

Mikotoksiene en gesondheidsrisiko's*

P.G. Thiel

Nasionale Navorsingsinstituut vir Voedingsiektes, S.A. Mediese Navorsingsraad, Posbus 70, Tygerberg 7505

UITTREKSEL

Die besmetting van landbouprodukte deur fungi is potensieel gevaarlik vir mens en dier, aangesien fungi 'n verskeidenheid mikotoksiene kan produseer wat in voedsel kan voorkom. Akute vergiftiging deur mikotoksiene kom gereeld by plaasdiere voor, maar word gelukkig selde by mense waargeneem. Die chroniese blootstelling van mense aan mikotoksiene met teratogene en karsinogene asook met 'n immuunsisteemonderdrukkende uitwerking, vind egter voortdurend plaas. Vir die meeste mikotoksiene is daar tans nie voldoende epidemiologiese data of waarnemings by proefdiere beskikbaar om veilige blootstellingsvlakke vir die mens vas te stel nie. Alle beskikbare data dui egter op die werklike gevare wat aflatoksienblootstelling vir die menslike gesondheid inhou. Risikobepalings gebaseer op epidemiologiese waarnemings dui daarop dat die lewerkankerrisiko van individue in Suid-Afrika potensieel verhoog word deur die voortdurende blootstelling aan die wetlik toelaatbare vlakke aflatoksien in voedsel.

ABSTRACT

Mycotoxins and health risks

Fungal contamination of agricultural products can prove to be harmful to humans and domestic animals as these fungi produce a variety of mycotoxins which can eventually occur in food. Acute intoxications with mycotoxins occur regularly in farm animals but, fortunately, are infrequently observed in humans. However, the chronic exposure of humans to mycotoxins occurs regularly. Such exposures are potentially teratogenic and carcinogenic and can suppress the immune system. It is presently impossible to establish safe levels of exposure for most mycotoxins due to scanty epidemiological data and insufficient observations on experimental animals. With respect to aflatoxin all available data point to a real health risk. Risk analysis based on epidemiological observations shows that the liver-cancer risk for individuals in South Africa is potentially increased by continued exposure to the present legally permitted level of aflatoxin in food.

INLEIDING

Landbou-organisasies in Suid-Afrika is terdeë daarvan bewus dat 'n verskeidenheid landbouprodukte, veral graansoorte, neute en oliesade, gewoonlik verbou en verwerk word in toestande wat aanleiding tot swamgroeï op hierdie produkte kan gee. Hierdie swambesmetting lei dikwels tot die vorming van giftige stowwe (mikotoksiene) op die produkte, wat gereeld aanleiding gee tot sterftes en gesondheidsprobleme in die diereproduksiebedryf. Dit is ook welbekend dat verskeie van hierdie mikotoksiene op menslike voedsel in Suid-Afrika voorkom. Onder normale omstandighede lyk dit egter of die gehalte van die produkte wat vir menslike voedsel aangewend word, van sodanige gehalte is dat akute vergiftiging nie voorkom nie, terwyl dit baie moeilik is om onomwonde vas te stel of daar subakute, chroniese of karsinogene effekte van swamprodukte by die bevolking van Suid-Afrika voorkom.

Daar is baie min wetenskaplike data oor die meeste mikotoksiene om op 'n rasonale basis te kan vasstel wat die veilige vlakke van hierdie mikotoksiene in voedsel is. Om 'n beter perspektief te verkry op die potensiele gesondheidsgevale wat mikotoksiene vir die mens inhou, word daar vervolgens gekyk na die diversiteit van mikotoksiene en na bekende gevalle van akute blootstellings van mense aan mikotoksiene.

ne. Die bepaling van die risiko verbonde aan die blootstelling aan lae vlakke aflatoksien word verder bespreek as 'n goeie voorbeeld waar data wel beskikbaar is om konkrete afleidings te maak.

DIE DIVERSITEIT VAN MIKOTOKSIENE

Die groot aantal mikotoksiene (meer as 200 is bekend) het slegs twee eienskappe in gemeen, naamlik eerstens dat hulle deur fungi geproduseer word, en tweedens dat hulle toksies is vir diere. Daar is egter 'n groot diversiteit in die verskeidenheid chemiese strukture van die verskillende mikotoksiene. Hierdie groot variasie in die basiese chemiese strukture word weer-spieël deur 'n diversiteit van biologiese effekte op lewende sisteme. Akute blootstelling aan mikotoksiene, waar die effekte onmiddellik waarneembaar is, lei in die geval van aflatoksiene byvoorbeeld tot lewerskade, by okratoksien A tot nierskade, by *Diplodia maydis*-toksiene tot letsels van die senuweestelsel en in die geval van die trigotisene tot bloeding wat veral in die spysverteringskanaal voorkom. In die geval van menslike gesondheid is dit egter belangriker om te kyk na die effekte van subakute en chroniese blootstelling, veral omdat die vlakke van blootstelling gewoonlik laer is as by diere en omdat die termyn van blootstelling potensieel baie langer as by plaasdiere kan wees. Die gevolge van die subakute en chroniese blootstelling aan mikotoksiene sluit in karsinogene, soos veral by die aflatoksiene, teratogeniese effekte, en die onderdrukking van die immuunsis-

*Referaat gelewer tydens die Afdeling Landbouwetenskappe van die Suid-Afrikaanse Akademie se simposium oor *Landbou en besoedeling*, Pretoria, 28 Augustus 1985.

teem wat reeds by verskillende mikotoksiene waargeneem is. Omdat die onderdrukking van die immuunsisteem aanleiding gee tot sekondêre probleme, word hierdie onderdrukking in die praktyk nooit gediagnoseer nie, aangesien die sekondêre probleem gewoonlik gesien word as die enigste oorsaak van dié siekte.

AKUTE VERGIFTIGING VAN MENSE DEUR MIKOTOKSIENE

In teëstelling met die groot aantal voorbeelde van siektes by diere waar daar bewys is dat dit veroorsaak word deur die blootstelling aan die produkte van swamme, is daar slegs enkele bewese gevalle waar menslike sterftes en siektes deur mikotoksiene veroorsaak is. Die oudste bekende geval is dié van ergotisme, wat in die Middeleeue aanleiding gegee het tot sterftes en groot lyding in Europa. Daar is eers baie later bewys dat dié siektetoestand, wat gekenmerk word deur hallusinasies en atrofie van die ledemate met gepaardgaande gangreen, die gevolg was van die gebruik van graan, veral rog wat besmet geraak het met die plantpatogeen *Claviceps purpurea*.

Aan die einde van die Tweede Wêreldoorlog het meer as 'n honderd duidend Russe omgekome weens die gebruik van graan wat oor die winter op die lande gelaat is, en wat, soos later bewys is, besmet was met die swam *Fusarium sporotrichioides*. Daar bestaan nou goeie aanduidings dat die toksiese produkte van hierdie swam, die sogenaamde trigotisine, verantwoordelik was vir die simptome van hierdie hemorragiese siekte. Sterk getuigenis bestaan dat dié toksiene onlangs aangewend is in biologiese oorlogvoering, in die vorm van die sogenaamde „geel reën”, teen die bevolkings van Laos, Kampuchea en Afganistan.

Akute blootstelling aan aflatoksiene het in 1975 in Indië voorgekom. Ongeveer 400 mense is aangetas, waarvan meer as 100 gesterf het as gevolg van 'n beënde inname van tot 6 mg aflatoksiene per persoon.

BEPALING VAN VEILIGE VLAKKE VAN MIKOTOKSIENE IN VOEDSEL

Die bepaling van veilige vlakke vir mikotoksiene in voedsel kan alleen op twee tipes waarnemings gebaseer word. Eerstens kan die besluite gebaseer word op goed beplande en uitgevoerde epidemiologiese studies, waar akkuraat bepaalde blootstelling aan 'n toksien vergelyk word met die voorkoms van siektesimptome in geselekteerde bevolkings. Tweedens kan hierdie waarnemings aangevul word met laboratoriumeksperimente op proefdiere om in beter kontroleerbare toestande vas te stel of die verwagte toksiese of karsinogene effek die gevolg van blootstelling aan die toksien is. Biochemiese ondersoeke van die meganisme van toksienwerking is hier onontbeerlik as hulpmiddel om op 'n rasionele basis die waarnemings op proefdiere na die mens te ekstrapoleer.

Totdat veilige vlakke vir mikotoksiene in voedsel op hierdie tipe benadering gebaseer word, sal dit verstandig wees om aan te neem dat daar nie werklik 'n veilige vlak is nie en dat die risiko met toenemende inname van die mikotoksiene toeneem.

Slegs vir die aflatoksiene is daar sowel epidemiologiese as eksperimentele data beskikbaar om die potensiële risiko van blootstelling te bepaal. Die risiko's verbonde aan aflatoksiënblootstelling word in die volgende afdelings bespreek, veral vir die Suid-Afrikaanse situasie.

DIE GEVARE VERBONDE AAN AFLATOKSIENBLOOTSTELLING

Kort na die isolasie en chemiese karakterisering van die aflatoksiene uit kulture van *Aspergillus flavus* is daar vasgestel dat veral aflatoksiën B₁ sterk kankerverwekkende eienskappe het. Die bevinding in 1963 dat aflatoksiene in die VSA in grondboontjieprodukte voorkom wat ook vir menslike gebruik bedoel is, het gelei tot intensiewe ondersoeke na die voorkoms van hierdie toksiene, asook na hulle kankerverwekkende vermoëns.

Uit al hierdie studies kan die volgende afleidings ten opsigte van die potensiële gevare van veral aflatoksiën B₁ gemaak word:

1. Aflatoksiën B₁ is een van die potentste, indien nie dié potentste, karsinogeen wat in ons voedsel voorkom. Hierdie bevinding is gebaseer op studies met rotte, waar aangetoon is dat 'n vlak van 1 µg/kg aflatoksiën B₁ in die kos van 'n Fischer-rot kankerverwekkend is.
2. Aflatoksiën B₁ is kankerverwekkend in 'n verskeidenheid dierspesies, insluitende rotte, muise, ape, marmosette, eende en forelle.
3. Aflatoksiene, veral aflatoksiën B₁, kom gereeld voor in die dieet van mense, nie net in ontwikkelende lande nie, maar ook in Westerse lande en in Suid-Afrika.
4. Menslike epidemiologiese data uit verskillende dele van Afrika dui ook op die rol van aflatoksiene in die voorkoms van primêre lewerkanker. 'n Hoogs betekenisvolle korrelasie is aangetoon tussen die daaglikse inname van aflatoksiene in die dieet en die frekwensie van die voorkoms van primêre lewerkanker deur die data verkry uit Mosambiek, Swaziland, Transkei, Kenia en Thailand met mekaar te vergelyk.
5. Daar bestaan aanduidings dat aflatoksiëninname 'n rol kan speel in die etiologie van kwasjiorkor en Reye se sindroom.

KANKERRISIKOBERAMING VIR AFLATOKSIENBLOOTSTELLING

Ekstrapolering uit epidemiologiese data gee 'n beënde verhoging in die primêre lewerkankervoor-koms van 0,106 per 100 000 persone vir elke ng aflatoksiën B₁ wat per kg liggaamsgewig per dag ingeneem word.

Hierdie data is gebruik om te bereken dat daar in die VSA jaarliks slegs 58 gevalle van primêre lewerkanker in 'n bevolking van 220 miljoen kan voorkom as gevolg van die blootstelling aan grondboontjieprodukte wat 'n gemiddelde aflatoksiëninhoud van 2 µg/kg het.

In Suid-Afrika kan blootstelling aan aflatoksiene potensiël ook deur die gebruik van grondboontjie-

produkte plaasvind. Veral waar sodanige produkte gebruik word in byvoorbeeld ontbytoedsels word daar onnodige risiko's geskep. Die gebruik van 30 g ontbytoedsel met 5 µg/kg aflatoksien B₁ per dag deur 'n 60 kg-persoon, kan aanleiding gee tot 'n kankerrisiko van 0,26 per 100 000 van die bevolking, gebaseer op epidemiologiese bevindings.

Besmetting van 'n stapelvoedsel soos mielies met aflatoksien hou egter veel groter gevare in as gevolg van die groot potensiele daaglikse inname van die produk. Die gebruik van 300 g meliemeel met 5 µg/kg aflatoksien B₁ deur 'n 60 kg-persoon kan potensieel aanleiding gee tot 2,6 kanker gevalle per 100 000 van die bevolking. Hierdie beraamde risiko is onrusbarend hoog, veral as daar in aanmerking geneem word dat 5 µg/kg 'n toelaatbare vlak in 'n voedselkommoditeit in die RSA is.

Dit is gerusstellend om te weet dat Suid-Afrikaanse mielies normaalweg nie met aflatoksien besmet is nie. Die noodsaak om 'n baie streng kontrole toe te pas op ingevoerde mielies word egter beklemtoon as daar in aanmerking geneem word dat vlakke van die orde van 120 µg/kg aflatoksien B₁ by ingevoerde mielies wat absoluut geen sigbare tekens van swamgroei getoon het nie, voorgekom het. Die inname van 300 g per dag van 'n produk wat 100 µg/kg bevat, kan potensieel aanleiding gee tot 53 kanker gevalle per 100 000 van die bevolking, indien die blootstelling oor 'n lang tydperk sou plaasvind en indien die epidemiologiese data uit Afrika aanvaar word.

GEVOLGTREKKINGS

1. Mikotoksiene wat deur verskillende swamspesies in 'n verskeidenheid landbouprodukte geproduseer word, hou 'n potensiele gevaar vir die menslike gesondheid in.
2. Die databasis vir die rasonale bepaling van veilige vlakke is ontoereikend by die meeste bekende mikotoksiene.
3. Die beskikbare data oor aflatoksiene, verkry uit sowel karsinogeniteitseksperimente met diere as die menslike epidemiologie, dui op 'n definitiewe menslike gesondheidsrisiko by aflatoksienblootstelling.

VERWYSINGS

- Dichter, C.R. (1984). Risk estimates of liver cancer due to aflatoxin exposure from peanuts and peanut products. *Fd. Chem. Toxicol.* **22**, 431-437.
- Dichter, C.R. and Weinstein, M.C. (1984). Cost-effectiveness of lowering the aflatoxin tolerance level. *Fd. Chem. Toxicol.* **22**, 439-445.
- Hamilton, P.B. (1984). Determining safe levels of mycotoxins. *J. Fd. Protection* **47**, 570-575.
- Krishnamachari, K.A., Bhat, R.V., Nagaragan, V. and Tilak, T.B. (1975). Hepatitis due to aflatoxicosis. An outbreak in West India. *Lancet* **1061-1063**.
- Marasas, W.F.O. and Van Rensburg, S.J. (1979). Mycotoxins and their medical and veterinary effects. *Plant Disease*. Vol IV, Academic Press.
- Mirocha, C.J., Pawlosky, R.A., Chatterjee, K., Watson, S. and Hays, W. (1983). Analysis for Fusarium toxins in various samples implicated in biological warfare in Southeast Asia. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **66**, 1485-1499.