**Journal of Marine Medicine**
**Summer 2023, Volume 5, Issue 2**
**Pages: 119-128**
10.30491/5.2.119

# Public Health Risks of Tetrodotoxin and its Analogues in Marine Bivalves and Edible Gastropods

**Ali keshavarz lelekami [1], Mohammad Nobakht [2], Amir Homayoun Keihan [3], Hamideh Mahmoodzadeh Hosseini [1], Teimour Tabari [4], Seyed Ali Mirhosseini [1*]**

[1] *Applied Microbiology Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[2] *Marine Medicine Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[3] *Molecular Biology Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[4] *Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran*

**Received:** 7 April 2022 **Accepted:** 20 January 2023

## Abstract

Tetradotoxin is a powerful and deadly poison that has poisoned and killed countless people. The distribution of Tetradotoxin and its analogs is very wide and this toxin has been identified in many organisms. Increasing its detection in marine species such as bivalves and gastropods has drawn scientific and legal attention to this toxin. While Tetradotoxin is structurally completely different from saxitoxin, another marine toxin, their sodium channel blocking mechanism is the same and it has been shown that the potency of both can be combined. Google Scholar, Scopus and PubMed databases were applied for selecting the most relevant papers with the keywords "tetradotoxin", "poisoning", "mechanism of action", "bivalves", "edible gastropods" and "origin of tetradotoxin". The purpose of this review was to evaluate the public health risks that have endangered the lives of many people due to the consumption of tetrodotoxin and its analogs in bivalves and gastropods. The results of this study showed that this toxin is very resistant to heat and there are new and more accurate methods for its detection. Also, poisoning with this toxin can be both acute and chronic, and both of these cases can lead to the death of the consumer.

**Keywords:** Tetrodotoxin, Bivalves, Edible gastropods, Poisoning, Seafood

[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]

[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]

*Corresponding author: Seyed Ali Mirhosseini, **Email**: ali.mirh@gmail.com
**Address:** Systems biology and poisonings institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

مجله طب دریا
دوره ۵، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۲
صفحات: ۱۲۸-۱۱۹
10.30491/5.2.119

# خطرات سلامت عمومی ناشی از تترودوتوکسین و آنالوگ‌های آن در صدف‌های دوکفه‌ای و شکم‌پایان خوراکی

علی کشاورز للکامی [۱]، محمد نوبخت [۲]، امیر همایون کیهان [۳]، حمیده محمودزاده حسینی [۱]، تیمور طبری [۴]، سیدعلی میرحسینی [۱*]

[۱] مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی، مؤسسه زیست‌شناسی سیستم‌ها و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
[۲] مرکز تحقیقات طب دریا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، مؤسسه زیست‌شناسی سیستم‌ها و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
[۴] گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

**دریافت مقاله:** ۱۴۰۱/۰۱/۱۸ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۱/۱۰/۳۰

## چکیده

تترادوتوکسین یک سم قوی و مهلک است که باعث مسمومیت و مرگ انسان‌های بی‌شماری شده است. توزیع تترادوتوکسین و آنالوگ‌های آن بسیار گسترده می‌باشد و این توکسین در ارگانیسم‌های بسیاری شناسایی شده است. افزایش تشخیص آن در گونه‌های دریایی مثل صدف‌های دوکفه‌ای و شکم‌پایان توجهات علمی و قانونی را به این توکسین جلب کرده است. در حالی‌که تترادوتوکسین به لحاظ ساختاری کاملاً با ساکسی‌توکسین، دیگر توکسین دریایی، متفاوت است، ولی مکانیسم بلاک کنندگی کانال‌های سدیمی آنها یکسان است و نشان داده شده که قدرت این دو با یکدیگر قابل تجمیع است. پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar، Scopus و PubMed برای انتخاب مرتبط‌ترین مقالات با کلیدواژه‌های «تترادوتوکسین»، «مسمومیت»، «مکانیسم اثر»، «دو کفه‌ای»، «گاستروپودهای خوراکی» و «منشأ تترادوتوکسین» استفاده شد. هدف از انجام این مطالعه مروری ارزیابی خطرات سلامت عمومی بود که به دلیل مصرف تترودوتوکسین و آنالوگ‌های آن در صدف‌های دو کفه‌ای و شکم‌پایان جان انسان‌های بسیاری را به خطر انداخته است. نتایج این مطالعه نشان داد که این توکسین بسیار مقاوم به حرارت بوده و همچنین روش‌های جدید و دقیق‌تری برای تشخیص آن وجود دارد. همچنین اینکه مسمومیت با این توکسین می‌تواند هم به صورت حاد و هم به صورت مزمن باشد و هر دوی این موارد می‌تواند منجر به مرگ فرد مصرف کننده شود.

**کلیدواژه‌ها:** تترادوتوکسین، صدف دوکفه‌ای، شکم‌پایان خوراکی، مسمومیت، غذاهای دریایی.

*نویسنده مسئول: **سید علی میرحسینی**. پست الکترونیک: ali.mirh@gmail.com
آدرس: مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی، مؤسسه زیست‌شناسی سیستم‌ها و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران.

[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]
[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]

## مقدمه

نرم‌تنان یکی از بزرگترین راسته‌های جانوران است که بیش از صدهزار گونه در آب‌های شور، شیرین و خشکی دارد (۱). نرم‌تنان به ۷ زیرراسته تقسیم می‌شود که صدف‌های دو کفه‌ای (بیش از ۲۰ هزار گونه زنده) و شکم‌پایان بیش از ۹۵ درصد گونه‌های نرم‌تنان را تشکیل می‌دهند (۲). صدف‌های دوکفه‌ای از منابع مهم غذایی انسان در سراسر دنیا است و صدف‌های دوکفه‌ای رده بسیار موفق از بی‌مهرگان هستند (۳). سازمان FAO تخمین زده است که حدود ۱۵ میلیون تن صدف دوکفه‌ای در هر سال خرید و فروش می‌شوند که حدود ۱۴ درصد کل تولید محصولات دریایی در جهان می‌باشد (۴،۵). دوکفه‌ای‌ها به صورت فیلتری از فیتوپلانکتون‌ها و دیگر ذرات معلق تغذیه می‌کنند و انجام این عمل باعث افزایش شفافیت آب و نفوذ نور در آن می‌شود (۶). این تغذیه فیلتری آنها باعث می‌شود که مواد ارگانیک یا غیرارگانیک مثل میکروجلبک‌های سمی، مثل جنس *Alexandrium*، یا فلزات سنگین در داخل آنها تجمع پیدا کنند و باعث مسمومیت انسان در رده‌های بالاتر زنجیره غذایی شوند (۷). دینوفلاژلات‌ها (Dinoflagellates) یک دسته دیگر از میکروجلبک‌ها هستند که در تولید بسیاری از سموم دریایی نقش دارند. این سموم ماهی، دیگر حیوانات حیات وحش و انسان‌ها را آلوده می‌کنند. مسمومیت‌هایی که به دینوفلاژلات‌ها مربوط می‌شوند شامل مسمومیت حلزون صدف‌دار (نوع فلجی و مسهل) و سیگواترا می‌باشد (۸). شکوفایی جلبک‌های سمی را با نام «شکوفایی مضر جلبکی» یا HAB (Harmful agal bloom) می‌شناسند که در آن این شکوفایی جلبکی باعث قرمز رنگ شدن آب می‌شود که با نام «رد تاید» نیز شناخته می‌شود. حداقل ۹۰ درصد میکروجلبک‌های آب شور توکسین ایجاد می‌کنند که در بین آنها ۷۰ گونه دینوفلاژلات‌ها می‌باشند (۸). دینوفلاژلات‌ها به طور گسترده در محیط‌های آبی وجود دارند و فقط در حدود نیمی از آنها فتوسنتز می‌کنند. در سراسر جهان، توکسین‌های جلبکی آب‌های شور سالانه بیش از ۶۰ هزار مسمومیت ایجاد می‌کنند که ۱/۵ درصد آنها منجر به مرگ می‌شود (۹).

شکم‌پایان گسترده‌ترین رده نرم‌تنان می‌باشند که بیش از ۷۵ هزار گونه در حال حاضر دارند که بیش از ۳۰ هزار گونه در آب‌های شور زندگی می‌کنند. آنها در اکوسیستم‌های دریایی به فراوانی هستند و نقش اکولوژیک مهمی هم به عنوان شکارچی هم به عنوان منبع غذایی برای رده‌های بالاتر دارد (۱۰). مخصوصاً در آسیا، شکم‌پایان منبع مهمی از پروتئین حیوانی برای انسان‌ها می‌باشند (۱۱). این رده از نرم‌تنان نیز مشابه صدف‌های دوکفه‌ای در خود؛ بیوتوکسین‌های دریایی (۱۲،۱۳) و فلزات (۱۴) را ذخیره می‌کنند که برای انسان بسیار خطرناک و حتی کشنده می‌باشند.

تترودوتوکسین (TTX) سمی است که در اثر خوردن صدف‌های دوکفه‌ای، شکم‌پایان و جلبک‌های سمی ایجاد می‌شود. در صورت خوردن مقادیر سمی این توکسین، هیچ گونه آنتی‌دوتی تا به امروز کشف نشده است. گمان می‌شود که این ارگانیسم‌ها توکسین را تولید نمی‌کنند و از محیط خارج به آنها می‌رسد و ذخیره می‌شوند. باکتری‌های تولیدکننده TTX شامل سودوموناس، ویبریو، آلتروموناس، شیوانلا و غیره می‌باشند (۱۵). تترودوتوکسین نام خود را از خانواده ماهی بادکنکی (Tetraodontidae) اخذ کرده است که از تخمدان و کبد این خانواده می‌توان این سم را استخراج نمود (۱۶). گزارش‌های فراوانی در مورد مسمومیت و مرگ ناشی از بلع تترودوتوکسین در سال‌های مختلف گزارش شده است (۱۷،۱۸). هدف مطالعه مروری حاضر ارزیابی خطرات سلامت عمومی شامل تترودوتوکسین‌ها و آنالوگ‌های آنها و همچنین منابع TTX و روش‌های تشخیصی آن می‌باشد.

## تترودوتوکسین

تترودوتوکسین یک نوروتوکسین قدرتمند است و سابقه مسمومیت با آن از زمان‌های قدیم مخصوصاً در ژاپن (سال ۲۰۰ میلادی) و چین (حداقل ۲۰۰ سال پیش) ثبت شده است (۱۹). در میان اروپایی‌ها، برای اولین بار در سال ۱۷۷۴ توسط کاپیتان جیمز کوک گزارش شد که بی‌حالی، بی‌حسی و استفراغ پس از مصرف یک ماهی از ناحیه New Caledonia، که گمان می‌شود ماهی بادکنکی بوده، مشاهده شده بود (۲۰). تترودوتوکسین برای اولین بار در سال ۱۹۱۰ جداسازی و نامگذاری شد (۱). تترودوتوکسین دارای وزن مولکولی بسیار پایینی است (حدود ۳۱۹ دالتون) و یک توکسین غیرپروتئینی می‌باشد (۲۱). TTX ساختار شیمیایی بسیار منحصربفردی دارد، که شامل یک گروه گوانیدیوم با بار مثبت و یک حلقه پیریمیدینی با ۶ گروه هیدروکسیل در موقعیت C-4، C-6، C-8، C-9، C-10 و C-11 می‌باشد. ساختار TTX آمفوتر است (۲۲). تا به امروز ۳۰ آنالوگ تترودوتوکسین گزارش شده‌اند (4-epiTTX، 11-deoxyTTX، 11-oxoTTX، 6,11-dideoxyTTX و TTX-11-carboxylic acid). آنالوگ‌های هیدروکسیل TTX سمیت بیشتری و آنالوگ‌های دئوکسی سمیت کمتری نسبت به خود TTX دارند (۲۳). در دهه ۱۹۵۰ برای اولین بار به شکل کریستال استخراج شد (۲۴) و ساختار آن در حدود یک دهه بعد توسط چندین گروه تایید شد (۲۵–۲۷). اگرچه ساختار TTX تایید شده است (شکل–۱)، ولی مسیر سنتز زیستی آن تاکنون شناخته نشده است. چندین تئوری در مورد سنتز زیستی آن ارائه شده است ولی هیچ کدام از آنها به تایید قطعی نرسیده‌اند (۲۸–۳۰).

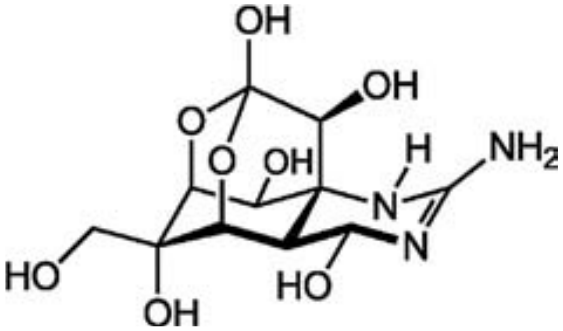
بعد از بلع TTX علائم عصبی– ماهیچه‌ای مختلفی (از سوزش لب و زبان تا سردرد و سرگیجه) به همراه علائم گوارشی (درد شکمی، اسهال، حالت تهوع و استفراغ) قابل مشاهده است. علائم شدیدتر شامل آریتمی قلبی، از دست دادن تعادل، تشنج و نارسایی تنفسی است که منجر به مرگ می‌شود (۳۱). علائم معمولاً تا ۶ ساعت بروز پیدا می‌کنند. از ساعت ۴ پس از بلع تا ۲۴ ساعت فلجی

[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]

[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]

به صورت پله‌ای افزایش پیدا می‌کند، که با فلجی اندام‌های انتهایی شروع می‌شود و با فلجی ماهیچه‌های تنفسی خاتمه می‌یابد. ممکن است چندین روز طول بکشد تا فرد بهبودی کامل خود را بدست آورد (۳۲). TTX از طریق اتصال به کانال‌های ولتاژی سدیم در بافت‌های ماهیچه‌ای و اعصاب عمل می‌کند، که باعث مهار جریان یون‌های سدیم به داخل کانال می‌شود. به این ترتیب از تولید و انتشار پتانسیل عمل جلوگیری کرده و باعث فلجی می‌شود. مرگ در اثر فلجی دیافراگم و خفگی رخ می‌دهد (۳۳).

در موارد بلع TTX، لاواژ معدی یا وسایل کمکی تنفس باید تا زمانی استفاده شود که سم به طور کامل از بدن خارج شده باشد. این کار باعث کاهش مرگ و میر می‌شود (۳۲). برای کاهش مسمومیت با ماهی بادکنکی باید آگاهی عموم مردم را افزایش داد تا این گونه ماهی را تشخیص داده و آن را مصرف نکنند (۳۴). ماهی بادکنکی را زمانی می‌توان مصرف کرد که کاملاً تشخیص داده شده باشد و مردم عادی نباید آن را خودسرانه برای مصرف آماده کنند. به طور مثال در کشور ژاپن تهیه آن کاملاً توسط قانون نظارت می‌شود و فقط آشپزهای تایید شده می‌توانند با این نوع ماهی سر و کار داشته باشند (۳۵).




**شکل-۱.** ساختار شیمیایی و آرایش مولکولی تترودوتوکسین

## تترودوتوکسین و روش‌های تشخیصی

اولین روشی که برای تشخیص تترودوتوکسین در غذاهای دریایی استفاده شد زیست آزمون موش (MBA) بود. در این آزمون قسمت رویی عصاره سموم به موش تزریق شده و از زمان میانگین مرگ برای محاسبه سمیت استفاده می‌شود (۳۶). علاوه بر موانع اخلاقی که بر سر استفاده از این روش وجود دارد، خودِ این روش نیز اختصاصیت کافی برای تشخیص TTX را ندارد و نمونه‌های مثبت این آزمون می‌تواند بر اثر حضور ساکسی‌توکسین باشند. هر دو نوروتوکسین علائم بالینی مشابهی در موش ایجاد می‌کنند، بنابراین برخی مطالعات قدیمی احتمال دارد که این دو سم را به جای یکدیگر گزارش کرده باشند.

روش دیگر زیست آزمون نوروبلاستومای نورو 2A (N2a) موش می‌باشد. در حضور اوبائین افزایش ورود سدیم به سلول‌های N2a را داریم که باعث تورم سلولی و مرگ می‌شود. در حضور TTX، کانال‌های سدیمی سلول‌ها مهار می‌شوند و باعث ادامه زندگی سلول می‌شوند. این روش بسیار کند است (چند هفته برای کشت زمان لازم است) و توانایی تفریق TTX از ساکسی‌توکسین یا دیگر مواد شیمیایی را ندارد. این تکنیک در اتحادیه امنیت غذایی اروپا (EFSA) استفاده می‌شود و توکسین را در غلظت ۲۰ µg/kg می‌تواند تشخیص دهد (۳۷).

تست‌های ایمونولوژیک نیز برای تشخیص TTX وجود دارند، مثل ELISA، که در اکثر موارد از آنتی‌بادی مونوکلونال متصل به آلکالین فسفاتاز استفاده می‌شود (۱). کیت‌های الایزا هم اکنون به صورت تجاری با عملکردهای مختلف موجود هستند و می‌توانند برای تست‌های با تعداد زیاد استفاده شوند.

طیف سنجی جرمی- کروماتوگرافی مایع (LC-MS) یک ابزار تشخیصی جدید برای آنالیز بسیاری از کلاس‌های توکسین‌های دریایی است که بیش از یک دهه برای غربالگری حلزون صدف‌دار استفاده می‌شود (۳۸). قدرت این تکنیک برای آنالیز TTX و آنالوگ‌های آن نشان داده شده است (۳۹،۴۰). با این روش تترودوتوکسین و آنالوگ‌های آن را می‌توان به صورت مستقیم با سطح اختصاصیت عالی غربال کرد. EFSA پیشنهاد داده است که کروماتوگرافی مایع با طیف سنجی جرمی متوالی (LC-MS/MS) مناسب‌ترین روش برای تشخیص و تعیین مقدار TTX و آنالوگ‌های آن بوده است (۴۱).

## منبع و منشاء TTX

گمان می‌شود که منشاء TTX گستره بسیار وسیع گونه‌ها و سویه‌های باکتریایی باشد. گزارش‌هایی در مورد حداقل ۱۵۰ سویه باکتری تولیدکننده TTX وجود دارد که در بین آنها جنس ویبریو بیش از ۳۰٪ سویه‌های تولیدکننده TTX را در برمی‌گیرد. به صورت اختصاصی ارتباطی بین تولید توکسین و حضور ویبریو آلژینولایتیکوس (*V. alginolyticus*) در میکروفلور جانوران آبزی گزارش شده است. از طرف دیگر، جنس باسیلوس حدود ۱۵٪ سویه‌های تولیدکننده TTX را تشکیل می‌دهد، در حالی‌که سودوموناس، آیروموناس، آلتروموناس، استرپتومایسس و روزئوباکتر (Roseobacter) تا ۷٪ باکتری‌های تولیدکننده TTX را تشکیل می‌دهند که گاهاً در بعضی از آنها تنها یک سویه این کار را انجام می‌دهد (۴۲). زمانی که TTX در حلزون صدف‌دار در سواحل یونان یافت شد، ارتباطی بین حضور چنین باکتری‌هایی و شکوفایی دینوفلاژلات *Prorocentrum minimum* فرض شد (۴۳). بعدها نیز با مطالعات بر روی نمونه‌های صدف دوکپه‌ای (mussel) از سویه‌های رفرانس *P. minimum* از مرکز ملی جلبک‌های دریایی و میکروبیوتا (ایالات متحده)، سویه‌های ccmp1529 از اکوادور و ccmp2956 از Johor Strait بین سنگاپور و مالزی، ادامه یافت (۴۴). در یک مطالعه دیگر هم نشان داده شد که این سویه‌های P. minimum دو ترکیب جدید، m/z 265 و m/z 308، را تولید می‌کنند که الگوی یونی و باز C9 مشابه آنالوگ‌های TTX دارد و



[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]
[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]

حتی اثر آن روی مهار جریان‌های سدیمی نیز یکسان است (۴۴).

برخی مطالعات بیان کرده‌اند که منشاء TTX درون‌زاد است، حداقل در موارد گونه‌های خاصی از ماهی بادکنکی، و حتی مطرح شده که TTX نقش مکانیسم دفاعی برای آنها را دارد و با وجود اینکه ژن‌های بیوسنتزی آنها ممکن است باکتریایی باشند، باکتری‌های ذکر شده در بیوسنتز آنها نقشی ندارند. به نظر می‌رسد که TTX در جانورانی که صرفاً در آب‌های شیرین زندگی می‌کنند وجود ندارد یا به دلایلی به سیستم‌های آبی بازنمی‌گردند (۴۵). از طرف دیگر مطالعات ابتدایی بر روی توزیع TTX در صدف نیوزلندی *Paphies australis* نشان داد که سایفون‌ها (Siphons) دارای بیشترین غلظت TTX می‌باشند، در حالیکه مطالعات آنالیز ایمنوهیستوشیمیایی وجود TTX در سلول‌های خارجی، سیستم گوارشی، پا و آبشش سایفون‌ها را نشان داد. تجمع TTX در اندام‌های گوارشی فرضیه درون‌زاد بودن آن را حداقل در *P. australis* نشان داد (۴۶). در یک مطالعه دیگر بر روی سایفون‌ها آنها را به مدت ۱۵۰ روز با جیره بدون توکسین نگهداری کردند که سایفون‌ها در تمام طول مدت تحقیق بالاترین مقدار TTX را در خود نگه داشتند. هر چند مقدار کم TTX که در ابتدای تحقیق در غدد گوارشی وجود داشت در روز ۲۱ به مقادیر بسیار کمی تقلیل پیدا کرد (۴۷).

## بررسی توکسین در صدف‌های خوراکی

برای اینکه بتوانیم مقایسه‌ای بین مطالعات مختلف داشته باشیم، واحد موشی (Mouse Unit؛ مقدار توکسین لازم برای کشتن یک موش ماده ۲۰ گرمی در ۳۰ دقیقه از طریق تزریق داخل صفاقی) به میکروگرم بر کیلوگرم تبدیل شد؛ این واحد رایج‌ترین شکل برای گزارش غلظت‌های بیوتوکسین‌ها می‌باشد. تبدیل MU در این مطالعه به صورت تقریبی است، زیرا که برخی مطالعات مقدار دقیق را ذکر نکرده‌اند که مقدار هر MU را ۰/۲ میکروگرم TTX در نظر گرفتیم، مگر اینکه در مطالعه ذکر شده به گونه دیگری بیان شده باشد، به طور مثال Luo و همکاران (۱۳) هر MU را ۰/۲۲۰ میکروگرم و Jen و همکاران (۴۸) هر MU را ۰/۱۷۸ میکروگرم TTX گزارش کرده‌اند. همچنین برخی نیز مقدار توکسین را به جای میکروگرم بر کیلوگرم به صورت کل مقدار توکسین در یک میکروارگانیسم گزارش کرده‌اند که مقایسه بین موارد را دشوار می‌کند.

### تترودوتوکسین در صدف‌های دوکفه‌ای دریایی

تاکنون تترودوتوکسین در ۱۰ گونه صدف‌های دوکفه‌ای در ۷ کشور گزارش شده است. اولین گزارش TTX در صدف‌های دوکفه‌ای دریایی در سال ۱۹۹۳ در ژاپن بود که در غده گوارشی *Patinopecten yessoensis* بعد از شکوفایی جلبکی *Alexandrium* tamarense گزارش شد (۴۹). دو دهه بعد، TTX در *Paphies australis* از نیوزلند گزارش شد (حداکثر ۸۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم) (۳۹). کشف TTX در صدف‌های خوراکی مثل *P. autralis* باعث نگرانی‌هایی در مورد سلامت مصرف‌کنندگان انسانی شد و تحقیقات بیشتری را به سمت سوق داد. تاکنون تترودوتوکسین در گونه‌های صدفی ۵ کشور شناخته شده است؛ انگلیس (*Mytilus edulis*)، هلند (*M. edulis*)، چین (*M. edulis* و *M. coruscus*)، نیوزلند (*Perna canaliculus*) و در یونان که بیشترین مقدار توکسین شناسایی شد (تا ۲۰۳ میکروگرم بر کیلوگرم در *M. edulis*؛ جدول-۱). این نوروتوکسین در اویسترهای اروپا، نیوزلند و آسیا نیز با حداکثر غلظت ۱۴۰ میکروگرم بر کیلوگرم نیز گزارش شده است.

**جدول-۱.** جداسازی تترودوتوکسین در طول سال‌های متمادی از کشورهای مختلف

| تاریخ نمونه‌برداری | کشور | گونه | حداکثر تترودوتوکسین (µg/kg) | غلظت | محل لوکالیزه شدن تترودوتوکسین | روش تشخیص | منبع |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۱۹۹۳ | ژاپن | *Patinopecten yessoensis* | ۸۰۰۰ * | | غدد گوارشی | HPLC, MBA, TLC | (۴۹) |
| ۲۰۱۱ | نیوزلند | *Saccostrea commercialis* | ۱۴۰ | | کل لاشه | LC-MS/MS | (۵۰) |
| ۲۰۱۱ | نیوزلند | *Crassostrea gigas* | ۸۰ | | کل لاشه | LC-MS/MS | (۵۰) |
| ۲۰۱۲ | یونان | *Venus verrucosa* | ۱۷۶/۵ | | غدد گوارشی | MBA, LC-MS/MS | (۴۳) |
| ۲۰۱۲ | یونان | *Mytilus edulis* | ۱۷۹/۱<br>۲۰۲/۹ | | کل لاشه<br>غدد گوارشی | MBA, LC-MS/MS | (۴۳) |
| ۲۰۱۴-۲۰۱۳ | چین | *Ruditapes philippinarum*<br>*Sinonovacula constricta* | ۲/۲<br>۱۶ | | کل لاشه<br>کل لاشه | LC-MS/MS | (۵۱) |
| ۲۰۱۴-۲۰۱۳ | چین | *Mytilus edulis*<br>*Mytilus coruscus* | ۲/۷<br>۴/۴ | | کل لاشه<br>کل لاشه | LC-MS/MS | (۵۱) |

[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]

[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ۲۰۱۴ | نیوزلند | *Paphies australis* | ۸۰۰ | کل لاشه | LC-MS/MS | (۳۹) |
| ۲۰۱۳–۲۰۱۵ | انگلیس | *Mytilus edulis* | ۱۲۰ | کل لاشه | LC-MS/MS | (۳۱) |
| ۲۰۱۳–۲۰۱۵ | انگلیس | *Crassostrea gigas* | ۵ | کل لاشه | LC-MS/MS | (۳۱) |
| ۲۰۱۵–۲۰۱۷ | هلند | *Mytilus edulis* | ۳۳/۳ | کل لاشه | LC-MS/MS, N2a | (۵۲) |
| ۲۰۱۵–۲۰۱۷ | هلند | *Ostrea edulis* | ۱۲۴/۱ | غدد گوارشی | LC-MS/MS, N2a | (۵۳) |
| ۲۰۱۵–۲۰۱۷ | ایتالیا | *Mytilus edulis* | ۶۴ | کل لاشه | LC-HRMS | |
| ۲۰۱۷ | نیوزلند | *Pema canaliculus* | ۱۶۰ | کل لاشه | LC-MS/MS | |

### تترودوتوکسین در شکم‌پایان خوراکی

موارد مسمومیت غذایی در اثر مصرف شکم‌پایان خوراکی دارای عواقبی برای سلامت انسان است و رایج‌ترین توکسینی که باعث مسمومیت می‌شود تترودوتوکسین می‌باشد (۱۲). تترودوتوکسین در ۱۱ شکم‌پای دریایی از ۵ کشور مختلف گزارش شده است که اولین گزارش آن در سال ۱۹۸۰ می‌باشد (۵۴). بیشترین غلظت تترودوتوکسین‌ها در غدد گوارشی می‌باشد که احتمال داده می‌شود منشاء آنها از طریق منابع غذایی باشد. به طور مثال در گزارشی آمده است که *Charonia sauliae* تترودوتوکسین را از ماهی ستاره‌ای گرفته و در خود تجمع می‌دهد (۵۵). Rodriguez و همکاران (۵۶) در سال ۲۰۰۸ مقادیر بسیار بالایی از تترودوتوکسین (۳۱۵۰۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم) را در غدد گوارشی حلزون شکارچی دریایی *Charonia lampas lampas* کشف کردند که از ساحل جنوبی پرتغال بعد از گزارشات مسمومیت غذایی اخذ شده بود. هر چند در برخی از گونه‌ها تترودوتوکسین اختصاصاً در گوشت موجود یافت شد و اثری از آن در سیستم گوارشی نبود که ممکن است نشان دهنده مکانیسم‌های اتصال یا منابع مختلف در آن گونه‌ها باشد.

مسمومیت انسانی با شکم‌پایان خوراکی اکثراً در کشورهای آسیایی مثل تایوان، ژاپن و چین رخ می‌دهد که صدف‌های با ارزش تغذیه‌ای بالا از غذاهای محبوب می‌باشند (۱۲). مسمومیت با TTX ناشی از بلع شکم‌پایان در تمامی دهه‌های بعد از ۱۹۸۰ رخ داده است و بین سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۶ تعداد ۹ مسمومیت غذایی در تایوان رخ داده است که منجر به مرگ ۳ نفر شده است. هم اکنون هیچ قانون یا غربالگری در مورد TTX در شکم‌پایان خوراکی وجود ندارد.

## کشف مخاطره و شناسایی آن

### توکسیکوکینتیک

در یک مطالعه اخیر در New Caledonia سه نفر مبتلا به مسمومیت با TTX را مورد بررسی قرار دادند که یک نفر فوت شده و دو نفر بستری شده بودند (۵۷). نمونه‌های ادراری، سرم و پلاسما از دو فرد مسموم ۴۵–۱۷ ساعت و نمونه پلاسمایی پس از مرگ از فرد فوت شده ۱۷ ساعت پس از مصرف ماهی بادکنکی آب‌پز اخذ گردید و پروفایل تترودوتوکسینی آنها با استفاده از روش LC-MS/MS آنالیز گردید. تمام نمونه‌های ادراری حاوی TTX اجداد بودند؛ هرچند که آنالوگ‌های 4-epiTTX، 4,9-anhydroTTX و 5,6,11-trideoxyTTX در دیگر نمونه‌های ادراری نیز حضور داشتند. در حالیکه 5,6,11-trideoxyTTX فراوان‌ترین آنالوگ ادراری در یکی از افراد در ۱۷ ساعت پس از بلع ماهی بادکنکی بود، TTX اجداد فراوان‌ترین ترکیب جدا شده از همان بیمار در ۴۵ ساعت پس از بلع ماهی بادکنکی بود. در بیمار ۲ که ۴۲ ساعت پس از بلع جمع‌آوری شده بود. غلظت TTX و آنالوگ‌های آن متابولیسم 5,6,11-trideoxyTTX به TTX و آنالوگ‌های 4-epiTTX و 4,9-anhydroTTX را بیان می‌کند که این مسیر قبلاً توسط Yotsu-Yamashita و همکاران مطرح شده است (۲۹). با گذشت زمان غلظت TTX و آنالوگ‌های آن کاهش پیدا کرد ولی با این حال مسیر متابولیک TTX را نمی‌توان با اطمینان خاطر گفت، زیرا که تفاوت در پروفایل متابولیک می‌تواند ناشی از پایداری متفاوت آنالوگ‌های TTX باشد. ارتباطی بین مقدار تام TTX نمونه‌های ادرار و علائم بالینی نیز مشاهده شد. در سرم یا پلاسمای افراد بستری شده TTX یا آنالوگ‌های آن بالاتر از LOD (Limit of detection) مشاهده نشد، که نشان می‌دهد TTX به سرعت در ادرار از بین می‌رود. از طرف دیگر هر دوی 5,6,11-trideoxyTTX و TTX در سرم پلاسمایی فرد فوت شده وجود داشتند، که مقدار 5,6,11-trideoxyTTX بیشتر بود؛ هر چند به دلیل سمیت پایین این آنالوگ و غلظت بالای خودِ TTX مشخص بود که TTX عامل مرگ این فرد بوده است (۵۷).

### سمیت حاد

مطالعه‌ای in vitro در هلند در مورد اثرات مهاری حاد TTX در شبکه‌های عصبی موش و انسان انجام شد (۵۸)، که اطلاعات بیشتری در مورد فاکتورهای نامشخص در اختیار جامعه علمی قرار داد. تعریف یک ARfD، طبق روش‌های معمول نیازمند انتخاب سطحی بدون هیچ اثرات جانبی (NOAEL) برای اندپوینت‌های بحرانی می‌باشد که ۱۰ فاکتور بین گونه‌ای (حیوانات آزمایشگاهی و انسان) و ۱۰ فاکتور درون‌گونه‌ای (انسان‌ها) را مورد توجه قرار می‌دهد. نتایج Kasteel و همکاران (۵۸) نشان داد که TTX در مدل‌های in vitro موش و انسان قدرت برابری دارد و تفاوت‌های بین گونه‌ای بسیار محدود می‌باشد. طبق نتیجه‌گیری آنها مسمومیت حاد انسان دوز ۱/۳۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن

[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]
[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]

بود که متناسب با حداکثر غلظت ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم ماهی بادکنکی می‌باشد. مطالعات بیشتری در مورد سمیت حاد خوراکی TTX وجود دارد و همچنین EFSA در نظر گرفته است که به دلیل مکانیسم مشابه ساکسی‌توکسین و تترودوتوکسین مقدار این سموم قابل جمع باشند تا یک راهنمای تشخیصی ساخته شود. مطالعه Finch و همکاران (۵۹) در سال ۲۰۱۸ نشان داد که مقادیر STX و TTX قابلیت جمع‌پذیری دارند. سمیت ساکسی‌توکسین و تترودوتوکسین به روش خوراکی یکسان بود و نشان داد که اولاً بهتر است با TTX مثل یک عضو از گروه سموم فلج‌کننده حلزون‌های صدف‌دار برخورد کرد، ثانیاً ساکسی‌توکسین و آنالوگ‌های آن به همراه تترودوتوکسین و آنالوگ‌های آن قابل جمع هستند تا یک مقدار HBGV را به وجود بیاورند و ثالثاً فاکتور سمیت معادل ۱/۰ را برای تترادوتوکسین می‌توان در نظر گرفت.

### سمیت مزمن

مقدار $LD_{50}$ ۲۳۲ میکروگرم بر کیلوگرم TTX بر وزن بدن و NOAEL ۷۵ میکروگرم بر کیلوگرم پس از مشاهده موش‌ها به مدت ۲ ساعت تعیین شد (۶۰) و توسط EFSA به دوز ۴۴ میکروگرم تمامی TTXها در کیلوگرم وزن گوشت ماهی بادکنکی اصلاح شد، ولی تا آن زمان هیچ گونه اطلاعاتی در مورد سمیت خوراکی مزمن یا تحت مزمن TTX ها وجود نداشت. به همین منظور، مطالعه‌ای ابتدایی در مورد اثرات مزمن in vivo تترودوتوکسین با دوز پایین‌تر از $LD_{50}$ به رهبری Boente-Juncal و همکاران شروع شد. تترودوتوکسین به صورت روزانه تا ۴ هفته به صورت خوراکی به موش‌های ماده سوئیسی خورانده شد که دوزهای آنها بین ۲۵ تا ۱۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم متغیر بود. دوز ۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم تترودوتوکسین به عنوان کمترین دوز انتخاب شد زیرا که در مطالعات حاد عدم بیماری‌زایی آن اثبات شده بود (۶۰) و سپس دوزها به ۷۵ و سپس به ۱۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم افزایش پیدا کرد. با وجود اینکه دوزهای تترودوتوکسین تأثیر زیادی بر مصرف غذا یا وزن نداشتند ولی این توکسین باعث سرکوب تولید ادرار به مدت ۲۴ ساعت در موش‌هایی شد که در معرض دوزهای ۷۵ و ۱۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم قرار گرفته بودند. از این گذشته، با گذشت زمان و تکرار دوزها تترودوتوکسین باعث تغییر آنالیز ادراری موش‌ها شد و اثرات آن وابسته به دوز بود. تترودوتوکسین باعث تیره‌تر شدن ادرار، افزایش توربیدیته، کتونوریا خفیف، بیلی‌روبینوریا و یوروبیلینوژنوریا در ۲۸ روز پس از تجویز خوراکی توکسین شد. پارامترهای بیوشیمیایی خون نیز تغییر یافتند که باعث افزایش خفیف در سطوح LDH و CK شدند، با اینکه هنوز در محدوده فیزیولوژیک خود بودند. آنها همچنین مشاهده کردند که تکرار روزانه دوز ۱۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم در موش‌ها باعث تغییرات فراساختاری در کلیه و میوکارد می‌شود. با وجود اینکه تعداد کمی از موش‌ها در دوزهای بالا تا روز ۲۸ زنده ماندند، ولی این داده‌ها اطلاعات اولیه مفیدی برای شروع تحقیقات در مورد اثرات مسمومیت مزمن با این سم را در اختیار ما قرار می‌دهد (۶۱).

## تأثیر فرآوری غذایی و نگهداری

اطلاعات کمی در مورد تأثیر فرآوری غذا در غلظت تترودوتوکسین موجود است. اگرچه در مقاله‌های مروری مختلف به مقاومت به حرارت بودن تترودوتوکسین اشاره شده است، ولی فقط یک مطالعه در مورد فرآوری غذایی موجود است. Islam و همکاران در سال ۲۰۱۱ بیان کردند که TTX مقاوم به حرارت بوده و در پروسه‌های معمول پختن از بین نخواهد رفت (۱۸). در پروژه ECsafeSEAFOOD، سطح TTX در ماهی‌های بادکنکی (Lagocephalus sceleratus)که به شکل تجاری در دسترس هستند بعد از بخارپز کردن آنها ارزیابی شد. گنادهای ماهی بادکنکی در دمای ۱۰۰ درجه به مدت ۱۰ دقیقه بخارپز شدند و سپس آنالیز شدند. غلظت به دست آمده ۱۴/۳۴ میلی‌گرم کل TTXها بر کیلوگرم در گنادهای خام بود و ۱۸/۳۵ میلی‌گرم کل TTXها بر کیلوگرم در گنادهای پخته بود. توکسین بعد از پروسه از بین نرفته بود.

## نتیجه‌گیری

نامگذاری TTX از روی خانواده Tetraodontidea ماهی‌های بادکنکی و سم منحصربفرد آنها است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تعداد گزارش‌های مسمومیت با TTX در شکم‌پایان و صدف‌های خوراکی افزایش یافته است. این افزایش تعداد گزارش یا به دلیل بالا رفتن حساسیت تکنیک‌های مورد استفاده یا هم به دلیل افزایش بروز مسمومیت به دلیل تغییرات زیست محیطی است که برای اطلاع دقیق از این مسئله باید غربالگری را انجام دهیم. اهمیت این توکسین برای سلامت عموم در اروپا باعث انجام تحقیقاتی شد که اطلاعاتی در مورد سمیت حاد و مزمن این نوع مسمومیت را در اختیار ما قرار داد. همچنین بیان کردند که این توکسین در اثر گرما و فرآوری غذایی از بین نمی‌رود. بنابراین بهترین راهکار برای جلوگیری از مسمومیت شناسایی موارد آلوده و حذف آنها می‌باشد.

**تشکر و قدردانی:** از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

**نقش نویسندگان:** همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

**تضاد منافع:** نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]

[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]

## منابع


1. Biessy, L., et al., Tetrodotoxin in marine bivalves and edible gastropods: A mini-review. Chemosphere, 2019. 236: 124404. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.124404
2. Kantha, S.S., Carotenoids of edible molluscs; a review. Journal of food biochemistry, 1989. 13(6): 429-442. doi:10.1111/j.1745-4514.1989.tb00410.x
3. Dame, R.F. and M.J. Kenneth, Ecology of marine bivalves: an ecosystem approach. 2011: Taylor & Francis.
4. FAO, F., The state of world fisheries and aquaculture. Opportunities and challenges. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2012.
5. Wijsman, J., et al., Global production of marine bivalves. Trends and challenges, in Goods and services of marine bivalves. 2019, Springer, Cham. 7-26. doi:10.1007/978-3-319-96776-9_2
6. Castorani, M.C., et al., Light indirectly mediates bivalve habitat modification and impacts on seagrass. Journal of Experimental Marine Biology and Ecology, 2015. 472: 41-53. doi:10.1016/j.jembe.2015.07.001
7. MacKenzie, A.L., The risk to New Zealand shellfish aquaculture from paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins. New Zealand Journal of Marine and Freshwater Research, 2014. 48(3): 430-465. doi:10.1080/00288330.2014.911191
8. Camacho, F.G., et al., Biotechnological significance of toxic marine dinoflagellates. Biotechnology advances, 2007. 25(2): 176-194. doi:10.1016/j.biotechadv.2006.11.008
9. Gill, S., et al., Neural injury biomarkers of novel shellfish toxins, spirolides: A pilot study using immunochemical and transcriptional analysis. Neurotoxicology, 2003. 24(4-5): 593-604. doi:10.1016/S0161-813X(03)00014-7
10. Holan, J.R., et al., Toxicity of copper to three common subantarctic marine gastropods. Ecotoxicology and environmental safety, 2017. 136: 70-77. doi:10.1016/j.ecoenv.2016.10.025
11. Hamli, H., et al., Checklist and habitat descriptions of edible gastropods from Sarawak, Malaysia. Journal of Fisheries and Aquatic Science, 2013. 8(2): 412. doi:10.3923/jfas.2013.412.418
12. Hwang, -A., et al., The gastropods possessing TTX and/or PSP. Food Reviews International, 2007. 23(4): 321-340. doi:10.1080/87559120701418384
13. Luo, X., et al., Toxin composition and toxicity dynamics of marine gastropod Nassarius spp. collected from Lianyungang, China. Food Additives & Contaminants: Part A, 2012. 29(1): 117-127. doi:10.1080/19440049.2011.615069
14. Grosell, M., et al., Physiology is pivotal for interactions between salinity and acute copper toxicity to fish and invertebrates. Aquatic toxicology, 2007. 84(2): 162-172. doi:10.1016/j.aquatox.2007.03.026
15. Narahashi, T., Pharmacology of tetrodotoxin. Journal of Toxicology: Toxin Reviews, 2001. 20(1): 67-84. doi:10.1081/TXR-100102537
16. Özogul, F. and I. Hamed, Marine-based toxins and their health risk, in Food Quality: Balancing Health and Disease. 2018, Elsevier. 109-144. doi:10.1016/B978-0-12-811442-1.00003-1
17. Panão, I., et al., Puffer fish and its consumption: To eat or not to eat? Food Reviews International, 2016. 32(3): 305-322. doi:10.1080/87559129.2015.1075213
18. Islam, Q., et al., Puffer fish poisoning in Bangladesh: clinical and toxicological results from large outbreaks in 2008. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2011. 105(2): 74-80. doi:10.1016/j.trstmh.2010.10.002
19. Miyazawa, K. and T. Noguchi, Distribution and origin of tetrodotoxin. Journal of Toxicology: Toxin Reviews, 2001. 20(1): 11-33. doi:10.1081/TXR-100103081
20. Isbister, G.K., et al., Puffer fish poisoning: a potentially life-threatening condition. Medical journal of Australia, 2002. 177(11): 650-653. doi:10.5694/j.1326-5377.2002.tb04999.x
21. Wood, S.A., et al., Tetrodotoxin concentrations in Pleurobranchaea maculata: temporal, spatial and individual variability from New Zealand populations. Marine drugs, 2012. 10(1): 163-176. doi:10.3390/md10010163
22. Lee, C.H. and C. Ruben, Interaction between voltage-gated sodium channels and the neurotoxin, tetrodotoxin. Channels, 2008. 2(6): 407-412. doi:10.4161/chan.2.6.7429
23. Bane, V., et al., Tetrodotoxin: Chemistry, toxicity, source, distribution and detection. Toxins, 2014. 6(2): 693-755. doi:10.3390/toxins6020693
24. Yokoo, A., Study on chemical purification of tetrodotoxin (3)-purification of spheroidine. J. Chem. Soc. Jpn, 1950. 71(11): 590-592. doi:10.1246/nikkashi1948.71.590
25. Tsuda, K., et al., Tetrodotoxin. VII. On the structures of tetrodotoxin and its derivatives. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1964. 12(11): 1357-1374. doi:10.1248/cpb.12.1357
26. Woodward, R., The structure of tetrodotoxin. Pure and Applied Chemistry, 1964. 9(1): 49-74. doi:10.1351/pac196409010049
27. Goto, T., et al., Tetrodotoxin. Tetrahedron, 1965. 21(8): 2059-2088. doi:10.1016/S0040-4020(01)98344-9
28. Kotaki, Y. and Y. Shimizu, 1-Hydroxy-5, 11-dideoxytetrodotoxin, the first N-hydroxy and ring-deoxy derivative of tetrodotoxin found in the newt Taricha granulosa. Journal of the American


[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]

[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]

Chemical Society, 1993. 115(3): 827-830. doi:10.1021/ja00056a001
29. Yotsu-Yamashita, M., et al., First identification of 5, 11-dideoxytetrodotoxin in marine animals, and characterization of major fragment ions of tetrodotoxin and its analogs by high resolution ESI-MS/MS. Marine drugs, 2013. 11(8): 2799-2813. doi:10.3390/md11082799
30. Ueyama, N., et al., Spiro bicyclic guanidino compounds from pufferfish: Possible biosynthetic intermediates of tetrodotoxin in marine environments. Chemistry-A European Journal, 2018. 24(28): 7250-7258. doi:10.1002/chem.201801006
31. Turner, A., et al., Detection of the pufferfish toxin tetrodotoxin in European bivalves, England, 2013 to 2014. Eurosurveillance, 2015. 20(2): 21009. doi:10.2807/1560-7917.ES2015.20.2.21009
32. Silva, C.C., et al., Clinical and epidemiological study of 27 poisonings caused by ingesting puffer fish (Tetrodontidae) in the states of Santa Catarina and Bahia, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, 2010. 52: 51-56. doi:10.1590/S0036-46652010000100009
33. Stokes, A.N., et al., Confirmation and distribution of tetrodotoxin for the first time in terrestrial invertebrates: two terrestrial flatworm species (Bipalium adventitium and Bipalium kewense). PLoS One, 2014. 9(6): e100718. doi:10.1371/journal.pone.0100718
34. Homaira, N., et al., Multiple outbreaks of puffer fish intoxication in Bangladesh, 2008. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2010. 83(2): 440. doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0168
35. Wan, C., S. Tsui, and H. Tong, A case series of puffer fish poisoning. Hong Kong Journal of Emergency Medicine, 2007. 14(4): 215-220. doi:10.1177/102490790701400404
36. Hungerford, J.M., Committee on natural toxins and food allergens: Marine and freshwater toxins. Journal of AOAC International, 2006. 89(1):248-269. doi:10.1093/jaoac/89.1.248
37. Gerssen, A., et al., First report on the occurrence of tetrodotoxins in bivalve mollusks in the Netherlands. Toxins, 2018. 10(11): 450. doi:10.3390/toxins10110450
38. McNabb P, et al., Multiresidue method for determination of algal toxins in shellfish: single-laboratory validation and interlaboratory study. Journal of AOAC International, 2005. 88(3): 761-772. doi:10.1093/jaoac/88.3.761
39. McNabb, P.S., et al., First detection of tetrodotoxin in the bivalve Paphies australis by liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry with and without precolumn reaction. Journal of AOAC International, 2014. 97(2): 325-333. doi:10.5740/jaoacint.SGEMcNabb
40. Boundy, M.J., et al., Development of a sensitive and selective liquid chromatography-mass spectrometry method for high throughput analysis of paralytic shellfish toxins using graphitised carbon solid phase extraction. Journal of Chromatography A, 2015. 1387: 1-12. doi:10.1016/j.chroma.2015.01.086
41. Chain, E.P.o.C.i.t.F., et al., Risks for public health related to the presence of tetrodotoxin (TTX) and TTX analogues in marine bivalves and gastropods. EFSA Journal, 2017. 15(4): e04752. doi:10.2903/j.efsa.2017.4752
42. Magarlamov, T.Y., D.I. Melnikova, and A.V. Chernyshev, Tetrodotoxin-producing bacteria: Detection, distribution and migration of the toxin in aquatic systems. Toxins, 2017. 9(5): 166. doi:10.3390/toxins9050166
43. Vlamis, A., et al., First detection of tetrodotoxin in Greek shellfish by UPLC-MS/MS potentially linked to the presence of the dinoflagellate Prorocentrum minimum. Toxins, 2015. 7(5): 1779-1807. doi:10.3390/toxins7051779
44. Rodríguez Filgueiras, I., et al., The association of bacterial C9-based TTX-like compounds with Prorocentrum minimum opens new uncertainties about shellfish seafood safety. 2017. doi:10.1038/srep40880
45. Durán-Riveroll, L.M. and A.D. Cembella, Guanidinium toxins and their interactions with voltage-gated sodium ion channels. Marine drugs, 2017. 15(10): 303. doi:10.3390/md15100303
46. Biessy, L., et al., Distribution of tetrodotoxin in the New Zealand clam, Paphies australis, established using immunohistochemistry and liquid chromatography-tandem quadrupole mass spectrometry. Toxins, 2018. 10(7): 282. doi:10.3390/toxins10070282
47. Biessy, L., et al., Spatial variability and depuration of tetrodotoxin in the bivalve Paphies australis from New Zealand. Toxicon: X, 2019. 2: 100008. doi:10.1016/j.toxcx.2019.100008
48. Jen, H.-C., et al., Occurrence of tetrodotoxin and paralytic shellfish poisons in a gastropod implicated in food poisoning in southern Taiwan. Food additives and contaminants, 2007. 24(8): 902-909. doi:10.1080/02652030701245171
49. Kodama, M., S. Sato, and T. Ogata. Alexandrium tamarense as a source of Tetrodotoxin in the scallop Patinopecten yessoensis. Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea. in Proceeding of the 5th International Conference on Toxic Marine Phytoplankton, Newport, RI, USA. 1993.
50. Oglivie, S., et al., Tetrodotoxin in Kaimoana: Science and Matauranga mitigating health risks from a lethal neurotoxin. Report 2219. Cawthron Institute, Nelson, New Zealand., 2012.

[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]

[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]

51. Han, C., et al., Analysis and evaluation of tetrodotoxin in coastal aquatic products of Zhejiang Province. Journal of Coastal Research, 2018(83 (10083)): 380-385. doi:10.2112/SI83-063.1
52. Dell'Aversano, C., et al., First detection of tetrodotoxin and high levels of paralytic shellfish poisoning toxins in shellfish from Sicily (Italy) by three different analytical methods. Chemosphere, 2019. 215: 881-892. doi:10.1016/j.chemosphere.2018.10.081
53. Boundy, M. and D. Harwood, Review of literature to help identify risks associated with Tetrodotoxin in seafood, including bivalve molluscs. Prepared for MPI. Cawthron Institute Report No. 2986A. p, 2020. 46.
54. Shiomi, K., et al., Accumulation of tetrodotoxin by marine gastropods. Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries (Japan), 1984. doi:10.2331/suisan.50.1269
55. Noguchi, T., et al., Tetrodotoxin in the starfish Astropecten polyacanthus, in association with toxification of a trumpet shell,"boshubora" Charnia sauliae, 1982. 48(8): 1173-1177. doi:10.2331/suisan.48.1173
56. Rodriguez, P., et al., First toxicity report of tetrodotoxin and 5, 6, 11-trideoxyTTX in the trumpet shell Charonia lampas lampas in Europe. Analytical Chemistry, 2008. 80(14): 5622-5629. doi:10.1021/ac800769e
57. Rambla-Alegre, M., et al., Rapid screening and multi-toxin profile confirmation of tetrodotoxins and analogues in human body fluids derived from a puffer fish poisoning incident in New Caledonia. Food and Chemical Toxicology, 2018. 112: 188-193. doi:10.1016/j.fct.2017.12.039
58. Kasteel, E.E. and R.H. Westerink, Comparison of the acute inhibitory effects of Tetrodotoxin (TTX) in rat and human neuronal networks for risk assessment purposes. Toxicology letters, 2017. 270: 12-16. doi:10.1016/j.toxlet.2017.02.014
59. Finch, S.C., M.J. Boundy, and D.T. Harwood, The acute toxicity of tetrodotoxin and tetrodotoxin-saxitoxin mixtures to mice by various routes of administration. Toxins, 2018. 10(11): 423. doi:10.3390/toxins10110423
60. Abal P, et al., Acute oral toxicity of tetrodotoxin in mice: Determination of lethal dose 50 (LD50) and no observed adverse effect level (NOAEL). Toxins, 2017. 9(3): 75. doi:10.3390/toxins9030075
61. Boente-Juncal, A., et al., Chronic in vivo effects of repeated exposure to low oral doses of tetrodotoxin: Preliminary evidence of nephrotoxicity and cardiotoxicity. Toxins, 2019. 11(2):96.doi:10.3390/toxins11020096

[ Downloaded from jmarmed.ir on 2025-08-11 ]

[ DOI: 10.30491/5.2.119 ]