

## โรคโบทูลิซึม

วีระศักดิ์ จรัสชัยศรี \*

วิฑู พฤษนันท์ \*

**Charaschaisri W, Prueksanan W. Botulism. Chula Med J 2006 Nov; 50(11): 811 - 8**

*Botulism is a disease of the neuromuscular junctions, caused by toxins from Clostridium botulinum. Usually the patients receive the toxins either by ingestion or from infected wounds. The toxins inhibit the neurotransmitter at the neuromuscular junctions causing muscular weakness. Even though the disease is rare, it is important to be aware of it because only the toxin of a very small amount, i.g., 0.5 mcg can cause respiratory failure. Early diagnosis and treatment by antitoxin can decrease the death rate.*

**Keywords :** Botulism, Botulinum toxin, Clostridium botulinum.

Reprint request: Charaschaisri W. Resident, Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. June 5, 2006.

วีระศักดิ์ จรัสชัยศรี, วิฐ พฤกษนันท์. โรคโบทูลิซึม. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2549 พ.ย; 50(11): 811 - 8

โบทูลิซึม (Botulism) เป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาท (Neuromuscular disease) มีสาเหตุมาจากการที่ร่างกายได้รับสารพิษ ซึ่งสร้างโดยแบคทีเรีย คลอสทริเดียม โบทูลินุม (*Clostridium botulinum*) สารพิษสามารถเข้าสู่ร่างกายได้ทั้งทางเดินอาหารและบาดแผล และไปออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสารสื่อประสาทบริเวณ แผ่นเชื่อมประสาทสั่งการและกล้ามเนื้อ (Neuromuscular junction) ทำให้มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง โรคนี้แม้จะพบได้ไม่บ่อยนัก แต่ก็มีความสำคัญ เพราะหากร่างกายได้รับพิษเพียง 0.5 ไมโครกรัมก็สามารถทำให้เสียชีวิตได้ โดยสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตคือระบบหายใจล้มเหลว ดังนั้น การวินิจฉัยโรคและให้ anti-toxin แก่ผู้ป่วยได้อย่างทันท่วงที ก็จะสามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้

**คำสำคัญ :** โบทูลิซึม, ซิวพิษโบทูลินุม, *Clostridium botulinum*.

โบทูลิซึมเป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงประสาท (Neuromuscular disease) มีสาเหตุมาจากการที่ร่างกายได้รับ toxin ซึ่งสร้างโดยแบคทีเรีย ชื่อ คลอสทริเดียม โบทูลินุม (*Clostridium botulinum*)<sup>(1,2)</sup> การได้รับสารพิษนี้อาจเป็นการรับเฉพาะสารพิษที่แบคทีเรียสร้างเข้าสู่ร่างกาย หรืออาจเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้ในร่างกายแล้วมีการสร้างสารพิษขึ้น<sup>(3,4)</sup> ร่างกายจึงได้รับสารพิษนี้

โบทูลิซึมเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย สามารถป้องกันได้ แต่มีความสำคัญเพราะมีอันตรายถึงชีวิต และเป็นโรคที่มีการเจ็บป่วยในคนหลายคนแบบการระบาดได้<sup>(5)</sup> การวินิจฉัยจึงต้องอาศัยการสงสัยและการวินิจฉัยแยกโรคที่ดี<sup>(6)</sup> จึงจะสามารถทำการรักษาได้อย่างทันที่ และสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นถ้าดูแลอย่างถูกต้อง

### พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

โบทูลิซึมมีพยาธิกำเนิดโดยรวม คือ การได้รับ botulinum toxin เข้าสู่ร่างกาย botulinum toxin เป็นสารพิษที่มีความรุนแรงมากที่สุดเท่าที่มนุษย์รู้จัก โดยพิษนี้ในขนาดเพียง 0.5 ไมโครกรัมอาจทำให้เสียชีวิตได้<sup>(7-9)</sup> นอกจากนี้ยังเป็น toxin ที่ไม่คงตัวในความร้อน (Heat labile toxin) โดยจะถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที หรือ 100 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 10 นาที

Botulinum toxin ที่ออกฤทธิ์มีโครงสร้างเป็นสายโซ่คู่ (Dichain) ขนาด 150 kDa ซึ่งประกอบไปด้วย Heavy chain ขนาด 100 kDa และ Light chain ขนาด 50 kDa เมื่อแรกสร้างจะมีลักษณะเป็นสารตั้งต้นของ toxin (Protoxin) ซึ่งต้องอาศัยเอนไซม์โปรตีเอส (Protease) เช่น ทริปซิน (Trypsin) ในกระเพาะอาหาร เพื่อแบ่ง toxin เป็น 2 สายโซ่ ที่เชื่อมกันด้วยพันธะ Non-covalent bonds

สารพิษนี้เมื่อเข้าสู่ร่างกายทางทางเดินอาหารหรือทางบาดแผล จะเข้าสู่กระแสโลหิต และไปที่เป้าหมายคือ จุดประสาทส่วนปลาย (Peripheral cholinergic nerve terminals) ซึ่งได้แก่แผ่นเชื่อมประสาทสั่งการ และ

กล้ามเนื้อ (Neuromuscular junction), หลังปมประสาทพาราซิมพาเทติก (Postganglionic parasympathetic) และปมประสาทส่วนปลาย (Peripheral ganglia)<sup>(1)</sup>

### ขั้นตอนการออกฤทธิ์คือ

1. การจับที่ส่วนก่อนรอยประสานประสาท (Presynapse)

2. Toxin เข้าสู่เซลล์ประสาท

3. การออกฤทธิ์ของ Toxin ที่ neuroexocytosis apparatus ผลคือการระงับการปล่อยอะเซทิลโคลีน (Acetylcholine) เข้าสู่แอ่งประสานประสาท (Synaptic cleft) และนำไปสู่การอ่อนกำลังของกล้ามเนื้อ และการเสียหายที่ของระบบประสาทอัตโนมัติ

4. การจับของชีวพิษเป็นการจับแบบถาวร ดังนั้นการฟื้นตัวจากโบทูลิซึมจึงเกิดได้โดยการงอกใหม่ของปลายประสาทบริเวณแผ่นเชื่อมประสาทสั่งการและกล้ามเนื้อ ซึ่งทำให้ใช้เวลานานมากในการฟื้นตัว

Toxin แบ่งออกเป็น 8 ชนิด ได้แก่ A, B, C1, C2, D, E, F, และ G ชนิดที่ก่อโรคในคนได้แก่ A, B และ E (อาจมี F บ้าง) โดยชนิด A มีความรุนแรงมากกว่า และ ระยะเวลาเจ็บป่วยนานกว่า รองลงมา คือ ชนิด B และ E<sup>(7,10)</sup> botulinum toxin สร้างได้จากแบคทีเรีย 2 กลุ่มคือ

1. คลอสทริเดียม โบทูลินุม (*Clostridium botulinum*) ชนิดที่สามารถก่อโรคในคน แบ่งออกเป็น<sup>(1)</sup>

- สายพันธุ์สลายโปรตีน (Proteolytic strain) ประกอบด้วยชนิด A ทั้งหมด และบางส่วนของชนิด B และ F แบคทีเรียกลุ่มนี้ย่อยอาหารได้ และทำให้อาหารมีลักษณะถูกปนเปื้อน

- สายพันธุ์ไม่สลายโปรตีน (Non-proteolytic strain) ประกอบด้วยชนิด E ทั้งหมด และบางส่วนของชนิด B และ F แบคทีเรียกลุ่มนี้ไม่ทำให้อาหารมีลักษณะเปลี่ยนแปลง

2. คลอสทริเดียม บิวทีริคัม (*Clostridium butyricum*) และ คลอสทริเดียม บาราไท (*Clostridium baratii*) เคยมีรายงานว่าสร้าง toxin นี้ได้

โบทูลิซึมสามารถแบ่งตามพยาธิกำเนิดเป็น 3 แบบคือ

1. โบทูลิซึมจากการติดเชื้อจากอาหาร (Food borne botulism) เกิดจากการกินอาหารที่ปนเปื้อน botulinum toxin โดยเชื้อนี้เมื่ออยู่ในสภาวะแวดล้อมจะสามารถสร้างสปอร์เป็นเกราะหุ้มป้องกันตัวเองได้ ทำให้คงทนอยู่ตามพื้นดินและโคลนตมทะเลได้เป็นเวลานาน<sup>(7,11)</sup> สปอร์จึงอาจปนเปื้อนมากับพืชผักและลำไส้ของสัตว์ทะเล รวมทั้งปลา หากนำมาเก็บถนอมไว้ โดยใช้ความร้อนไม่เพียงพอที่จะทำลายสปอร์ได้ และปิดฝาภาชนะจนปิดสนิท ทำให้เกิดสภาวะไร้ออกซิเจนที่เหมาะสมต่อการที่สปอร์จะเจริญกลับเป็นเชื้อเพิ่มจำนวน และสร้าง toxin จำนวนมากในเวลาอันรวดเร็ว

Toxin นี้ทำให้เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหารและระบบประสาทอย่างรุนแรง ผู้ป่วยมักมีอาการเกิดขึ้นหลังจากได้รับ toxin แล้วเฉลี่ย 12–36 ชั่วโมง (อาจเร็วภายใน 6 ชั่วโมงหรือนานถึง 10 วัน) เริ่มด้วยอาการอ่อนเพลียมาก ต่อมาเริ่มมีอาการกล้ามเนื้ออัมพาตอ่อนแรง เริ่มจากใบหน้า ลามไปที่ไหล่ แขนและขาทั้งสองข้าง ซึ่งหากเกิดที่กล้ามเนื้อกระบังลม อาจมีผลให้การหายใจล้มเหลวถึงเสียชีวิตได้<sup>(1,12,13)</sup>

2. โบทูลิซึมจากลำไส้ (Intestinal botulism) พบได้น้อย อาจเกิดกับเด็กทารกอายุน้อยกว่า 1 ปี หรือผู้ใหญ่ที่มีระบบทางเดินอาหาร หรือแบคทีเรียที่เป็นประโยชน์ในลำไส้ผิดปกติ ทำให้ไม่มีความต้านทานต่อเชื้อ<sup>(1)</sup> โรคนี้เกิดจากการกินอาหารที่ปนเปื้อนสปอร์ของเชื้อ เช่น ในต่างประเทศพบในเด็กทารกที่กินน้ำผึ้ง หรืออาจได้รับเชื้อโดยตรงจากดิน ผุ่น โดยเชื้อสามารถเจริญเพิ่มจำนวนในลำไส้และสร้าง toxin ได้ ทำให้เกิดอาการได้แก่ ท้องผูก กินอาหารได้น้อย อ่อนเพลีย ไม่มีแรงร้องไห้เสียงเบา คออ่อนพับ ตัวอ่อนปวกเปียก ทารกบางราย (ประมาณร้อยละ 5) อาจมีอาการหายใจลำบาก หรือหัวใจหยุดเต้นและเกิด กลุ่มอาการทารกเสียชีวิตอย่างเฉียบพลัน (Sudden Infant Death Syndrome - SIDS)



Infantile Botulism  
Hypotonia; Enlarged pupils

3. โบทูลิซึมจากบาดแผล (Wound botulism) พบได้น้อย เกิดจากการปนเปื้อนสปอร์ของเชื้อที่บาดแผลตามผิวหนัง เชื้อจะเจริญเพิ่มจำนวนได้หากแผลอยู่ในสภาวะที่มีออกซิเจนต่ำ<sup>(6)</sup> ในต่างประเทศพบในกลุ่มผู้ฉีดยาเสพติดด้วย อาการจะคล้ายกับอาการทางระบบประสาทจากการติดเชื้อจากอาหาร แต่ระยะเวลาหลังติดเชื้อจนกระทั่งเกิดอาการอาจนานตั้งแต่ 4 วัน ถึง 2 สัปดาห์

### ความรุนแรงของภาวะ โบทูลิซึม<sup>(3)</sup> ขึ้นกับ

1. ปริมาณ toxin ที่ได้รับ ยิ่งมากก็ยิ่งรุนแรง
2. ผู้ป่วยที่โรครุนแรงมาก จะมีการเริ่มต้น (onset) สั้น และการดำเนินโรคเร็ว
3. สาเหตุของการตายที่สำคัญที่สุดได้แก่ การหายใจล้มเหลว

### การวินิจฉัย (Diagnosis)

ใช้การซักประวัติและการตรวจอาการของผู้ป่วย ร่วมกับการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ ในกรณีของ

1. โบทูลิซึมจากการติดเชื้อจากอาหาร จะต้องตรวจหาชีวพิษในน้ำเหลือง อุจจาระ น้ำจากกระเพาะของผู้ป่วย หรือจากอาหารที่สงสัย หรืออาจเพาะเชื้อจากอุจจาระหรือน้ำจากกระเพาะของผู้ป่วย<sup>(14)</sup> ในผู้ใหญ่ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ

- กลุ่มอาการกีแยง-บาร์เร (Guillain-Barre' syndrome)
- โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดร้าย (Myasthenia gravis)
- กลุ่มอาการอีตัน-แลมเบิร์ต (Eaton-Lambert syndrome)
- อาการกล้ามเนื้อกระตุก (Tic paralysis)

Edrophonium test อาจไม่ช่วยในการวินิจฉัย เพราะมีผลบวกปลอม (False positive) ได้<sup>(14)</sup> การสืบค้นที่จำเพาะกับโรค ได้แก่ การส่งน้ำเหลือง (Serum) อุจจาระ

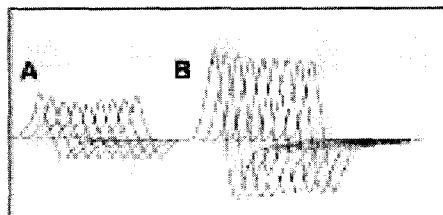
ของผู้ป่วย และอาหารเพื่อเพาะเชื้อแบบไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobic culture)

2. โบทูลิซึมจากลำไส้ มักไม่พบ toxin ในน้ำเหลือง แต่จะพบในอุจจาระของผู้ป่วยมากกว่า และมักจะเพาะแยกเชื้อจากอุจจาระ หรือจากตัวอย่างจากการชันสูตรศพได้ด้วย<sup>(7)</sup>

3. โบทูลิซึมจากบาดแผล ใช้การตรวจหา toxin ในน้ำเหลือง หรือการเพาะเชื้อจากบาดแผล

นอกจากนี้การตรวจด้วยวิธีการบันทึกคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อ (Electromyography - EMG) อาจมีลักษณะบางอย่างที่ค่อนข้างจำเพาะกับโบทูลิซึม<sup>(14,15)</sup> และช่วยในการวินิจฉัยโรคแยกจากโรคที่กล้ามเนื้ออ่อนแรงอื่น ๆ ลักษณะ ดังกล่าวคือ

1. มีแอมพลิจูด (Amplitude) ของ Evoked action potential ต่ำลง เมื่อกระตุ้นด้วยความถี่ต่ำ ๆ (2 Hz)
2. ถ้ากระตุ้นซ้ำ ๆ ด้วยความถี่สูง (50 Hz) กลับเพิ่มแอมพลิจูด (Amplitude)



กราฟ A แสดง Amplitude ที่ต่ำลง เมื่อกระตุ้นด้วยความถี่ 2 Hz  
กราฟ B แสดง Amplitude ที่สูงขึ้น เมื่อกระตุ้นด้วยความถี่ 50 Hz

### การตรวจวินิจฉัยโบทูลิซึม

Test	Result consistent with botulism
Initial test	
Brain imaging (CT or MRI)	Normal
Lumbar puncture	Normal
Electromyography	Decreased amplitude of action potentials in involved muscle groups
Rapid repetitive electromyography (20 – 50 Hz)	Facilitation (increasing pattern of action potential amplitude)
Edrophonium chloride test	Negative
Confirmatory test	
Mouse inoculation test for toxin (serum, stool, or food)	Positive
Stool culture for <i>Clostridium botulism</i>	Positive

\* CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging

## การรักษา (Treatment)

มีหลักการคือ

1. การดูแลระดับประคองผู้ป่วย
2. กำจัด toxin ที่ยังไม่ถูกดูดซึมในทางเดินอาหาร
3. กำจัด toxin ที่อยู่ในกระแสไหลเวียนโลหิต แต่ยังไม่จับกับตัวรับ (Receptor)

การรักษาปัจจุบันให้ผลดีขึ้นมาก ทำให้อัตราป่วยตายลดลงต่ำกว่าร้อยละ 10 ซึ่งในอดีตเคยสูงถึงร้อยละ 50 โดยให้การรักษาประคองอย่างใกล้ชิด<sup>(14)</sup> และในระบะที่ผู้ป่วยยังมีสารพิษตกค้างอยู่ในกระเพาะลำไส้ การทำให้ผู้ป่วยอาเจียน ล้างท้อง หรือสวนทวารก็จะช่วยได้มาก สำหรับผู้ป่วยอาหารเป็นพิษ และผู้ป่วยติดเชื้อที่บาดแผลที่มีอาการรุนแรง ควรฉีด anti-toxin เข้าหลอดเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อโดยเร็วที่สุด และมักต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอยู่นานหลายสัปดาห์<sup>(3,16,17)</sup> อาการป่วยมักจะค่อย ๆ ทุเลา และใช้เวลาหลายเดือนกว่าจะหายเป็นปกติ

การรักษาการติดเชื้อที่แผล นอกจากการฉีด anti-toxin แล้ว ควรเปิดปากแผล และอาจต้องใส่ท่อระบาย เพื่อกำจัดสารพิษออกไป ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างขวาง เช่น เพนิซิลลิน (Penicillin) ดอกซีไซคลิน (doxycycline) และ ซิฟิโพรฟอกซาซิน (ciprofloxacin) เป็นต้น

ในทารกที่ป่วยเป็นโบทูลิซึมจากลำไส้ จะใช้การรักษาประคองอย่างใกล้ชิดเป็นหลัก แต่จะไม่ให้ anti-toxin เนื่องจากอาจเกิดอันตรายจากการแพ้ได้<sup>(14)</sup>

Anti-toxin ที่มีใช้ในปัจจุบันผลิตจากน้ำเหลืองม้า<sup>(1)</sup> มีส่วนประกอบของ anti-toxin ที่มักพบก่อโรคในคนอย่างน้อย 2 ชนิดขึ้นไป คือชนิด A และ B บางผลิตภัณฑ์มีชนิด E หรือ F ด้วย

## การป้องกัน (Prevention)

1. การถนอมอาหารอย่างถูกต้อง ทำให้อาหารเป็นกรดที่มี pH < 4.5 หรือให้ความร้อนสูง<sup>(14,19,20)</sup> และนาน

เพียงพอเพื่อทำลาย toxin (อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที หรือ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที) และการแช่แข็งเพื่อถนอมอาหารเป็นเวลานาน

2. ถ้าอาหารมีลักษณะผิดปกติเช่น กระจบองโป่ง หรือเสียหาย หรือมีรสผิดปกติ อาจมีการหมัก (Fermentation) เป็นความเสี่ยงต่อการนำโรค<sup>(6,21-23)</sup> อย่างไรก็ตามโบทูลิซึมสามารถสร้าง toxin ได้แม้อาหารและกระจบองยังดูปกติ นอกจากนี้ toxin ชนิด E ยังไม่ทำให้อาหารมีรสผิดปกติ

3. บริโภคอาหารกระจบองที่ผ่านความร้อนเพียงพอที่จะทำลาย toxin ทุกครั้ง<sup>(24,25)</sup>

## อ้างอิง

1. Critchley ER, Mitchell JD. Human botulism. Br J Hosp Med 1990 Apr;93(4):290-2
2. Cherington M. Botulism: update and review. Semin Neurol 2004 Jun;24(2):155-63
3. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Weisman RS. Botulism. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Howland RS, Weisman RS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5<sup>th</sup> ed. Connecticut: Appleton & Lasge, 1994: 937-48
4. Committee on Infectious Diseases, A. Clostridial infections. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000: 212-4
5. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 1998 Aug 1;129(3):221-8
6. Shneerson JM. Botulism: a potentially common problem. Thorax 1989 Nov; 44(11):901-2
7. Lund BM. Foodborne disease due to Bacillus and

- Clostridium species. Lancet 1990 Oct 20; 336(8721):982-6
8. Centers for Disease Control and Prevention. US CDC Fact Sheet [online]. Botulism. 2005 [cited 2006 Sep 4]. Available from: URL: <http://www.bt.cdc.gov/agent/botulism/factsheet.asp>
  9. World Health Organization. Fact Sheet [online]. Botulism. 2006 [cited 2006 Sep 4]. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs270/en/index.html>
  10. Nantel AJ. Clostridium Botulinum, Poisons Information Monograph 858 Bacteria, International Programme on Chemical Safety, WHO, 1999
  11. Swaddiwudhipong W, Wongwatcharapaiboon P. Foodborne botulism outbreaks following consumption of home-canned bamboo shoots in Northern Thailand. J Med Assoc Thai 2000 Sep;83(9):1021-5
  12. Sugiyama S. Botulism. In: Cliver DO, ed. Foodborne Diseases. San Diego: Academic Press, 1990:107
  13. U.S. Food and Drug Administration [online] Clostridium botulinum. June 14, 2006 [cited 2006 Sep 4]. Available from: URL: <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap2.html>
  14. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Orgog G, Wasserberger J. Food poisonings. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Orgog G, Wasserberger J, eds. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:1054-7
  15. Dimiteu D. Electrodiagnostic Medicine. Philadelphia: Mosby, 1995
  16. CBRNE-Botulism [online]. 1996-2006 [cited 2006 Sep 4]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/emerg/byname/cbrne—botulism.htm>
  17. Sobel J, Tucker N, Sulka A, McLaughlin J, Maslanka S. Foodborne botulism in the United States, 1990-2000. Emerg Infect Dis 2004 Sep;10(9):1606-11
  18. Slovis CM. Food poisoning. In: Haddad LM, Winchester JF, eds. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990: 612-9
  19. Heyman, DL, ed. Control of Communicable Disease Manual. 18<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Public Health Association, 2004: 69-75
  20. Wongwatcharapaiboon P, Thaikruea L, Ungchusak K, Wattanasri S. Foodborne Botulism from Home-canned Bamboo Shoots, Thailand, 1998. (personal communication)
  21. St.Louis ME. Botulism. In: Evans AS, Brachman PS, eds. Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control. 2<sup>nd</sup> ed. New York: PlenumMedical, 1991:115-26
  22. จักรพันธ์ ปัญจะสุวรรณ. พิษภัยในอาหาร. กรุงเทพฯ: โอ.เอส.พรีนติ้ง เฮ้าส์, 2542
  23. สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย. หลักการและวิธีการควบคุมการฆ่าเชื้ออาหารกระป๋องที่มีความเป็นกรดต่ำ. กรุงเทพฯ: สมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีทางอาหารแห่งประเทศไทย. 2537
  24. ศิวาพร ศิวเวชช. การสุขาภิบาลโรงงานอุตสาหกรรมอาหาร. กรุงเทพฯ: ภาควิชาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการอาหาร คณะอุตสาหกรรมเกษตร

มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์, 2542

25. นริศรา อ่อนศรี. คลอสทริเดียม โบทูลินัม เชื้อโรคร้ายในอาหารกระป๋อง. เอกสารเผยแพร่จากโครงการวิทยาศาสตร์ชีวภาพ [ออนไลน์]. 2549

[เข้าถึงเมื่อ 4 ก.ย. 2549]. เข้าถึงได้จาก: URL: [http://www.dss.go.th/dssweb/st-articles/files/bsp\\_2\\_2549\\_clostridium.pdf](http://www.dss.go.th/dssweb/st-articles/files/bsp_2_2549_clostridium.pdf)