

Atf İçin: Varlı Y, 2021. İnsanların Siyanotoksinler ile Teması ve Sağlığa Etkileri. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(2): 880-887.

To Cite: Varlı Y, 2021. Contact of People With Cyanotoxins and Effects on Health. Journal of the Institute of Science and Technology, 11(2): 880-887.

İnsanların Siyanotoksinler ile Teması ve Sağlığa Etkileri

Yasemin VARLI^{1*}

ÖZET: Siyanobakteriler; gram negatif, 16S rRNA ve klorofil-a içeren, karbondioksit ve atmosferik azotu fiske edebilen, fotosentetik, organik karbon ve oksijen üretebilen tek prokaryotik organizmadır. Son yıllarda değişen iklim koşulları ve artan insan faaliyetleri, tüm dünyada zararlı siyanobakteriyel bloom oluşum sıklığını artırmaktadır. Siyanobakteriyel bloomlar, zararlı toksinler ve kötü kokulu bileşikler üreterek içme suyu ve eğlence suları için bir tehdit oluşturmaktadır. Ayrıca bloom oluşumu, hipoksiye ve ekosistemdeki besin ağının bozulmasına neden olur. Çeşitli çevresel faktörlerin siyanotoksin sentezinin düzenlenmesindeki rollerinin bilinmesi, toksik siyanobakteriyel bloomların etkin yönetimi için gereklidir. Siyanotoksinler, siyanobakterilerin çeşitli cinsleri tarafından üretilen sekonder metabolitler grubu olup algler, bitkiler, hayvanlar ve insan dâhil olmak üzere birçok ökaryotik organizma için son derece zehirlidir. Siyanotoksinler, gen kümeleri şeklinde organize olmuş bir grup gen tarafından kodlanan enzimlerle non-ribozomal olarak sentezlenirler. Siyanotoksin, gelişmenin tüm aşamalarında üretilmektedir. Bu derlemede, insanların siyanotoksinler ile teması ve sağlığa etkileri özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Siyanobakteri, siyanotoksin, insan sağlığı, toksikolojik risk

Contact of People With Cyanotoxins and Effects on Health

ABSTRACT: Cyanobacteria is the only group of prokaryotic organisms containing gram negative, 16S rRNA and chlorophyll-a, capable of fixed carbon dioxide and atmospheric nitrogen, photosynthetic, producing organic carbon and oxygen. Recent years changing climatic conditions and increasing human activities in increase the frequency of harmful cyanobacterial “bloom” formation worldwide. Cyanobacterial “blooms” can produce harmful toxins and foul-smelling compounds, creating a threat to drinking and recreational waters. In addition, the formation of “bloom” causes hypoxia and food network degradation. Knowing the role of various environmental factors in the regulation of cyanotoxin synthesis is essential for the effective management of toxic cyanobacterial blooms. Cyanotoxins are a group of secondary metabolites produced by various strains of cyanobacteria and are highly toxic to many eukaryotic organisms, including algae, plants, animals and humans. Cyanotoxins are synthesized non-ribosomally by enzymes encoded by a group of genes organized in gene clusters. Toxin can be produced at all stages of development. In this review, the contact of people with cyanotoxins and their effects on health are summarized.

Keywords: Cyanobacteria, cyanotoxin, human health, toxicological risk

¹ Yasemin VARLI ([Orcid ID: 0000-0003-3944-1316](https://orcid.org/0000-0003-3944-1316)), Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yasemin VARLI, e-mail: yaseminvarli@gmail.com

GİRİŞ

Siyanobakteriler, yaklaşık 3.5 milyar yıl önce var olmuş fotosentetik prokaryotlardır. Dünyanın erken atmosferinde oksijen birikiminde önemli rol almışlardır. Böylece aerobik yaşam formlarının hayatta kalmasını uygun hale getirmiştir (Chaurasia, 2015). Siyanobakteriler; 16S rRNA ve klorofil-a içeren, karbondioksit ve atmosferik azotu fiske edebilen, fotosentetik, gram negatif, oksijen üretebilen organizmalardır. Siyanobakterilerin; tek hücreli, çok hücreli, kokoid, dallı filament, ototrofik, heterotrofik, psikrofilik, termofilik, asidofilik, alkalofilik olmak üzere çok çeşitli türleri vardır. Hem serbest hem de endosimbiont olarak bulunurlar (Thajuddin ve Subramanian, 2005). Siyanobakteriler birçok su ekosisteminde bulunurlar. Aşırı büyümeleri ‘siyanobakteriyel bloom’ olarak adlandırılır. Büyük siyanobakteriyel bloomlar; mortalite, ekosistem kararsızlığı ve siyanotoksinler olarak bilinen bileşiklerin üretimi gibi olumsuz çevresel etkilere yol açtıklarında “zararlı” olarak adlandırılırlar (Chorus ve Fastner, 2001).

Siyanobakterilerin pek çok cins ve türünün biyolojik olarak aktif sekonder bileşikler ürettiği bilinmektedir. Bu bileşiklerin pek çoğu, insan dâhil olmak üzere çeşitli organizmalarda son derece toksik olduğu kanıtlanmıştır (Pearson ve ark., 2010). Siyanobakterilerden izole edilen 800’den fazla sekonder metabolitin; antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümör, antiprotozoal, sitotoksik ve toksik etkileri yapılan araştırmalarla belirlenmiştir (Vijayakumar ve Menakha, 2015). Siyanotoksinler etkilerine göre hepatotoksinler (mikrosistin, nodularin ve cylindrospermopsin), nörotoksinler (anatoksin, saksitoksin ve β -Metilamino-L-alanin (BMAA)) ve dermatotoksinler (lyngbyatoksin ve aplysiatoksin) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Siyanotoksinlerden, mikrosistin ve nodularinin etki mekanizması benzerdir. Mikrosistin ve nodularinin; karaciğer hasarı, gastrointestinal rahatsızlıklar ve ökaryotik protein fosfataz inhibisyonu gibi olumsuz etkileri görülmektedir. Anatoksin ve saksitoksin ise sinir hücrelerini etkileyerek sinir iletimini devre dışı bırakmaktadır. β -Metilamino-L-alanine (BMAA) maruziyetin insan motor nöron hastalığı olarak bilinen amiyotrofik lateral skleroza (ALS) neden olduğu rapor edilmektedir (Kaebernick ve Neilan, 2001).

İnsanlar ve hayvanlarda siyanobakteriyel zehirlenme vakaları ilk olarak on dokuzuncu yüzyılda rapor edilmiştir (Hunter, 1998; Koreiviené ve ark., 2014). O yıllardan beri, siyanobakterilerle temas eden insanlarda, memelilerde ve kuşlarda zehirlenme belirtilerinin yanı sıra ölüm raporları Dillenberg ve Dehnel (1960), Bartram ve Chorus (1999), Stewart ve ark. (2008) ve Giannuzzi ve ark. (2011) tarafından özetlenmiştir.

Siyanotoksinler, insanlarda hemodiyaliz yoluyla maruz kaldığında ölüme neden olabilir (Svirčev ve ark., 2009). Siyanotoksinlere maruz kaldıktan sonra hayvanlarda ve insanlarda, karın ağrısı, kusma, ishal, cilt tahrişi, halsizlik, boğaz ağrısı, soluk mukoza ve kas titremeleri gibi semptomlar gözlenmektedir (Bartram ve Chorus, 1999). Mikrosistinler (MC), sadece akut zehirlenmeye neden olma yetenekleri için değil; aynı zamanda içme suyunda düşük mikrosistin (MC) konsantrasyonlarına kronik maruz kalma yoluyla kansere neden olması ve potansiyel olarak teşvik etme yeteneklerinden dolayı dikkat çekmektedir (Lun ve ark., 2002; Maatouk ve ark., 2004). 2006 yılında Fransa'nın Lyon şehrinde, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), mikrosistin-LR'nin insanlar için olası bir kanserojen olduğu sonucunu ortaya koyarak, grup 2B kanserojen olarak sınıflandırmıştır (Grosse ve ark., 2006). Siyanotoksinlerin, özellikle de mikrosistinlerin neden olduğu sağlık sorunları, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği tolere edilebilir günlük alım (TDI) 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ve içme suyunda mikrosistin-LR değeri 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ olarak belirlenmiştir (Drobac ve ark., 2013). Bu derleme, toksinlerin insanlara ulaşması için olası yollar olarak çeşitli sucul organizmalar, yenilebilir bitkiler, diyet takviyeleri ve içme suyu kaynaklarında siyanobakteriyel toksisite ve siyanotoksin birikimine odaklanmaktadır.

Siyanotoksinlere maruz kalma doğrudan veya dolaylı olarak ortaya çıkabilir. İnsanların siyanotoksinlere teması başlıca şu yollarla olmaktadır: kontamine içme suyunun yanlışlıkla vücuda alınması, soluk alma (inhalasyon) veya burun mukoza membranı ile temas, banyo, yüzme ve kano gibi eğlence aktiviteleri sırasında toksinler ile dermal temas, siyanotoksin içeren su ile sulanmış meyve ve kontamine olmuş sebzelerin tüketimi, kontamine sularda yaşayan akuatik (sucul) organizmaların tüketilmesi (balık, kabuklu deniz ürünleri v.s), siyanobakteri besin takviyelerinin oral yolla alımı (siyanotoksin düzeyleri kontrol edilemez ise), diyaliz ile spesifik intravenöz yol (damar içi yol) ile alınmasıdır. Araştırmalar ayrıca siyanotoksinlerin toksik etkilerinin besin zincirinde biyolojik olarak birikebileceğini göstermektedir (Koreiviené ve ark., 2014; Drobac ve ark., 2013; Dietrich ve ark., 2008).

Kontamine İçme Suyunun İçilmesi

Kontamine içme suyunun içilmesi, siyanotoksinin vücuda alınmasının sık karşılaşılan bir yoludur. Su, siyanobakteriyel bloom sırasında su kaynağının yüzeyinden elde edilirse, hücrelerin parçalanması esnasında toksin salınımı ile suyun kontaminasyonu mümkündür. Sudan siyanotoksinlerin büyük miktarda alınımı veya uzun süreli küçük dozlarda alınımı yani kronik maruziyet sonucu insan sağlığı riskleri artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, içme suyundaki hepatotoksinlerin primer karaciğer kanseri (PLC) için risk faktörü olduğunu göstermektedir. Mikrosistin, primer karaciğer kanseri (PLC) gelişiminde önemli bir kimyasal ve dış faktör olabilir (Drobac ve ark., 2013; Svirčev ve ark., 2010).

Dermal Temas ve Nefes Alma Yolu ile Temas

Dermal temas, siyanobakteriyel bloomun var olduğu eğlence sularında oluşur. Eğlence amaçlı sularda siyanobakteriyel toksin ile temas sonucunda şu semptomlar görülmektedir: derinin pul pul dökülmesi, astım, kuru öksürük, zatürre, kusma ve diğer gastrointestinal semptomlar, saman nezlesi, konjunktivit, kulak ve gözde tahriş, alerjik reaksiyonlar, şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, ağızda kabarcıktır, kas ağrısı. Hawaii, Japonya, Avustralya ve Florida'nın kıyı sularında bu belirtiler rapor edilmiştir (Stewart ve ark., 2006).

Rekreasyon sırasında, bir potansiyel temas yolu da inhalasyondur. Deniz ve tatlı su bloomlarına maruz kaldıktan sonra solunum zorluğu rapor edilmiştir. Mikrosistin-LR'nin farelere intranasal uygulaması; karaciğer hasarına ve burunda nekroza neden olmuştur (Metcalf ve ark., 2012).

Karasal ve Sucul Bitkiler Yolu ile Temas

Bitkileri sulamada kullanılan suyun siyanobakteri içermesi ile veya sucul bitkiler doğrudan siyanotoksin ile temas edebilir. Böylelikle hem bitki verimi hem de kalitesi etkilenmektedir. Ayrıca mikrosistin absorpsiyonu tavsiye edilen tolere edilebilir sınırı aşarsa, toksinden etkilenen bitkiler, insan ve hayvan sağlığı için risk oluşturabilir (Drobac ve ark., 2013).

Daha önce yapılan araştırmalar siyanotoksinlerin bitkiler üzerine olumsuz etkileri olabileceğini ortaya koymaktadır. Fidelerin siyanotoksinlere maruz kalması, çeşitli karasal bitkilerin büyümesini inhibe etmektedir. Mikrosistin-LR gibi siyanobakteriyel ekstraktların; buğday (*Triticum durum*), mısır (*Zea mays*), bezelye (*Pisum sativum*) ve mercimek (*Lens esculenta*) gibi kültür bitkilerinin mineral besin alımı, verimlilik, fotosentez faaliyeti, büyüme ve gelişimini etkilediği görülmektedir (Saqrane ve ark., 2009). Sucul bitkilerin (hem su altı hem su üstü bitkileri), mikrosistin-LR'nin düşük dış konsantrasyonlarını absorbe ettiği ve toksini sürgün dokusunda biriktirdiği rapor edilmektedir. Sucul bitkiler mikrosistin-LR'ye maruz kaldığında, klorofil pigmentleri hasar gördüğünden, büyüme ve fotosentetik oksijen üretiminin de inhibe edildiği görülmüştür (Mitrovic ve ark., 2005; Chen ve ark., 2010). Peuthert ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada, on bir tarım bitkisinin fidelerinin kökleri tarafından mikrosistin-LR ve mikrosistin -LF alımı olduğunu rapor etmişlerdir. Sulama yoluyla mikrosistine maruz kalan kara bitkilerinin insan sağlığı üzerinde toksik etki gösterdiği ileri

sürülmektedir (Peuthert ve ark., 2007). Pirinç tarlalarındaki siyanobakteriler atmosferden azot fiksasyonu yaparak pirinç için önemli bir azot kaynağı sağlamaktadır. Ancak bu bitkilerin mikrosistin alım mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Drobac ve ark., 2013).

Sucul Besin Ağı Yolu ile Temas

İnsanların tükettiği sucul hayvanlarda siyanotoksinlerin biyolojik birikimi meydana gelebilir. Mikrosistin, tatlı su karidesi (*Palemon modestus*, *Macrobrachium nipponensis*) ve kırmızı bataklık kerevitinde (*Procambarus clarkii*) tespit edilmiştir. Deniz ortamlarında ise saksitoksin inci istiridyede (*Pinctada maxima*) tespit edilmiştir (Chen ve Xie, 2005). Ayrıca silindrospermopsin, iki kabukluların hemolenfinde, iç organlarında, gonadlarında ve ayaklarında belirlenmiştir. Siyanotoksinlerin biyolojik birikimi ve insanlara ulaşması sucul besin ağı yoluyla sağlanır. Sucul besin ağının en üstünde yer alan balıklar, siyanotoksinlere en çok maruz kalırlar. Toksinin; balıkların karaciğer, kas, solungaç, bağırsak ve böbreklerinde biriktiği rapor edilmektedir. Balıklar, beslenme veya solunum yoluyla siyanotoksinlere maruz kalmaktadır (Negri ve ark., 2004; White ve ark., 2006).

Mikrosistin; karaciğerde protein fosfatazları inhibe ederek normal hücrel aktiviteyi bozmaktadır. Gelişmenin erken dönemlerinde (embriyonik) mikrosistine maruz kalma, normal embriyonik gelişmeyi bozabilir, hayatta kalma ve büyüme oranını düşürebilir ve bazı histopatolojik etkilere (genişlemiş ve opak vitellüs kesesi, küçükbaş, kavisli gövde ve kuyruk, hepatobiliyer anormallikler, hepatositlerde ultra yapısal değişiklikler, kalp atış hızı düzensizlikleri gibi) neden olabilir. Genç ve yetişkin balıklarda, mikrosistine maruziyet büyüme oranı ve osmotik regülasyonu etkileyebilir, kalp hızını ve serumdaki karaciğer enzim aktivitesini artırabilir; karaciğer, bağırsak, böbrek, kalp, dalak ya da solungaçlarda histopatolojik değişmelere neden olur; davranış değişikliği görülür. Bu anormallikler siyanotoksinin dozuna ve temas yoluna bağlı olarak değişmektedir (Malbrouck ve Kestemont, 2006). Düşük mikrosistin konsantrasyonuna maruziyet sonucu (10 µg-100 µg) sazan hepatositleri apoptoz yoluyla ölüme neden olurken, daha yüksek konsantrasyonlarda (1000 µg) ise nekroz yoluyla öldüğü görülmektedir (Götz ve ark., 2000). Histopatolojik araştırmalar, siyanobakteriyel toksinlerin balıkları öldürme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir (Li ve ark., 2007).

Romo ve ark., 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, *Liza* sp. (kefal) türlerinde balık dokularında toksin birikimini araştırmışlar ve karaciğer, bağırsak, solungaç ve kaslarda yüksek mikrosistin konsantrasyonlarını tespit etmişlerdir. Ayrıca farklı balık türlerinde, farklı miktarlarda mikrosistin birikimi olduğu rapor edilmektedir (Romo ve ark., 2012). Xie ve ark., 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, mikrosistin içeriğinin karnivor balıkların kas ve karaciğerinde en yüksek olduğu ve bunu omnivor balıklar takip ederken, en düşük mikrosistin konsantrasyonunun ise herbivor balıklarda olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç mikrosistin balıklarda besin zincirinde yukarı doğru artan bir birikim yaptığını göstermektedir (Xie ve ark., 2005).

Siyanobakteriyel Besin Takviyeleri Yolu ile Siyanotoksinlere Temas

Siyanobakteriler, zengin protein içeriği nedeniyle besin takviyesi olarak kullanılmaktadır (örneğin *Spirulina*, *Nostoc*, *Aphanizomenon flos-aquae*). Siyanobakteri besin takviyeleri; detoksifikasyon, kilo kaybı, yüksek enerji gibi faydalı sağlık etkilerinden dolayı sanayileşmiş ülkelerde satılmaktadır. Ayrıca bu ürünlerin çoğu dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda farmakolojik tedavi amacıyla da kullanılmaktadır (Carmichael ve ark., 2000). Bu ürünler hap, kapsül ve toz haline getirilmekte ve doktor tavsiyesi olmadan tüketilmektedir. Bu ürünler doğal olduğu için güvenli olduğu kabul edilmekte ve dolayısıyla siyanobakteri besin takviyeleri yüksek dozlarda ve uzun süre kullanılmaktadır. Ancak siyanobakteri besin takviyelerinin; bulantı, kusma ve ishal gibi belirtiler dâhil olmak üzere sağlığa olumsuz etkileri olabilir. Bununla birlikte siyanobakteri besin takviye ürünlerinde

iz miktarda siyanotoksin bulunmuştur (Draisci ve ark., 2001; Ballot ve ark., 2004). *Spirulina* toksik değildir, ancak *Spirulina* tabanlı besin takviyelerinde epoksiyanotoksin-a ve dihydrohomoanatoksin-a tespit edilmiştir. Ayrıca *Spirulina* tabanlı besin takviyesi tüketiminin orta yaşlı Japonlarda karaciğer hasarına neden olduğu düşünülmektedir. *Aphanizomenon flos-aquae* türünün, anatoksin-a ve saksitoksinin yanı sıra β -Metilamino-l-alanin de (BMAA) ürettiği tespit edilmiştir. *Aphanizomenon flos-aquae*, genellikle doğal göllerde *Microcystis* gibi diğer siyanobakteriyel türlerle bir arada bulunur. Bu da siyanobakteri besin takviyesi tüketicilerinin, mikrosistin ve diğer toksinlere maruz kalabileceği anlamına gelmektedir (Ferreira ve ark., 2001; Iwasa ve ark., 2002; Cox ve ark., 2005).

İntravenöz Yol ile Siyanotoksinlere Temas

1996 yılında Brezilya Caruaru'daki hemodiyaliz merkezinde meydana gelen bir vakada; rutin hemodiyaliz tedavisinden sonra hastaların çoğunluğu (131 hastadan 116'sı) görme bozukluğu, bulantı, kusma ve kas güçsüzlüğü yaşamıştır. Belirli bir süre sonra, 100 hastada akut karaciğer yetmezliği görülmüş ve Caruaru sendromu adı verilen bu vaka sebebiyle 52 hasta yaşamını yitirmiştir. Daha sonra yapılan incelemelerde mikrosistin, tüm hasta serumlarında ve karaciğer doku örneklerinde var olduğu belirlenmiştir. Mikrosistin, kliniğin su arıtma sistemindeki karbon ve reçinelerde de tespit edilmiştir. Ayrıca, siyanobakterilerin yerel su kaynaklarında önemli bir oranda mevcut olduğu ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak bu hastaların ölüm nedeninin mikrosistin (MC-YR, MC-LR, MC-AR) ile intravenöz maruziyet olduğu ifade edilmektedir (Drobac ve ark., 2013; Azevedo ve ark., 2002).

SONUÇ

Bu derleme insanların çeşitli yollardan siyanotoksinlere maruz kalabileceğini göstermektedir. Suda yaşayan bazı hayvanlarda, yenilebilir bitkilerde ve besin takviyelerinde siyanotoksinlerin özellikle mikrosistinlerin (MC) birikmesi, mikrosistinlerin insan vücuduna girebileceği bir maruz kalma yolu olarak gıdaların önemi hakkında farkındalık oluşturmaktadır. Toksik siyanobakteriyel bloomun potansiyel etkilerini anlamak ve etkili şekilde yönetmek hayati önem taşır. Örneğin, içme suyu kontaminasyonu nadir görülen bir durumdur, ancak ortaya çıkarsa çok sayıda insanı etkileme potansiyeline sahiptir. Aksine, rekreasyona maruz kalma daha sık görülür, ancak herhangi bir olaydan etkilenen kişi sayısı çok daha düşüktür. Hemodiyaliz yoluyla (yani intravenöz maruziyet) zehirlenme nadirdir, ancak tedavide kullanılan su hacmi göz önüne alındığında, kontamine su potansiyel olarak çok sayıda kişiyi etkileyebilir ve ölümle sonuçlanabilir. Bu nedenle, sucul ortamları ve insan sağlığını korumak amacıyla ulusal ve uluslararası mevzuat ile risk yönetimi önlemlerinin oluşturulması ve uygulanması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Makaleye ait çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

Yazar Katkısı

Makalenin planlanması, yürütülmesi ve yazılması makale tek yazarı olarak tarafımda yapıldığı beyan ederim.

KAYNAKLAR

Azevedo SM, Carmichael WW, Jochimsen EM, Rinehart KL, Lau S, Shaw GR, Eaglesham GK, 2002. Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru-Brazil. *Toxicology*, 181:441-446.

- Ballot A, Krienitz L, Kotut K, Wiegand C, Metcalf JS, Codd GA, Pflugmacher S, 2004. Cyanobacteria and cyanobacterial toxins in three alkaline Rift Valley lakes of Kenya-Lakes Bogoria, Nakuru and Elmenteita. *Journal of Plankton Research*, 26(8):925-935.
- Bartram J, Chorus I, 1999. Toxic cyanobacteria in water: a guide to their public health consequences, monitoring and management. CRC Press.
- Carmichael WW, Drapeau C, Anderson DM, 2000. Harvesting of *Aphanizomenon flos-aquae* Ralfs ex Born. & Flah. var. *flos-aquae* (Cyanobacteria) from Klamath Lake for human dietary use. *Journal of applied phycology*, 12(6):585-595.
- Chaurasia A, 2015. Cyanobacterial biodiversity and associated ecosystem services: introduction to the special issue. *Biodiversity and Conservation*, 24(4):707-710.
- Chen J, Dai J, Zhang H, Wang C, Zhou G, Han Z, Liu Z, 2010. Bioaccumulation of microcystin and its oxidative stress in the apple (*Malus pumila*). *Ecotoxicology*, 19(4):796-803.
- Chen J, Xie P, 2005. Tissue distributions and seasonal dynamics of the hepatotoxic microcystins-LR and-RR in two freshwater shrimps, *Palaemon modestus* and *Macrobrachium nipponensis*, from a large shallow, eutrophic lake of the subtropical China. *Toxicon*, 45(5):615-625.
- Chorus I, Fastner J, 2001. Recreational exposure to cyanotoxins. *Cyanotoxins: Occurrence, Causes. Consequences*, pp:190-199.
- Cox PA, Banack SA, Murch SJ, Rasmussen U, Tien G, Bidigare RR, Bergman B, 2005. Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(14):5074-5078.
- Dietrich DR, Fischer A, Michel C, Höger SJ, 2008. Toxin mixture in cyanobacterial blooms—a critical comparison of reality with current procedures employed in human health risk assessment. In *Cyanobacterial Harmful Algal Blooms: State of the Science and Research Needs*, pp. 885-912, Springer, New York, NY.
- Dillenberg HO, Dehnel MK, 1960. Toxic waterbloom in Saskatchewan, 1959. *Canadian Medical Association Journal*, 83(22):1151.
- Draisci R, Ferretti E, Palleschi L, Marchiafava C, 2001. Identification of anatoxins in blue-green algae food supplements using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Food Additives & Contaminants*, 18(6):525-531.
- Drobac D, Tokodi N, Simeunović J, Baltić V, Stanić D, Svirčev Z, 2013. Human exposure to cyanotoxins and their effects on health. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 64(2):305-315.
- Ferreira FM, Soler JMF, Fidalgo ML, Fernández-Vila P, 2001. PSP toxins from *Aphanizomenon flos-aquae* (cyanobacteria) collected in the Crestuma-Lever reservoir (Douro river, northern Portugal). *Toxicon*, 39(6):757-761.
- Giannuzzi L, Sedan D, Echenique R, Andrinolo D, 2011. An acute case of intoxication with cyanobacteria and cyanotoxins in recreational water in Salto Grande Dam, Argentina. *Marine Drugs*, 9(11):2164-2175.
- Götz J, Probst A, Mistl C, Nitsch RM, Ehler E, 2000. Distinct role of protein phosphatase 2A subunit $C\alpha$ in the regulation of E-cadherin and β -catenin during development. *Mechanisms of development*, 93(1-2):83-93.
- Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, Ghissassi FE, Coglianò V, 2006. Carcinogenicity of nitrate, nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. *Lancet Oncology*, 7(8):628-629.
- Hunter PR, 1998. Cyanobacterial toxins and human health. In *Symposium Series-Society for Applied Bacteriology*, No. 27.

- Iwasa M, Yamamoto M, Tanaka Y, Kaito M, Adachi Y, 2002. Spirulina-associated hepatotoxicity. *The American journal of gastroenterology*, 97(12):3212.
- Kaebnick M, Neilan BA. 2001. Ecological and molecular investigations of cyanotoxin production. *FEMS microbiology ecology*, 35(1):1-9.
- Koreivienė J, Anne O, Kasperovičienė J, Burškytė V, 2014. Cyanotoxin management and human health risk mitigation in recreational waters. *Environmental monitoring and assessment*, 186(7):4443-4459.
- Li XY, Wang J, Liang JB, Liu YD, 2007. Toxicity of microcystins in the isolated hepatocytes of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Ecotoxicology and environmental safety*, 67(3):447-451.
- Lun Z, Hai Y, Kun C, 2002. Relationship between microcystin in drinking water and colorectal cancer. *Biomedical and Environmental Sciences*, 15(2):166-171.
- Maatouk I, Bouaïcha N, Plessis MJ, Périn F, 2004. Detection by ³²P-postlabelling of 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine in DNA as biomarker of microcystin-LR-and nodularin-induced DNA damage in vitro in primary cultured rat hepatocytes and in vivo in rat liver. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 564(1):9-20.
- Malbrouck C, Kestemont P, 2006. Effects of microcystins on fish. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 25(1):72-86.
- Metcalf JS, Richer R, Cox PA, Codd GA, 2012. Cyanotoxins in desert environments may present a risk to human health. *Science of the Total Environment*, 421:118-123.
- Mitrovic SM, Allis O, Furey A, James KJ, 2005. Bioaccumulation and harmful effects of microcystin-LR in the aquatic plants *Lemna minor* and *Wolffia arrhiza* and the filamentous alga *Chladophora fracta*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 61(3):345-352.
- Negri AP, Bunter O, Jones B, Llewellyn L, 2004. Effects of the bloom-forming alga *Trichodesmium erythraeum* on the pearl oyster *Pinctada maxima*. *Aquaculture*, 232(1-4):91-102.
- Pearson L, Mihali T, Moffitt M, Kellmann R, Neilan B, 2010. On the chemistry, toxicology and genetics on the Cyanobacterial toxins, Microcystin, nodularin, Saxitoxin and silindrospermopsin. *Marine Drugs*, 8(5):1650-1680.
- Peuthert A, Chakrabarti S, Pflugmacher S, 2007. Uptake of microcystins-LR and-LF (cyanobacterial toxins) in seedlings of several important agricultural plant species and the correlation with cellular damage (lipid peroxidation). *Environmental Toxicology: An International Journal*, 22(4):436-442.
- Romo S, Fernández F, Ouahid Y, Barón-Sola Á, 2012. Assessment of microcystins in lake water and fish (*Mugilidae*, *Liza* sp.) in the largest Spanish coastal lake. *Environmental monitoring and assessment*, 184(2):939-949.
- Saqrane S, Ouahid Y, El Ghazali I, Oudra B, Bouarab L, del Campo FF, 2009. Physiological changes in *Triticum durum*, *Zea mays*, *Pisum sativum* and *Lens esculenta* cultivars, caused by irrigation with water contaminated with microcystins: a laboratory experimental approach. *Toxicon*, 53(7-8):786-796.
- Stewart I, Seawright AA, Shaw GR, 2008. Cyanobacterial poisoning in livestock, wild mammals and birds—an overview. In *Cyanobacterial harmful algal blooms: state of the science and research needs*. Springer, pp. 613-637, New York, NY.
- Stewart I, Webb PM, Schluter PJ, Shaw GR, 2006. Recreational and occupational field exposure to freshwater cyanobacteria—a review of anecdotal and case reports, epidemiological studies and the challenges for epidemiologic assessment. *Environmental Health*, 5(1):6.

- Svirčev Z, Krstić S, Miladinov-Mikov M, Baltić V, Vidović M, 2009. Freshwater cyanobacterial blooms and primary liver cancer epidemiological studies in Serbia. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 27(1):36-55.
- Svirčev Z, Baltić V, Gantar M, Juković M, Stojanović D, Baltić M, 2010. Molecular aspects of microcystin-induced hepatotoxicity and hepatocarcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 28(1):39-59.
- Thajuddin N, Subramanian G, 2005. Cyanobacterial biodiversity and potential applications in biotechnology. *Current Science*, 89(1):47-57.
- Vijayakumar S, Menakha M, 2015. Pharmaceutical applications of cyanobacteria-A review. *Journal of Acute Medicine*, 5(1):15-23.
- White SH, Duivenvoorden LJ, Fabbro LD, Eaglesham GK, 2006. Influence of intracellular toxin concentrations on cylindrospermopsin bioaccumulation in a freshwater gastropod (*Melanoides tuberculata*). *Toxicon*, 47(5):497-509.
- Xie L, Xie P, Guo L, Li L, Miyabara Y, Park HD, 2005. Organ distribution and bioaccumulation of microcystins in freshwater fish at different trophic levels from the eutrophic Lake Chaohu, China. *Environmental Toxicology: An International Journal*, 20(3):293-300.