دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۳، صفحه ۴۷۵ – ۴۵۱ (مرداد و شهریور ۱۳۹۳)
ISMJ 2014; 17(3): 451-475

# سندروم‌های نوروتوکسیک در مسمومیت‌های دریایی؛ یک مقاله مروری

غلامحسین محبی [۱*]، ایرج نبی‌پور [۱]، امیر وزیری‌زاده [۲]

[۱] بخش توکسینولوژی، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
[۲] گروه زیست‌شناسی دریا، مرکز مطالعات و پژوهش‌های خلیج‌فارس، دانشگاه خلیج‌فارس بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۳/۲/۱۵- پذیرش مقاله: ۹۳/۳/۸)

## چکیده

**زمینه:** نوروتوکسین‌های دریایی از گروه بیوتوکسین‌های دریایی، زهرهای طبیعی هستند که به‌طور عمده توسط دینوفلاژلات‌ها، دیاتوم‌ها و چندین گونه از بی‌مهرگان و ماهی‌ها تولید می‌گردند. مسمومیت دریایی، نتیجه مصرف حیوانات دریایی حاوی این توکسین‌ها بوده که همراه با اثرات سوء قابل توجهی هستند.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه، برخی از اطلاعات را در مورد ساختار نوروتوکسین‌های دریایی، هدف مولکولی و فارماکولوژی آن‌ها، روش‌های آنالیز تشخیصی و سنجش کمی آزمایشگاهی، تظاهرات بالینی و همچنین پیشگیری و درمان، در صورت دستیابی، فراهم می‌آورد. علاوه‌بر این، این مطالعه بر روی مسمومیت دریایی و سندرم‌های مختلف نوروتوکسیک مانند سیگواترا، مسمومیت تترودوتوکسین و مسمومیت صدفی فلج دهنده، پس از مصرف مواد حاوی توکسین‌های دریایی متمرکز گردیده است.

**یافته‌ها:** تعدادی از نوروتوکسین‌ها با توجه به قدرت توکسیسیتی آن‌ها بر اساس $LD_{50}$ در بین نوروتوکسین‌های مورد مطالعه، مایتوتوکسین، پالی توکسین و سیگواتوکسین، تترودوتوکسین و ساکسیتوکسین، بروتوکسین، آزاپیراسید، یسوتوکسین، کولیاتوکسین، دوموئیک اسید و کونوتوکسین‌ها به‌ترتیب دارای قدرت بیشتری گزارش گردیده‌اند. هدف اصلی بسیاری از این نوروتوکسین‌های دریایی، کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ و در نتیجه مهار هدایت یونی از طریق این کانال است. علاوه‌بر این، این ترکیبات با کانال‌های پتاسیمی و کلسیمی وابسته به ولتاژ تداخل و شار یون‌های مذکور را به انواع مختلف سلول‌ها، تعدیل می‌نمایند. همچنین مشخص گردیده است که هدف پالیتوکسین، پمپ $Na^+$-$K^+$/ATPase می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** مطالعات مورد بررسی نشان دادند که سیگواترا شایع‌ترین سندرم مسمومیت دریایی است، اما اغلب کشنده نیست. مسمومیت ماهی بادکنکی حاصل مصرف ماهی حاوی تترودوتوکسین و مسمومیت صدفی پارالیتیک، نسبت به سیگواترا دارای شیوع کمتری بوده، اما میزان مرگ ومیر بالاتری دارد. همچنین بر روی برخی از توکسین‌ها نظیر مایتوتوکسین با وجود قدرت سمیت بالا، مطالعه زیادی انجام نگرفته است. علاوه‌بر این، اثرات فارماکولوژی، مکانیسم اثر و یا هدف ملکولی برخی از توکسین‌ها نظیر کولیاتوکسین و اوسترئوتوکسین ۳، همچنان ناشناخته باقی مانده‌اند که هر کدام می‌تواند موضوع پژوهش‌ها و شاید نسل داروهای آتی باشد.

**واژه‌های کلیدی:** نوروتوکسین‌های دریایی، سندرم‌های نوروتوکسیک، کانال‌های وابسته به ولتاژ، تظاهرات بالینی

* بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
**Email: mohebbihsn@yahoo.com**

## مقدمه

توکسینولوژی نه تنها بر عوارض جانبی متمرکز شده است؛ بلکه تعداد فزاینده‌ای از توکسین‌ها به‌عنوان ابزار مهم پژوهش و درمان تلقی می‌گردند. از توکسین‌ها، در جهت باز کردن قفل اسرار بیماری‌ها، به‌عنوان عوامل تشخیصی در آزمایشگاه‌ها، و یا به‌عنوان عوامل درمانی برای درمان بیماری‌های بشر از جمله عوامل ضد سرطان، داروهای ضد صرع، داروهای ضد انعقاد، ضد درد، داروهای ضد فشار خون بالا استفاده می‌گردند. توکسینولوژی یک زمینه بسیار غنی برای پژوهش است (۳-۱).

علاوه‌بر گیاهان، قارچ‌ها و میکروارگانیسم‌ها، جانوران زهرآگین را می‌توان در شاخه‌های مهره‌داران و بی‌مهرگان یافت که در دریا و خشکی زندگی می‌کنند. توکسینولوژی دریایی شامل موارد تزریق سموم دریایی (گزش عروس دریایی و صدمات ماهی‌های زهرآگین) و مسمومیت‌های دریایی (مصرف ماهی‌های دریایی سمی) می‌گردند (۱).

تزریق زهر توسط جانوران زهرآگین که در آن‌ها توکسین، توسط یک غده تخصصی تولید می‌گردد؛ انجام می‌شود. تزریق توکسین‌های دریایی توسط جانوران دریایی شایع هستند و معمولاً شامل عوارض جزئی بوده و به درمان پزشکی نیاز ندارند. هر چند که آسیب‌های ناشی از برخی موجودات دریایی زهرآگین نظیر نیش عروس دریایی جعبه‌ای (۴ و ۵) و سنگ ماهی، خطرناک‌ترین هستند (۶) و ممکن است باعث اثرات شدید و بالقوه کشنده گردند. مطالعات متعددی در زمینه‌های مکانیسم‌های عمل، دستگاه‌های زهری، علائم، عوارض، مدیریت مسمومیت، درمان و آنتی‌دوت‌های آن‌ها انجام شده است (۷).

علاوه‌بر این، برخی از جانوران دریایی، ترکیبات سمی موجود در محیط را در بدن خود انباشته و هنگام خورده شدن آن‌ها، می‌تواند مسمومیت و اثرات سمی قابل توجهی اتفاق افتد (۸).

ماهی‌ها و دیگر حیوانات دریایی، بخش مهمی از رژیم‌های غذایی انسان را در بسیاری از نقاط جهان، نظیر اقیانوس آرام و دریای کارائیب تشکیل می‌دهند و به تبع آن، میزان بالای مسمومیت‌های دریایی در این مناطق دیده می‌شود (۹).

در بخش‌هایی از اقیانوس آرام، تعداد موارد مسمومیت دریایی بیش از ۱۲۰۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال است (۱۰).

هر چند بیشتر موارد مسمومیت دریایی در جوامع روستایی ساحلی اتفاق می افتد، بسیاری از مردم در خارج از این جوامع و نیز مسافران این مناطق، از مسمومین مراجعه کننده به پزشکان هستند. تمایزهای مهم و خاصی بین گزش و آسیب با تزریق توکسین و مسمومیت مربوط به مسمومیت دریایی وجود دارد (۱۱).

اثرات بالینی مسمومیت دریایی عمدتاً گوارشی و عصبی بوده و معمولاً اثرات ناشی از تزریق توکسین‌های دریایی، نظیر آثار دردناک قلبی و عروقی، متفاوت هستند. بسیاری از توکسین‌های دریایی، کانال سدیمی وابسته به ولتاژ در اعصاب میلین‌دار و بدون میلین را تحت تأثیر قرار داده و موجب مشکلات عصبی محیطی، اعم از پلی نوروپاتی حسی خفیف تا فلج شل تهدید کننده حیات می‌گردند (۱۱).

اگر چه موارد مسمومیت‌ها بر اساس خصوصیات مختلفی نظیر نوع و ویژگی‌های جانور زهرآگین، میزان و نوع زهر و نیز خصوصیات قربانی می‌توانند اثرات متفاوتی را در هنگام مواجهه ایجاد نمایند(۵)؛ این مطالعه بر روی تظاهرات ناشی از مسمومیت‌های

دریایی به‌ویژه سندرم‌های عصبی مختلف، پس از مصرف آن‌ها، تمرکز می‌نماید.

**توکسین‌های دریایی**

بسیاری توکسین‌های دریایی و ساختار آن‌ها یا شناسایی شده‌اند و یا عملکرد آن‌ها موضوع تحقیقات در حال انجام است. به‌طور کلی، توکسین‌های دریایی، توکسین‌هایی با وزن مولکولی پایین و مقاوم به گرما و اسید معده می‌باشند (۱۱).

توکسین‌های دریایی، همواره مورد علاقه فیزیولوژیست‌ها، بیوشیمیست‌ها، فارماکولوژیست‌ها، سازندگان سلاح‌های جنگی بیولوژیکی و نویسندگان داستان‌های جاسوسی و رمز و راز دار بوده و به یک ابزار مفید برای مطالعه عملکرد عصبی در دست عصب شناسان، تبدیل شده است (۱۲).

جدول یک، برخی از توکسین‌های معمول و منابع مواجهه، آثار و نشانگان بالینی ناشی از آن‌ها را نشان می‌دهد (جدول ۱).

جدول۱) برخی از آثار و نشانگان بالینی ناشی توکسین‌های معمول و منابع در معرض قرارگیری آن‌ها (۱۱)

| توکسین دریایی | منشاء توکسین | منبع تغذیه‌ای | اثرات و نشانگان بالینی |
|---|---|---|---|
| تترودوتوکسین(Tetrodotoxin) | احتمالاً باکتریایی | ماهی بادکنکی (فوگو)، وزغ ماهی | مسمومیت تترودوتوکسین (ماهی بادکنکی (fugu): عوارض خفیف گوارشی و فلج نزولی، پیشرفت سریع به سمت نارسایی تنفسی در موارد مسمومیت شدید |
| سیگواتوکسین‌ها(Ciguatoxins) | دینوفلاژلات-گامبیردیسکوس توکسیکوس (*Gambierdiscus toxicus*) | ماهی‌های ریف | سیگواترا: اثرات گوارشی متوسط تا شدید (استفراغ، اسهال و کرامپ‌های شکمی) و اثرات نورولوژیک (میالژی، بی‌حسی، آلودایینیای سرد، و آتاکسی)؛ به ندرت کشنده |
| ساکسیتوکسین (Saxitoxin) و گونیاوتوکسین‌ها(Gonyautoxins) | ریز جلبک‌های دریایی توکسیک *Alexandrium* spp- *Pyrodinium bahamense* var *compressum* - *Gymnodinium catenatum* | صدف‌های دو کفه‌ای (ماسل‌ها، اویسترها و کلام‌ها) | مسمومیت صدفی پارالیتیک (شبیه به مسمومیت تترودوتوکسین): فلج نزولی، پیشرفت سریع به سمت نارسایی تنفسی در موارد مسمومیت شدید |
| بروتوکسین‌ها (Brevetoxins) | دینوفلاژلات-ژیمنودینیوم برویس (*Gymnodinium brevis*) | حلزون صدف دار | مسمومیت صدفی نوروتوکسیک، شبیه به سیگواترا: اثرات گوارشی (درد شکم، تهوع و اسهال) و آثار نورولوژیک (پارستزی عضلانی، "برگشت دمایی"، میالژی، سرگیجه و اتاکسی) |
| دوموئیک اسید (Domoic acid) | *Nitzschia* spp | حلزون صدف دار | مسمومیت صدفی فراموشی دهنده: تظاهرات گوارشی و آثار غیر معمول نورولوژیک از جمله سردرد، گیجی، از دست دادن حافظه کوتاه مدت، حرکات نامنظم چشم، تشنج، میوکلونوس و کما |
| پالیتوکسین (Palytoxin) | زوانتیدهای *Palythoa* sp | خرچنگ‌ها و ماهی | مسمومیت پالیتوکسین(Palytoxin): ضعیف بودن مشخصات؛ گزارش‌هایی از اثرات بر سیستم‌های نورولوژیک، اتونومیک و گوارشی، میولیز |

**سندرم‌های بالینی مسمومیت‌های دریایی با تظاهرات عصبی**

سندرم‌های بالینی اصلی و مهم مسمومیت دریایی که تظاهرات عصبی در آن‌ها وجود دارد؛ شامل موارد مسمومیت‌های سیگواترا (ciguatera)، تترودوتوکسین (tetrodotoxin) و صدفی پارالیتیک (PS) (paralytic shellfish) می‌باشد (۹ و ۱۱).

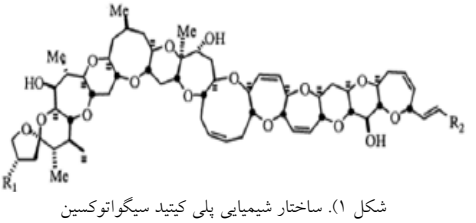
اسکومبروید (scrombroid) نیز از مسمومیت‌های رایج دیگر دریایی است، اما به‌دلیل انباشته شدن سم و تجمع هیستامین در ماهی فاسد، متفاوت از سایر انواع مسمومیت‌های دریایی بوده و اثرات آن مشابه به واکنش‌های آلرژیک می‌باشد (۱۳).

سیگواترا عمده‌ترین سندروم موارد مسمومیت دریایی

بوده، اما به ندرت کشنده است. مسمومیت‌های تترودوتوکسین و PS در مقایسه با سیگواترا شیوع کمتری دارد، اما میزان مرگ ومیر در آن‌ها به مراتب بالاتر است (۱۴).

**مسمومیت سیگواترا**

سیگواتوکسین پلی‌اتر (شکل ۱) توکسیک ($LD_{50}$, *ip, mice*=۰/۴۵) میکروگرم بر کیلوگرم (µg/kg) لیپوفیلیک، مقاوم به حرارت و اسید است (۷). سیگواترا با مصرف سیگواتوکسین‌ها که در برخی از ماهی‌های نواحی اندمیک نیمه گرمسیری و گرمسیری و اقیانوس آرام و هند و کارائیبی تجمع می‌گردد؛ و در برخی از مناطق غیر بومی که ماهی‌ها به آنجا صادر می‌گردند، ایجاد می‌شود (۱۱ و ۱۴).



شکل ۱). ساختار شیمیایی پلی کیتید سیگواتوکسین

فراوانی Ciguatera fish poisoning (CFP) در مناطق جهان متفاوت است (۱۵).

جدول ۲) برخی گزارش‌های مختلف منطقه‌ای در بروز CFP بازای ۱۰۰۰۰ مورد در سال (۱۵)

| ناحیه جغرافیایی | میزان بروز (۱۰/۰۰۰ سال) |
|---|---|
| جزیره ریونون | ۰/۷۸ |
| استرالیا (کوئینزلند) | ۳ |
| هاوایی | ۰/۳ |
| جزایر یو اس ویرجین | ۷/۶ |
| گوادلوپ | ۳۰ |
| نواحی پاسفیک جنوبی | ۹۷۰ |
| جزایر مارشال | ۲/۸۲۰ |

دینوفلاژلات‌های دریایی *Gambierdiscus toxicus* تولید گامبیرتوکسین‌هایی می‌نمایند که با بیوترانسفرماسیون به سیگواتوکسین‌های قطبی‌تر تبدیل می‌گردند (۱۵).

سیگواتوکسین‌ها و متابولیت‌های آن‌ها در ماهی‌های گیاه‌خواری که از این موجودات زنده تغذیه می‌نمایند و خود نیز توسط ماهی‌های گوشت‌خوار خورده می‌شوند؛ تجمع می‌یابند. مصرف هر دو نوع ماهی توسط انسان، به‌عنوان آخرین گروه زنجیره غذایی، می‌تواند موجب سیگواترا گردد (۱۵ و ۱۶).

برخی از ماهی‌هایی که موجب سیگواترا می‌گردند، شامل کارانجیدها (Carangids)، اپینفلیدها (Epinephelids)، لترینیدها (Lethrinids)، لوتژانیدها (Lutjanids)، مورائنیدها (Muraenids)، اسکومبریدها (Scombrids)، سرانیدها (Serranids) و اسفیرائینیدها (Sphyraenids) هستند (۱۵، ۱۷ و ۱۸).

**جدول ۳) نام گروهی از خانواده ماهی‌ها که موجب سیگواترا می‌گردند، همراه با نام‌های عمومی آن‌ها**

| خانواده ماهی | نام‌های رایج ماهی‌ها |
|---|---|
| کارانژیدها | جک‌ها و اسکادها |
| اپینفلیدها | ماهی کاد، از جمله ماهی کاد گلی و ماهی کد خال خالی |
| لترینیدها | ماهی‌های امپراتور و لاشخور |
| لوتژانیدها | باس‌های قرمز، اسناپرها |
| مورائنیدها | مارماهی‌ها |
| اسکومبریدها | ماکرل (ماهی خال مخالی)، از جمله تن‌ها، ماهی خال مخالی اسپانیایی |
| سرانیدها | باس دریایی و گروپرها، از جمله ماهی قزل‌آلای مرجانی |
| سفیرائنیدها | کوتر ماهیان |

اگر چه سیگواترا معمول است، اما به ندرت کشنده می‌باشد. آثار نورولوژیک و گوارشی متوسطی در بسیاری از افراد مصرف کننده سیگواتوکسین‌ها شایع است (۱۱).

**مکانیسم عمل سیگواتوکسین‌ها**

سیگواتوکسین‌ها از قوی‌ترین توکسین‌های شناخته شده کانال سدیمی در پستانداران به‌شمار می‌آیند. آن‌ها در غلظت‌های بسیار پایین در حد نانو و پیکو مولار، کانال‌های وابسته به ولتاژ $Na^+$ (سایت ۵ کانال) را با ایجاد یک هیپرپلاریزاسیون، فعال می‌نمایند، به طوری که کانال‌های سدیمی در حالت پتانسیل‌های استراحت غشاء، باز و علائم و نشانه‌های نورولوژیکی عصبی، ظاهرمی‌گردند (۱۱، ۱۶ و ۱۹).

**آثار بالینی**

دو دسته اصلی سیگواتوکسین‌ها، سیگواتوکسین‌های اقیانوس آرام و سیگواتوکسین‌های کارائیبی می‌باشند (۱۱). تفاوت‌های منطقه‌ای موجب تفاوت‌هایی در اثرات بالینی سیگواترا گردیده است. مثلاً سیگواتوکسین‌های اقیانوس آرام ده برابر سمی‌تر از سیگواتوکسین‌های اصلی کارائیب (ciguatoxin-۱) می‌باشد (۱۶).

سیگواترا توسط علائم مشخص گوارشی متوسط تا شدید، علائم نورولوژیکی و همچنین خارش و اثرات ناشایع قلبی عروقی مشخص می‌گردند (۱۱، ۲۰ و ۲۱). علایم گوارشی شامل اسهال، دردهای شکمی، استفراغ و تهوع و علائم نورولوژیکی مشتمل بر بی‌حسی دهان، دست‌ها و پاها (پاراستزی تیراندازی شبیه به شوک الکتریکی)، آرترالژی، آلودینیای سرد (سوزش در تماس با سرما)، سردرد، آتاکسی، سرگیجه و گیجی و علایم دیگری نظیر سستی، خارش، عرق، اختلالات خلقی، برادی کاردی، چشم درد، دندان درد، سوزش ادرار و راش‌های پوستی می‌باشند (۱۱ و ۱۵).

آسیب‌های پوستی، ویژه بوده و شامل سرخی، حس خارش و سوزش هستند و گاهی نیز با ضایعات وزیکولر توأم می‌گردند. این آسیب‌های پوستی ممکن است طی چند روز شدید باشند ولی سپس معمولاً فرو می‌نشینند. از دست دادن مو و ناخن نیز دیده می‌شود. در موارد بسیار شدید، ضایعات پوستی برای هفته‌ها ایجاد دردسر می‌کنند. در زنان، اندام تناسلی ممکن است درگیر شود که گاهی به‌صورت شدید بوده و علائم التهاب مثانه و یا درد هنگام نزدیکی تولید نماید. با شیوع کمتر، مردان ممکن است در هنگام انزال درد داشته باشند که از آنجا که توکسین ممکن است به منی انتقال یابد؛ می‌تواند در زن نیز تولید علائم کند. میزان مرگ ومیر در مجموعه‌های گوناگون از ۰/۱ تا ۱۰ درصد گزارش شده است (۷).

همان‌طور که ذکر گردید به نظر می‌رسد که علایم وابسته به منطقه بوده و در نواحی جغرافیایی متفاوتند. مثلاً عوارض عصبی در منطقه اقیانوس آرام غالب است، در حالی که اثرات مربوط به گوارشی، در کارائیب غالب هستند. نشانگان عصبی نظیر توهم، ناهماهنگی، عدم تعادل، افسردگی و کابوس با مصرف ماهی اقیانوس هند مرتبط است (۱۱).

شروع علائم از کمتر از ۱ ساعت و تا ۴۸ ساعت (۱۱) (به‌طور معمول ۲۴-۶ ساعت (۱۵) متغیر بوده و معمولاً ابتدا اثرات گوارشی رخ می‌دهد که معمولاً ۱۲ تا بیش از ۲۴ ساعت رفع می‌گردد. معمولاً آثار عصبی، پس از ۲۴ ساعت با حس پاراستزی در عضلات و با شروع بی‌حسی در لب و سایر اندام‌ها، توسعه می‌یابد. هر چند که زمان شروع این علائم به‌طور قابل توجهی بسیار متغیر است (۱۴).

در بیش از ۹۰ درصد بیماران، تظاهرات عصبی، به‌صورت پاراستزی دیستال و پریورال، آلودینیای سرد و کرختی مشاهده گردیده است. آلودینیای سرد

که یک احساس بی‌حسی ناخوشایند هنگام دست زدن به آب و یا اشیاء سرد است، تقریباً پاتوژنومیک سیگواترا بوده و معمولاً به اشتباه "معکوس دما" (temperature reversal) گفته می‌شود (۱۱، ۱۴ و ۱۵). این علائم عصبی معمولاً با نشانه‌هایی از یک پلی‌نوروپاتی در ارتباط است.

در سیگواترا آثار کرونیکی چون خستگی، از دست دادن انرژی، آرترالژی به خصوص در زانو، مچ پا، شانه‌ها و آرنج، میالژی، سردرد، خارش، افسردگی و اضطراب گزارش شده است (۲۴-۲۲). هالوسیناسیون و سرگیجه (۲۵) و حتی کما (۲۶) نیز دیده شده است.

به نظر می‌رسد مواجهه قبلی و نوشیدن الکل موجب تسریع شروع اثرات یا حساسیت بیشتر به توکسین گردد. هر چند در مطالعات دقیقی ثبت نگردیده است و مطالعات دقیق‌تری را می‌طلبد (۱۱). CFP به ندرت کشنده است. با این حال، مرگ ممکن است در موارد شدید به علت کم آبی شدید، شوک قلبی و عروقی در طول دوره بیماری ابتدایی، و یا نارسایی تنفسی ناشی از فلج عضلات تنفسی، به‌ویژه در مناطقی که پشتیبانی تنفسی و دیگر مراقبت‌های پزشکی اورژانس در دسترس نباشد رخ می‌دهد (۲۷). خوردن امعاء و احشاء ماهی (از جمله سر، کبد و یا گنادها) با شدت علائم بیشتر نسبت به خوردن تنها فیله ماهی همراه است، زیرا CTX در چنین ارگان‌هایی با غلظت بیشتر موجود می‌باشد (۲۸).

تشخیص بالینی و آزمایشگاهی تشخیص مسمومیت سیگواترا بالینی است. ماهی حاوی سیگواتوکسین‌ها، دارای بو، طعم، و یا ظاهری متفاوت نسبت به ماهی‌های دیگر نمی‌باشد. متد تشخیصی جهت شناسایی سیگواتوکسین‌ها در گوشت ماهی وجود دارد اما در اکثر موارد مسمومیت، ماهی خورده شده و یا از دست رفته است (۲۱ و ۲۹).

در حال حاضر هیچ بیومارکر قابل اعتمادی که مبنی بر تأیید در معرض قرارگیری CTX در انسان باشد؛ وجود ندارد. اگر چه مطالعات حیوانی (۳۰ و ۳۱) نشان می‌دهد که تشخیص CTX در خون و یا سرم انسان ممکن است در آینده نزدیک امکان‌پذیر باشد (۳۲).

با وجود این گسترش روش‌های تشخیصی برای CTX در نمونه‌های انسانی، متدهای تشخیص سموم در خود نمونه ماهی، توسعه داده شده‌اند، و نتایج آن به تشخیص بالینی CFP در ایالات متحده آمریکا، کارائیب و اقیانوس آرام جنوبی کمک نموده است. انجام آنالیز CTX در باقی‌مانده ماهی مصرفی در آزمایشگاه غذا و دارو ایالات متحده آمریکا (FDA) بر اساس یک پروتکل دارای دو سطح ۱- شرایط آزمایشگاهی (*in vitro* assay) و ۲- تکنیک شیمی تجزیه‌ای liquid chromatography-mass spectrometry(LC-MS) به تشخیص CFP در این بیماران کمک نموده است. با این حال، همچون دیگر مسمومیت‌ها، به دلیل تأخیر در ارائه نتایج حاصل از آنالیز و از طرفی اقدام بلا درنگ پزشک در زمان معاینه اولیه بیمار، مراقبت اولیه بیمار باید بر اساس پیشرفت علائم، سابقه ماهی خوردن‌های اخیر، و رد تشخیص‌های افتراقی تا رسیدن به این نوع مسمومیت باشد (۱۵ و ۳۳).

تشخیص باید بر اساس سابقه مصرف و اثرات بالینی صورت گیرد. هر چند که نشانه‌های آلودانیای سرد، علائم مطرح مسمومیت سیگواترا هستند، لکن تشخیص‌های افتراقی نوروپاتی به‌ویژه علل مرتبط با پلی‌نوروپاتی‌های دمیلینه کننده التهابی حاد، نظیر سندرم گیلن باره مورد نیاز می‌باشند (۱۱).

CFP دارای علائم مشترکی با مسمومیت‌های PS،

اسکومبروید، ماهی بادکنکی، بوتولیسم، انتروویروس-۷۱، و باکتریمیا، و همچنین مسمومیت با سموم ارگانو فسفره، منتژیت ائوزینوفیلیک و ام اس دارد (۱۵ و ۳۴).

**درمان مسمومیت**

پادزهر مؤثری برای سیگواترا در دسترس نیست و درمان علائم به‌صورت حمایتی است. برای CFP حاد، اقدامات حمایتی در دپرسیون هر عملکرد حیاتی در اولویت است (۳۵)، در درمان حمایتی، ممکن است کنترل مایعات و تعادل الکترولیتی لازم باشد (۳۶).

ممکن است عوارض قلبی و عروقی نادر، مانند برادی کاردی علامت‌دار و افت فشار خون شدید، نیاز به درمان داشته باشد (۱۱).

برای بیماران دارای شوک، علاوه‌بر جایگزینی حجم، تزریق IV بالابرنده فشار خون مورد نیاز است. جهت برادی کاردی علامت‌دار ممکن است دوز ۰/۵ میلی‌گرم در هر ۵ دقیقه آتروپین برای حفظ ضربان قلب ۶۰ مورد در دقیقه مورد نیاز است. به ندرت در بیماران بدحال بیهوش و یا دارای نارسایی تنفسی CFP ممکن است لوله‌گذاری داخل تراشه و تهویه مکانیکی برای حفاظت راه هوایی نیاز باشد.

برای بهبود کامل بیماران بدحال، مراقبت‌های ویژه مورد نیاز است. همچنین، مسمومین بدون استفراغ و اسهال شدید در چند ساعت اول پس از مصرف ماهی‌های سمی، ممکن است از درمان با زغال فعال خوراکی برای جلوگیری از جذب بیشتر توکسین از روده بهره‌مند گردند (۳۷).

مطالعات نشان داده که علاوه‌بر مانیتول وریدی در حیوانات آزمایشگاهی (۳۸)، انفوزیون هیپراسمولار آن در ۲۴ بیمار، موجب برگشت آثار سوء سیگواتوکسین گردیده است (۳۹ و ۴۰). البته در برخی مطالعات نیز بین تجویز مانیتول و نرمال سالین، اختلاف قابل توجهی گزارش نگردیده است (۱۴).

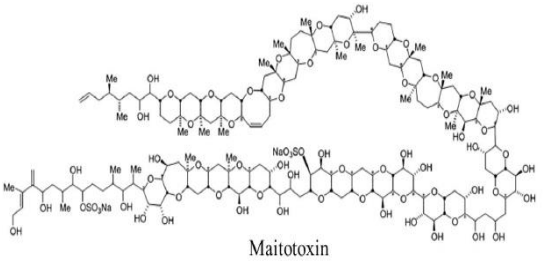
مانیتول IV با دوز نیم تا یک گرم بر کیلوگرم وزن بدن در طی یک دوره ۳۰ تا ۴۵ دقیقه‌ای تجویز می‌شود. گفته می‌شود که تا ۷۲-۴۸ ساعت پس از مصرف ماهی هم داده شده است (۴۱)، هر چند اثرات مفید آن حتی تا چند هفته پس از مسمومیت نیز مشاهده شده است (۴۰). همچنین، مانیتول ممکن است به‌عنوان یک جاذب رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط مولکول CTX عمل کند و حتی ممکن است عملکرد CTX در کانال‌های سدیم و یا پتاسیم را کاهش دهد (۴۲).

در مقابل، برخی مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی مسموم شده با سیگواتوکسین نیز نشان دادند که مانیتول موجب برگشت آثار مرتبط با سیگواتوکسین نمی‌گردند (۱۴).

با وجود عدم کارآزمایی‌های کنترل شده بالینی، به نظر می‌رسد که برخی از داروهایی که برای درمان تظاهرات مزمن و سایر علایم مرتبط با سیگواترا مورد استفاده قرار گرفته‌اند که برخی مؤثر واقع شده‌اند. گزارش‌ها نشان داده‌اند که توکاینايد (۴۳)، نیفیدیپین و آمی‌تریپتیلین (۴۴) با نشانه‌های سیگواترا سودمند به‌نظر می‌رسند. همچنین تصور می‌گردد که بهبود علائم با مصرف آمی‌تریپتیلین از طریق مدولاسیون کانال $Na^+$ باشد (۴۴).

فلوکستین برای درمان خستگی مزمن (۴۵) استفاده شده است؛ آمی‌تریپتیلین برای پارستزی، خارش و سردرد (۴۶) و پاراستامول (استامینوفن) و نیفدیپین برای سردرد (۴۴). گاباپنتین در درمان درد استفاده شده است (۴۷)، اما احتیاط در تجویز داروهای با

پتانسیل اعتیادآوری که هیچ کارآزمایی بالینی نیز در بررسی ایمنی و اثر آن‌ها وجود ندارد؛ ضروری است. گفته شده است که از اوپیات‌ها و باربیتورات‌ها اجتناب شود؛ چرا که ممکن است به افت فشار خون و دپرسیون تنفسی منجر شود (۱۵). علاوه‌بر این، مصرف اوپیات‌ها ممکن است با یک توکسین خطرناک دریایی طبیعی موجود در ماهی سیگواتوکسیک، موسوم به مایتوتوکسین (maitotoxin) ($LD_{50}$، ip:۰/۱۵ میکروگرم بر کیلوگرم)، تداخل ایجاد نماید (شکل ۲)(۴۸).




شکل ۲) ساختار شیمیایی مایتوتوکسین (maitotoxin)

همچنین انواع مختلفی از داروهای سنتی و گیاهی جهت درمان سیگواترا مورد استفاده واقع شده است. به‌عنوان مثال، عصاره برگ *Argusia argentea* یا *Davalliea SP* در نیوکالدونیا برای این منظور گزارش شده است (۴۹).

بنا به گزارش‌ها ۶۴ گونه مختلف گیاهی در غرب اقیانوس آرام برای این مورد استفاده می‌گردد (۵۰)، که البته هیچ شواهد علمی از بی‌خطری این گونه درمان‌ها وجود ندارد (۱۵).

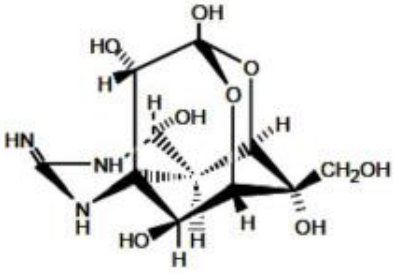
پیشگیری از سیگواترا در مناطق بومی مهم است و خوردن برخی از گونه‌های ماهی مورد سیگواترا، باید با احتیاط صورت گیرد (۵۱).

گزارش‌های موردی مکرر به پزشکان و محققان نشان می‌دهد که پس از تجربه CFP، مصرف الکل و هر نوع ماهی (۳۶)، مصرف کافئین، آجیل (۴۸)، گوشت مرغ و خوک (۱۷)، فعالیت‌های فیزیکی بیش از حد و یا کم آبی (۵۲) می‌تواند موجب تقویت یا عود علائم شود. با وجود فقدان شواهد علمی، منع چنین فعالیت‌ها و استفاده از غذاهایی که موجب بروز عود علائم می‌گردند به مسمومین توصیه می‌شود (۵۱).

**مسمومیت تترودوتوکسین (tetrodotoxin)**

تترودوتوکسین (TTX) در ابتدا نام خود را از خانواده *Tetraodontidae*، به‌عنوان یک توکسین منحصر به فرد ماهی بادکنکی (puffer fish) گرفت. مسمومیت TTX به‌دلیل مصرف این ماهی از دیرباز شناخته شده است (۵۳ و ۵۴).

ساختار شیمیایی این توکسین با فرمول ملکولی ($C_{11}H_{17}N_8O_8$) در شکل ۳ نشان داده شده است.

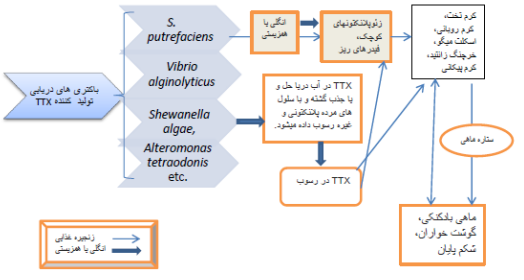


شکل ۳) ساختار شیمیایی تترودوتوکسین (TTX)

تترودوتوکسین از رایج‌ترین توکسین دریایی طبیعی است که باعث مسمومیت غذایی می‌گردد و یک تهدید جدی برای بهداشت عمومی به‌شمار می‌آید (۵۵). این توکسین، یک سم قوی ($LD_{50}$، $_{ip,mice}$=۸ µg/kg)، با وزن مولکولی ۳۱۹ دالتون است که مشتقات مختلف آن علاوه‌بر ماهی بادکنکی، از برخی دیگر از موجودات نظیر قورباغه (۵۶)، گوبی‌ها، قورباغه‌ها، اختاپوس‌ها، گاستروپودها، ستاره دریایی، خرچنگ، کرم‌های صاف و نواری (۵۷) و خرچنگ نعل اسبی (۵۸) جدا شده است.

توان کشندگی این توکسین ۶۰۰۰-۵۰۰۰ واحد موش بر میلی‌گرم (MU/mg) است. ۱*MU* (واحد موش) به مقداری از توکسین که برای کشتن یک موش نر ۲۰ گرمی در ۳۰ دقیقه پس از تجویز IP مورد نیاز است) گفته می‌شود. حداقل دوز کشندگی برای انسان حدود ۱۰۰۰۰*MU* حدود ۲ میلی‌گرم تخمین زده شده است (۵۳). در حال حاضر کاملاً روشن گردیده است که TTX در ماهی پف کننده قابل سنتز نیست (۵۹).

تصور می‌شود که ماهی بادکنکی از طریق مراحل مختلف زنجیره غذایی، با نقطه شروع تولید TTX توسط باکتری‌های دریایی به تجمع TTX می‌پردازد (۵۵، ۶۰ و ۶۱).




شکل ۴) مکانیسم پیشنهادی تشکیل و تجمع TTX در جانوران دریایی از طریق مراحل مختلف زنجیره غذایی (۵۳).

بنابراین، حتی ماهی‌های بادکنکی که رژیم‌های غذایی آن‌ها بدون TTX است، غیر سمی تلقی می‌شوند (۶۰ و ۶۱). ماهی بادکنکی دریایی معمولاً حاوی مقدار زیادی از TTX در پوست و احشاء خود، به خصوص کبد و تخمدان است (۵۳ و ۵۵).

تترودوتوکسیکاسیون انسان با خوردن این غذاهای حاوی TTX که به آسانی از دستگاه گوارش نیز جذب می‌شود، رخ می‌دهد (۵۵). آشپزهای ژاپنی، بعد از دورانی طولانی شاگردی، گواهینامه‌ی تهیه این ماهی را دریافت می‌نمایند تا غذایی از ماهی آماده کنند که مقداری کافی سم داشته باشد تا تولید اثر کرختی در دهان کند، امّا موجب مرگ نگردد. امّا با این وجود، مواردی رخ می‌دهد و موارد مرگ ومیر بعد از غذای فوگو به ۵۰ مورد در سال می‌رسد (۷).

## مکانیسم سمیت TTX

تترودوتوکسین مهار کننده کانال سدیم و به تبع، مشکلات ناشی از مهار آن می‌باشد (۶۱).

این توکسین موجب بلوکه کردن اتصالات عصبی شده و از طریق فلج ماهیچه‌های تنفسی، موجب مرگ می‌گردد. TTX در غلظت‌های بسیار کم در قلب به‌عنوان بلاک کننده اختصاصی جریان کانال سدیمی تیپ عصبی، موجب طولانی شدن دوره قلبی در هر دو گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی شده که این نیز احتمالاً به دلیل دانسیته بالای جریان کانال سدیمی تیپ عصبی در گره دهلیزی- بطنی است که اثر آن بر گره دهلیزی- بطنی به مراتب، بیش از گره سینوسی– دهلیزی است (۶۲).

## آثار بالینی

شروع اثرات بالینی در عرض ۱ تا ۲ ساعت و در موارد مسمومیت شدیدتر نیز سریع‌تر رخ می‌دهد. تظاهرات عصبی شامل بی‌حسی اطراف دهان و احساس خارش در عضلات، بی‌حسی اندام دیستال و احساس بی‌حسی عضلات، عدم تعادل، سرگیجه و ضعف عضلانی است. تهوع معمولاً وجود دارد، اما استفراغ کمتر شایع است. در موارد شدیدتر، فلج عضلات تنفسی، کما و سمیت قلبی و عروقی (افت فشار خون و آریتمی‌ها) وجود دارد (۶۱). زمانی فوکودا و تانی (Fukuda and Tani) یک سیستم درجه‌بندی بالینی برای مسمومیت با TTX ارائه نمودند (۶۳). این طبقه‌بندی بر اساس نشانه‌ها و مراحل پیشرفت بالینی بر چهار درجه استوار است و هنوز هم ارزش بالینی دارد (جدول۴) (۵۳، ۵۸ و ۵۹).

**جدول ۴) نشانه‌ها و مراحل پیشرفت بالینی در مسمومیت تترودوتوکسین مطابق (۵۳ و ۵۹)**

| علائم مسمومیت TTX | |
|---|---|
| **درجه** | **علائم مشخصه** |
| اول | علائم عصبی عضلانی (پارستزی لب‌ها، زبان و گلو، اختلالات طعم و مزه، گیجی، سردرد، تعریق، تنگی مردمک)؛ علائم گوارشی (ترشح بزاق، ترشح شدید بزاق، تهوع، استفراغ، استفراغ شدید، هماتمز، تحرک شدید، اسهال، درد شکم) |
| دوم | سایر نشانه‌های عصبی عضلانی (پارستزی عمومی پیشرفته، فلج انگشت و سایر اندام‌ها، دیلاتاسیون مردمک چشم، تغییرات رفلکس) |
| سوم | افزایش علائم عصبی عضلانی (اختلال تکلم، اختلال بلع، آفازی، بی‌حالی، ناهماهنگی، عدم تعادل، حس شناوری، فلج اعصاب کرانیال، فاسیکولاسیون عضلانی)؛ علائم قلبی عروقی/ ریوی (افت فشار خون و یا پرفشاری خون، بلاک وازوموتور، آریتمی های قلبی از جمله برادی کاردی سینوسی، آسیستول، تاکیکاردی و ناهنجاری‌های هدایتی گره دهلیزی- .بطنی، سیانوز، رنگ پریدگی، تنگی نفس)؛ علائم پوستی (درماتیت اکسفولیاتیو، بثشی، تاول) |
| چهارم | نارسایی تنفسی، اختلال در قوای ذهنی، افت فشار خون شدید، تشنج، از دست دادن تاندون عمیق و رفلکس نخاعی |

تترودوتوکسیکاسیون می‌تواند به سرعت منجر به مرگ گردد و پادزهر خاصی نیز برای آن وجود ندارد. مرگ ممکن است در کمتر از ۱۷ دقیقه پس از مصرف توکسین رخ دهد. فرض بر این است که حدود دوز مرگبار برای انسان ۲-۱ میلی‌گرم باشد (۶۴).

## روش‌های تشخیص و آزمایش

تشخیص مسمومیت تترودوتوکسین بالینی است. آنالیزهای ماهی خورده نشده، ادرار یا سرم بیمار برای تأیید تشخیص تترودوتوکسین یاری دهنده است. کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC) اجازه می‌دهد تا مقادیر ناچیزی از تترودوتوکسین در ادرار و سرم قابل تشخیص باشد (۶۵).

فارماکوکینتیک تترودوتوکسین در انسان‌ها به طور کامل درک نشده است، اما در مواردی که ادرار و سرم برای تشخیص تترودوتوکسین مورد آزمایش قرار گرفتند نشان دادند که غلظت سرمی تترودوتوکسین به سرعت کاهش می‌یابد و ممکن است پس از ۲۴-۱۲ ساعت غیرقابل تشخیص باشد. با این حال، مقادیر ناچیز تترودوتوکسین را می‌توان در ادرار تا ۵ روز پس از مصرف و برآورد آن در ادرار ۲۴ در ساعته تشخیص داد (۶۵).

## درمان

درمان به طور کامل حمایتی است (۵۹). درمان اصلی، مشاهده دقیق و ارزیابی سریال عصبی با نظارت بر پیشرفت اثرات بالینی است به‌طوری که نارسایی تنفسی و یا عوارض قلبی به‌طور مناسبی تحت درمان باشد (۱۱).

ممکن است تهویه مکانیکی برای تأمین اکسیژن نیاز باشد، نرمال سالین برای متعادل نمودن حجم داخل عروقی تزریق می‌گردد، همچنین ممکن است به روش‌های تخلیه معده، استفاده از زغال فعال، آتروپینزاسیون، یا درمان با دوپامین نیاز باشد. مهار کننده‌های کولین استراز نیز پیشنهاد شده‌اند، اما به اندازه کافی مورد آزمون قرار نگرفته‌اند (۶۶).

در مسمومیت شدید، دوز ۰/۵-۱/۵ میلی‌گرم بولوس IV آتروپین برای درمان اثرات قلبی، تکرار بعد از ۱۵ دقیقه در صورت لزوم (کودکان: ۰/۵-۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم بولوس IV، تکرار پس از ۵ دقیقه در صورت لزوم تا حداکثر ۱ میلی‌گرم) می‌باشد (۶۷).

ورود به بخش مراقبت‌های ویژه در موارد متوسط تا شدید برای جلوگیری از عوارض ناشی از کما، نارسایی تنفسی، و اثرات قلبی عروقی ضروری است (۶۷). استفاده از نئوستیگمین در درمان مسمومیت نیز پیشنهاد

شده است، با این حال هیچ مطالعه بالینی برای تأیید اثر نئوستیگمین وجود ندارد (۶۷). اگر بیمار، قبل از ایست تنفسی با آگاهی به بخش اورژانس برسد و نیز در ۲۴ ساعت اول زنده بماند، پیش آگهی خوب است. اساساً، تشخیص اولیه و درمان بالینی به کاهش میزان مرگ ومیر کمک می‌نماید. علائم معمولاً در طی یک دوره ۲۴ ساعته تا پنج روز رفع می‌گردد (۶۸).

## مسمومیت صدفی فلج‌دهنده (PSP) (paralytic shellfish poisoning)

بیوتوکسین‌های دریایی، که معمولاً به‌عنوان توکسین‌های حلزون صدف‌دار شناخته شده‌اند، عمدتاً توسط جلبک‌ها و یا فیتوپلانکتون تولید می‌گردند. بر اساس ساختار شیمیایی آن‌ها، این توکسین‌ها را به هشت گروه برووتوکسین (brevetoxin)، ساکسی توکسین (saxitoxin(STX))، آزاسپیراسید (azaspiracid(AZA), $LD_{۵۰}$. $_{ip,mice}$=۲۰۰ µg/kg) یسوتوکسین (yessotoxin(YTX)، $LD_{۵۰}$. $_{ip,\ mice}$=۳۸۰-۴۶۰ µg/kg)، اوکادائیک اسید (okadaic acid(OA))، پکتنوتوکسین (pectenotoxin (PTX))، دوموئیک اسید (domoic acid (DA)) و ایمین‌های حلقوی (cyclic imine) تقسیم شده‌اند. همچنین می‌توان دو گروه دیگر پالیتوکسین (palytoxins (PlTX)) و سیگواتوکسین (ciguatoxins (CTX))را مربوط به این طبقه‌بندی منظور داشت (۶۹ و ۷۰).

مسمومیت حلزون صدف‌دار فلج دهنده اغلب پس از مصرف صدف‌های دو کفه‌ای (ماسل‌ها، اویسترها و کلام‌ها) حاوی توکسین، رخ می‌دهد (۲۹).

STX و مشتقات آن باعث مسمومیت صدف فلج‌کننده (PSP) و DA مسبب مسمومیت صدف فراموشی‌دهنده (ASP) هستند. مسمومیت صدفی اسهال‌زا (DSP) با توکسین OA ایجاد می‌شود. همچنین سموم گروه AZA عامل مسمومیت صدفی آزاسپیراسید (AZP) هستند (۶۹). از این چهار سندرم عمده توکسیک، سه مورد آن‌ها عصبی و یک مورد آن ایجاد کننده اسهال شدید است (۱۱).

**جدول ۵) انواع مسمومیت‌های صدفی، منشاء توکسین، توکسین‌های عمده و منبع غذایی محتمل، مطابق مطالعات (۷۱ و ۷۲)**

| منبع غذایی | توکسین‌های اصلی | منشاء توکسین | مسمومیت |
|---|---|---|---|
| کلام‌ها و ماسل‌ها | ساکسی‌توکسین (STXs) | *Alexandrium catenella, A.cohorticula,* | مسمومیت صدفی پارالیتیک (PSP) |
| اویسترها، کوکلس‌ها، گاستروپودها، اسکالوپ‌ها، ولکس‌ها، لابسترها، کوپپودها، خرچنگ، ماهی | | *A. fundyense, A. fraterculus, A. leei, A. minutum, A. tamarense, A. andersonii, A. ostenfeldii, A. tamiyavanichii, Gymnodinium catenatum, Pyrodinium bahamense var. compressum* | |
| ماسل‌ها، اسکالوپ‌ها، کلام‌ها و گاستروپودها | اوکادائیک اسید (OA)، دینوفیزیریس توکسینها (DTXs)، یسوتوکسین (YTXs)، و پکتنوتوکسین PTXs ) | *Dinophysis acuta, D. caudate, D.fortii, D. norvegica, D. mitra, D. rotundata, D. sacculus, D. fortii, D. miles,D. norvegica, tripos, Prorocentrum lima, P. arenarium, P.belizeanum, P. cassubicum, P. concavum, P. faustiae, P. hoffmannianum, P. maculosum,Protoceratium reticulatum, Coolia sp, Protoperidium oceanicum, P.pellucidum, Phalacroma rotundatum* | مسمومیت صدفی اسهال‌زا (DSP) |
| کوکلس‌ها، ولکس‌ها ماسل، کلام‌ها و اویسترها | بروتوکسین (PbTx) | *Gymnodinium breve* | مسمومیت صدفی نوروتوکسیک (NSP) |
| حلزون صدف‌دار | دوموئیک اسید (DA) | *Nitzschia spp.* | مسمومیت صدفی فراموشی دهنده (ASP) |
| ماسل و اویستر | آزاسپیراسید (AZAs) | *Protoperidinium crassipes* | مسمومیت صدفی آزاسپیراسید (AZP) |

در کمیسیون مقررات (EC) شماره ۲۰۷۴/۲۰۰۵ اندازه‌گیری میزان توکسین در مسمومیت پارالیتیک (PSP) این جانوران تشریح گردیده است (۷۳). همین کمیسیون، با شماره ۸۵۳/۲۰۰۴ مشخص نموده است که حد توکسین در صدف، جهت مصرف نباید از ۸۰۰ میکروگرم در هر کیلوگرم تجاوز کند (۶۹ و ۷۴).

با توجه به میزان شیوع جهانی، توکسین PSP جدی‌ترین خطر را برای بهداشت عمومی دارند (۷۵) به‌طور متوسط، مرگ ومیر در سراسر جهان، حدود ۶ درصد اتفاق می‌افتد، هر چند این میزان در کشورهای در حال توسعه بیشتر است (۱۱). اگر چه عفونت‌های ویروسی و باکتریایی ناشی از مصرف صدف‌ها شایع‌تر است، مسمومیت ناشی از توکسین آن‌ها می‌تواند عوارض عصبی شدید و تهدید کننده حیات را موجب شود. مسمومیت ناشی از صدف توکسیک، حدود ۱/۱ درصد مسمومیت‌های منتقله از غذا و ۷/۴ درصد از مسمومیت‌های دریایی در ایالات متحده آمریکا را تشکیل می‌دهد (۱۱). توکسین‌های PSP، دارای یک اسکلت۳ و ۴ و ۶-تری‌آلکیل تتراهیدروپورینی هستند (۷۶).

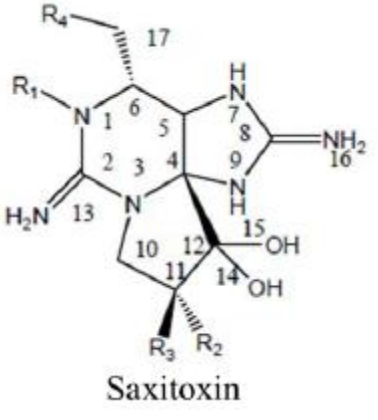
مسمومیت صدفی پارالیتیک با شباهت تقریباً غیرقابل تشخیصی با مسمومیت تترودوتوکسین، توسط ساکسیتوکسین (saxitoxin)، گونیوتوکسین (gonyautoxins) و مشتقات آن‌ها ایجاد می‌شود (۱۱). اثرات تهییج کنندگی عصبی در مسمومیت با این صدف‌ها توسط برویتوکسین‌ها (brevetoxins) ایجاد می‌شود (۱۱).

گونه‌های خاصی از ریزجلبک‌های دینوفلاژت ویژه دریایی از جنس‌های *Alexandrium* (که قبلاً *Gonyaulax* نامیده می‌شد)، *Gymnodinium* و *Pyrodinium* از منابع عمده توکسین می‌باشند (۲۹، ۷۲ و ۷۷).

پس از مصرف دینوفلاژت‌های سمی، توکسین توسط صدف‌های فیلتر کننده، تجمع پیدا می‌کند و می‌تواند موجب مشکلات جدی و یا حتی مرگ در انسان گردد (۷۸).

تولید STX توسط این گونه جلبک‌ها در مناطق با آب و هوای گرمسیری و معتدل سراسر جهان نظیر اروپا، در کنار سواحل اقیانوس اطلس و دریای شمال از نروژ تا پرتغال و در دریای مدیترانه و نقاط دیگر جهان نظیر ترکیه و مصر، در سواحل شمال شرق کانادا و ایالات متحده آمریکا، خلیج مکزیک، سواحل اقیانوس آرام، امریکای مرکزی، شرق آسیا، استرالیا و نیوزیلند رخ می‌دهد (۶۹).

ساکسیتوکسین برای اولین بار از butter clam گونه آلاسکایی *Saxidomus giganteus* جدا شد و از این رو نام STX به آن داده شد (شکل ۵) (۶۹).



Saxitoxin

شکل ۵) ساختار شیمیایی آلکالوئید ساکسیتوکسین

شرایط آب و هوایی و زیست محیطی از قبیل تغییرات در شوری و درجه حرارت آب، مواد مغذی و نور خورشید، نسبت نیتروژن: فسفات، تأثیر قابل توجهی در محتوا و تولید سم و رشد جلبک‌ها دارد. محدودیت نیتروژن موجب کاهش رشد جمعیت جلبک‌ها و تولید سم می‌گردد؛ در حالی‌که محدودیت فسفر موجب کاهش

رشد جمعیت، اما افزایش تولید سم می‌گردد (۷۹).

میزان سمیت دینوفلاژت با توجه به نوع ترکیب آنالوگ STX، گونه جلبک‌ها و یا منطقه وقوع متفاوت است (۸۰).

به‌طور عمده STX توسط دینوفلاژت‌های متعلق به جنس *Alexandrium* تولید شده است. همچنین ممکن است در برخی از سیانوباکتری‌های آب‌های شیرین و لب شور نیز رخ دهد. بیش از ۳۰ آنالوگ STX، به‌طور عمده از دینوفلاژت‌های دریایی و حلزون صدف‌دار که از جلبک‌های سمی تغذیه می‌نمایند، شناسایی شده‌اند (۸۱).

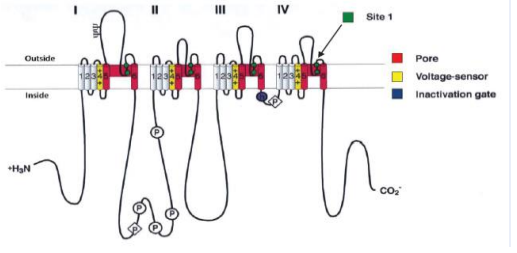
## روش تشخیص مسمومیت صدفی پارالیتیک (PSP)

برای تشخیص این سموم از تمام بدن و یا قسمت‌های خوراکی صدف باید مطابق با تست‌های بیولوژیکی و یا هر روش شناخته شده بین‌المللی دیگر نظیر روش لارنس استفاده گردد (۸۲). روش‌های آنالیز متعدد منتشر شده دیگری برای تشخیص توکسین‌های گروه STX در پلانکتون و صدف وجود دارد. روش‌های بیوشیمیایی و شیمیایی آنالیتیک مانند روش کروماتوگرافی مایع با دتکتور فلورسانس (HPLC-FD) نیز در دسترس هستند. روش‌های دیگری نظیر روش‌های LC/MS-MS، سنسور مبتنی بر آنتی‌بادی و سنجش گیرنده هم معرفی گردیده‌اند، هر چند که هیچ‌کدام از این روش‌ها با توجه به پروتکل‌های بین‌المللی پذیرفته شده در آزمایشگاه، اعتبارسنجی نشده‌اند (۶۹).

## مکانیسم سمیت STX

ترکیبات تتراهیدروپورینی ساکسیتوکسین و مشتقات آن از جمله گونیاوتوکسین، محلول در آب و پایدار در مقابل حرارت بوده و از قوی‌ترین نوروتوکسین‌های شناخته شده هستند ($LD_{50,\ ip,\ mice}$=۳–۱۰ µg/kg) که به سرعت می‌توانند انتقال تکانه‌های عصبی را با مسدود کردن کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ (۶۹، ۸۳ و ۸۴)، با مهار فیبرهای عضلانی اسکلتی و قلبی، موجب اختلالات در اعصاب حسی حرکتی و فلج تنفسی منتج به مرگ منجر گردند (۷۶).

توکسین‌های گروه STX با تداخل در جایگاه ۱ زیر واحد آلفا ($\alpha_1$-subunit) کانال سدیم وابسته ولتاژ، اثر خود را اعمال می‌نمایند (۸۵).




شکل ۶) مکانیسم پیشنهادی سمیت STX مبنی بر مسدود نمودن کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ مطابق (۸۳).

به دلیل شباهت قابل توجه میان کانال‌های کاتیونی مختلف، گزارش‌هایی از عملکرد توکسین بر روی کانال‌های کلسیمی و پتاسیمی، یک آرایه وسیعی از اثرات بیولوژیکی مرتبط با آن‌ها نیز به ثبت رسیده است (۸۶ و ۸۷)، هر چند که دوز مؤثر بر این کانال‌ها ($10^{-5}$M–$10^{-6}$) به مراتب، بیشتر از کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ ($10^{-8}$M–$10^{-10}$) است (۶۹).

همچنین پیوند STX با پروتئین‌های محلول نظیر ساکسیفیلین (saxiphilin) نیز گزارش گردیده است (۸۸).

با همه این تفسیرها، پیوند STX با کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ (voltage-gated sodium channel)، مکانیسم اصلی سمیت آن‌ها ذکر گردیده شده است.

## اثرات بالینی

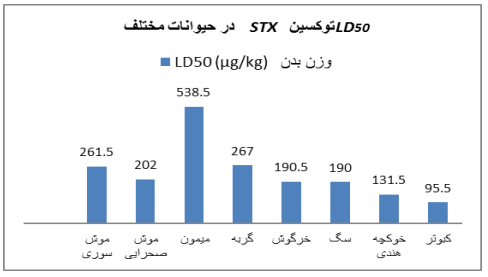
ساکسیتوکسین (STX) از گروه بیوتوکسین‌های دریایی مسبب مسمومیت صدفی پارالیتیک (PSP) در انسان است و اصلی‌ترین آثار سوء آن‌ها بر گونه‌های مختلف جانوران و انسان سمیت عصبی به‌صورت

تهییج عصبی (neurotoxicity) آن‌هاست (۶۹ و۸۳).
از نظر توکسیکوکینیتیک، به نظر می‌رسد که توکسین، از طریق غشاء مخاطی باکال (۸۹) و در زمانی کوتاه به سرعت جذب می‌شود و از طریق خون به ارگان‌های دیگر از جمله مغز انسان توزیع می‌یابد (۹۰). تشخیص غلظت بالای توکسین در ادرار بیماران نشان می‌دهد که ادرار یک مسیر اولیه دفع سم در انسان است. در مسمومین آلاسکایی، سطح STX در مسمومیت حاد، توسط آنالیز HPLC در ادرار از ۶۵-۳۷۲ نانومولار، در مقایسه سطح سرمی ۲/۸-۴۷ نانومولار در آنان تشخیص داده شد (۹۱)، در مطالعه انجام شده توسط گارسیا (Garcia) و همکاران (۹۰)، دو ماهی‌گیر مسموم که در عرض ۳-۴ ساعت فوت کردند میزان STX در نمونه ادرار،حدود ۱/۸ میلی‌گرم بر لیتر (mg/l) بود، در حالی که در صفرا ۱/۵۳ میلی‌گرم بر لیتر بود که ادرار مسیر اصلی دفع گزارش گردید که مطابق با آزمون‌های حیوانی از طریق جذب‌های خوراکی یا تزریقی بود (۸۹ و ۹۲).
میزان ($LD_{50,ip}$) آن‌ها حدود ۱۰ گرم بر کیلوگرم وزن بدن، یعنی حدود ۰/۲ گرم برای یک موش ۲۰ گرمی می‌باشد. البته میزان $LD_{50}$ تعیین شده، وابسته به راه‌های تجویز (جدول ۶).

**جدول۶) میزان سمیت STX در موش سوری بر حسب میکروگرم بر کیلوگرم (µg/kg) وزن بدن، از طریق راه‌های تجویز متفاوت (۶۹).**

| راه در معرض قرارگیری | $LD_{50}$(µg/kg BW) |
|---|---|
| خوراکی (oral) | 260-263 |
| داخل وریدی (iv) | 4/2-4/3 |
| زیر پوستی (ip) | 9/0-11/6 |

یا حیوان آزمایشگاهی انتخاب شده در مطالعات دارد (شکل ۷) (۶۹).




شکل ۷) میزان میانگین $LD_{50}$ خوراکی بر حسب میکروگرم بر کیلوگرم (µg/kg) وزن بدن، مربوط به توکسین STX در حیوانات مختلف آزمایشگاهی (۶۹ و ۹۳).

مسمومیت با این توکسین، موجب پارالیزی پیش رونده ماهیچه تنفسی، قطع تنفس و نهایتاً مرگ می‌گردد. دوزهای i.v حدود ۲-۱ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن، موجب کاهش فعالیت تنفسی در سگ و خرگوش و دوزهای ۵-۴ میکروگرم بر کیلوگرم موجب دپرسیون قوی تنفسی و مرگ در صورت عدم انجام تنفس مصنوعی، در این جانوران گردیده است (۹۳).
دوزهای i.v بالاتر از ۱ گرم بر کیلوگرم (g/kg) وزن بدن، موجب اثرات قلبی عروقی در حیوانات آزمایشگاهی گردیده است. این آثار، در دوزهای پایین، بندرت در انسان اتفاق می‌افتد. دوز وریدی ۲-۱ گرم STX در حیوانات آزمایشگاهی (گربه، خرگوش) موجب ضعف سریع انقباضات عضلانی و کاهش بالقوه عمل دامنه اعصاب محیطی می‌گردند. این توکسین‌ها، نورون‌های حسی و موتور را تحت تأثیر قرار می‌دهند. علایم بی‌حسی و از دست دادن حس عمقی ناشی از آن‌ها را می‌توان از اثرشان بر سیستم حسی توجیه نمود. بروز احساس خارش در عضلات و احساس سبکی در انسان، اغلب به یک اثر مرکزی این سموم نسبت داده شده است، ولی اثرات آنها بر سیستم عصبی محیطی ممکن است دلیل این علائم باشد و در مورد وجود اثر این توکسین‌ها بر روی سیستم اعصاب مرکزی ابهاماتی وجود دارد (۹۳).

طور کلی، علائم مسمومیت PSP در انسان از احساس سوزش خفیف یا کرختی اطراف لب‌ها تا فلج تنفسی منجر به مرگ متفاوت است (۷۲). در یک درجه‌بندی، آن را به درجات خفیف (mild)، نسبتاً شدید (moderately severe) و بسیار شدید (extremely severe) طبقه‌بندی نموده‌اند. اثرات خفیف، شامل احساس سوزن سوزن شدن یا کرختی اطراف لب و به تدریج، گسترش آن به‌صورت و گردن، احساس خار در نوک انگشتان دست و پا، سردرد، سرگیجه و حالت تهوع و نشانه‌های نسبتاً شدید شامل تکلم در هم و گسیخته، پیشرفت احساس خار در دست و پا، خشکی و عدم هماهنگی دست و پا، ضعف عمومی و احساس سبکی و نهایتاً مشکلات تنفسی خفیف و پالس سریع به علاوه کمر درد و در موارد بسیار شدید، علائم شامل فلج عضلانی، اشکال در تنفس تلفظ (pronounced respiratory difficulty) و احساس خفگی می‌باشند (۷۷ و ۹۴).

در بیماران مبتلا به مسمومیت متوسط، اثرات پس از ۲-۳ روز حل و فصل می‌گردند، اما در موارد شدیدتر، ضعف ممکن است تا یک هفته باقی بماند. در موارد مرگ ومیر، مرگ به‌طور معمول به سرعت و در عرض ۱۲ ساعت رخ می‌دهد (۱۶).

**درمان**

درمان مسمومیت فلج صدفی حمایتی بوده و شبیه به درمان مسمومیت با تترودوتوکسین است. آنتی‌بادی مربوط به ساکسیتوکسین، تهیه و فقط در مدل‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و در حال حاضر برای درمان انسانی در دسترس نیستند (۱۱).

مسمومین PSP که تا مدت ۲۴ ساعت، با یا بدون دخالت مکانیکی زنده بمانند، احتمال بهبودی کامل و بالایی دارند (۶۹).

**سندروم اسکومبروید**

مسمومیت اسکومبروید که مسمومیت غذایی هیستامینی نیز نامیده می‌شود (۹۵)، شکلی از ایکتیوسارکوتوکسیسم (ichthyosarcotoxism) ناشی از مصرف ماهی فاسد به دلیل شرایط نامناسب نگهداری و تغییرات اتولیتیک می‌باشد (۹۶ و ۹۷).

مسمومیت اسکومبروید یا مسمومیت با هیستامین ماهی، یک نوع مسمومیت غذایی با علائم شبیه به آلرژی غذاهای دریایی است که نتیجه مصرف ماهی اسکومبروید می‌باشد (۹۸). واژه "scombroid" از ماهی گونه *scombridae* نظیر ماهی تن و ماهی خالمخالی و بونیتو گرفته شده است که دارای سطوح بالای هیستیدین آزاد در بافت‌های عضلانی خود که سرچشمه حوادث ناشی از این نوع مسمومیت می‌باشند (۹۵، ۹۷ و ۹۹).

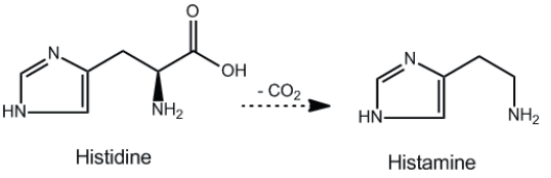
هر چند که غیر از ماهی‌های این گونه، گونه‌های دیگری نظیر کوریفنا (Coryphaena)، ساردینلا (Sardinella)، ماکاریا (Makaira، کلوپیا (Clupea)، انگراولیس (Engraulis)، پوماتوموست (Pomatomust) (۱۰۰)، سریولا (Seriola) (۱۰۱) و چند گونه دیگر نیز در مسمومیت اسکومبروید نقش داشته که غنی از هیستیدین آزاد هستند (۱۰۲). شیوع این مسمومیت‌ها با سطوح هیستامین بالا در آن‌ها، در ارتباط است (۱۰۳ و ۱۰۴).

**مکانسیم مسمومیت**

مسمومیت اسکومبروید شایع‌ترین نوع مسمومیت غذایی ماهی پس از مسمومیت سیگواترا است (۱۰۳). سمیت مشاهده شده، به‌علت آزاد شدن هیستامین است. مسمومیت اسکومبروید که مسمومیت با هیستامین است، بدون عارضه نیست (۱۰۴).

اگر ماهی صید شده در درجه حرارت مناسب و در

یخچال نگهداری نگردد، "هیستیدین" از ماهی منتشر می‌گردد. هیستیدین به‌طور طبیعی در بسیاری از گونه‌های ماهی رخ می‌دهد (۱۰۰) و اگر ماهی در یک محیط گرم قرار گیرد، توسط دکربوکسیلاز یا هیستامیناز، هیستیدین تبدیل به هیستامین می‌گردد (شکل ۸) (۱۰۵ و ۱۰۶).




شکل ۸) مکانیسم تبدیل هیستیدین به هیستامین توسط آنزیم دکربوکسیلاز

ترکیب کاداورین (Cadaverine) در ماهی های سمی فراوان است (۱۰۷). همچنین در بسیاری از ماهی‌هایی که موجب مسمومیت اسکومبروید گردیده‌اند، لیزین نیز به فراوانی یافت شده است (۹۵).

پیشنهاد گردیده است که در اسکومبروتوکسین "Scombrotoxin" ماهی فاسد، ممکن است یک دگرانوله کننده (degranulator) ماست سل وجود داشته باشد (۱۰۸).

## علائم مسمومیت اسکومبروید

تظاهرات پوستی، به‌خصوص در صورت، گردن و تاکیکاردی، سردرد؛ و همچنین علائم و نشانه‌های دستگاه گوارشی از برجسته‌ترین نشانه‌های مطالعات هستند (۹۷ و ۱۰۶). علایمی نظیر اسهال، اغلب آبکی، سردرد به صورت ضرباندار، تهوع، گرفتگی عضلات شکم و دردهای شکمی و ناراحتی همراه با استفراغ گاهگاهی، تورم لب‌ها و زبان، با تاول، خارش و تعریق، احساس خارش در عضلات، طعم و مزه غیرطبیعی، تنگی نفس، اغلب یک احساس سوزن سوزن شدن در سراسر دهان، و نیز در زبان و پاها، احساس خارش در گلو، از جمله علایم گزارش شده هستند (۹۷ و ۱۰۹).

## درمان مسمومیت اسکومبروید

درمان کم آبی ناشی از استفراغ یا اسهال توسط مایعات و اکسیژن در موارد ناراحتی‌های تنفسی ضروری به‌نظر می‌رسد (۱۰۳ و ۱۱۰). اکثر بیماران با آنتی‌هیستامین‌ها با نتیجه خوبی درمان می‌گردند. آنتی‌هیستامین‌های کلاسیک مهار کننده گیرنده $H_1$، مثل پرومتازین و یا دیفن هیدرامین داروی انتخابی می‌باشند. تزریق داخل وریدی سایمتیدین (مهار کننده گیرنده $H_2$) موجب تسکین سریع علائم گوارشی گردیده است (۱۱۱).

در بیمار آتوپیک، که در آن برونکواسپاسم و یا سایر واکنش‌های شدید هیستامین ممکن است رخ دهد، استفاده از آگونیست $\beta_1$-آدرنرژیک‌هایی نظیر تئوفیلین و حتی کورتیکواستروئیدها باید در نظر گرفته شود (۹۷).

این مسمومیت باید با آلرژی غذایی، مسمومیت غذایی باکتریایی، واکنش دی سولفیرام، سندرم رستوران چینی، مسمومیت سیگواتوکسین، سندرم کارسینوئید، فئوکروموسیتوم و سندرم زولینجرالیسون مورد تشخیص افتراقی قرار گیرد (۹۷). مسمومیت اسکومبروید، یک بیماری خود محدود شونده و نسبتاً خفیف است، اما می‌تواند یک خطر جدی برای مسمومین مبتلا به بیماری‌های حساسیتی، سالمندان، افراد مبتلا به بیماری قلبی و نیز بیماران تحت درمان با ایزونیازید تلقی گردد (۹۷ و ۱۱۰).

## تشخیص

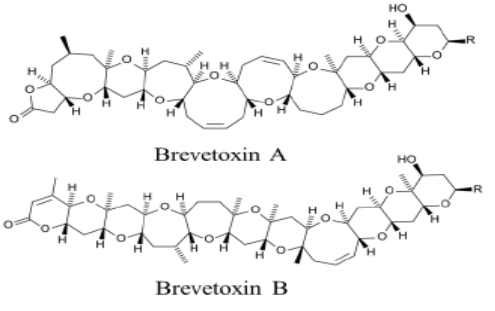
یکی از اولین روش‌های رسمی برای تشخیص هیستامین، روش تأییدی بیولوژیک، بر اساس انقباض ایلئوم خوکچه هندی بود. متد LC-MS نیز یک متد برای تشخیص هیستامین در نمونه معرفی شده است (۱۰۵، ۱۱۲ و ۱۱۳).

**دیگر سندرم‌های دریایی نوروتوکسیک**

مسمومیت‌های نوروتوتوکسیک دیگری نیز وجود دارند که موارد آن‌ها به مراتب کمتر از موارد یاد شده می‌باشند.

**مسمومیت صدفی نوروتوکسیک**

توزیع مسمومیت صدفی نوروتوکسیک، محدودتر از مسمومیت صدفی پارالیتیک است (۱۱۴). مسمومیت‌های انسانی، تنها در سواحل غربی فلوریدا، کارولینای شمالی و نیوزیلند گزارش شده است (۱۱). این مسمومیت از نظر بالینی شبیه سیگواترا است، اما به جای فلج شل، علایم تهییج کنندگی عصبی (neuroexcitation) دیده می‌شود (۱۱). تغذیه فیلتری صدف از دینوفلاژلات دریایی *Gymnodinium brevis* موجب مسمومیت صدفی نوروتوکسیک می‌گردد که حاوی برویتوکسین‌ها (brevetoxins) هستند (۱۱).




شکل ۹) ساختار بروتوکسین A و بروتوکسین B

برویتوکسین‌ها ($LD_{50}$, $_{ip,\ mice}$=۱۷۰ µg/kg) توکسین‌های پلی‌اتری محلول در چربی هستند (۱۱۵) که مشابه سیگواتوکسین‌ها از طریق کانال‌های سدیمی حساس به ولتاژ سبب افزایش ورود سدیم به سلول و دپولاریزاسیون سلول‌های عصبی عمل می نماید.

سمیت خوراکی و تزریقی این توکسین‌های دارای اثر تهییج کنندگی عصبی در غلظت‌های نانو و پیکومولار در مدل‌های حیوانی رخ می‌دهد (۱۱).

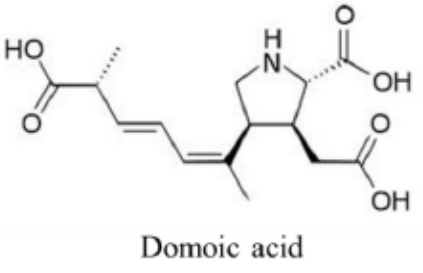
مسمومیت صدفی نوروتوکسیک، ترکیبی از اثرات گوارشی (درد شکم، تهوع و اسهال) و عوارض عصبی (احساس خارش در عضلات، "برگشت درجه حرارت"، درد عضلانی، سرگیجه و عدم تعادل)، شبیه به سیگواترا مشخص می‌شود.

برخی از علایم دیگر نظیر درد، سوزش رکتوم، سردرد، ضربان قلب نیز گزارش شده‌اند. اثرات بالینی معمولاً ملایم و درمان علامتی و حمایتی است (۱۱).

**مسمومیت صدفی فراموشی دهنده یا مسمومیت انسفالوپاتیک (encephalopathic)**

مسمومیت حلزون صدف‌دار فراموشی دهنده یک آنسفالوپاتی توکسیک است که با از دست دادن شدید حافظه و سردرگمی مشخص می‌شود (۱۱).

مصرف صدف آلوده به دوموئیک اسید ($LD_{50}$, $_{ip,mice}$=۳۶۰۰ µg/kg) موجب مسمومیت صدفی فراموشی دهنده می‌گردد (۱۱۶).




شکل ۱۰) ساختار دوموئیک اسید

دوموئیک اسید (شکل ۱۰) یک اسید آمینه تهییج کننده عصبی پایدار حرارت و محلول در آب است که مانند نروترانسمیتر عصبی اسید گلوتامیک عمل می‌کند. میکروسکوپی جلبک جنس *Nitzschia* تولید دوموئیک اسید می‌نماید. به نظر می‌رسد که این توکسین با اینکه محرک قوی تلقی می‌گردد، اما سلول‌ها، آن‌ها را نابود نمی‌کند (۱۱۹-۱۱۷).

علائم دستگاه گوارش با متوسط زمان شروع ۵/۵ ساعت، شامل استفراغ، دردهای ماهیچه‌ای شکمی و اسهال

هستند (۱۱). علائم عصبی غیر معمولی نظیر سردرد، گیجی، عدم تعلق، از دست دادن حافظه کوتاه مدت، حرکات چشم نظم، موتیسم، تشنج، میوکلونوس و کما بعد از ۴۸ ساعت تظاهر می‌یابند. تظاهرات دیگری شامل بی‌ثباتی همودینامیک، آریتمی‌های قلبی، ترشحات شدید تنفسی، از دست دادن حافظه در افراد مسن و مردان، حالت نکروز عصبی کانونی و از دست دادن آمیگدال و هیپوکامپ گزارش گردیده‌اند (۱۱۷ و ۱۱۹).

اشکال در بلع و تشنگی نیز دیده شده است. بیماران به شدت تحت تأثیر اختلالات عصبی رو به گسترش، از جمله سندرم آمنستیک آنتروگراد با حفظ نسبی دیگر عملکردهای شناختی قرار می‌گیرند.از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا می‌توان برای تست حضور اسید دوموئیک در صدف استفاده نمود. الکتروآنسفالوگرام، ممکن است عمومی و فعالیت امواج آهسته را نشان دهد. درمان حمایتی است و اختلالات علامت‌دار و عصبی باید به دقت تحت نظارت و درمان نمود (۱۱).

## کلوپیوتوکسیسم (Clupeotoxism)

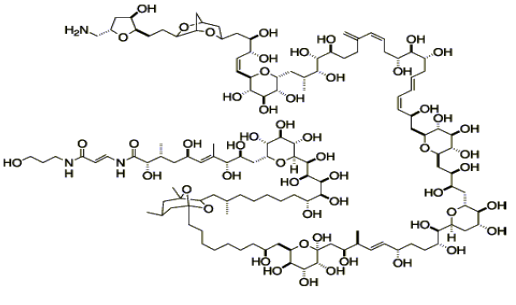
کلوپیوتوکسیسم یک مسمومیت دریایی مبهم گزارش شده از مناطق کارائیب و هند و اقیانوس آرام است که نتیجه مصرف ماهی پلانکتون‌خواری مانند شاه ماهی و ساردین است. اثرات کلوپیوتوکسیسم شدیدتر از سایر مسمومیت‌های دریایی هستند و میزان مرگ ومیر در آن‌ها بالا است. علائم گوارشی شامل تهوع، استفراغ، کرامپ‌های شکمی، و اسهال همراه با طعم فلزی قوی غیر معمولی و عوارض عصبی شامل میدریاز، احساس خارش در عضلات، گرفتگی عضلانی، فلج، و کما هستند. علت و پاتوفیزیولوژی کلوپیوتوکسیسم نامشخص است، اما یافته‌های پس از مرگ نشان می‌دهد که ممکن است علت آن پالیتوکسین (palytoxin) باشد. درمان حمایتی است و مسمومیت شدید معمولا کشنده است (۱۱ و ۱۲۰).

## پالیتوکسین (palytoxin)

پالیتوکسین (PTX) یک توکسین دریایی است که در اصل از زوانتیدهای جنس پالیتوا (Palythoa) جدا شده است و به همین دلیل این نام را به خود گرفته است و یکی از قوی‌ترین توکسین‌ها ($LD_{50,\ ip,mice}$=۰/۴۵ µg/kg) و از طولانی‌ترین زنجیره پیوسته‌ای از اتم‌های کربن موجود در یک محصول طبیعی شناخته شده است (۱۱و ۱۲۰).

اما در حال حاضر در ارگانیسم‌های دریایی دیگر نظیر دینوفلاژلات‌ها و از آن به ماهی دیگر نیز یافت شده است. این ترکیب با وزن مولکولی حدود ۲۶۸۰، یکی از بزرگ‌ترین محصولات طبیعی غیر پلیمری تاکنون شناخته شده است. ساختار پیچیده آن روشن شده و حتی سنتز آن نیز انجام شده است (۱۲۱).

این مولکول، $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$ است که ۱۱۵ کربن از ۱۲۹ کربن آن در یک زنجیره، به‌صورت پیوسته است (شکل ۱۱) (۱۱).




شکل ۱۱) ساختار پالیتوکسین، یک ترکیب آلی پلی‌کتیدی با یک زنجیره طولانی پیوسته با فرمول $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$.

پالیتوکسین، موجب دپلاریزه شدن برگشت‌ناپذیر غشاء می‌گردد. این مکانیسم که پالیتوکسین به پمپ $Na^+$-$K^+$/ATPase متصل می‌شود (۱۲۱) و موجب مهار فعالیت و تبدیل این پمپ به یک کانال می‌گردند، شناخته شده است. پالیتوکسین باعث دپلاریزاسیون، افزایش کلسیم داخل سلولی و اسیدی شدن آن

می‌گردد و اثری شبیه به اثر اوآبائین (ouabain) را اعمال می‌نماید (۱۲۲ و ۱۲۳).

مطالعاتی پیشنهاد نموده‌اند که از تجمع دو مولکول PTX یک کانال، تشکیل شده که در مهار کلاسیک سدیم، پتاسیم و القای کلسیم نقش دارند (۱۲۴ و ۱۲۵) این ترکیب، یک کاردیوتوکسیک قوی است (۱۲۶).

همچنین پالیتوکسین به‌عنوان یک ماده کارسینوژن و پروموتور تومور شناخته شده است. این ترکیب از طریق اختلال در تنظیم سیگنالینگ سلولی، اعمال اثر می‌نماید (۱۰۱ و ۱۲۷). پالیتوکسین، موجب انقباض وابسته به دوز عضله صاف می‌گردند (۱۲۸).

همچنین نتایج مطالعات نشان می‌دهند که پالیتوکسین موجب یک سری واکنش‌های سمی، مهار تکثیر سلولی، گرد شدن سلول و اختلال در $F$- اکتین می‌گردد (۱۲۹).

علاوه‌بر اینها توکسین‌های دریایی دیگری نیز هستند که شاید به‌دلیل ناشناخته‌تر ماندنشان یا موارد نادرتر مسمومیت‌ها به‌دلیل وجود کمترشان در منابع غذایی و یا دیگر دلایل، دارای خصوصیت نوروتوکسیسیتی می‌باشند.

### کولیاتوکسین (cooliatoxin)

کولیاتوکسین ($LD_{۵۰}$, $_{ip,mice}$=۱۰۰۰ µg/kg) یک ترکیب پلی‌اتری با ساختار نامشخص است که منشاء آن ارگانیسم‌های دینوفلاژت‌ها بوده و علایم مسمومیت همچون NSP می‌باشد، فارماکولوژی، مکانیسم اثر و هدف ملکولی آن‌ها نامشخص می‌باشد (۱۳۰).

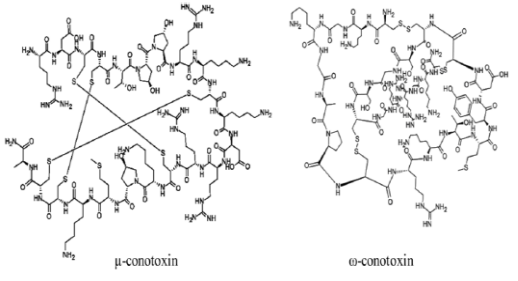
### اوسترئوتوکسین ۳ (Ostreotoxin 3)

اوسترئوتوکسین ۳ ($LD_{۵۰}$, $_{ip,mice}$=۳۲۰۰۰ µg/kg) یک ترکیب پلی‌اتری (پلی کتیدی) با ساختار نامشخص است که منشاء آن ارگانیسم‌های دینوفلاژت‌ها بوده و علایم مسمومیت آن‌ها همچون کولیاتوکسین، مشابه NSP می‌باشد، از نظر فارماکولوژی موجب غیر فعال شدن تغییردهنده‌های دریچه‌ها هستند، ولی هدف ملکولی آن‌ها نامشخص می‌باشد (۱۳۰).

### کونوتوکسین‌ها (conotoxins)

#### µ-کونوتوکسین‌ها و δ-کونوتوکسین‌ها

($LD_{۵۰}$, $_{ip,mice}$=۱۲۰۰۰-۳۰۰۰۰ µg/kg)، پلی‌پپتیدهای موجود در حلزون‌های مخروطی (cone snail) هستند (شکل ۱۲). هدف ملکولی آن‌ها جایگاه‌های ۱ (µ) و ۶ (δ) کانال‌های سدیمی، کانال کلسیمی (ω) و رسپتورهای نیکوتینی می‌باشد و از نظر فارماکولوژیک موجب مهار شکاف (µ) و طولانی گشتن زمان باز شدن کانال (δ) می‌گردند. در مورد علایم مسمومیت آن‌ها مطالعه چندانی انجام نشده است (۱۳۰)؛ هر چند، با توجه به این مکانیسم اثرات، تظاهرات مسمومیت با آن‌ها، قابل حدس است.




شکل ۱۲) ساختار µ-کونوتوکسین‌ها و δ-کونوتوکسین‌ها

### نتیجه‌گیری

نوروتوکسین‌های دریایی، ترکیبات تولید شده توسط گونه‌های ویژه‌ای از ارگانیسم‌ها و ماهی‌ها هستند که عمدتاً از طریق کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، پتاسیمی و کلسیمی اثر خود را اعمال می‌نمایند که مواجهه بسته به نوع توکسین از طریق استفاده مستقیم و غیرمستقیم در زنجیره غذایی موجب مسمومیت‌های عصبی و دیگر انواع مسمومیت‌ها نظیر گوارشی

می‌گردند. در بین سندرم‌های بالینی نوروتوکسیک، مسمومیت‌های سیگواترا، تترودوتوکسین و صدفی پارالیتیک از نظر شیوع دارای اهمیت بیشتری هستند. سندرم اسکومبروید هم به‌دلیل فراوانی مسمومیت دارای اهمیت بیشتری می‌باشد. از نظر قدرت توکسیسیتی بر اساس $LD_{50}$ در بین نوروتوکسین‌های مورد مطالعه، مایتوتوکسین، پالی‌توکسین و سیگواتوکسین، تترودوتوکسین و ساکسیتوکسین، بروتوکسین، آزاپیراسید، یسوتوکسین، کولیاتوکسین، دوموئیک اسید و کونوتوکسین‌ها به‌ترتیب دارای قدرت بیشتری گزارش گردیده‌اند. از نظر شیوع موارد مسمومیت‌ها، مسمومیت سیگواترا عمده‌ترین سندرم مسمومیت دریایی و از نظر مرگ ومیر نیز مسمومیت تترودوتوکسین با وجود شیوع کمتر موارد مسمومیت نسبت به سیگواترا دارای میزان مرگ ومیر بیشتری است. با توجه به رژیم‌های غذایی دریایی و فرهنگ‌های مختلف تغذیه‌ای و توزیع جغرافیایی جانوران دریایی به‌وجود آورنده مسمومیت و بر اساس ارزیابی خطر و احتمال بروز بیشتر برخی از مسمومیت‌ها در بعضی مناطق، آگاهی رسانی بیشتر و تمهیدات بیشتر جهت امکانات آموزشی و موارد مربوط به پیشگیری، اقدامات اورژانسی، درمانی و تشخیصی در این مناطق نسبت به اماکن با خطر کمتر، ضرورت می‌یابد.

## References:

1.Meier J, White J, edithors. CRC Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1995: p. 1-26.
2.Hungerford JM, Committee on Natural Toxins and Food Allergens. Marine and freshwater toxins. J AOAC Int 2006; 89: 248-69.
3.Mebs D, edithor. Venomous and poisonous animals: a handbook for biologists, and toxicologists and toxinologists, Physicians and pharmacists/Dietrich Mebs. Boca Raton, Florida: CRC Press: 2002.
4.Jafari M, Mohebbi GH, Vazirizadeh A, et al. The injuries with stonefish; toxinology, clinical presentations and treatment. ISMJ 2014; 16: 493-507
5.Taheri N, Mohebbi GH, Vazirizadeh A, et al. Clinical manifestations and managements in
jellyfish envenomation; A systematic review. ISMJ 2014; 16: 338-58.
6.Taheri N, Mohebbi GH, Vazirizadeh A, et al. The toxinology of jellyfishes; a systematic review. ISMJ 2013; 16: 338-58
7.Nabipour I, edithor. Marine Medicine. Ist ed. Bushehr: Bushehr Univ Med Sci Press; 2008: p. 157.
8.Isbister GK. Venomous fish stings in tropical northern Australia. Am J Emerg Med 2001; 19: 561.
9.Hall M. Something fishy: six patients with an unusual cause of food poisoning. Emerg Med 2003; 15: 293-5.
10.White J, Warrell D, Eddleston M, et al. Clinical toxicology where are we now? J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41: 263-76.
11.Isbister GK, Kiernan MC. Neurotoxic marine poisoning. Lancet Neurol 2005; 4: 219-28.
12.Dettbarn WD. Mechanism of Action of Tetrodotoxin (TTX) and Saxitoxin (STX). In: Simpason LL, edithor. Neuropoisons. Vol 1. New York: plenum press; 1971: p. 169-86.
13.Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, et al. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. N Engl J Med 1991; 324: 716-20.
14.Schnorf H, Taurarii M, Cundy T. Ciguatera fish poisoning: a double-blind randomized trial of mannitol therapy. Neurology 2002; 58: 873-80.
15.Melissa AF, Lora EF, Mercedes F, et al. Ciguatera Fish Poisoning: Treatment, Prevention and Management. Mar Drugs 2008; 6: 456-79.
16.Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains. Int J Food Microbiol 2000; 61: 91-125.
17.Lewis RJ. The changing face of ciguatera. Toxicon 2001; 39: 97-106.
18.Ebesu J. Isolation and Characterization of Novel Ciguateric Compounds from Acanthurus Triostegus (Manini) [dissertation]. Hawaii: Univ Hawaii., 1998.
19.Nicholson GM, Lewis RJ. Ciguatoxins: cyclic

polyether modulators of voltage-gated ion channel function. Mar Drugs 2006; 4: 88-118.
20.Begier E, Weisman R, Hammond R, et al. Outbreak bias in illness reporting and case confirmation in ciguatera fish poisoning Surveillance in South Florida. Public Health Rep 2006; 121: 658-65.
21.Lucas RE, Lewis RJ, Taylor JM. Pacific ciguatoxin-1 associated with a large common-source outbreak of ciguatera in east Arnhem Land, Australia. Nat Toxins 1997; 5: 136-40.
22.Swift AE; Swift TR. Ciguatera. J Toxicol Clin Toxicol 1993; 31: 1-29.
23.Arena P, Levin B, Fleming LE, et al. A pilot study of the Cognitive and psychological correlates of chronic ciguatera poisoning. Harmful Algae 2004; 3: 51-60.
24.Friedman MA, Arena P, Levin B, et al. Neuropsychological study of ciguatera fish poisoning: A longitudinal case-control study. Arch Clin Neuropsychol 2007; 22: 545-53.
25.Bagnis R, Kuberski T, Laugier S. Clinical observations on 3,009 cases of ciguatera (fish poisoning) in the South Pacific. Am J Trop Med Hyg 1979; 28: 1067-73.
26.Quod JP, Turquet J. Ciguatera in Reunion Island (SW Indian Ocean): epidemiology and clinical patterns. Toxicon 1996; 34: 779-85.
27.Coraboeuf E, Deroubaix E, Coulombe A. Effect of tetrodotoxin on action potentials of the conducting system in the dog heart. Am J Physiol 1979: 236: 561-7.
28.Saint DA. The cardiac persistent sodium current: an appealing therapeutic target? Br J Pharmacol 2008; 153: 1133-42.
29.Lehane L. Paralytic shellfish poisoning: a potential public health problem. Med J Aust 2001; 175: 29-31.
30.Bottein Dechraoui MY, Wang Z, Ramsdell JS. Optimization of ciguatoxin extraction method from blood for Pacific ciguatoxin (*P-CTX-1*). Toxicon 2007; 49: 100-5.
31.Bottein DMY, Wang Z, Turquet J, et al. Biomonitoring of ciguatoxin exposure in mice using blood collection cards. Toxicon 2005; 46: 243-51.
32.Bousquet P, Feldman J, Bloch R, et al. Medullary cardiovascular effects of tetrodotoxin in anaesthetized cats. Eur J Pharmacol 1980; 65: 293-6.
33.Manger RL, Leja LS, Lee SY, et al. Detection of sodium channel toxins: directed cytotoxicity assays of purified ciguatoxins, brevetoxins, saxitoxins, and seafood extracts. J AOAC Int 1995; 78: 521-7.
34.Chan TY, Kwok TC. Chronicity of neurological features in ciguatera fish poisoning. Hum Exp Toxicol 2001; 20: 426-8.
35.Bagnis R, Spiegel A, Boutin JP, et al. Evaluation of the efficacy of mannitol in the treatment of ciguatera in French Polynesia. Med Tropicale 1992; 52: 67-73.
36.Lewis RJ. Ciguatera management. SPC Live Reef Fish Information Bulletin 2000; 7: 11-3.
37.Baden DG, Fleming LE, Bean JA. Marine toxins. In: de Wolff FA, edithor. Handbook of clinical neurology. Intoxications of the Nervous System. Part II. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1995: vol 21, p.89.
38.Mattei C, Molgo J, Marquais M, et al. Hyperosmolar D-mannitol reverses the increased membrane excitability and the nodal swelling caused by Caribbean ciguatoxin-1 in single frog myelinated axons. Brain Res 1999; 847: 50-8.
39.Stewart MP. Ciguatera fish poisoning: treatment with intravenous mannitol. Trop Doct 1991; 21: 54-5.
40.Blythe DG, de Sylva DP, Fleming LE, et al. Clinical experience with i.v. Mannitol in the treatment of ciguatera. Bull Soc Pathol Exot 1992; 85: 425-6.
41.Palafox NA, Jain LG, Pinano AZ, et al. Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol. JAMA 1988; 259: 2740-2.
42.Birinyi SLC, Davies MJ, Lewis RJ, et al. Neuroprotectant effects of iso osmolar d-mannitol to prevent Pacific ciguatoxin-1 induced alterations in neuronal excitability: A comparison with other osmotic agents and free radical scavengers. Neuropharmacol 2005; 49: 669-86.
43.Lange WR, Kreider SD, Hattwick M, et al. Potential benefit of tocainide in the treatment of ciguatera: report of three cases. Am J Med 1988; 84: 1087-8.
44.Calvert GM, Hryhorczuk DO, Leikin JB. Treatment of ciguatera fish poisoning with amitriptyline and nifedipine. J Toxicol Clin Toxicol 1987; 25: 423-8.
45.Berlin RM, King SL, Blythe DG. Symptomatic improvement of chronic fatigue with fluoxetine in ciguatera fish poisoning. Med J Aust 1992; 157: 567.
46.Davis RT, Villar LA. Symptomatic improvement with amitriptyline in ciguatera fish poisoning. New Eng J Med 1986; 315: 65.
47.Perez CM, Vasquez PA, Perret CF. Treatment of ciguatera poisoning with gabapentin. New

Engl J Med 2001; 344: 692-3.
48.Fleming LE, Blythe DG, Baden DG. Ciguatera fish poisoning. Shorem Trav Med Mont 1997; 1: 1-5.
49.Benoit E, Laurent D, Mattei C, et al. Reversal of Pacific ciguatoxin-1B effects on myelinated axons by agents used in ciguatera treatment. Cybium 2000; 24: 33-40.
50.Bourdy G, Cabalion P, Amade P, et al. Traditional remedies used in the western Pacific for the treatment of ciguatera poisoning. J Ethnopharmacol 1992; 36: 163-74.
51.Connell JE, Colquhoun D. Risk of ciguatera fish poisoning: impact on recommendations to eat more fish. Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12: S67.
52.Lange WR, Snyder FR, Fudala PJ. Travel and ciguatera fish poisoning. Arch Int Med 1992; 152: 2049-53.
53.Noguchi T, Onuki K, Arakawa O. Tetrodotoxin Poisoning Due to Pufferfish and Gastropods, and Their IntoxicationMechanism. ISRN Toxicol 2011; 276939.
54.Ohyabu N, Nishikawa T, Isobe M. First Asymmetric Total Synthesis of Tetrodotoxin. J Am Chem Soc 2003; 125: 8798-805.
55.Noguchi T, Arakawa O. Tetrodotoxin-distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication. Mar Drugs 2008; 6: 220-42.
56.Yotsu-Yamashita M. Chemistry of puffer fish toxin. J Toxicol-Toxin Rev 2001; 20: 51-66.
57.Miyazawa K, Noguchi T. Distribution and origin of tetrodotoxin. J Toxicol-Toxin Rev 2001; 20: 11-33.
58.Hwang DF, Noguchi T. Tetrodotoxin poisoning. Adv Food Nutr Res 2007; 52: 142-236.
59.Zimmer T. Effects of Tetrodotoxin on the Mammalian Cardiovascular System. Mar Drugs 2010; 8: 741-62.
60.Noguchi T, Arakawa O, Takatani T. TTX accumulation in pufferfish. Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics 2006; 1: 145-52.
61.Isbister GK, Son J, Wang F, et al. Puffer fish poisoning: a potentially life-threatening condition. Med J Aust 2002; 177: 650-3.
62.Nikmaram M. Comparing the effect of neuronal type $Na^{+}$channel block on pacemaker activity of C57BL6/J mouse sinoatrial and atriovetricular node. Arak Uni Med Sci J 2007; 10: 74-80
63.Fukuda A, Tani A. Records of puffer poisonings, Report 3. Nip Igak Oy Ken Hok 1941; 3528: 7-13.
64.Noguchi T, Ebesu JSM. Puffer poisoning: epidemiology and treatment. J Toxicol-Toxin Rev 2001; 20: 1-10.
65.O'Leary MA, Schneider JJ, Isbister GK. Use of high performance liquid chromatography to measure tetrodotoxin in serum and urineof poisoned patients. Toxicon 2004; 44: 549-53
66.Field J. Puffer fish poisoning. J Accid Emerg Med 1998; 15: 334-6.
67.Marine poisoning Therapeutic Guidelines.A.A. Therapeutic Guidelines Ltd. 2014. (Etg42demo March 2014). (Access at: www.tg.org.au/etg_demo/desktop/tgc/twg/7299.)
68.Chowdhury FR, Nazmul HA, Mamunur Rashid AK, et al. Tetrodotoxin poisoning: a clinical analysis, role of neostigmine and shortterm outcome of 53 cases. Singapore Med J 2007; 48: 830-3.
69.Alexander J, Benford D, Cockburn A, et al. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on Marine Biotoxins in Shellfish Saxitoxin Group. EFSA J 2009; 1019: 1-76.
70.Yang WD, Wu MY, Liu JS, et al. Reporter gene assay for detection of shellfish toxins. Biomed Environ Sci 2009; 22: 419-22.
71.Oliveira J, Cunha A, Castilho F, et al. Microbial contamination and purification of bivalve shellfish: curicial aspects in monitoring and future perspectives-a mini-review. Food Control 2011; 22: 805-6.
72.Figen C, Tulay EM, Shellfish Poisoning and Toxins. J Biol Env Sci 2012; 6: 115-9.
73.Commission Regulation (EC) No 2074/2005. of the European Parliament and of the Council of 5 December 2005 laying down specific hygiene rules for food of animal origin. OJ L 2005; 338, 22. 12. EC; 2005: p.27-59.
74.Commission Regulation (EC) No 853/2004, Regulation (EC) No 853/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 laying down specific hygiene rules for food of animal origin. OJ L 2004; 139, 30.4. EC; 2004: p. 55–205.
75.Campas M, Prieto-Simon B, Marty JL. Biosensors to detect marine toxins: assessing seafood safety. Talanta 2007; 72: 884-95.
76.Wong CK, Hung P, Lee KLH, et al. Effect of steam cooking on distribution of paralytic shellfish toxins in different tissue compartments of scallops Patinopecten yessoensis. Food Chem 2009; 114: 72-80.
77.Etheridge SM. Paralytic shellfish poisoning: seafood safety and human health perspectives. Toxicon 2010; 56: 108-22.

78.Wang ZH, Nie XP, Jiang SJ, et al. Source and profile of paralytic shellfish poisoning toxins in shellfish in Daya Bay, South China Sea. Mar Environ Res 2011; 72: 53-9.
79.John EH, Flynn KJ. Growth dynamics and toxicity of *Alexandrium fundyense* (Dinophyceae): the effect of changing N: P supply ratios on internal toxin and nutrient levels. Eur J Phycol 2000; 35: 11-23.
80.MacKenzie L, Berkett N. Cell morphology and PSP-toxin profiles of *Alexandrium minutum* in the Marlborough Sounds, New Zealand. New Zealand J Mar Fre Res 1997; 31: 403-9.
81.Dell'Aversano C, Walter JA, Burton IW, et al. Isolation and structure elucidation of new and unusual saxitoxin analogues from mussels. J Nat Prod 2008; 71: 1518-23.
82.Lawrence JF, Niedzwiadek B, Menard C. Quantitative determination of paralytic shellfish poisoning toxins in shellfish using prechromatographic oxidation and liquid chromatography with fluorescence detection: collaborative study. J AOAC Int 2005; 88: 1714-32.
83.Maria W, Paul MDA, Troco KM, et al. Neurotoxic Alkaloids: Saxitoxin and Its Analogs. Mar Drugs 2010; 8: 2185-211.
84.Cestèle S, Catterall WA. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. Biochim 2000; 82: 883-92.
85.Hartshorne RP, Catterall WA. The sodium channel from rat brain. Purification and subunit composition. J Biol Chem 1984; 259: 1667-75.
86.Su Z, Sheets M, Ishida H, et al. Saxitoxin blocks L-type ICa. J Pharmacol Exp Ther 2004; 308: 324-9.
87.Wang J, Salata JJ, Bennett PB. Saxitoxin is a gating modifier of HERG $K^+$ channels. J Gen Physiol 2003; 121: 583-98.
88.Llewellyn LE. Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors. Nat Prod Rep 2006; 23: 200-22.
89.Kao CY. Paralytic shellfish poisoning. In: Falconer ER, Edithor. Algal Toxins in Seafood and Drinking Water. London: Academic; 1993; p. 75-86.
90.Garcia C, Del Carmen BM, Lagos M, et al. Paralytic shellfish poisoning: post-mortem analysis of tissue and body fluid samples from human victims in the Patagonia fjords. Toxicon 2004; 43: 149-58.
91.Gessner BD, Bell P, Doucette GJ, et al. Hypertension and identification of toxin in human urine and serum following a cluster of mussel-associated paralytic shellfish poisoning outbreaks. Toxicon 1997; 35: 711-22.
92.Andrinolo D, Iglesias V, Garcia C, et al. Toxicokinetics and toxicodynamics of gonyautoxins after an oral toxin dose in cats. Toxicon 2002; 40: 699-709.
93.Mons MN, Van Egmond HP, Speijers GJA. Paralytic shellfish poisoning: A review. National Institute of Public Health and Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands. RIVM.. 1998: Report No. 388802 005.
94.Prakash A, Medcof JC, Tennant AD. Paralytic shellfish poisoning in eastern Canada. Bull Fish Res Bd Canada 1971; 177: 87-8.
95.Ruiz-Capillas C, Moral A. Free amino acids and biogenic amines in red and white muscle of tuna stored in controlled atmospheres. Amino Acids 2004; 26: 125-32.
96.James MH. Scombroid poisoning: A review. Toxicon 2010; 56: 231-43.
97.Muller GJ, Lamprecht JH, Barnes JM, et al. Scotnbroid poisoning Case series of 10 incidents involving 22 patients. SAMJ 1992; 81: 1355-6.
98.Rawles DD, Flick GJ, Martin RE, Biogenic amines in fish and shellfish. Adv Food Nutr Res 1996; 39: 329-64.
99.Petersen J, Raithel M, Schwelberger HG. Histamine N-methyl- transferase and diamine oxidase gene polymorphisms in patients with inflammatory and neoplastic intestinal diseases. Inflamm Res 2002; 51: S91-2.
100.Hwang DF, Chang SH, Shiau CY, et al. High-performance liquid chromatographic determination of biogenic amines in fish implicated in food poisoning. J Chromat 1997; 693: 23-30
101.Gessner B, Hokama Y, Isto S. Scombrotoxicosis-like Illness following the ingestion of smoked salmon that demonstrated low histamine levels and high toxicity on mouse bioassay. Clin Infect Dis 1996; 23: 1316-8.
102.Chang SC, Kung HF, Chen HC, et al. Determination of histamine and bacterial isolation in swordfish fillets (Xiphiasgla-dius) implicated in a foodborne poisoning. Food Cont 2008; 19: 16-21.
103.Medic8. A guide for food poisoning. Scombroid poisoning. Food poisoning guide. Medic8 Ltd.Scotland, company number 292442. (Accessed at:

http://www.medic8.com/healthguide/food-poisoning/scombroid-poisoning.html.)
104.Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. Int J Food Microbiol 2000; 58: 1-37.
105.Cattaneo DP. Scombroid syndrome histamine poisoning. Food in 2011; 2: 1-76.
106.Center for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiological notes and reports on scombroid fish poisoning. Atlanta, GA, USA: Center for Disease Control and Prevention. 2010. (Accessed at: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ mm5931a1.htm.)
107.Ben-Gigery B, de Sousa JVBM, Villa TG, Barros-Velazquez J. Histamine and cadaverine production by bacteria isolated from fresh and frozen albacore (*Thunnus alalunga*). J Food Prot 1999; 62: 933-9.
108.Ijomah P, Clifford MN, Walker R, et al. The importance of endogenous histamine relative to dietary histamine in the aetiology of scombrotoxicosis. Food Addit Contam 1991; 8: 531-42.
109.McInerney J, Sahgal P, Vogel M, et al. Scombroid poisoning. Ann Emerg Med 1996; 28: 235-8
110.Chateau-Degat ML, Huin-Blondey MO, Chinain M, et al. Prevalence of chronic symptoms of ciguatera disease in French Polynesian adults. Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 842-6.
111.Blakesley ML. Scombroid poisoning: prompt resolution of symptoms with cimetidine. Ann Emerg Med 1983; 12: 104-6.
112.Di Grande A, Giuffrida C, Gatta C, et al. Sindrome sgombroide, una ittiotossicosi a patogenesi incerta potenzialmente grave: esperienza personale. Ann Ital Med Int 1999; 14: 52-3.
113.Dickey R. Ciguatera toxins: chemistry, toxicology and detection in seafood and freshwater toxins. In: Botana, Luis M. (Ed.), Pharmacology, Physiology, and Detection, 2 ed. Taylor and Francis, Boca Raton, 2008: pp. 479–500.
114.Morris PD, Campbell DS, Taylor TJ, et al. Clinical and epidemiological features of neurotoxic shellfish poisoning in North Carolina. Am J Public Health 1991; 81: 471-4.
115.Baden DG. Brevetoxins: unique polyether dinoflagellate toxins. FASEB J 1989; 3: 1807-7.
116.Vale P, Sampayo MAM. Domoic acid in Portuguese shellfish and fish. Toxicon 2001; 39: 893-904.
117.Perl TM, Bedard L, Kosatsky T, et al. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. N Engl J Med 1990; 322: 1775-80.
118.Wekell JC, Gauglitz EJJ, Barnett HJ, et al. Occurrence of domoic acid in Washington state razorclams (Siliqua patula) during 1991–1993. Nat toxins 1994; 2: 197-205.
119.Teitelbaum JS, Zatorre RJ, Carpenter S, et al. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. N Engl J Med 1990; 322: 1781-7.
120.Randall JE. Review of clupeotoxism, an often fatal illness from the consumption of clupeoid fishes. Pac Sci 2005; 59: 73-7.
121.Wu CH. Palytoxin: membrane mechanisms of action. Toxicon 2009; 15: 1183-9.
122.Vale C, Gómez-Limia B, Vieytes MR, et al. Mitogen-activated protein kinases regulate palytoxin-induced calcium influx and cytotoxicity in cultured neurons. Br J Pharmacol 2007; 152: 256-66.
123.Hirsh JK, Wu CH. Palytoxin-induced single-channel currents from the sodium pump synthesized by in vitro expression. Toxicon 1997; 35: 169-76.
124.Ecault E, Sauviat MP. Characterization of the palytoxin-induced sodium conductance in frog skeletal muscle. Br J Pharmacol 1991; 102: 523-9.
125.Kockskämper J, Ahmmed GU, Zima AV, et al. Palytoxin disrupts cardiac excitation-contraction coupling through interactions with P-type ion pumps. Am J Physiol Cell Physiol 2004; 287: C527-38.
126.Frelin C, Vigne P, Breittmayer JP. Mechanism of the cardiotoxic action of palytoxin. Mol Pharmacol 1990; 38: 904-9.
127.Wattenberg EV. Modulation of protein kinase signaling cascades by palytoxin. Review. nToxicon 2011; 57: 440-8.
128.Posangi J, Harris JB, Zar MA. Palytoxin-induced transmitter release in the autonomic nervous system of the rat. Toxicon 1994; 32: 965-75.
129.Valverde I, Lago J, Reboreda A, et al. Characteristics of palytoxin-induced cytotoxicity in neuroblastoma cells. Toxicol in Vitro 2008; 22: 1432-9.
130.Kathleen DC, Gary SS. An Overview on the Marine Neurotoxin, Saxitoxin: Genetics, Molecular Targets, Methods of Detection and Ecological Functions. Mar Drugs 2013; 11; 991-1018.

**ISMJ 2014; 17(3): 451-475**

***Review Article***

# Neurotoxic Syndromes in Marine Poisonings; a Review

***GH. Mohebbi [1 *], I. Nabipour [1], A. Vazirizadeh [2]***

*[1] Department of Marine Toxinology, the Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, the Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sceince, Bushehr, IRAN*
*[2] Department of Marine Biotechnology, The Persian Gulf Research and Studies Center, The Persian Gulf University, ,Bushehr, IRAN*

**(Received 5 May, 2014 Accepted 29 May, 2014)**

***Abstract***

**Background:** Marine neurotoxins as of Marine biotoxins are natural toxins that produced mainly by dinoflagellates, diatoms and several species of invertebrates and fish. Marine poisoning results from the ingestion of marine animals contain these toxins and causes considerable adverse effects.

**Materials and methods:** This review provides some facts about the structures of marine neurotoxins, their molecular target and pharmacology, analytical methods for their detection and quantitation, diagnosis and laboratory testing, clinical manifestations, as well as prevention and treatment, if were obtainable. Furthermore, we focus on marine poisoning and various associated neurological syndromes like ciguatera, tetrodotoxin poisoning, and paralytic shellfish poisoning, after ingestion of the common marine toxins.

**Results:** A number of neurotoxins that prescribed according to their potency ($LD_{50}$) are: Maitotoxin, Ciguatoxins and Palytoxin, Tetrodotoxin and Saxitoxin, Brevetoxins, Azaspiracid, Yessotoxin, Cooliatoxin, Domoic acid and Conotoxins, Respectively. The primary target of most marine neurotoxins is voltage gated sodium channels and the resulting block of ion conductance through these channels. Moreover, these compounds interact with voltage-gated potassium and calcium channels and modulate the flux of stated ions into many cell types. As well, the target recognized for palytoxin is the $Na^+$- $K^+$ /ATPase.

**Conclusion:** Results of reviewed studies revealed that, the Ciguatera is the commonest syndrome of marine poisoning, but is rarely lethal. Puffer fish poisoning results from the ingestion of fish containing tetrodotoxin and paralytic shellfish poisoning are less common, but have a higher fatality rate than ciguatera. Despite their high toxicity, no much research has been done on some of the toxins, like maitotoxin. In addition, there have remained unknown the pharmacological effects, mechanism of action and molecular target of some toxins such as Cooliatoxin and Ostreotoxins, Which could be the subject of the research in Future, or perhaps a new generation of drugs.

**Key words:** Marine neurotoxins, Neurotoxic syndromes, Voltage gated channels, Clinical manifestations.

***Address for correspondence*:** The Persian Gulf marine biotechnology research center, the Persian Gulf biomedical research center, Bushehr University of medical sciences, Bushehr, Iran.Email:mohebbihsn@yahoo.com.