สารพิษไตรโคทีซีน: ภัยอันตรายต่อสุขภาพคนและสัตว์

สมัคร สุจริต*

ภาควิชาเทคนิคการสัตวแพทย์ คณะเทคนิคการสัตวแพทย์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

บทคัดย่อ

สารพิษจากเชื้อราเป็นสารพิษที่ผลิตจากกระบวนการเมตาบอลิซึมทุติยภูมิจากเชื้อรา หนึ่งในสารพิษจากเชื้อราที่สำคัญคือ สารพิษไตรโคทีซีน โดยทั่วไปมักพบปนเปื้อนในธัญพืช โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ข้าวบาร์เลย์ ข้าวโพด ข้าวโอ๊ตและข้าวสาลี สารพิษจากเชื้อรานี้มีผลกระทบต่อสุขภาพร่างกายของคนและสัตว์ ทั้งในระดับเซลล์ คือการยับยั้งการสร้างโปรตีน และต่อระบบต่างๆ เช่น ระบบต่อมน้ำเหลือง ระบบประสาท ระบบเลือด และระบบภูมิคุ้มกัน ไตรโคทีซีนมีการปนเปื้อนในอาหารของมนุษย์และสัตว์อย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้จึงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก การศึกษาถึงความเป็นพิษจึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการป้องกันอันตรายที่เกิดจากการได้รับสารพิษชนิดนี้

คำสำคัญ: ภัยอันตราย สุขภาพ สารพิษจากเชื้อรา ไตรโคทีซีน

***ผู้รับผิดชอบบทความ**

อ.น.สพ.ดร. สมัคร สุจริต

ภาควิชาเทคนิคการสัตวแพทย์ คณะเทคนิคการสัตวแพทย์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

E-mail: cvtsms@ku.ac.th

Trichothecenes: Hazards for Human and Animal Health

Samak Sutjarit*

Department of Veterinary Technology, Faculty of Veterinary Technology, Kasetsart University

Abstract

Mycotoxins are toxic secondary metabolites produced by fungi. One of the most important mycotoxins is trichothecenes. They commonly contaminated in grains particularly barley, corn, oats and wheat. They had been shown to exert a variety of toxic effects on human and animal health, particularly at the cellular level by inhibiting protein synthesis and in the other systems such as lymphatic, blood, nervous and immune systems. Trichothecenes are unavoidable contaminants in human food and animal feed. They pose a major problem in the public health all over the world. Studying their toxicity is particularly useful for prevention of harmful effects caused by the exposure to this toxin.

Keywords: Hazard, Health, Mycotoxin, Tricothecenes

***Corresponding author**

Dr. Samak Sutjarit

Department of Veterinary Technology, Faculty of Veterinary Technology, Kasetsart University

E-mail: cvtsms@ku.ac.th

บทนำ

สารพิษตามธรรมชาติโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ปนเปื้อนในอาหารมนุษย์และสัตว์ได้แก่ สารที่ได้จากกระบวนการเมตาโบลิซมของพืช สารพิษจากแบคทีเรีย (bacterial toxins) สารพิษจากพืช (phytotoxins) และสารพิษจากเชื้อรา (mycotoxins)[1] ซึ่งสารพิษจากเชื้อรานั้นหมายถึง สารพิษที่ผลิตจากกระบวนการเมทาโบลิซมทุติยภูมิจากเชื้อราและมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ[2,3] สารพิษจากเชื้อราสามารถปนเปื้อนในอาหารมนุษย์และสัตว์ในขั้นตอนต่างๆ ของห่วงโซ่อาหาร[1] พบปนเปื้อนในสินค้าเกษตรทั้งในฤดูเพาะปลูกและหลังการเก็บเกี่ยว[2,3] สารพิษจากเชื้อรามีการปนเปื้อนในอาหารของมนุษย์และสัตว์อย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ดังนั้นจึงเป็นปัญหาสำคัญต่อสุขภาพในทางสาธารณสุขทั่วโลก[4,5] การผลิตสารพิษจากเชื้อราเป็นกระบวนการซับซ้อนที่ยังไม่มีรายละเอียดชัดเจน เป็นที่ทราบกันว่าการเจริญเติบโตของเชื้อราและประสิทธิภาพการเป็นพิษของสารที่สร้างขึ้นนั้นมีผลจากปัจจัยสิ่งแวดล้อมเช่นอุณหภูมิ ความชื้น ปริมาณน้ำ ค่ากรดเบส และองค์ประกอบของสารอาหาร รวมทั้งภายใต้สภาพการเพาะปลูกซึ่งมีหลายปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการผลิตสารพิษจากเชื้อรา เช่น สภาพภูมิอากาศ กระบวนการทางการเกษตร วัชพืชและเชื้อจุลินทรีย์อื่นๆ[6] สินค้าอาหารสำคัญที่ได้รับผลกระทบต่อสารพิษจากเชื้อราเป็นพวกธัญพืช ถั่ว ผลไม้แห้ง กาแฟ โกโก้ เครื่องเทศ และผลไม้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งแอปเปิ้ล นอกจากนี้พบได้ในเบียร์และไวน์ที่เกิดจากการใช้ข้าวบาร์เลย์และองุ่นที่ปนเปื้อนเชื้อรา[3] รวมทั้งพบสารพิษจากเชื้อราต่างๆในสินค้าโภคภัณฑ์และก่อให้เกิดโรคที่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 1[7] การแบ่งสารพิษจากเชื้อราแบ่งได้หลายประเภทขึ้นกับผู้ที่จัดจำแนก เช่น แพทย์มักจะจัดสารพิษจากเชื้อรากับอวัยวะที่ได้รับผลกระทบ เช่น ผลกระทบต่อตับ (hepatotoxins) ต่อไต (nephrotoxins) ต่อระบบประสาท (neurotoxins) และระบบภูมิคุ้มกัน (immunotoxins) เป็นต้น นักเคมีอินทรีย์จำแนกโดยโครงสร้างทางเคมีของสารพิษจากเชื้อรา เช่น แลคโตน (lactones) และคูมาริน (coumarins) นักวิทยาจำแนกโดยใช้ชนิดเชื้อราที่สร้างสารพิษ เช่น อะฟลาทอกซิน (aflatoxins) ผลิตจากเชื้อราแอสเปอจิลลัส (*Aspergillus spp.*) โอคราทอกซิน (ochratoxins) ผลิตจากเชื้อราเพนนิซีเลียม (*Penicillium spp.*) ไตรโคทีซีน (trichothecenes) และฟูโมนิซิน (fumonisins) ผลิตจากเชื้อราฟูซาเรียม (*Fusarium spp.*)[2] บทความนี้จะอภิปรายเฉพาะประเด็นของสารพิษไตรโคทีซีน

สารพิษไตรโคทีซีน

ไตรโคทีซีน เป็นสารในกลุ่มซีควิเตอร์พีนอยด์ เตตระไซคลิก (sesquiterpenoid tetracyclic) ที่ประกอบด้วยกว่า 200 สารพิษที่แตกต่างกัน มีโครงสร้างพื้นฐานเป็นซีควิเตอร์พีนอยด์ เตตระไซคลิก มีออกซิเจน 6 อะตอม มีหมู่อิพอกไซด์ในตำแหน่งคาร์บอนที่สิบสอง (C-12) และคาร์บอนที่สิบสาม (C-13) และ พันธะโอลีฟีนิก (olefenic bond) ในตำแหน่งคาร์บอนที่เก้า (C-9) และคาร์บอนที่สิบ (C-10) ความเป็นพิษจะขึ้นอยู่กับหมู่อีพ็อกไซด์ที่ตำแหน่งคาร์บอนที่สิบสอง (C-12) และคาร์บอนที่

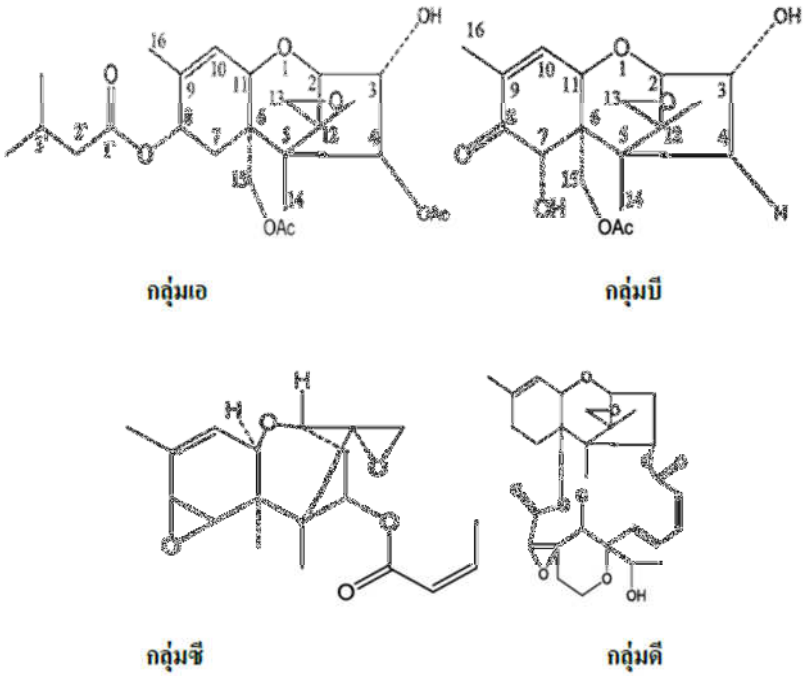
ตารางที่ 1 โรคในมนุษย์ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อราที่สร้างสารพิษและโภคภัณฑ์

โรค	โภคภัณฑ์	เชื้อรา
อะคาคาบิโอ เบียว (Akakabio-byo)	ข้าวสาลี ข้าวบาร์เลย์ ข้าวโอ๊ต	ฟูซาเรียม *(Fusarium spp.)*
อะลิเมนทารี ทอกซิก อะลิวเคีย (Alimentary toxic aleukia)	ธัญพืช	ฟูซาเรียม *(Fusarium spp.)*
บอลคาน เนฟโฟรพาที (Balkan nephropathy)	ธัญพืช	เพนนิซิเลียม *(Penicillium spp.)*
คาร์ดิแอกเบอริเบอริ (Cardiac beriberi)	ข้าว	แอสเปอร์จิลลัส *(Aspergillus spp.)* เพนนิซิเลียม *(Penicillium spp.)*
มะเร็งตับ (Hepatocarcinoma)	ธัญพืช ถั่วลิสง	แอสเปอร์จิลลัส ฟลาวัส *(Aspergillus flavus)* แอสเปอร์จิลลัส พาราซิติคัส *(A. parasiticus)*
คาร์ชิออกอร์ (Kwashiorkor)	ธัญพืช	แอสเปอร์จิลลัส ฟลาวัส *(A. flavus)* แอสเปอร์จิลลัส พาราซิติคัส *(A. parasiticus)*
นิวรอลทิวป์ดีเฟค (Neural tube defects)	ข้าวโพด	ฟูซาเรียม เวอร์ติซิลลอยเดส *(Fusarium verticilloides)* ฟูซาเรียม พอลิเฟอราตัม*(F.proliferatum)*
มะเร็งหลอดอาหาร (Oesophageal tumors)	ข้าวโพด	ฟูซาเรียม เวอร์ติซิลลอยเดส *(F. verticilloides)* ฟูซาเรียม พอลิเฟอราตัม *(F.proliferatum)*
รายน์ซินโดรม (Reye's syndrome)	ธัญพืช	แอสเปอร์จิลลัส *(Aspergillus spp.)*
สตาคิโบทริโอทอกซิโคซิส (Stachybotryotoxicosis)	ธัญพืช	สตาคิโบทริส เอทรา *(Stachybotrys atra)*

ที่มา: Bryden, 2007

สิบสาม (C-13) ของโครงสร้างสารพิษนี้ การมีหรือไม่มีวงแหวนแมคโครไซคลิก (macrocyclic) ที่เชื่อมโยงระหว่างตำแหน่งคาร์บอนที่สี่ (C-4) และตำแหน่งคาร์บอนที่สิบห้า (C-15) เป็นเกณฑ์ที่สำคัญในการจำแนกโครงสร้างสารพิษไตรโคทีซีนให้เป็นสองชนิด ได้แก่ นอนแมคโครไซคลิก ไตรโคทีซีน (non- macrocyclic trichothecenes) ได้แก่สารพิษทีทู (T-2) เอชทีทู (HT-2) นิวาลีนอล (nivalenol (NIV)) ดีออกซินิวาลีนอล (deoxynivalenol, DON) และฟูซารีนอนเอกซ์ (fusarenon-X , FX) ส่วนแมคโครไซคลิก

ไตรโคทีซีน (macrocyclic trichothecenes) ได้แก่ สารพิษโรริดิน (roridins) เวอรุคาร์ริน (verrucarins) และซาทราทอกซิน (satratoxins) นอกจากนี้ สารพิษไตรโคทีซีนยังแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มตามการแทนที่ตำแหน่งคาร์บอนที่ห้า (C- 5) ของโครงสร้างพื้นฐาน ดังรูปที่ 1[8] ไตรโคทีซีนกลุ่มเอจะไม่มีหมู่คาร์บอนิลในตำแหน่งคาร์บอนที่แปด (C-8) ตัวอย่างสารพิษจากเชื้อราที่เป็นตัวแทนคือ สารพิษทีทู เอชทีทู และไดอะเซททอกซิสเคอร์ปีนอล (diacetoxyscirpenol, DAS) กลุ่มบีแตกต่างจากกลุ่มเอโดยมีหมู่คาร์บอนิลในตำแหน่งคาร์บอนที่แปด (C-8) ตัวอย่างสารพิษจากเชื้อราที่เป็นตัวแทนคือสารพิษนิวาลีนอล ดีออกซินิวาลีนอล และ ฟูซารีนอนเอกซ์ กลุ่มซี เช่นโครโตชิน (crotocine) จะมีหมู่อีพ็อกซี่เพิ่มขึ้นระหว่างตำแหน่งคาร์บอนที่เจ็ด (C-7) และคาร์บอนที่แปด (C-8) หรือคาร์บอนที่แปด (C-8) และคาร์บอนที่เก้า (C-9) ตามลำดับ สารกลุ่มดีเช่นซาทราทอกซินจี (satratoxin G) จะมีวงแหวนแมคโครไซคลิก (macrocyclic) ระหว่างตำแหน่งคาร์บอนที่สี่ (C-4) และคาร์บอนที่สิบห้า (C-15)[8] สารพิษไตรโคทีซีนโดยทั่วไปมักพบในธัญพืชและโดยเฉพาะอย่างยิ่งในข้าวบาร์เลย์ ข้าวโพด ข้าวโอ๊ตและข้าวสาลี[9-11] สารพิษจากเชื้อรานี้มีความเสถียรทางเคมีเมื่อผ่านความร้อนและการแปรรูปอาหาร[12] ปริมาณการพบสารพิษจากเชื้อราชนิดนี้จะขึ้นอยู่กับสภาพภูมิอากาศ สภาพทางภูมิศาสตร์[13] โดยพบการปนเปื้อนในพืชที่ปลูกในสภาพอากาศที่เย็น อุณหภูมิต่ำ (0-15° C) มีแนวโน้มที่จะช่วยให้เพิ่มการสร้างการผลิตสารพิษได้[14]



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของสารพิษไตรโคทีซีน 4 กลุ่ม (Wu *et al.*, 2010)

เมตาบอลิซึม (Metabolism)

สารพิษจากเชื้อราชนิดนี้ มีปฏิกิริยาการเผาผลาญที่แตกต่างกันในสัตว์ ปฏิกิริยาที่สำคัญคือ ไฮดรอกซิเลชั่น (hydroxylations) และดีอีพอกซิเดชั่น (de-epoxidation) สารพิษจากเชื้อราในรูปอะเซททิเลท (acetylated) จะถูกเมตาบอไลซ์ (metabolized) อย่างรวดเร็วให้อยู่ในรูปดีอะเซททิเลท (de-acetylated) เช่น สารพิษทีทูเปลี่ยนเป็นเอชทีทู และนิวาลีนอลเป็นดีออกซินิวาลีนอล[11] มีงานวิจัยพบว่า สารพิษไตรโคทีซีนรูปสิบสองและสิบสาม ดีอีพอกไซด์ (12,13 de-epoxide) ตรวจพบหลังจากได้รับการป้อนสารพิษนิวาลีนอล ซึ่งเปลี่ยนเป็นดีอีพอกซินิวาลีนอลในหนูแรท หนูไมส์ วัว และแกะ[11] นอกจากนี้พบรายงานว่าไตรโคทีซีนเปลี่ยนไปเป็นรูปดีอีพอกไซด์ในกระเพาะรูเมนของวัว การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าจุลินทรีย์จากลำไส้หรือกระเพาะอาหารของสัตว์เคี้ยวเอื้องลดความเป็นพิษของไตรโคทีซีนลงได้ [11,15-17]

กลไกการเกิดพิษ (Mechanism of action)

สารพิษไตรโคทีซีนเป็นตัวยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนเนื่องจากจับกับหน่วย (60S) ไรโบโซมอลและเชื่อว่าจะเป็นกลไกหลักของความเป็นพิษ การยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนเกิดขึ้นผ่านการยังยั้งการทำงานของเอนไซม์เปปทิดิลทรานสเฟอเรส (peptidyl transferase) ที่พันธะคู่ระหว่างตำแหน่งคาร์บอนที่เก้า (C-9) สิบ และคาร์บอนสิบสอง (C-12) สิบสาม อิพอกไซด์ นอกจากนี้ยังกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไมโทเจนแอกทิเวทโปรตีนไคเนส (Mitogen-activated protein kinases, MAPKs) และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในกระบวนการที่เรียกว่า "ไรโบทอกซิกสเตรสเรสปอนซ์ (ribotoxic stress response)" และยังกระตุ้นพีสามสิบแปด (p38) และเอนไซม์จูนเอนเทอมินอลไคเนส (Jun N-terminal kinase, JNK) อีกด้วย [14]

ความเป็นพิษ (Toxicity)

สารพิษไตรโคทีซีนมีผลกระทบที่เป็นพิษต่อมนุษย์และสัตว์อย่างกว้างขวาง เป็นสาเหตุของการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส และ/หรือการตายแบบนิโครซิส (necrosis) ในระบบต่อมน้ำเหลือง ระบบเลือดและระบบทางเดินอาหารทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ อาเจียน ท้องเสีย และเสียชีวิตได้[14] โรคอะลิเมนทาริทอกซิกอะลิวเคีย (Alimentary toxic aleukia, ATA) เป็นโรคที่พบในมนุษย์ ซึ่งมีสาเหตุจากการบริโภคธัญพืชที่มีการปนเปื้อนสารพิษจากเชื้อราทีทู[18,19] นอกจากนี้ไตรโคทีซีนยังมีความเป็นพิษต่อผิวหนังและอัณฑะ การกดภูมิคุ้มกันและเพิ่มความไวต่อการติดเชื้อที่อาจเกิดขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงปลายของการติดโรคต่างๆ[8] ความเป็นพิษจากสารพิษจากเชื้อราชนิดนี้ส่วนใหญ่มีลักษณะคล้ายกับผู้ที่ได้รับรังสีโดยมีผลกระทบต่อเซลล์ที่มีแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เช่น ในลำไส้ ไขกระดูก และอัณฑะ[14] นอกจากนี้มีผลกระทบต่อเซลล์ยูคาริโอต (eukaryote) คือ การยับยั้งการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ (DNA synthesis inhibition) การสร้างอาร์เอ็นเอ (RNA synthesis) และการสร้างโปรตีน (protein synthesis) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์ (alter structure and membrane function) และ

การทำงานของไมโตคอนเดรีย (mitochondrial function) กระตุ้นการเกิดลิปิดเปอร์ออกซิเดชั่น (lipid peroxidation) การเหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส กระตุ้นการทำงานของไซโตคายน์ (cytokines) และเคโมคายน์ (chemokines) ผลกระทบของไตรโคทีซีนต่อการทำงานของเซลล์ยูคาริโอตแสดงในตารางที่ 2[20] และในสัตว์ดังแสดงในตารางที่ 3[8]

ตารางที่ 2 ผลของสารพิษไตรโคทีซีนต่อการทำงานของเซลล์ยูคาริโอต

ผลกระทบ	เอกสารอ้างอิง
ยับยั้งการสร้างโปรตีน (Inhibit protein synthesis)	Ehrlich and Daigle (1987) และ McLaughlin *et al*. (1977)
ยับยั้งการสร้างอาร์เอ็นเอและดีเอ็นเอ (Inhibit RNA and DNA synthesis)	Rosenstein and Lafarge-Frayssinet (1983) และ Thompson and Wannemacher (1986)
กระตุ้นกระบวนการไลปิดเปอร์ออกซิเดชั่น (Stimulate lipid peroxidation)	Rizzo *et al*. (1994) และ Vila *et al*. (2002)
เปลี่ยนแปลงการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์ (Alter cellular membrane function)	Bunner and Morris (1988)
ยับยั้งการทำงานของไมโตคอนเดรียและการขนส่งอิเล็กตรอน (Inhibit mitochondrial and electron transport chain function)	Pace *et al*. (1988)
เหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (Induce apoptosis)	Pestka *et al*. (1994), Hinozuka *et al*. (1998) และ Islam *et al*. (1998)
กระตุ้นแมพเคพาทเวย์ (Activate MAPKs)	Zhou *et al*. (2005)
กระตุ้นการตอบสนองระบบภูมิคุ้มกัน (Modulate immune response)	Corrier (1991) และ Bondy and Pestka (2000)
เปลี่ยนแปลงสารสื่อประสาท (Alter neurotransmitters)	Prelusky *et al*. (1992) และ Swamy *et al*. (2004)
เหนี่ยวนำการแสดงออกของยีนของไซโตคายน์และเคโมคายน์จำนวนมาก (Induce gene expression of numerous chemokines and cytokines)	Azcona-Olivera *et al*. (1995), Zhou *et al*. (1997), Moon and Pestka (2002), Ji *et al*. (1998) และ Pestka *et al*. (2005)

ที่มา: Ramesh., 2007

ตารางที่ 3 ผลกระทบของสารพิษไตรโคทีซีนต่อสัตว์

สารพิษ	ผลกระทบ
ทีทู	ปฏิเสธการกินอาหาร (Feed refusal) น้ำหนักลด จำนวนเม็ดขาวและเม็ดเลือดแดงลดลง ความผิดปกติระบบสืบพันธุ์ อัตราการตายของลูกสุกรแรกเกิดเพิ่มขึ้น ระดับกลูโคสในสุกรเล็กลดลง เกิดพยาธิสภาพในตับและกระเพาะอาหาร อัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้น เหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในไทมัสและม้าม ยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ
ดีออกซินิวาลีนอล	ปฏิเสธการกินอาหาร อาเจียน ระบบทางเดินอาหารผิดปกติ น้ำหนักลด ระดับของโปรตีนในซีรัมลดลง ภาวะเครียดออกซิเดชั่น และเซลล์เก็บกินเพิ่มขึ้นในไก่กระทง (oxidative stress and blood phagocytic activity in broilers) ความเป็นพิษต่อเซลล์ตับปฐมภูมิ (cytotoxic effect on human primary hepatocytes)
นิวาลีนอล และฟูซารีนอนเอกซ์	การลอกหลุดของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal erosions) ไตผิดปกติ (nephropathy) การกินอาหารลดลง เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity)
ไดอะเซททอกซิสเคอร์ปีนอล	ลดการกินอาหารและการเพิ่มของน้ำหนักตัว (Reduces feed intake and weight gain) วิการที่ช่องปาก และทางเดินอาหาร (oral and gastrointestinal lesions) ท้องเสีย

ที่มา: Wu *et al.,* 2010

บทสรุป

สารพิษจากเชื้อรามีการปนเปื้อนในอาหารของมนุษย์และสัตว์อย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เป็นปัญหาสำคัญของสุขภาพต่อการสาธารณสุขทั่วโลก หนึ่งในสารพิษจากเชื้อราที่สำคัญคือ สารพิษไตรโคทีซีน ที่มีผลกระทบต่อสุขภาพร่างกายของคนและสัตว์ ทั้งในระดับเซลล์ และในระบบต่างๆ การศึกษาหรือทราบถึงความเป็นพิษจึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการป้องกันอันตรายที่เกิดจากการได้รับสารพิษชนิดนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Berthiller F, Crews C, Asta DC, *et al.* A review marked mycotoxin. *Mol Nutr Food Res* 2012; 57: 165-86.
2. Bennett JW, Klich MA. Mycotoxins. *Clin Microb Rev* 2003; 16: 497-516.
3. Turner NW, Subrahmanyam S, Piletsky A. Analytical methods for determination of mycotoxin:A review. *Analytica Chimina Acta* 2009; 632: 168-80.

4. Wood GM. Effects of processing on mycotoxin in maize. Chem Ind 1982; 18: 387-92.
5. Woody MA, FS Chu. Toxicology of Alternaria mycotoxins. In: Chełkowski, J. and Visconti, A. (Eds.) *Topics in secondary metabolism Vol 3, Alternaria: biology, plant disease and metabolites.* New York: Elsevier, 1992; 3: 409-34.
6. Kokkonen M, Ojala L, Parikka P, *et al.* Mycotoxin production of selected Fusarium species at different culture conditions. *Inter J Food Microbiol* 2010; 143: 17-25.
7. Bryden WL. Mycotoxin in a food chain: human health implications. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16 (Suppl 1): 95-101.
8. Wu Q, Vlastrimil D, Lingli K, *et al*. Metabolic pathways of trichothecenes: A review. *Drug Metabo Rev* 2010; 42(2): 250-67.
9. Conkova E, Laciakova A, Kovac G, *et al.* Fusarial toxins and their role in animal diseases. *Vet J* 2003**;** 165: 214–20.
10. D Mello JPF, Placinta CM, Macdonald AMC. Fusarium mycotoxins: a review of global implications for animal health, welfare, and productivity. *Anim Feed Sci. Tech* 1999; 80 (3–4): 183–205.
11. Eriksen, H Pettersson. Toxicological evaluation of trichothecenes in animal feed. *Anim Feed Sci Tech* 2004; 114(1–4): 205-39.
12. Montes R, Segarra R, Castillo MA. Trichothecenes in breakfast cereals from the Spanish retail market. *J Food Com Anal* 2012; 27: 38-44.
13. Ibanez-Vea M, Lizarraga E, Gonza lez-Pen as E, *et al.* Co-occurrence of type-A and type-B trichothecenes in barley from a northern region of Spain. *Food Control* 2012; 25: 81-8.
14. Haschek WM, Beasley VR. Trichothecene Mycotoxins. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents:* Elsevier Inc, 2009: 353-69.
15. Swanson SP, Corley RA. The distribution, metabolism, and excretion of trichothecene mycotoxins. In Beasley, V.R. (Ed.), *Trichothecene Mycotoxicosis Pathophysiologic Effects.* Boca Raton: CRC Press*,* 1989; 1: 37-61.
16. Swanson SP, Helaszek C, Buck WB, *et al.* The role of intestinal microflora in the metabolism of trichothecenes mycotoxins. *Food Chem Toxicol* 1988; 26: 823-29.
17. Kollarczik B, Gareis M, Hanelt M. In vitro transformation of the *Fusarium mycotoxins* deoxynivalenol and zearalenone by the normal gut microflora of pigs. *Nat Toxins* 1994; 2: 105-10.
18. Joffe. Toxicity of Fusarium poae and F. Sporotrichioides and its relation to alimentary

toxic aleukia. *In Mycotoxins*. Amsterdam: Elsevier, 1974: 229-62.

19. Joffe AZ. Fusarium poae and F. sporotrichioides as principal causal agents of alimentary toxic aleukia. *In* Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses: *An Encyclopaedic Handbook.* Marcel Dekker, New York, 1978: 21-86.
20. Ramesh C Gupta. Trichothecenes: *Veterinary Toxicology Basic and Clinical Principles*. New York: Elsevier, 2007: 951-76.