

# DENİZ ÜRÜNLERİNE BAĞLI ZEHİRLENMELER VE ETKİLERİ

## Seafood Poisonings and their Effects

Göknur TERZİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Besin Hijyeni ve Teknolojisi  
Anabilim Dalı,  
SAMSUN

İletişim:

Göknur TERZİ  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Besin Hijyeni ve Teknolojisi  
Anabilim Dalı,  
55139, Kurupelit/SAMSUN  
Tel : 0 362 312 19 19/28 12  
Faks: 0 312 457 69 22  
e-posta: goknurt@omu.edu.tr

### ÖZET

Deniz ürünlerine bağlı meydana gelen zehirlenmeler toksin içeren kabuklu su ürünleri ya da balıkların tüketimi sonucu gelişir. Kabuklu su ürünleri zehirlenmelerine; deniz tarağı, midye ve istiridye gibi deniz kabuklularının beslendiği planktonik algler (sıklıkla dinoflagellatlar) tarafından salınan bir grup toksin neden olur. Zararlı alglerin neden olduğu kabuklu su ürünü zehirlenmelerinin en önemli klinik belirtileri; paralizi, diyare, nörotoksisite ve amnezidir. Toksin içeren balıkların tüketimine bağlı şekillenen zehirlenmeler çoğunlukla toksinlerin isimleri ile anılan Ciguatera zehirlenmesi, Skombroid zehirlenmesi, Puffer balık zehirlenmesi, *Pfiesteria piscicida* zehirlenmesi şeklinde adlandırılır. Toksin direkt olarak deniz kabukluları ve balıklara zarar vermezken bu ürünleri yiyen insan veya bazı etçil hayvanlarda zehirlenmelere sebep olur. Bu derlemede insan sağlığı açısından önemli olan bazı toksinlerin özellikleri, neden oldukları zehirlenme çeşitleri, insanlarda meydana getirdikleri patolojik bozukluklar ve korunma yöntemleri ele alınmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Kabuklu su ürünleri zehirlenmesi, deniz toksinleri, planktonik su yosunları

### ABSTRACT

Seafood poisoning arises as a result of consuming fish or shellfish containing toxins. Shellfish poisoning is caused by a group of toxins elaborated by planktonic algae (mainly dinoflagellates) which are consumed by shellfish like scallops, mussels and oysters. The most significant clinical symptoms of shellfish poisonings are paralysis, diarrhea, neurotoxicity and amnesia. The poisonings are usually named after the toxins causing them, e.g., Ciguatera, Scombroid, Puffer fish and *Pfiesteria piscicida*. Although the toxins do apparently not harm the shellfish and fishes, humans or animals eating toxic seafood may become poisoned. In this review, the characteristics of selected toxins and poisonings relevant to public health, the pathological complications they cause in humans and their prevention are discussed.

**Key Words:** Shellfish poisoning, marine toxins, planktonic algae.

## GİRİŞ

Deniz ürünleri tüketimine bağlı zehirlenmeler; virüslerden (Hepatitis A, Norwalk virus, Poliovirus), bakterilerden (*Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio mimicus*, *Vibrio hollisae*), parazitlerden (*Anisakis simplex*, *Pseudoterranova decipiens*, *Eustrongylides excisus*, *Diphyllobothrium latum*) ve toksinlerden kaynaklanmaktadır (1). Dinoflagellata adı verilen tek hücreli, mikroskopik alglerin ürettiği başlıca toksinler; saksitoksin, yessotoksin, brevetoksin, domoik asit ve pektenotoksindir. Bu toksinler suyun rengini kırmızı ve kahverengiye çevirirler. Bu olaya “red tide-kırmızı akıntı” adı verilir. Bu sulara yaşayan ve filtrasyonla beslenen midye, deniz tarağı ve istiridye gibi canlılar alglerdeki toksini bünyelerine alırlar, bu deniz ürünlerinin insanlar tarafından tüketilmesi sonucu da zehirlenme tablosu gelişir (2). Dinoflagellat ve diatomların ürettiği toksinlerdeki farklılığa bağlı olarak meydana gelen zehirlenmeler; paralitik kabuklu su ürünü zehirlenmesi, diyaretik kabuklu su ürünü zehirlenmesi, nörotoksik kabuklu su ürünü zehirlenmesi, amnezik kabuklu su ürünü zehirlenmesi ve *Pfiesteria piscicida* zehirlenmesi olarak adlandırılmaktadır (2-4). Balıklar tarafından üretilen toksinler ise cigua-

toksin, maitotoksin, skaritoksin ve tetradotoksindir (Tablo 1,2).

Deniz ürünlerinin içerdiği toksinlerin çoğunluğu ısıya karşı dirençli olduğundan pişirme ve diğer işlemlerle inaktive olmazlar. Ayrıca bu toksinler görünüm ve lezzet olarak da tespit edilemediklerinden önemli halk sağlığı risklerine neden olmaktadır (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl gıda kaynaklı hastalıklardan tahminen 76 milyon kişinin hastalandığı ve bunların 5.000'inin ise öldüğü bildirilmektedir. ABD Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından 1998-2002 yılları arasında 221 adet kimyasal kaynaklı gıda zehirlenmesi meydana geldiği, bu zehirlenmeler içinde en çok 84 vaka ile Ciguatera balık zehirlenmesinin yer aldığı bildirilmiştir. Yine aynı merkez tarafından 2005 yılında yapılan araştırmada ise 40 adet kimyasal kaynaklı gıda zehirlenmesi meydana geldiği bunun 11'inde Ciguatera, 24'ünde ise skombrotoksin izole edildiği bildirilmiştir (6).

## 1. KABUKLU SU ÜRÜNLERİNİN NEDEN OLDUĞU ZEHİRLENMELER

### A. Paralitik Kabuklu Su Ürünü Zehirlenmesi

Paralitik kabuklu su ürünü zehirlenmesi

Tablo 1. Kabuklu su ürünlerinin neden olduğu zehirlenmeler (1).

İntoksikasyon	Toksijenik mikroorganizma	Toksin	Sorumlu deniz ürünü
PSP	<i>Alexandrium catenalla</i>	Saksitoksin	Midye
	<i>Alexandrium tamarensis</i>	Neosaksitoksin	Midye
	<i>Alexandrium minutum</i>	Gonyatoksin (1-6)	D. Tarağı
	<i>Pyrodinium bahamense</i>	Diğer saksitoksin deriveleri (12-16)	İstiridye
DSP	<i>Gymnodinium catenatum</i>		
	<i>Dinophysis fortii</i>	Okadaik asit	Midye
	<i>Dinophysis acuminata</i>	Dinofisis toksin (1-3)	D. Tarağı
	<i>Dinophysis acuta</i>	Pektenotoksin (1-6)	Midye
	<i>Dinophysis mitra</i>	Yessotoksin	
NSP	<i>Prorocentrum lima</i>		
	<i>Karenia brevis</i>	Brevetoksin	İstiridye
ASP			Midye
	<i>Nitzschia pungens</i>	Domoik asit	D. Tarağı
	<i>Nitzschia australis</i>		Midye

PSP: Paralitik kabuklu su ürünü zehirlenmesi

DSP: Diyaretik kabuklu su ürünü zehirlenmesi

NSP: Nörotoksik kabuklu su ürünü zehirlenmesi

ASP: Amnezik kabuklu su ürünü zehirlenmesi

Tablo 2. Balıkların neden olduğu zehirlenmeler (1).

İntoksikasyon	Toksijenik mikroorganizma	Toksin	Sorumlu deniz ürünü
Ciguatera	<i>Gambierdiscus toxicus</i> <i>Ostreopsis lenticularis</i>	Ciguatoksin Maitotoksin Skaritoksin	Kaya balığı
Skombroid	<i>Morganella morgani</i> ve diğer hisitidin bakteriler	Histamin ve diğer biyojen aminler	Skombroid balık türleri Mahi mahi Lüfer
Puffer balık zehirlenmesi	Vibrionacea <i>Pseudomonas spp</i> <i>Photobacterium phosphoreum</i>	Tetradotoksin	Pufferfish Globefish Toadfish
<i>Pfiesteria piscicida</i> zehirlenmesi	<i>P. piscicida</i> <i>P. shumwayae</i>		

(Paralytic Shellfish Poisoning-PSP), toksik dinoflagellatlarla beslenen deniz kabuklularının tüketilmesi sonucu insanlarda gastrointestinal ve nörolojik semptomlara neden olan ciddi bir hastalıktır. PSP'nin ana nedeni *Alexandrium catenella*, *Alexandrium minutum*, *Alexandrium tamarense*, *Pyrodinium bahamense* ve *Gymnodinium catenatum* adı verilen dinoflagellatların toksinleridir (7).

PSP toksinini bünyesinde içeren alglerin çift kabuklu yumuşakçalar (midye, deniz tarağı ve istiridye) tarafından alınması sonucu toksin bu yumuşakçaların sindirim organları ve yumuşak dokularında depo edilir. Toksinle kontamine deniz kabuklularının insanlar tarafından tüketilmesi sonucu insana bulaşan toksin zehirlenmelere neden olur (8).

**Toksinin özellikleri:** PSP'den sorumlu dinoflagellatlar sıcağa ve aside dayanıklı en az 12 toksin üretirler. PSP toksinleri suda çözünebilir en güçlü toksinler olarak bilinirler. *Alexandrium catenella* isimli dinoflagellatın ürettiği toksininin 1mg'ı bir yetişkini öldürmeye yeterlidir (9). PSP toksinleri 20 farklı moleküler form içerirler ve karbamat toksinleri, sulfokarbamil toksinleri ve dekarbamil toksinleri olmak üzere üç ana gruba ayrılırlar. En toksik grup; karbamat toksinleridir (saksitoksin, neosaksitoksin ve gonyatoksin). Bunu dekarbamil toksin grubu

izler, daha sonra da N-sulfokarbamil toksinleri (C-toksin) gelir (Tablo 3). PSP toksinlerinden saksitoksin ilk karakterize edilen ve en iyi anlaşılan toksin olup normal pişirme, dondurma ve buhar gibi işlemlerden etkilenmez (7, 10). Saksitoksinin maksimum kabul edilebilir düzeyi 80 µg toksin/100g 'dır (11).

**Semptomlar:** Paralitık kabuklu su ürünü zehirlenmesinde, kontamine kabuklu su ürünlerinin tüketiminden 5-30 dakika sonra ağızda yanma, karıncalanma, yüz ve boyuna ilerleyen uyuşukluk, ciddi olgularda; kol, bacak, parmaklarda uyuşukluk, koordinasyon bozukluğu ve solunum güçlüğü gelişir. Yüksek miktarda toksin alındığı zaman yutkunma güçlüğü, boğazda daralma hissi, konuşmada tutukluk, göğüs ve karın kaslarında paralizisi görülür. Ciddi olgularda 2-12 saat içinde solunum felci sonucu ölüm olur. 12 saati atlatan kişiler birkaç gün içinde düzülürler. PSP' deki diğer semptomlar ise baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, idrara çıkamama, geçici görüş kaybı ve bilinç kaybı şeklindedir (12). PSP ile ilgili en dramatik örnek Alaska'da görülmüştür. 1990 yılında Alaska Peninsula kumsalından topladığı midyeleri tüketen bir kişinin bir saat içinde ağız, yüz ve parmaklarda uyuşukluk görülmüş, iki saat sonra da kardiyopulmoner arrest sonucu öldüğü bildirilmiştir.

Tablo 3. PSP toksinleri

Karbamat toksinleri	Sulfokarbamil toksinleri	Dekarbamil toksinleri
Saksitoksin, Neosaksitoksin Gonyatoksin 1,2,3,4	Gonyatoksin 5, 6	Adlandırılmamış

Yapılan incelemelerde hastanın mide içeriğinde 370 µg/100g, midye örneklerinde ise 2650µg/100g düzeyinde PSP toksininin saptandığı belirtilmiştir (11).

**Mortalite:** Toksinin oral yolla 1-4 mg alınması bir insanı öldürmeye yeterlidir (13). PSP bağlı gelişen zehirlenmelerin %15-19' unun ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (11).

**Patogenez:** Saksitoksinler sodyum iyonlarının sinir hücre membranından geçişine geçici olarak engel olurlar. Bu blokmanın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Sodyum geçişinin engellenmesi sonucu solunum gücünü ve yüz felci meydana gelir. Oluşan bu semptomlar toksin vücuttan atıldıktan sonra birkaç saat içinde kaybolur (14).

#### B. Diyaretik Kabuklu Su Ürünü Zehirlenmesi

Diyaretik kabuklu su ürünü zehirlenmesi (Diarrhetic Shellfish Poisoning- DSP), *Dinophysis acuminata*, *D. caudata*, *D. fortii*, *D. mitra*, *D. rotundata*, *Prorocentrum lima*, *P. elegans*, *P. hoffmannianum* ve *P. concavum* adı verilen dinoflagellatların ürettiği toksinler (okadaik asit, dinofisis toksin, yessotoksin ve pektenotoksin) tarafından meydana getirilir (15). Buna bağlı ilk zehirlenme olgusu 1960 yılında Hollanda'da bildirilmiştir. Bunu takiben 1976 ve 1982 yılları arasında Japonya'da toksinle kontamine kabuklu su ürünlerinin tüketilmesi sonucu 1300 kişinin hastalandığı bildirilmiş ve yapılan incelemeler sonucu zehirlenmeye *Dinophysis fortii* ve *D. acuminata* adı verilen dinoflagellatların neden olduğu belirlenmiştir (16).

**Toksinin özellikleri:** Diyaretik kabuklu su ürünü zehirlenmesine neden olan toksinler okadaik asit, dinofisis toksini, pektenotoksin ve yessotoksindir. Bu toksinler yağda çözünebilir polimer bileşiklerdir. Bu grup içinde kimyasal olarak karakterize edilen ilk toksin *Prorocentrum sp.*' den elde edilen okadaik asittir (17).

**Semptomlar:** Kabuklu su ürününün alınmasından

yaklaşık 30 dakika ile 12 saat (ortalama 4 saat) sonra semptomlar şekillenmekte ve yaklaşık 3 gün içinde hiçbir belirti kalmadan kaybolmaktadır. Hastalarda tipik olarak ishal (% 92), bulantı (% 80), kusma (% 79), karın ağrısı (% 53) ve soğuk algınlığı belirtileri (% 53) görülmektedir (12). Kronik olarak etken maruz kalınması sonucu nadir olarak hastalarda mide tümörü olduğu bildirilmiştir (18).

**Mortalite:** Diyaretik kabuklu su ürünü zehirlenmesi ile ilgili olarak ölüm olayı bildirilmemiştir (19).

**Patogenez:** Okadaik asit ve dinofisis toksinleri tümör aktivitesini uyarıcı etkiye sahiptirler. Dinofisis toksininin bağırsak mukozasına zarar verici etkisinin de olduğu bildirilmiştir. Akut karaciğer hasarına neden olan Pektenotoksin ve yessotoksin ise hepatotoksik toksinler olarak kabul edilmektedir (20).

#### C. Nörotoksik Kabuklu Su Ürünü Zehirlenmesi

Nörotoksik (sinir sistemini etkileyen) kabuklu su ürünü zehirlenmesine (Neurotoxic Shellfish Poisoning-NSP) eski adlandırmada *Gymnodinium breve*, yeni adlandırmayla *Karenim brevis* adı verilen bir dinoflagellat neden olmaktadır. *K. brevis* fotosentetik bir canlıdır ve biyolojik ışıltama (biyoluminesans) özelliği ile de kendi ışığını üretir (21, 22). *K. brevis* ilk olarak Meksika körfezi ile Florida kıyılarında izole edilmiştir. Bu organizma dış etkenlere oldukça duyarlı olduklarından dalgalar, rüzgar ve diğer mekanik etkilerden kolaylıkla etkilenirler. *K. brevis* ile kontamine deniz kabuklularının tüketilmesi sonucu insanlarda nörolojik, gastrointestinal ve solunum gücünü gibi semptomlar gelişir (23).

**Toksinin özellikleri:** *K. brevis* tarafından üretilen brevetoksin (PbTx-1'den PbTx-10'a kadar) non-protein yapıda, yağda eriyebilen, ısıya, aside dayanıklı polimer bir nörotoksindir (24).

**Semptomlar:** Nörotoksik kabuklu su ürünü

semptomlar iki şekilde ortaya çıkar. Bunlardan ilkinde; akut gastorenterit ve nörolojik semptomlar, diğerinde ise solunum sistemi semptomları görülür (25, 26). Brevetoksine içeren kabuklu su ürününün sindirilmesinden 15 dakika ile 18 saat içinde (ortalama 3 saat) karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gelişir. Toksinden ilk etkilenen organ ağızdır. Ağızda uyuşukluk ve karıncalanma hissi meydana gelir. Bunu takiben farens, dudak ve vücutta pareteziler ortaya çıkar, daha sonra ise hareket güçlüğü, felç ve son olarak da koma gelişir.

Brevetoksine solunum yolu ile maruz kalınması sonucu ise solunum sistemini etkileyen semptomlar gelişir. *K. brevis* adı verilen dinoflagellatlar oldukça hassas canlılardır. Bu dinoflagellatların dış kabukları dalga hareketleri ile kolaylıkla kırılır ve içerdikleri toksin su yüzeyine salınır. Brevetoksin havada su zerrecikleri içinde asılı halde kalır. Denizde yüzen insanların bu toksini solunum yoluyla alması sonucu üst solunum yollarında ve boğazda yanma, göz ve burunda iritasyon, bronşlarda daralma ve solunum güçlüğü görülür (24).

**Mortalite:** Nörotoksik kabuklu su ürünü zehirlenmesi ile ilgili olarak ölüm olayı bildirilmemiştir (19).

**Patogenez:** Sinir hücre membranının iç yüzü negatif, dış yüzü pozitif yük taşır. Membranın iç ve dış yüzü arasındaki farklılık elektriksel gerilim farkına neden olur. Bu farklılığın nedeni Na ve K iyonlarının hücre içi ve hücre dışında farklı konsantrasyonda bulunmasıdır. Sinir hücresine bir uyarı geldiği zaman membranın geçirgenliği artar ve Na iyonları hücre dışına, K iyonları hücre içine doğru hareket eder ve denge bozulur. Bu dengesizliği gidermek için hücre membranında bir aktif transport mekanizması bulunur. Buna Na-K pompası denir. Na-K pompası enerji gerektiren bir olaydır ve bunun için gerekli olan enerji ATP nin hidrolizinden elde edilir. ATP'nin hidrolizi ise membranda yer alan ve  $Mg^{2+}$  un varlığında aktive olan Na-K ATP'az enzimi ile gerçekleşir. Normalde sinir iletimi sağlandıktan sonra Na kanalları kapanır ve dinlenme potansiyeline gelir (27). Fakat vücuda toksin girdiği zaman toksin Na pompasını etkileyerek hücrenin sürekli depolarize kalmasına neden olur. Brevetoksin yüksek oranda sodyum kanallarına bağlanır. Normalde kapalı olan sodyum kanalları açılır, iskelet

kaslarına nöromuskular iletim geçişi engellenir. Bunun sonucu olarak da insanlarda nörotoksik etkiler meydana gelir (28).

#### D. Amnezik Kabuklu Su Ürünü Zehirlenmesi

İnsanlarda hafıza kaybına yol açan amnezik kabuklu su ürünü zehirlenmesine (Amnesic Shellfish Poisoning - ASP) tek hücreli su yosunu olan diatomlar (*Pseudo-nitzshia*) tarafından üretilen "domoik asit" neden olmaktadır. İlk domoik asit zehirlenmesi 1987 yılında Kanada'da görülmüş, bu olguda toksinle kontamine midyelerin tüketilmesi sonucu 150'nin üzerinde kişinin etkilendiği ve 4 kişinin de öldüğü bildirilmiştir (29). Daha sonra 1991 yılında Kaliforniya'nın Monterey körfezinde 100'ün üzerinde ölü kuş bulunmuş ve yapılan çalışmalarda yüksek düzeyde domoik asit tespit edildiği bildirilmiştir (30).

**Toksinin özellikleri:** Amnezik kabuklu su ürünü zehirlenmesinden sorumlu asıl toksin domoik asittir (DA). Domoik asit *Pseudo-nitzshia* türüne ait çok sayıda mikroalg tarafından üretilen bir kainoid aminoasittir (31). Domoik asit etkisini glutamat reseptörlerine bağlanarak gösterir (32) ve deniz canlılarından izole edilen 10 izomeri vardır (isodomoik asit A dan H'a kadar ve domoik asit 5' diastereomer) (24). Domoik asit ve izomerleri suda çözünürler, ısıya, pişirme ve dondurma işlemlerine dayanıklı, aside ise duyarlıdır (31). Domoik asidin Avrupa Birliği direktifi 97/61/EEC'ye göre insanlar tarafından kabul edilir düzeyi 20 µg DA/g dır (33).

**Semptomlar:** Domoik asitle kontamine deniz ürünlerinin tüketilmesinden 24 saat sonra kişide bulantı, kusma, baş ağrısı, ishal ve karın krampları şeklinde gastrointestinal semptomlar gelişir. Bunu takip eden 48 saat içinde ise hafıza kaybı, yönünü şaşırma gibi sinirsel semptomlar şekillenir. Ciddi olgularda ise felç, koma ve ölüm görülür (34).

**Mortalite:** Domoik asit ( DA ) zehirlenmesinde mortalite oranı %3'dür. Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yolla 20-29 µg domoik asidin alınması sonucu 2 ile 6 saat içinde gastrointestinal semptomların meydana geldiği belirtilmiştir. Domoik asidin farelerdeki LD<sub>50</sub> düzeyi ise 3,6 mg DA/kg olarak bildirilmiştir (35).

**Patogenez:** İnsanlar tarafından 200 µg/g domoik asit içeren midyenin tüketilmesi sonucu hafıza kay-

bı meydana geldiği ve yapılan otopsi sonucunda ise beynin hipokampus bölgesinde nekroz geliştiği bildirilmiştir. Sıçanlara deneysel olarak (2 mg/kg) domoik asit verilmesi sonucu ise limbik sistemde felç, hafıza kaybı, yürüyüş bozuklukları ve hipokampusda dejenerasyon oluştuğu bildirilmiştir (31).

## 2. BALIKLARIN NEDEN OLDUĞU ZEHİRLENMELER

### A. Ciguatera Balık Zehirlenmesi

Ciguatera balık zehirlenmesi tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan mercan kaya balıklarının tüketilmesi sonucu görülen gastrointestinal ve nörolojik semptomlarla karakterize bir zehirlenmedir (36). Zehirlenmeden sorumlu olan ciguatoksin ve maitotoksin *Gambierdiscus toxicus* adı verilen dinoflagellatlar tarafından üretilmektedir. *G. toxicus* ilk olarak herbivor balıklar tarafından alınmakta daha sonra besin zinciri ile karnivor balıklara geçmektedir. İnsanlar ya herbivor balıkları ya da bu herbivorları yiyen karnivor balıkları tüketerek toksini alırlar. Dünyada her yıl 20.000'in üzerinde insan bu zehirlenmeden etkilenmektedir (37). Ciguatera zehirlenmesine balıklar arasında en sık İspanyol uskumrusu (*Scomberomorus commerson*) neden olmakla beraber en tehlikeli tür barakudadır (*Sphyræna barracuda*). Bunların yanı sıra kırmızı levrek (*Lutjanus campechanus*), çotira (*Balistes capriscus*), lipsoz (*Lachnolaimus maximus*), iskorpit (*Scorpaena plumieri*), murana (*Gymnothorax javanicus*), hani balığı (*Epinephelus marginatus*), akya balığı (*Seriola dumerili*), papağan balığı (*Scarus sp.*) ve doktor balığı (*Acanthurus dussumieri*) gibi türler de ciguatera zehirlenmesine neden olmaktadır (38).

**Toksinin özellikleri:** Ciguatera toksinleri arasında ciguatoksin, maitotoksin ve skaritoksin yer almaktadır. Ciguatoksin, *Gambierdiscus toxicus*'dan izole edilen yağda eriyen, renksiz, kokusuz ve tatsız bir toksindir. Pişirme, dondurma ve aside karşı dirençlidir (39). Toksin sıklıkla baş, iç organlar ve yumurtada birikir. Toksin balıkta herhangi bir değişikliğe neden olmadığından toksinli balık fark edilmeden tüketilir. Ciguatoksin balığın organlarının çıkarılması sırasında direk olarak deriden emilerek elde karıncalanmaya neden olmaktadır (40). Ciguatoksin en güçlü nörotoksin olarak bilinmektedir. Faredeki letal doz değeri

(LD<sub>50</sub>) 0.35 µg/kg dır (32). Ciguatoksinin 0.1µg/kg düzeyinde alınması ise insanda önemli sağlık sorunları gelişmesi için yeterlidir (41).

**Semptomlar:** Ciguatera zehirlenmesinde semptomlar toksin içeren balığın tüketilmesinden 15 dakika sonra ağızda uyuşukluk ve yanma hissi şeklinde başlar ve daha sonra kol ve bacaklara yayılır. 4 ile 6 saat içinde ciddileşir. Semptomlar gastrointestinal, nörolojik ve kardiyovasküler sistemler olmak üzere üç ana sistemi etkiler.

Gastrointestinal semptomlar, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, sindirim güçlüğü ve karın kramp- ları şeklinde seyrederek ve yaklaşık 1-2 gün sürer. Nörolojik semptomlar, toksin içeren balığın alımından birkaç saat ile 3 gün arasında değişen sürede başlar ve birkaç hafta sürer. Dil ve ağız çevresinde uyuşma, karıncalanma, dişte ağrı, eklem, kas, kol ve bacaklarda ağrı, güçsüzlük, ataksi, baş dönmesi, gözde bulanıklık, soğuk ve sıcak ters basması, titreme, idrar yaparken ağrı, solunum paralizi ve koma şeklinde seyrederek.

Kardiyovasküler semptomlar ise hastada aritmi, bradikardi, taşikardi, hipotansiyon ve kalp bloğu gelişmesi şeklinde görülür. Oluşan bu semptomlar genellikle 2-5 gün içinde düzelir (41).

**Mortalite:** Ciguatera zehirlenmesinde mortalite genellikle % 0,1'den azdır. Olguların çoğu hafiftir. Semptomlar birkaç gün ya da bir hafta içinde ortadan kalkar. Ciddi olgularda iyileşme yavaştır, aylar ve yıllar sürer. Ölüm, genellikle kalp-damar sisteminin baskılanması ve solunum kaslarının felci ve hipovolemik şok sonucu görülür. Ciddi olgularda nörolojik semptomlar haftalarca ve aylarca kalıcı olur. İyileşme görülmesinden birkaç ay ya da yıl sonra semptomlar yeniden tekrarlar (39, 42).

**Patogenez:** Ciguatoksin organizmada kalp ve kas hücre sinirlerinde sodyum kanallarını etkiler. Hücreler arasında sodyum iyonu artışına, Schwan hücreleri ve aksonlara doğru ozmatik yolla sıvı geçişine neden olur (43).

### B. Skombroid Zehirlenmesi

Skombroid zehirlenmesi, yüksek düzeyde histamin ve diğer vazoaaktif aminleri içeren gıdaların tüketilmesi sonucu görülen bir gıda zehirlenmesidir. Çoğunlukla Scombroidea familyasına ait tuna (*Thun-*



*nus albacares*), uskumru (*Scomber scombrus*), orkinos (*Katsuwonus pelamis*) ve palamut (*Sarda sarda*) gibi balıklar ile az olarak da Scombroidea familyasına ait olmayan lüfer (*Pomatomus saltatrix*), ringa balığı (*Clupea harengus*), hamsi (*Engraulis encrasicolus*), sardalya (*Sardinella longiceps*), ve mahi-mahi (*Coryphaena hippurus*) gibi balıklarda ve yunuslarda bakterilerin üremesi sonucunda histamin ve diğer vazoaaktif maddelerin üremesine bağlı olarak gelişir. Bu nedenle skombroid zehirlenmesine “histamin zehirlenmesi” de denmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde son on yıl içinde skombroid balık zehirlenmesi olgularının arttığı bildirilmiştir. 1973-1986 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından Columbia, Havai, California, New York, Washington ve Connecticut’ta mahi-mahi, tuna ve lüfer balıklarının tüketilmesi sonucu 1096 kişinin etkilendiği ve 178 skombroid balık zehirlenmesi olgusunun tespit edildiği bildirilmiştir (44).

**Toksinin özellikleri:** Skombrotoksinin kimyasal yapısı bilinmemektedir. Bu toksin ısıya, dondurma, pişirme, dumanlama, kürlleme ve konserve etme gibi işlemlere dirençlidir. Tatsız ve kokusuz olduğundan do layı da duyu ile tespit edilmesi mümkün değildir (45).

**Semptomlar:** Skombroid balık zehirlenmesinde semptomlar diğer birçok gıda zehirlenmesinden daha kısa sürede ortaya çıkar. İlk semptomlar histamin içeren balığın tüketilmesinden sonra birkaç dakika ile 2 saatlik süre içinde gelişir ve histamin reaksiyonuna benzer olaylar meydana gelir. Yüzde kızarıklık, şişme, ağızda karıncalanma, yanma, acı biber tadı, baş dönmesi, baş ağrısı ve bulantı şikayetleri görülür. Semptomların ilerlemesi sonucu yüzde isilik, ödem, kısa süreli ishal ve karın ağrısı meydana gelir. Ciddi olgularda görüşte bulanıklık, dilde şişme, astım benzeri semptomlar, solunum güçlüğü ve taşikardi gelişir. Hastalık ılımlı ve yumuşaktır. Semptomlar genellikle 4-6 saat içinde düzelir. İyileşme nadiren 1-2 günü aşar. İmmun sistemi baskılanmış kişilerde oral antihistaminikler faydalı olur (46, 47). Skombroid balık zehirlenmesi ile ilişkili olarak 1987 yılında Albuquerque’de grillenmiş mahi-mahi balığı, salata ve pasta yiyen 2 kişinin zehirlendiği bildirilmiştir. Bu kişilerde yemeği yedikten 45 dakika sonra semptomların ortaya çıktığı, 36 saat içinde ise kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir. Bu durum üzerine ABD Tarım Bakanlığı

Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafında mahi-mahi balıklarında yapılan analizlerde histamin düzeyinin 20mg/100g olduğu bildirilmiştir (45).

**Patogenez:** Scombroidea familyasına ait balıklar uygun koşullarda muhafaza edilmedikleri takdirde bakteriler üremekte ve balığın kas dokusunda bulunan histidin, histidin dekarboksilaz enziminin etkisiyle yaklaşık 6-12 saat içinde histamine çevrilmektedir (45). Normal taze balıkta histamin düzeyinin 1mg/100g iken bu düzeyin 20mg/100g’ın üzerine çıkması zehirlenme belirtilerine sebep olmaktadır (48, 49).

### C. Puffer Balık Zehirlenmesi

Pasifik okyanusunda yaşayan *Puffer* balığı ya da diğer tetrodotoksin (TTX) üreten Tetraodontidae familyasına ait balıkların (kirpi balığı, balon balığı ve güneş balığı) tüketilmesi sonucu ortaya çıkan bir zehirlenme türüdür. Bu zehirlenmeye “tetradon balık zehirlenmesi” adı da verilmektedir. Zehirlenmeden sorumlu olan tetrodotoksin diğer toksinlerde olduğu gibi algler tarafından üretilmez. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tetradotoksinin *Vibrio* familyası, *Pseudomonas sp.* ve *Photobacterium phosphoreum*’u kapsayan çeşitli bakteri türleri tarafından sentezlendiği bildirilmiştir. *Puffer* balığı tüketilmesi sonucu tetrodotoksinle ilgili gelişen zehirlenme vakaları 1951-1974 yılları arasında Florida’da, 1977 yılında İtalya’da, 1996 yılında Kaliforniya’da görülmüş ve bu vakalardan İtalya ve Florida’da üç kişinin öldüğü bildirilmiştir (50).

**Toksinin özellikleri:** Tetrodotoksin (TTX), non-protein yapıda, düşük molekül ağırlıklı, suda eriyen, ısıya dayanıklı, beyaz kristal formunda, kokusuz bir nörotoksindir. Tetrodotoksinin farelerde LD<sub>50</sub> değeri 10 ng, insanlardaki LD<sub>50</sub> değeri ise 5.0 - 8.0 µg/kg dır. Toksinin 1 mg’ı ise bir insanı öldürmeye yeterlidir (51).

**Semptomlar:** *Puffer* balığının yenmesinden sonra yaklaşık 20 dakika içinde dil ve dudaklarda uyuşukluk olur. Daha sonra yüz, kol ve bacakta felç, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı görülür. Nadir olarak da yürümede güçlük gelişir. Toksikasyonun ikinci aşamasında paraliziler ve solunum güçlüğü artar, kişi hareket edemez, konuşma güçlüğü, kalp aritmileri, sinirsel bozukluklar görülür ve son aşamada ise 4-6 saat içinde ölüm gerçekleşir (52).

**Mortalite:** Japonya'da 1974 den 1983'e kadar 646 *Puffer* balık zehirlenmesi olgusunun meydana geldiği ve bunların 179'unun ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Yine aynı ülkede tetrodotoksinle bağlı her yıl yaklaşık 200 vakanın belirlendiği ve mortalitenin de %50 olduğu bildirilmiştir (50).

**Patogenez:** Tetrodotoksin (TTX) seçici Na<sup>+</sup> kanallarını bloke ederek etki gösterir. Toksin kanal boyunca Na iyon difüzyonunu önler, K<sup>+</sup> iyon akışında belirgin bir etki meydana getirmez. Böylece toksin sinir hücreleri ve aksonları boyunca sinir impulslarının iletimini bloke ederken, sinir hücrelerinde aksiyon potansiyelini artırır ve depolarizasyonu da önler (51).

#### D. *Pfiesteria piscicida* Zehirlenmesi

Yüzbinlerce balığın ölümüne neden olan bir dinoflagellat türü olan *Pfiesteria piscicida* ilk olarak 1988 yılında Kuzey Karolina Devlet Üniversitesi'nde görevli Dr. Joann Burkholder tarafından izole edilmiştir. Daha sonra 1992 yılında Kuzey Karolina'nın Pamlico ve Neuse körfezlerinde *Pfiesteria piscicida* ile ilişkili olarak balıklarda deride ülserler görüldüğü ve yaklaşık bir milyon Atlantik Ringa balığının öldüğü bildirilmiştir (53).

*Pfiesteria dinoflagellat* cinsinin *P. piscicida* ve *P. shumwayae* olmak üzere iki türü bulunmaktadır. *Pfiesteria* türleri fitoplanktonlarla beslenen renksiz, tek hücreli organizmalardır. Bu dinoflagellatlar oldukça kısa sürede şekil değiştirirler ve yaşam siklusları boyunca 24 farklı forma dönüşebilirler.

Hem bitki hem de hayvan olarak karakterize edilmişlerdir. Bu canlı av bulamadığı zaman bitkiler gibi fotosentez yaparak kendi yiyeceğini elde eder. Enerjileri için gerekli kloroplastı "kleptokloroplastidi fenomeni" adı verilen yöntemle algleri yiyerek alır.

Av bulduğu zaman ise hem toksin salgılar hem de balığa saldırır. Balığın derisini soyar, sinir sistemi ve hayati organlarına zarar verir, yaradan sızan kan ve dokular ile beslenir (53).

*Pfiesteria piscicida*'nın yaşam siklusu amoboid aşaması, kist hali ve toksik olmayan zoosporları içerir. Amip formunda *P. piscicida* dip çamurundaki algler ve çöplerle beslenir. Elverişsiz şartlarda bu amip formu kist formuna dönüşerek uzun süre canlı kalır. Ortamda bir balık sürüsü bulunduğu anda ise toksik saldırgan hale dönüşüp balığın derisine yapışır (54).

**Toksinin özellikleri:** Kuzey Karolina Üniversitesi'nden Dr. Joann Burkholder tarafından *Pfiesteria* türlerinin bilinen iki tane toksininin olduğunu bildirmiştir. Bu toksinlerden yağda çözünenlerinin deri lezyonlarına, suda çözünenlerinin ise nörotoksik etkilere neden olduğu bildirilmiştir (53).

**Semptomlar:** *Pfiesteria* toksinlerine asıl balıkçıları ve laboratuvar çalışanları maruz kalmaktadır. Bu toksinin solunum ya da deri yoluyla alınması sonucu 1-2 saat içinde semptomlar gelişmektedir. Başlıca semptomlar; bulantı, kusma, ishal, karın krampları, göz irritasyonu, deride yanma ve kaşıntı, üst solunum yollarında irritasyon, baş ağrısı, şaşkınlık hali, hafıza kaybı ve kas kramplarıdır (55).

**Patogenez:** *Pfiesteria* toksinlerinin etki mekanizması henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Oldukça güçlü ekzotoksinlerinin olduğu ve bu toksine maruz kalan balıkların birkaç dakika içinde etkilendiği bildirilmektedir. Toksinin lipofilik özelliğinden dolayı kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebildiği ve merkezi sinir sistemini etkileyebileceği bildirilmiştir (56).

#### SONUÇ

Kontamine kabuklu su ürünlerinin tüketilmesi ile ortaya çıkan semptomlar toksinin varlığı ve konsantrasyonuna bağlı olarak tüketicilerde ciddi bazen de ölümcül zehirlenmelere neden olmaktadır. Kabuklu su ürünlerinden kaynaklanan gıda zehirlenmelerini önlemek için zehirlenmeye neden olan planktonların türleri, gelişme şartları ve dağılımları hakkında bilgi sağlanmalıdır. Kabuklu su ürünleri temiz sularla temin edilmeli ve düzenli olarak toksin yönünden incelenmelidir. *Ciguatera* zehirlenmesine neden olan tropikal kaya balıkları özellikle barakuda, tuna, lipsos, iskorpit, yılan balığı, köpek balığı, mercan alabalığı ve papağan balığı gibi balıkların tüketilmesinden kaçınılmalıdır. Paralitık kabuklu su ürünü zehirlenmesine neden olan alglerin bulunduğu kahverenginden kırmızı renge değişen sulardaki deniz kabuklularının tüketilmesinden kaçınılmalıdır. Histamin üretimi sıcaklıkla artma eğiliminde olduğundan balıklar yakalandıktan sonra soğuk zincirde taşınmalıdır. Toksinlerin büyük çoğunluğu pişirme gibi ısı işleminden etkilenmediğinden ham materyalin hijyenik yerlerden temin



edilmesine dikkat edilmelidir.

Ülkemizde bu konudaki çalışmalar son derece kısıtlıdır ve herhangi bir istatistiksel veri bulunmamaktadır. Hem insan sağlığı hem de gıda, tarım ve hayvancılık sektöründe çalışan uzmanların konu hakkında bilgi düzeyinin artırılması ve bu konu üzerine yapılan araştırmaların yoğunlaşması için ulusal politikalar belirlenmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Anonim. Seafood safety, <http://seafood.ucdavis.edu/Pubs/safety1.htm>, 15.01.2008.
2. Camacho FG, Rodríguez JG, Mirón AS, García MC, Belarbi EH, Chisti Y, Grima EM. Biotechnological significance of toxic marine dinoflagellates. *Biotechnol Adv*, 2007; 25:176- 194.
3. Lewitus AJ, Glasgow HB, Burkholder JM. Kleptoplastidy in the toxic dinoflagellate *Pfiesteria piscicida* (Dinophyceae), *J Phycol*, 1999; 35: 30312.
4. Graneli MW, Sundstrom B, Edler L, Anderson DM. Proceedings, 4th International Conference on Toxic Marine Phytoplankton, Amsterdam. New York: Elsevier Pres, 1990; 11- 6.
5. CDC. Surveillance for Foodborne-Disease Outbreaks United States, 1998-2002. *MMWR*, 2006; 55(10):1-34.
6. Mak, KCY, Ashley MYL, Dennis, PHH, Patsy, SW, Michael, HWL, Rudolf, SSW, Bruce, JR, Paoul, KSL. Paralytic shellfish toxins in green-lipped mussels, *Perna viridis*, in Hong Kong. *Mar Pollut Bull*, 2003; 46(2):258- 63.
7. Oikawa H, Fujita T, Satomi M, Suzuki T, Kotani Y, Yano Y. Accumulation of paralytic shellfish poisoning toxins in the edible shore crab *Telmessus acutidens*. *Toxicon*, 2002; 40(11):1593- 9.
8. Anonim. Ciguatera and other marine biotoxins, [http://www.itg.be/itg/DistanceLearning/Lecture NotesVandenEndenE/46 Marine biotoxins p3.htm](http://www.itg.be/itg/DistanceLearning/Lecture%20NotesVandenEndenE/46%20Marine%20biotoxins%20p3.htm), 15.01.2008.
9. Yen, I.C., Astudillo, L.R., Soler, J.F., Barbera-Sanchez, A. Paralytic shellfish poisoning toxin profiles in green mussels from Trinidad and Venezuela. *J Food Comp Anal*, 2006; 19: 8894.
10. CDC. Epidemiological notes and reports paralytic shellfish poisoning- Massachusetts and Alaska, 1990. *MMWR*, 1991; 40(10):157- 61.
11. Halstead BW, Schantz EJ. Paralytic shellfish poisoning. World Health Organization, Geneva: WHO Offset Publication, 1984; 79:1- 60.
12. Shimizu Y. Paralytic shellfish poisoning. *Forthscritte Der Chemie Organischer Naturstoffe*, 1984; 45: 235- 64.
13. Hile B. Ionic Channels of Excitable Membranes. 2<sup>th</sup> ed. Sunderland: Sinauer Associates, 1997; 224.
14. Morton SL, Tindall DR. Morphological and biochemical variability of the toxic dinoflagellate *Prorocentrum lima* isolated from three locations at Heron Island, Australia *J Phycol*, 1995; 31: 914- 21.
15. Aune T, Yndstad M. Diarrhetic shellfish poisoning. In: IR Falconer (Ed), *Algal Toxins in Seafood and Drinking Water*. London: Academic Pres, 1993; 87- 104.
16. Svensson S, Förlin L. Analysis of the importance of lipid breakdown for elimination of okadaic acid (diarrhetic shellfish toxin) in mussels, *Mytilus edulis*: results from a field study and a laboratory experiment. *Aquatic Toxicol*, 2004; 66: 40518.
17. Suganuma M, Fujiki H, Suguri H, Yoshizawa S, Hirota M, Nakayasu M, Ojika M, Wakamatsu K, Yamada K, Sugimura T. Okadaic acid: an additional nonphorbol- 12-tetradecanoate 13-acetate-type tumor promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85: 1768- 71.
18. Anonim. Toxicity, Seafood, <http://www.emedicine.com>, 10.03.2007.
19. Fujiki, H., Suganuma, M. Tumor promotion by inhibitors of protein phosphatase 1 and 2A: the okadaic acid class of compounds. *Adv Canc Res*, 1993; 61: 143- 94.
20. Nishitani L, Kenneth KC, Teri LK. Gathering Safe Shellfish in Washington: Avoiding Paralytic Shellfish Poisoning, <https://www.tpchd.org>, 10.03.2007.
21. Sato J, Oda T, Muramatsu T, Matsuyama Y, Honjo T. Photosensitizing hemolytic toxin in *Heterocapsa circularisquama*, a newly identified harmful red tide dinoflagellate. *Aquatic Toxicol*, 2002; 56(3): 191- 6.
22. Pierce RH, Henry MS, Proffitt LS, Hasbrouck PA. Red tide toxin (brevetoxin) enrichment in marine aerosol. *Toxic Marine Phytoplankton*, 1990; 397- 402.
23. LaPage KT, Baden DG, Murray TF. Brevetoxin derivatives act as partial agonists at neurotoxin site 5 on the Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel. *Brain Res*, 2003; 1:120- 7.
24. Baden DG, Fleming LE, Bean JA. Marine Toxin. In: *Handbook of Clinical Neurology: Intoxications of the Nervous System Part II. Natural Toxins and Drugs*. Amsterdam: Elsevier Pres, 1995; 141- 75.
25. Fleming LE, Stinn J. Shellfish Poisonings. *Travel Medicine*, 1999; 3:1- 6.
26. Uzbay IT. Psikofarmakolojinin temelleri ve deneysel araştırma teknikleri. 1. baskı. Çizgi Ankara; Tıp Yayınevi, 2004.
27. Rein KS, Lynn B, Gawley RE, Baden DG. Brevetoxin B: Chemical modification, synaptosome binding, toxicity, and unexpected conformational effect. *J Org Chem*, 1994; 59: 2107- 13.

28. Jeffery B, Barlow T, Moizer K, Paul S, Boyle C. Amnesic shellfish poison. Food and Chem. Toxicol, 2004; 42: 545-57.
29. Buck KR, Uttal-Cooke L, PilskaIn CH, Roelke DL, Villac MC, Fryxell GA, Cifuentes L, Chavez FP. Autecology of the diatom *Pseudo-nitzschia australis*, a domoic acid producer, from Monterey Bay, California. Mar Ecol Prog Ser, 1992; 84: 293-302.
30. Wright JLC, Falk M, McInnes AG, and Walter JA. Identification of isodomoic acid D and two new geometrical isomers of domoic acid in toxic mussels. Can J Chem, 1990; 68: 22- 5.
31. Kaniou-Grigoriadou I, Mouratidou T, Katikou P. Investigation on the presence of domoic acid in Greek shellfish. Harmful Algae, 2005; 4: 717- 23.
32. Council of the European Communities. Council Directive 97/61/EEC of 20 October 1997 that modifies the Annex of Directive 91/492/EEC that lays down the health conditions for the production and the placing on the market of live bivalve molluscs. Off J Eur Communities, 1997; L295: 35- 6.
33. Todd ECD. Domoic acid and amnesic shellfish poisoning - A review, J Food Protec, 1993; 56(1): 69- 83.
34. Grimmelt B, Nijjar MS, Brown J MacNair N, Wagner S, Johnson GR, and Ahmend JF. Relationship between domoic acid levels in the blue mussel (*Mytilus edulis*) and toxicity in mice. Toxicol, 1990; 28: 501- 8.
35. Wong CK, Hung P, Lee KLH, Kam KM. Study of an outbreak of ciguatera fish poisoning in Hong Kong. Toxicol, 2005; 46: 563- 71.
36. Baba T, Huang G, Isobe M. Synthesis of the JKLM-ring fragment of ciguatoxin. Tetrahedron, 2003; 59: 6851-72.
37. Morris JG, Lewin P, Smith CW, Blake PA, Schneider R. Ciguatera fish poisoning: epidemiology of disease on St. Thomas, U.S. Virgin Island. Am J Trop Med Hyg, 1982; 31: 574- 8.
38. CDC. Ciguatera fish poisoning-Texas, 1997. MMWR 1998;47(33): 692- 94.
39. Colman JR, Dechraoui MY, Dickey RW, Ramsdell JS. Characterization of the developmental toxicity of Caribbean ciguatoxins in finfish embryos. Toxicol, 2004; 44: 59-66.
40. Arnold T. Toxicity, Ciguatera, <http://www.emedicine.com/emerg/topic00.htm>, 02.02.2007.
41. FDA. Ciguatera, <http://www.cfsan.fda.gov>, 2.02.2007.
42. Bibard JN, Vijverberg HP, Frelin C, Chungue E, Legrand AM, Bagnis R and Lazdunski M. Ciguatoxin is a novel type of Na<sup>+</sup> channel toxin. J Biol Chem, 1984; 259: 8353- 7.
43. CDC. Epidemiologic notes and reports scombroid fish poisoning-Illinois, South Carolina. MMWR, 1989; 38(9): 140- 142.
44. CDC. Scombroid fish poisoning-New Mexico. MMWR, 1988; 37(29):451.
45. FDA. Defect action levels for histamine in tuna; Availability of guide. Federal Register U.S. Food and Drug Administration, 1982; 47: 40487.
46. FDA. Scombrotoxin, <http://www.cfsan.fda.gov>, 02.02.2007.
47. Bartholomew BA, Berry PR, Rodhouse JC, Gilbert RJ, Murray CK. Scombrotoxic fish poisoning in Britain. Epidemiol Infect, 1987; 99: 775- 82.
48. FDA. Scombroid poisoning, <http://www.cfsan.fda.gov>, 02.02.2007.
49. FDA. Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook, <http://www.cfsan.fda.gov>, 10.03.2007.
50. Anonim. Tetrodotoxin, <http://www.chm.bris.ac.uk>, 10.03.2007.
51. Anonim. Tetrodotoxin, <http://www.ch.ic.ac.uk>, 10.03.2007.
52. Miller TR, Belas R. *Pfiesteria piscicida*, *P. shumwayae*, and other *Pfiesteria*-like Dinoflagellates. Res Microbiol, 2003; 154: 85- 90.
53. Lewitus AJ, Glasgow HB, Burkholder JM. Kleptoplastidy in the toxic dinoflagellate *Pfiesteria piscicida* (Dinophyceae), J Phycol, 1999; 35: 303- 12.
54. Anonim. CRS report, <http://www.ncseonline.org/nle/crsreports/marine/mar-23.cfm>, 10.03.2007.
54. Samet J, Bignami GS, Feldman R, Hawking W, Neff J, Smayda T. *Pfiesteria*: Review of the science and identification of research gaps. Report for the national center for environmental health, centers for disease control and prevention. Environ Health Persp, 2001;109(5): 639- 59.