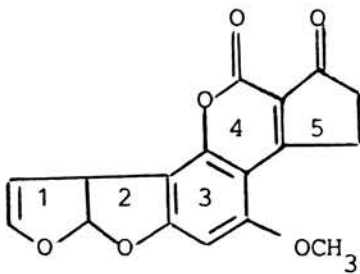
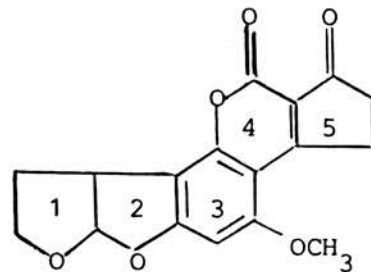
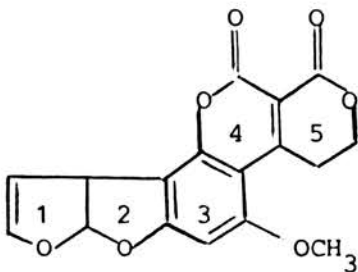
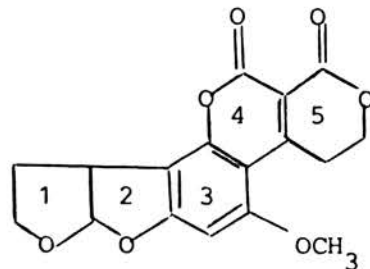
3.4 ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและการเกิดพิษ

จากสูตรโครงสร้างของแอฟฟลาทอกซิน  $B_1$   $B_2$   $G_1$  และ  $G_2$  ในรูปที่ 1 แอฟฟลาทอกซินเป็นกลุ่มของสารเคมีพวกไดฟรานโคมาริน (difranocoumarin) ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน แอฟฟลาทอกซิน  $B_1$  แตกต่างจาก  $B_2$  ตรงที่มีบอนด์คู่ (Double bond) ที่วง (ring) ที่หนึ่ง และแอฟฟลาทอกซิน  $B_1$  แตกต่างจาก  $G_1$  ตรงที่ไม่มีกลุ่มแลคโตน (lactone group) ในวง (ring) ที่ห้า การที่แอฟฟลาทอกซินมีสูตรโครงสร้างทางเคมีแตกต่างกัน ทำให้ความรุนแรงของการเกิดพิษแตกต่างกันไปด้วย กล่าวคือการที่แอฟฟลาทอกซินมีบอนด์คู่ (Double bond) ในวง (ring) ที่หนึ่ง และการที่ไม่มีกลุ่มแลคโตน (lactone group) ในวง (ring) ที่ห้า ทำให้เกิดพิษอย่างเฉียบพลัน (acute toxicity) และการเกิดมะเร็ง (carcinogenicity) ในตับเพิ่มขึ้นด้วย ดังนั้นการเกิดพิษอย่างเฉียบพลัน (acute toxicity) และการเกิดมะเร็ง (carcinogenicity) ในตับจะเป็นไปตามลำดับดังนี้ แอฟฟลาทอกซิน  $B_1 > G_1 > B_2 > G_2$  และพบว่าแอฟฟลาทอกซิน  $B_1$  จะเป็นชนิดที่มีพิษร้ายแรงที่สุด และมีพิษรุนแรงเป็น 2 เท่าของ  $G_1$  (25) นอกจากนี้ยังพบว่าแอฟฟลาทอกซิน  $B_1$  ในอาหารมีปริมาณมากกว่าอีก 3 ชนิดด้วย (26)

ตารางที่ 1 สมบัติทางเคมีและฟิสิกส์ของแอฟลาทอกซินชนิดต่าง ๆ (22)

Aflatoxin	Molecular formula	Molecular weight	Melting point (°C)	Ultraviolet absorption (362-363 nm)	Fluorescence emission
B <sub>1</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	312	268-269	21,800	425
B <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	314	286-289	23,400	425
G <sub>1</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	328	244-246	16,100	450
G <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	330	237-240	21,000	450

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของแอฟลาทอกซิน B<sub>1</sub> B<sub>2</sub> G<sub>1</sub> และ G<sub>2</sub> ตามลำดับ (24)

B<sub>1</sub>B<sub>2</sub>G<sub>1</sub>G<sub>2</sub>

#### 4. ความเป็นพิษของแอฟลาทอกซิน

มีรายงานผลการศึกษาเกี่ยวกับความเป็นพิษของแอฟลาทอกซินต่อสัตว์ต่าง ๆ ไว้มากมาย ซึ่งพอจะแบ่งการศึกษาออกเป็น 3 กลุ่มคือ ความเป็นพิษต่อสัตว์ทดลอง ต่อสัตว์เศรษฐกิจ และต่อคน

##### 4.1 ความเป็นพิษของแอฟลาทอกซินต่อสัตว์ทดลอง

Goldbatt (27) รายงานว่าค่า  $LD_{50}$  ของแอฟลาทอกซินในสัตว์ทดลองดังต่อไปนี้คือ ปลาเทราท์ (trout) ลูกเป็ด (duckling) หนูถีบจักร (mouse) หนูขาว (rat) หนูแฮมสเตอร์ (hamster) หนูตะเภา (guinea pig) กระต่าย (rabbit) สุนัข (dog) และลิง (monkey) อยู่ระหว่าง 0.3 ถึง 62 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักสัตว์ทดลอง 1 กิโลกรัม ลูกเป็ดและปลาเทราท์มีค่า  $LD_{50}$  ต่ำที่สุดคือ 0.3 และ 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ตามลำดับ ส่วนหนูถีบจักรมีค่า  $LD_{50}$  สูงสุดคือประมาณ 62.0 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และอาการพิษที่เกิดอย่างเฉียบพลันของแอฟลาทอกซินชนิด  $B_1$  ต่อสัตว์ทดลองดังกล่าว เกิดเนื่องจากการตายของเซลล์ของตับเป็นส่วนใหญ่ และบางกรณีอาจเกิดจากตับแข็ง (liver cirrhosis) รวมด้วย

ส่วน Wogan (27) รายงานว่าแอฟลาทอกซินทำให้สัตว์ทดลองจำพวกสัตว์แทะ (rodents) ลิง (monkey) สัตว์ปีก (poultry) และปลาต่าง ๆ เป็นมะเร็งของตับที่เรียกว่า Hepatocellular carcinomas โดยเฉพาะปลาเทราท์และลูกเป็ดจะเป็นมะเร็งของตับได้มากกว่าและเร็วกว่าสัตว์กลุ่มอื่น ๆ ที่ใดกล่าวมา นอกจากนี้ Wogan ได้แสดงผลของการทดลองให้หนูขาวกินอาหารที่ผสมด้วยแอฟลาทอกซินในระดับต่าง ๆ แล้วทำให้เกิดมะเร็งในระยะเวลาต่าง ๆ กันไว้ในตารางที่ 2 ซึ่งพอจะสรุปได้ว่าแอฟลาทอกซินชนิด  $B_1$  ขนาด 1 ไมโครกรัมต่ออาหาร 1 กิโลกรัม จะทำให้หนูขาวเกิดมะเร็งของตับไครอยละ 9.1 แต่ถ้าหากหนูได้รับแอฟลาทอกซินชนิด  $B_1$  สูงขึ้น 100 เท่า จะทำให้เกิดมะเร็งของตับได้ทุกตัวหรือเทียบเท่ากับร้อยละ 100

ตารางที่ 2 อัตราการเกิดมะเร็งตับของหนูขาวที่เลี้ยงด้วยอาหารที่มีแอฟฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> ในระดับต่าง ๆ กัน (27)

ปริมาณของแอฟฟลาทอกซิน ในอาหาร (ไมโครกรัม/อาหาร 1 กิโลกรัม)	ระยะเวลาที่ให้กินอาหาร (สัปดาห์)	อัตราการเกิดมะเร็งในตับ	
		มะเร็ง/จำนวน หนูทดลอง	เปอร์เซ็นต์
0	74-109	0/18	0
1	78-105	2/22	9.1
2	65-93	1/22	4.5
15	69-96	4/22	18.2
50	71-97	20/25	30.0
100	54-88	28/28	100.0

#### 4.2 ความเป็นพิษของแอฟฟลาทอกซินต่อสัตว์เศรษฐกิจ

สัตว์เศรษฐกิจหมายถึง วัว ควาย เป็ด ไก่ และสุกร เป็นต้น เกษตรกรเลี้ยงสัตว์ดังกล่าวเพื่อการค้า หากสัตว์เจ็บป่วยหรือล้มตายย่อมเกิดผลกระทบต่อการลงทุนของเกษตรกรด้วย จึงมีการศึกษาถึงความเป็นพิษของแอฟฟลาทอกซินที่ปนเปื้อนในอาหารสัตว์ต่อสุขภาพของสัตว์ดังต่อไปนี้

##### 4.2.1 โคและกระบือ

Shippel และคณะ (28) รายงานว่าโคที่เลี้ยงด้วยข้าวโพดที่มี *A. flavus* จะมีอาการเครียด กระสับกระส่าย และท้องร่วงร่วมกับอาการเลือดออก (haemorrhage) ด้วย ส่วน Loosmore และคณะ (29) รายงานว่า โคนมที่เลี้ยงด้วยอาหารที่ปนเปื้อนด้วยแอฟฟลาทอกซินโคประมาณ 3-4 สัปดาห์ จะทำให้นมวัวลดลงราวร้อยละ 25-50 ซึ่ง Guthrie และ Helmy (30,31) ตา่งเสนอรายงานสนับสนุน Shippel



และ Loosmore ว่า โคลและกระบือที่เลี้ยงด้วยข้าวโพคที่มี A. flavus ปนเปื้อนในอาหารจะมีสุขภาพอ่อนแอลง ให้น้ำนมลดน้อยลง อาจแท้งลูกหรือให้ลูกอ่อนที่มีขนาดเล็กแกรนเพราะโตไม่เต็มที่ นอกจากนี้ยังมีอาการเบื่ออาหาร ท้องร่วง หนาว และตายในที่สุด

ธีรยุทธ (27) สรุปไว้ว่าโคลและกระบือเป็นสัตว์ที่มีความต้านทานต่อพิษของแอฟฟลาทอกซินค่อนข้างน้อย โดยเฉพาะลูกโคลและลูกกระบือยิ่งมีความต้านทานต่อพิษได้น้อยกว่าโคลและกระบือที่โตเต็มที่แล้ว ดังนั้นลูกโคลและลูกกระบือจึงมักแสดงอาการพิษแบบเฉียบพลัน เช่น อาการกระสับกระส่าย และขับถ่ายอย่างรุนแรงก่อนตาย และยังมีอาการกลับเอาเยื่อบุผิว (mucous membrane) ของทวารหนักออกมาข้างนอก (anal prolapse) อีกด้วย

#### 4.2.2 สุนัข

สุนัขเป็นสัตว์เศรษฐกิจอีกประเภทหนึ่งที่มีความต้านทานต่อการเกิดพิษของแอฟฟลาทอกซินได้น้อยมาก โดยเฉพาะลูกหมูจะแสดงอาการพิษได้รุนแรงและเร็วกว่าหมูที่โตเต็มที่ด้วยอาการที่ชาน กินอาหารได้น้อยลง และการเจริญเติบโตหยุดชะงัก (32)

จากการสำรวจสาเหตุของโรคตับอักเสบ (toxic hepatitis) ของหมูซึ่งระบาดในภาคตะวันออกเฉียงใต้ของสหรัฐอเมริการะหว่างปี ค.ศ. 1956 ถึง 1965 พบว่า ข้าวโพคที่ใช้เลี้ยงหมูมีทั้งเชื้อรา A. flavus และสารพิษปะปนอยู่ก็มีแอฟฟลาทอกซินในปริมาณ 20-280 ppb (33) ต่อมา Smith (24) รายงานว่า หมู 83 ตัวจากมลรัฐ North Carolina ของสหรัฐอเมริกาซึ่งกินข้าวโพคที่ปนเปื้อนด้วยแอฟฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> ในปริมาณมากกว่า 3,890 ppb ป่วยด้วยอาการไข้ เบื่ออาหาร และมักตายเพราะมีโรคของระบบทางเดินหายใจและลำไส้แทรกด้วย เมื่อตรวจสภาพศพหมูแล้ว พบว่ามีการผิดปกติที่ตับ คือเกิด bile duct proliferation และ nodular hyperplasia ร่วมกับอาการไตอักเสบด้วย

อีก 2 ปีต่อมา Hayes (35) ได้รายงานว่าหมูที่เลี้ยงด้วยข้าวโพคในมลรัฐ Mississippi ล้มตายเป็นจำนวนมากด้วยอาการตับที่สีเหลืองซีด มีน้ำคั่งในช่องท้อง มี bile duct proliferation และ nodular hyperplasia เหมือนกับที่ Smith รายงานไว้ และตรวจพบว่าในพลาสมาหมูบางตัวมีแอฟฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> อยู่

ระหว่าง 5.1 ถึง 36.7 ng/ml และในตับสีเหลืองซีด ๆ นั้น ก็พบแอฟฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> อยู่ 0.012 mg/gm ครั้นเมื่อตรวจหาปริมาณแอฟฟลาทอกซินจากข้าวโพดที่ใช้เลี้ยงหมู พบว่ามีชนิด B<sub>1</sub> อยู่ 1,000 ppb และชนิด B<sub>2</sub> 250 ppb และในอาหารผสมที่ใช้เลี้ยงหมูมีชนิด B<sub>1</sub> อยู่ 800 ppb และชนิด B<sub>2</sub> 200 ppb

#### 4.2.3 สัตว์ปีก

ไก่งวง (turkeys) และลูกเป็ด (duckling) จะมีความต้านทานต่อการเกิดพิษของแอฟฟลาทอกซินน้อยมาก ในรายที่เกิดพิษโดยเฉียบพลัน (acute toxicity) นั้น ไก่งวงและลูกเป็ดจะแสดงอาการชัก (convulsions) และตายภายใน 2-3 วัน ในลักษณะที่หัว คอ และขา บิดไปทางข้างหลัง ลำตัวแอ่นไปข้างหน้า (opisthotonus) จากการตรวจศพพบว่า มีจุดเลือดออกใต้ผิวหนังและอวัยวะภายใน เลือดมักจะใสและแข็งตัวไคยากกว่าปกติ ตับขยายโตและมีสีเหลืองซีด ไต ตับอ่อนและม้ามจะขยายใหญ่เช่นเดียวกัน จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบว่ามีอาการตายของตับ (necrosis) และมีปริมาณไขมันเพิ่มมากขึ้นในเซลล์เหล่านี้ (fat degeneration) และยังมีอาการ bile duct proliferation รวมด้วย (36) นอกจากนี้ Carnaghan (37) รายงานว่า ลูกเป็ด (duckling) ที่เลี้ยงด้วยอาหารที่มีแอฟฟลาทอกซินปะปนอยู่ในปริมาณ 35 ไมโครกรัมต่ออาหาร 1 กิโลกรัม จะเกิดมะเร็งในตับขึ้น ภายหลังที่เลี้ยงด้วยอาหารนี้เป็นเวลา 14 เดือน

ส่วนลูกไก่ (chicken) พบว่ามีความต้านทานต่อการเกิดพิษจากแอฟฟลาทอกซินได้ดีกว่าไก่งวง (turkeys) และลูกเป็ด (ducklings) มาก Edds (38) นำลูกไก่พันธุ์ Pitch White Rock อายุ 5 สัปดาห์จำนวน 20 ตัว มาเลี้ยงด้วยอาหารที่ปะปนด้วยแอฟฟลาทอกซิน เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ พบว่าทำให้ลูกไก่อายุ 47 มีอัตราการเจริญเติบโตช้ากว่าปกติ และมีลูกไก่อายุเพียงร้อยละ 5 เท่านั้น และยังพบว่าตับและไตของลูกไก่อ้วนแล้ว มีการสะสมไขมันเพิ่มขึ้น และมี bile duct proliferation รวมด้วย ซึ่งก็คล้ายคลึงกับของในลูกเป็ดและไก่งวง

Edds (38) ได้สรุปอาการพิษของแอฟฟลาทอกซินในสัตว์เศรษฐกิจไว้ดังแสดงในตารางที่ 3 ต่อไปนี้

ตารางที่ 3 ปริมาณแอฟลาทอกซินในอาหารที่ทำให้สัตว์ต่าง ๆ เกิดพิษ

Dietary Aflatoxin Concentrations Causing Toxicosis

Species	Age	Aflatoxin content (µg/g)	Durations of feeding	Effects
Calves	Wealing	0.22-2.2	16 weeks	Stunting, death, liver damage
Steers	2 years	0.22-0.66	20 weeks	Liver damage
Cows	2 years	2.4	7 months	Unspecified clinical illness, liver damage
Pigs	new born	0.234	4 days	Stunting
Pigs	2 weeks	0.17	23 days	Anorexia, depression, icterus, ascites, stunting
Pigs	4-6 weeks	0.41-0.69	3-6 months	Stunting, liver damage
Chickens	1 week	0.84	10 weeks	Stunting, liver damage
Chickens	2 days	0.2	40 days	Decreased growth
Ducks	unknown	0.3	6 weeks	Liver damage, death

ที่มา Edds, G.T. and Bortell, R.A. : Aflatoxin and Aspergillus Flavus in Corn p. 57 (U.L. Diener ed.)

Craftmaster Printers, Inc. Alabama, 1983.

#### 4.3 ความเป็นพิษของแอฟฟลาทอกซินต่อคน

หลังจากได้ศึกษาค้นคว้าหาหลักฐานเกี่ยวกับสารพิษจากเชื้อราที่ปนเปื้อนอยู่ในอาหารของคนและอุบัติการณ์ของมะเร็งของสัตว์ทั่วโลกแล้ว Le Breton และคณะ (39) ลงความเห็นว่า แอฟฟลาทอกซินอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้คน โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อคนในแอฟริกาและเอเชีย เจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็งของตับ ความเชื่อเช่นนี้ได้รับการสนับสนุนจาก Oettle' (40) และ Kraybill กับ Shimkin (41) ซึ่งสรุปได้ว่า แอฟฟลาทอกซินในอาหารมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งของตับคนแน่นอน

Ling และคณะ (42) รายงานว่า ผู้ป่วย 26 รายจากหลาย ๆ หมู่บ้านในประเทศไต้หวันกินข้าวซึ่งมีแอฟฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> ปนเปื้อนอยู่สูงถึง 200 ไมโครกรัม/ข้าว 1 กิโลกรัม เป็นเวลานาน 3 สัปดาห์ เกิดอาการเหาวม ปวดท้อง อาเจียน ตับโต แต่ไม่มีไข้ และทำให้ผู้ป่วยที่มีอายุ 4-8 ปี 3 คนเสียชีวิต แต่มิได้มีการผ่าศพเพื่อศึกษาถึงความเปลี่ยนแปลงของอวัยวะภายในด้วย

Serck-Hanssen (43) รายงานว่าผู้ป่วยชายยูกันดาคนหนึ่ง ซึ่งมีอายุประมาณ 15 ปี ป่วยด้วยอาการคล้ายคลึงกับอาการของผู้ป่วยที่พบในประเทศไต้หวัน ผู้ป่วยรายนี้ตายในวันที่ 6 หลังจากเกิดอาการพิษอย่างเฉียบพลันเนื่องจากกินมันสำปะหลังที่มีแอฟฟลาทอกซินปนเปื้อนอยู่ถึง 1.7 มิลลิกรัมต่อมันสำปะหลัง 1 กิโลกรัม เมื่อตรวจศพผู้ตายแล้วพบว่า มีน้ำในปอด (pulmonary edema) มีการตายของเซลล์ตับแบบ Centrallobular necrosis และมีไขมันสะสมอยู่ในเซลล์ของตับเล็กน้อย (mild fatty liver) รายงานฉบับนี้ทำให้ Alpert (44) ทำการศึกษาสำรวจปริมาณแอฟฟลาทอกซินที่ปะปนอยู่ในอาหาร เช่น ถั่วเมล็ดแห้ง ข้าว และมันสำปะหลัง ที่มีขายตามท้องตลาดและร้านอาหารในประเทศยูกันดา จำนวน 480 ตัวอย่าง พบว่าอาหารดังกล่าวมีแอฟฟลาทอกซินปนเปื้อนอยู่ประมาณร้อยละ 30 โดยส่วนใหญ่จะมีอยู่ในปริมาณ 1 ถึง 100 ไมโครกรัมต่ออาหาร 1 กิโลกรัม Alpert มีข้อสังเกตว่า พื้นที่ของประเทศยูกันดาบริเวณที่พบแอฟฟลาทอกซินปนเปื้อนอยู่ในอาหารในปริมาณน้อย จะมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งของตับคนเพียง 1.4 ถึง 2.7 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี แต่พื้นที่ที่พบแอฟฟลาทอกซินปนเปื้อนอยู่ในอาหารในปริมาณมากมักจะมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งของตับคนค่อนข้างสูง คือราว 6.8 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี

การศึกษาของ Alpert แสดงให้เห็นว่า ประชากรในพื้นที่ที่พบแอฟลาทอกซินปนเปื้อนในอาหารมาก ย่อมได้รับแอฟลาทอกซินสูง จึงเป็นโรคมะเร็งของตับจำนวนมาก

หลังจากการวิจัยของ Alpert แล้ว ได้มีผู้วิจัยทำนองนี้ในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก เช่นในประเทศสวีเดน Keen และ Martin (45) ได้ทำการสำรวจหาปริมาณแอฟลาทอกซินในถั่วลิสงตามแหล่งต่าง ๆ ทั่วประเทศ พบว่าพื้นที่ที่มีแอฟลาทอกซินปะปนอยู่ในถั่วลิสงมาก ประชากรในพื้นที่นั้นมักเป็นโรคมะเร็งของตับมากเช่นกัน

สำหรับประเทศไทย ไม่เคยมีรายงานการศึกษาถึงการเกิดพิษอย่างเฉียบพลันของแอฟลาทอกซินต่อคนไทยโดยตรงมาก่อนเลย จนกระทั่งคณะแพทยศาสตร์และอเมริกันแห่งองค์การอนามัยโลกป้องกันร่วมกันแห่งเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (ส.ป.อ.) คือ Bourgeois และคณะ (46) ได้รายงานผลของการค้นหาสาเหตุของโรคสมองที่เกิดแก่เด็กในจังหวัดอุดรธานี ซึ่งเรียกว่า Udorn encephalopathy หรือ Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera ในระหว่างมกราคม ค.ศ. 1967 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 1968 ว่า โรคดังกล่าวนี้เกิดกับเด็กที่มีอายุระหว่าง 1 ถึง 7 ปี โดยเป็นกันมากในช่วงฤดูฝน คือระหว่างเดือนมิถุนายนถึงเดือนพฤศจิกายน และทำให้มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 80 ผู้ป่วยทั่วไปมักจะมีอาการไข้ ตัวร้อน หัวใจเต้นเร็ว หายใจไม่คอยคงที่ ปวดท้อง ท้องเดิน อาเจียน ตับโตเล็กน้อย มีปริมาณแอมโมเนียในเลือดสูง แต่มีปริมาณน้ำตาลในเลือดต่ำ คือมีเพียง 24 มิลลิกรัมต่อเลือด 100 มิลลิกรัม ซึ่งแสดงว่าตับทำงานผิดปกติ นอกจากนี้ยังพบว่า เซลล์ของตับ เซลล์ของไต และกล้ามเนื้อหัวใจ มีปริมาณไขมันเพิ่มขึ้น พร้อมกับมีอาการบวมของสมอง (cerebral edema) แต่ไม่มีการอักเสบของเนื้อสมอง (encephalitis) ผู้ป่วยบางรายมีอาการชัก และบางรายที่มีอาการหนักถึงขั้นไม่รู้สึกตัว (coma) อาจเสียชีวิตภายใน 24-48 ชั่วโมง คณะแพทย์สรุปความเห็นว่าการป่วยนั้นน่าจะเกิดจากสารพิษชนิดใดชนิดหนึ่งมากกว่าจะเกิดจากเชื้อไวรัส ต่อมา Bourgeois และคณะ (47) พบผู้ป่วยอีกรายหนึ่ง เป็นเด็กชายชาวอุดรธานีอายุ 13 ปี มีอาการคล้ายคลึงกับอาการของโรคสมองของเด็กที่อุดรธานี ดังรายงานไว้คือ มีไข้สูง อาเจียน ปวดท้อง ไม่รู้สึกตัวและชัก มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าปกติมาก และตายในที่สุด ผลของการสืบประวัติพบว่า เด็กคนนั้นกินข้าวเหนียวซึ่งมีหึ่งเชื้อรา Aspergillus

flavus และมีแอฟลาทอกซินปนเปื้อนอยู่สูงถึง 10 มิลลิกรัมต่อข้าวเหนียว 1 กิโลกรัม โดยกินข้าวเหนียวเพียงอย่างเดียวติดต่อกัน 2 วัน ก็เกิดเจ็บป่วย

Shank และคณะ (48) ให้นำเอาความสัมพันธ์ระหว่างแอฟลาทอกซินในข้าวเหนียวกับการเกิดโรคมองของเด็กไทยที่อุตรธานี ไปทำการทดลองทางพิษวิทยา โดยให้ลิง Macaque monkey กินอาหารที่มีแอฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> ในปริมาณที่สูงพอที่จะทำให้ลิงตายได้ และรายงานว่ อาการพิษของแอฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> ตอลงนั้นมีลักษณะคล้ายคลึงกับอาการของโรคมองของเด็กที่อุตรธานีมาก และยังตรวจพบแอฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> ในอวัยวะต่าง ๆ ของลิงที่ตายนั้นด้วย ผลของการทดลองนี้ ทำให้มีการตรวจหาแอฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> ในอวัยวะต่าง ๆ ของเด็กที่เสียชีวิตด้วยโรคมองในอุตรธานี และพบว่ามีแอฟลาทอกซินชนิด B<sub>1</sub> ในกระเพาะอาหาร ลำไส้ น้ำดี และอุจจาระของผู้ป่วย 22 ราย จึงสรุปได้ว่าเด็กชาวอุตรธานีที่ตายด้วยโรคมองนั้น อาจจะตายเพราะพิษของแอฟลาทอกซินก็ได้

ในปี ค.ศ. 1975 Krishnamachari และคณะ (49) รายงานว่ามีการระบาดของแอฟลาทอกซินในหมู่บ้านทางภาคตะวันตกของประเทศอินเดียเป็นจำนวน 200 กว่าหมู่บ้าน มีผู้ป่วยทั้งหมด 397 รายและมีผู้เสียชีวิต 106 ราย ผู้ป่วยมีอาการอาเจียน เบื่ออาหาร ตับโต ม้ามโต ในรายที่เป็นรุนแรงจะมีน้ำในช่องท้อง (ascites) และมีอาการบวมที่เท้า ผู้ป่วยบางรายจะหายเป็นปกติตามเดิมในระยะเวลาต่อมา บางรายจะเสียชีวิตเนื่องจากมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ผลการตรวจพยาธิวิทยาพบว่าตับจะมี bile duct proliferation และพบแอฟลาทอกซินในซีรัมอีกด้วย พบว่าอาหารที่ผู้ป่วยเหล่านี้ใช้รับประทานเป็นอาหารพวกข้าวโพด ข้าวโพดที่ใช้เป็นอาหารคังกลาวนี้มาจากท้องถิ่นที่มีฝนตกชุก ซึ่งมีเชื้อรา Aspergillus flavus ขึ้นอยู่เมื่อนำข้าวโพคั้นมาสกัดเอาสารพิษที่ปะปนอยู่ออกมาพบว่าเป็นสารพิษแอฟลาทอกซิน และมีปริมาณแอฟลาทอกซินอยู่ระหว่าง 6.3-15.6 มิลลิกรัม/ข้าวโพค 1 กิโลกรัม การระบาดนี้ได้หยุดลงเมื่อนำเอาข้าวโพคเหล่านี้ออกไปจากหมู่บ้าน จากผลการศึกษาถึงการระบาดนี้ จะเห็นได้ว่า แอฟลาทอกซินเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดโรคมองในกลุ่มของอินเดียเหล่านี้ ซึ่งใช้ข้าวโพคเป็นอาหารประจำวัน

มีการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการเกิด hepatoma กับการบริโภคแอฟฟลาทอกซิน จากประเทศไทย (50,51) ประเทศเคนยา (52) และประเทศสวาซิแลนด์ (53) ดังตารางที่ 4 5 และ 6 ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 4 การเกิด hepatoma กับการบริโภคแอฟฟลาทอกซินในประเทศไทย (50,51)  
(Hepatoma Incidence and Aflatoxins Consumption in Thailand)

Area	Hepatoma incidence (all age) (case/10 <sup>5</sup> /year)	Average daily aflatoxin B <sub>1</sub> intake (ng/kg)
สิงห์บุรี	14.0	51-55
ราชบุรี	7.6	31-48
สงขลา	2.0	0-1

ตารางที่ 5 การเกิด hepatoma กับการบริโภคแอฟฟลาทอกซินในประเทศเคนยา (52)  
(Hepatoma Incidence and Aflatoxins Consumption in Kenya)

Altitude area	Hepatoma incidence (adult) (case/10 <sup>5</sup> /year)		Average daily aflatoxin B <sub>1</sub> intake (ng/kg)	
	Male	Female	Male	Female
Low	12.9	5.4	14.81	10.03
Middle	10.8	3.3	7.84	5.86
High	3.1	2.5	4.88	3.46

ตารางที่ 6 การเกิด hepatoma กับการบริโภคแอฟลาทอกซินในประเทศสวาซีแลนด์(53)  
(Hepatoma Incidence and Aflatoxins Consumption in  
Swaziland)

Geographic area	Hepatoma incidence (adult) (case/10 <sup>5</sup> /year)		Average daily aflatoxin B <sub>1</sub> intake (ng/kg)	
	Male	Female	Male	Female
Lowveld	26.7	5.6	53.34	43.14
Lebombo	18.7	-	19.89	15.40
Middleveld	14.8	2.2	14.43	8.89
Highveld	7.0	1.4	8.34	5.11

จากตารางทั้ง 3 นี้ จะเห็นได้ว่าถ้ายิ่งได้รับแอฟลาทอกซินในปริมาณมากขึ้น อัตราการเกิดมะเร็งตับก็มากขึ้นด้วย จึงอาจสรุปได้ว่าแอฟลาทอกซินเป็นสารพิษตัวหนึ่งที่ทำให้เกิดมะเร็งตับได้ แอฟลาทอกซินเป็นสารพิษร้ายแรงต่อสิ่งมีชีวิตหลายชนิด ไม่ว่าจะเป็นสัตว์ทดลอง สัตว์เศรษฐกิจ และต่อมนุษย์เอง ถ้าได้รับในปริมาณมากในเวลาอันสั้นจะเกิดพิษอย่างเฉียบพลัน แต่ถ้าได้รับคราวละน้อย ๆ ติดต่อกันนาน ๆ ก็จะทำให้เกิดมะเร็งตับได้ การให้อาหารที่มีสารพิษนี้ต่อสัตว์จะทำให้สัตว์เจริญเติบโตช้าและตายลง ทำให้กสิกรได้กำไรลดลง หรืออาจขาดทุนจนล้มละลายได้ โดยเฉพาะข้าวโพดไทยซึ่งส่งออกเพื่อเป็นอาหารสัตว์ ถ้าไม่มีการคุมปริมาณการเกิดสารพิษ หรือไม่สามารถคุมได้แล้ว แม้ว่าปริมาณสารพิษจะมากหรือน้อยเพียงไรก็ตาม ก็ยังไม่มีผู้ใคร่รู้ว่าจะทำอันตรายหรือไม่ในระยะต่อไปนาน ๆ และในขณะที่สัตว์เป็นโรคร้ายนี้ ถ้าคนกินเนื้อสัตว์ที่เป็นโรคร้ายเข้าไป ก็ยังไม่ทราบว่าเกิดอะไรขึ้น เมื่อใด หรือไม่