

ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) สำหรับการประเมินความเสี่ยงของการสัมผัสสารพิษจากเชื้อรา

เรียบเรียงโดย รองศาสตราจารย์ ดร.น.สพ. อำนวย พัวพลเทพ

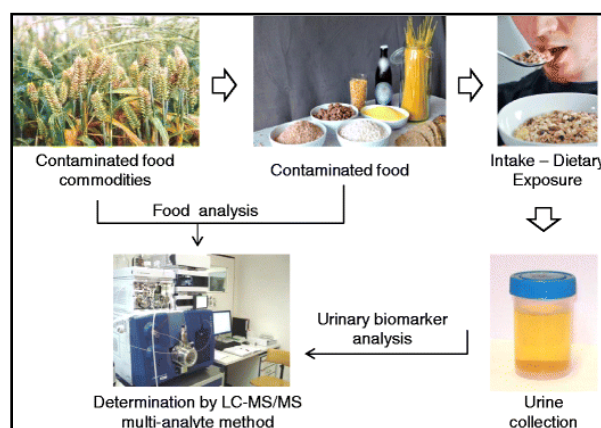
นายกสมาคมสารพิษจากเชื้อรา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

บทนำ

นานกว่าครึ่งศตวรรษที่ทั่วโลกได้ตระหนักถึงความสำคัญและผลกระทบที่เกิดตามมาจากปัญหาการปนเปื้อนของสารพิษจากเชื้อราในวัตถุดิบทางการเกษตรตลอดจนผลผลิตอาหารของทั้งมนุษย์และสัตว์ ทำให้นักวิจัยจากนานาประเทศศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับสารพิษจากเชื้อราในด้านต่างๆ โดยหนึ่งในจุดมุ่งหมายหลักของการวิจัยคือ การประเมินความเสี่ยงของการสัมผัสสารพิษเพื่อนำข้อมูลที่ได้มาประกอบการวางแผนและมาตรการในการลดการปนเปื้อนของสารพิษให้อยู่ในระดับที่ต่ำที่สุด ทั้งนี้เพื่อการสร้างความปลอดภัยด้านอาหาร ส่งเสริมสุขภาพและพัฒนาคุณภาพชีวิตของทั้งมนุษย์และสัตว์ จวบจนปัจจุบันการศึกษาวิจัยเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลอันเป็นประโยชน์ยังคงดำเนินต่อไป ซึ่งวิธีการที่ใช้เพื่อการประเมินความเสี่ยงจากการสัมผัสสารพิษจากเชื้อรานั้น แต่เดิมนิยมใช้การตรวจวิเคราะห์ปริมาณของสารพิษจากเชื้อราที่มีการปนเปื้อนในอาหาร แล้วนำข้อมูลปริมาณการบริโภคอาหารดังกล่าวเฉลี่ยต่อวันของกลุ่มประชากร (average daily intake) มาคำนวณเพื่อประมาณการถึงปริมาณของสารพิษที่ร่างกายได้รับ ซึ่งวิธีการนี้เป็นการประเมินความเสี่ยงจากการสัมผัสทางอ้อมและมีข้อจำกัดต่างๆ อาทิ การขาดข้อมูลการสัมผัสเฉพาะบุคคลหรือกลุ่มบุคคลที่อาศัยในแต่ละพื้นที่ ตลอดจนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพิษจลนศาสตร์ (toxicokinetics) และพิษพลนศาสตร์ (toxicodynamics) ของสารที่อาจมีความผันแปรแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ซึ่งปัจจัยต่างๆ ล้วนแต่ส่งผลกระทบต่อปริมาณการสัมผัสสารพิษที่แท้จริง จึงเสี่ยงต่อการเกิดภาวะการประมาณการคลาดเคลื่อน (under- or overestimation) ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้น จึงมีการพัฒนาและปรับแนวทางการศึกษาในการประเมินความเสี่ยงของการสัมผัสสารพิษ ส่งผลให้ปัจจุบันการประเมินการสัมผัสโดยใช้ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) ซึ่งเป็นวิธีการตรงเพื่อตรวจติดตามการได้รับสารพิษมีบทบาทเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ ซึ่งวิทยาการด้านเครื่องมือและเทคนิคการวิเคราะห์ที่มีความทันสมัยในปัจจุบันช่วยส่งเสริม

ศักยภาพในการวิจัยและขยายขอบเขตการวิจัยให้ครอบคลุมด้านต่างๆ มากยิ่งขึ้น



รูปที่ 1 การประเมินการสัมผัสสารพิษจากเชื้อราเปรียบเทียบระหว่างวิธีการตรวจวิเคราะห์ระดับการปนเปื้อนสารพิษจากเชื้อราในอาหารซึ่งเป็นวิธีการแบบเดิมกับวิธีการตรวจสาร biomarker ซึ่งเป็นวิธีการใหม่ (คัดลอกจาก “ LC-MS/MS-based multibiomarker approaches for the assessment of human exposure to mycotoxins. โดย B. Warth, M. Sulyok, R. Krska, 2013, *Anal. Bioanal. Chem.*, 405, p. 5688.)

วิธีการในการประเมินการสัมผัสสารพิษ

การประเมินการสัมผัสสารพิษสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

- การเก็บข้อมูลผ่านการสอบถามอาการที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับการได้รับสารพิษ
- การตรวจร่างกายเพื่อประเมินอาการหรือความผิดปกติที่สัมพันธ์กับการได้รับสารพิษ
- การตรวจวิเคราะห์สารพิษในตัวอย่างหรือสิ่งแวดล้อม
- การตรวจ biomarker ในร่างกาย

Biomarker คืออะไร

Biomarker หรือดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ หมายถึงสารเคมีในรูปสารตั้งต้น (parent compound) สารอนุพันธ์ (metabolite) ตลอดจนสารที่เกิดจากปฏิกิริยาทางชีวเคมีในร่างกาย (reaction products) ที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้จากตัวอย่าง biological fluid ของร่างกาย เช่น เลือด ปัสสาวะ และ น้ำนม เป็นต้น ซึ่งสามารถนำมาใช้เพื่อเป็นตัวบ่งชี้ถึงการได้รับสารเคมีนั้นๆ จากสภาวะแวดล้อมเข้าสู่ร่างกายได้ โดยสารดังกล่าวข้างต้นจะต้องมีที่มาจาก การได้รับเข้าสู่ร่างกายเท่านั้น โดยไม่รวมถึงสารที่เกิดจากการปนเปื้อนหรือสัมผัสภายนอก

ประโยชน์และข้อดีของการใช้ biomarker ในการประเมินความเสี่ยงของการสัมผัสสารพิษ

Biomarker สามารถนำมาใช้ในการติดตามการรับสัมผัสทางชีวภาพ ทำให้ได้มาซึ่งข้อมูลสำคัญในการประเมินอุบัติการณ์การปนเปื้อนของสารที่ต้องการศึกษาในสิ่งแวดล้อม รวมถึงเป็นข้อมูลสำหรับการประเมินความเสี่ยงของการสัมผัสสารที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมซึ่งเชื่อมโยงไปยังสุขภาพและความปลอดภัยของมนุษย์หรือสัตว์ ซึ่งข้อดีของการใช้ biomarker ในการประเมินการสัมผัส ได้แก่

- เป็นการประเมินการสัมผัสสารพิษจากสิ่งแวดล้อมที่มีความสอดคล้องกับการได้รับสารพิษ เข้าสู่ร่างกาย จึงมีความถูกต้องและความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้นเมื่อเทียบกับวิธีการประเมินการสัมผัสวิธีอื่น
- ช่วยลดภาวะ under- or overestimation ของการได้รับสารพิษ อันเนื่องมาจากปัจจัยต่างๆ เช่น ปัจจัยจากสภาพแวดล้อม ปัจจัยอันเนื่องมาจากความแตกต่างของปริมาณอาหารที่บริโภครายบุคคล และปัจจัยด้านจลนศาสตร์ของสารพิษที่มีผลต่อปริมาณที่แท้จริงของสารพิษที่เข้าสู่ร่างกาย

ประเภทของ biomarker

Biomarker สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท คือ

- **ดัชนีชี้วัดการสัมผัส (biomarker of exposure)**
หมายถึง ตัวชี้วัดที่บ่งชี้ถึงการได้รับสารเคมีเข้าสู่ร่างกาย โดยสามารถตรวจวัดได้จาก biological fluid ต่างๆ เช่น เลือด น้ำสมอองไขสันหลัง ปัสสาวะ น้ำนม รวมถึงตัวอย่าง

เนื้อเยื่อของร่างกายเช่น เนื้อเยื่อสมอง เส้นผม หรือเล็บ เป็นต้น ซึ่งสารที่ตรวจพบอาจเป็นตัวสารเคมีตั้งต้นเองหรือเมตาบอไลต์ของสารนั้น ซึ่งจะบ่งชี้และแสดงความสัมพันธ์ระหว่างสารที่สัมผัสภายนอกกับปริมาณที่แท้จริงของสารที่ร่างกายได้รับ จึงกล่าวได้ว่าดัชนีชี้วัดการสัมผัสเป็น direct biomarker

- **ดัชนีชี้วัดการตอบสนองของร่างกาย (biomarker of response)** หมายถึง ตัวชี้วัดที่บ่งชี้ถึงการเปลี่ยนแปลงหรือการตอบสนองของร่างกายในระยะแรกที่ยังไม่ปรากฏอาการที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของสารเคมี โดยการตอบสนองที่เกิดขึ้นแสดงถึงความสัมพันธ์ต่อการได้รับสารเคมีนั้น ดังนั้นสามารถเรียกดัชนีชี้วัดการตอบสนองของร่างกายนี้ได้ว่า indirect biomarker
- **ดัชนีวัดความไวรับ (biomarker of susceptibility)**
หมายถึง ตัวชี้วัดที่แสดงความไวของแต่ละบุคคลต่อการแสดงอาการผิดปกติภายหลังจากได้รับสาร ซึ่งจะสัมพันธ์กับลักษณะทางพันธุกรรม ดังนั้นดัชนีวัดความไวรับจึงมักใช้ในกรณีที่ต้องการศึกษาการเกิดความผิดปกติที่เกิดขึ้นของแต่ละบุคคล

เทคนิคการวิเคราะห์กับการตรวจ biomarker

เทคนิคที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ biomarker ตามที่มีรายงานนั้นมีด้วยกันหลายวิธีอาทิ เทคนิค enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) เทคนิคโครมาโตกราฟี เช่น high performance liquid chromatography (HPLC) อย่างไรก็ตามเทคนิคที่ได้รับการยอมรับว่ามีทั้งความถูกต้องแม่นยำและความจำเพาะในการวิเคราะห์สูง ทำให้นำมาประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ได้แก่ เทคนิค liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)

Biomarker ที่ใช้ในการบ่งชี้การได้รับสารพิษจากเชื้อรา

β -zearalenol

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของสารพิษจากเชื้อรากับ biomarker ที่แสดงถึงการรับสัมผัสสารพิษ

สารพิษจากเชื้อรา	ประเภทของตัวอย่าง	Biomarker of exposure	Biomarker of effect
Aflatoxins	บัสสาวะ	AFM1, AFB1-mercapturic acid, AFB1-N7-Gua, AFP1, AFQ1	DNA mutation, AFB1-DNA adducts, AFB1-albumin adducts
	น้ำลาย น้ำนม และเยื่อเมือกของระบบทางเดินอาหาร ทางเดินบัสสาวะ และทางเดินหายใจ	AFB1, AFM1 (น้ำนม)	Secreted IgA (sIgA)
Fumonisin	เซรัม บัสสาวะ และอุจจาระ	Free FB1	Sphinganine, sphinganine:sphingosine ratio (Sa:So ratio), Sphinganine 1-phosphate, Sphinganine 1-phosphate: sphingosine 1-phosphate ratio (Sa 1-P:So 1-P ratio)
	เส้นผม	FB1, FB2, FB3	-
Ochratoxin	เลือด (เซรัมและพลาสมา)	OTA	OTA-DNA adduct
	บัสสาวะ	Human: OTA, OTA α และ β -microglobuline Rats: α 2-microglobuline Mice, rats, pigs: 4R-4-hydroxy OTA	OTA-DNA adduct
	น้ำนม	OTA, OTA α	-
Zearalenone	เซรัม บัสสาวะ น้ำดีและอุจจาระ	ZEA, อนุพันธ์ของ ZEA เช่น α -zearalenol และ	-

สารพิษจากเชื้อรา	ประเภทของตัวอย่าง	Biomarker of exposure	Biomarker of effect
	น้ำนม	ZEA, อนุพันธ์ของ ZEA เช่น α -zearalenol และ β -zearalenol	-
Deoxynivalenol (DON)	บัสสาวะ	Free DON, DON-glucuronide (DON-G), DOM-1	hippurate
	เนื้อเยื่อสมอง	-	Serotonin (5HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA), 5HT:5HIAA ratio
	พลาสมา	Free DON, DON-glucuronide (DON-G), DOM-1	Insulin-like growth factor acid-labile subunit (IGFALS)

ประยุกต์จาก Dragusel R. Biomarkers of mycotoxin exposure in humans. Retrieved August 15, 2016. From <http://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/206089/Biomarkers+of+Mycotoxin+Exposure+in+Human.pdf?sequence=1>

วิธีการประเมินการสัมผัสสารพิษจากเชื้อราจากระดับของ biomarker ที่ตรวจพบ

เนื่องจากบัสสาวะเป็นหนึ่งใน biomarker ที่นิยมนำมาใช้เพื่อการศึกษาจึงขอยกตัวอย่างการนำระดับของสารที่เป็น biomarker ที่ตรวจวัดได้มาใช้ในการประเมินการสัมผัสสารพิษจากเชื้อราซึ่งการตรวจวัดระดับ biomarker ในบัสสาวะ จะสามารถคำนวณค่า probable daily intake (PDI) ได้จากสมการ

$$PDI (\mu\text{g}/\text{kg bw.}) = C \times V \times 100 / (W \times E)$$

โดย C = ระดับของ biomarker ที่ตรวจวัดได้ในบัสสาวะ ($\mu\text{g}/\text{L}$)

V = ค่าเฉลี่ยของปริมาณบัสสาวะที่ถูกขับถ่ายใน 1 วัน (L)

W = น้ำหนักตัวของผูถูกประเมิน (kg)

E = ค่าเฉลี่ยอัตราการขจัดสารพิษจากเชื้อราทางบัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงภายหลังได้รับสารพิษ (%)

เอกสารอ้างอิง

1. Dragusel R. Biomarkers of mycotoxin exposure in humans. Retrieved August 15, 2016. From <http://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/206089/Biomarkers+of+Mycotoxin+Exposure+in+Human.pdf?sequence=1>
2. Huybrechts, B., Martins, J.C., Debongnie, Ph., Uhlig, S., Callebaut, A., 2015. Fast and sensitive LC-MS/MS method measuring human mycotoxin exposure using biomarkers in urine. *Arch. Toxicol.*, 89, 1993-2005.
3. Mally, A., Solfrizzo, M. & Degen, G.H., 2016. Biomonitoring of the mycotoxin Zearalenone: current state-of-the art and application to human exposure assessment. *Arch. Toxicol.*, 90, 1281-1292.
4. Solfrizzo, M., Gambacorta, L., Visconti, A., 2014. Assessment of multi-mycotoxin exposure in southern Italy by urinary multi-biomarker determination. *Toxins*, 6, 523-538.
5. Warth, B., Braun, D., Ezekiel, C.N., Turner, P.C., Degen, G.H., Marko, D., 2016. Biomonitoring of mycotoxins in human breast milk: current state and future perspective. *Chem. Res. Toxicol.*, 29, 1087-1097.
6. Warth, B., Petchkongkaew, A., Sulyok, M., Krska, R., 2014. Utilising an LC-MS/MS-based multi-biomarker approach to assess mycotoxin exposure in the Bangkok metropolitan area and surrounding provinces. *Food Addit. Contam. A*, 31, 2040-2046.
7. Warth, B., Sulyok, M., Krska, R., 2013. LC-MS/MS-based multibiomarker approaches for the assessment of human exposure to mycotoxins. *Anal. Bioanal. Chem.*, 405, 5687-5695.

29 สิงหาคม 2559

สมาคมสารพิษจากเชื้อรา