

Kabuklu deniz hayvanlarından kaynaklanan paralitik zehirlenme

Paralytic shellfish poisoning

Yağmur Nil Demirel^{1*} • T. Haluk Çelik²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin/Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Afyonkarahisar

²Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin/Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Ankara

*Corresponding author: yagmurnildemirel@hotmail.com

Abstract: Paralytic shellfish poisoning death rate is the highest in the shellfish poisonings. Paralytic shellfish poisoning is very important terms of public health, because of filtration of toxins from the body through the consumption of shellfish toxin, the effect of these organisms represent a very short time and is not an effective diagnosis and treatment resulting in death within 24 hours. Toxin is determined for the first time in mussels named *Saxidomus giganteus*. Toxin is not affected by cooking, heating, freezing, steam application. In addition, dinoflagellate with toxin which are living under optimum conditions in the water, negatively affect the health of other living creatures in the waters and environmental health. In this review, we are provided information about issues related to public health and the environment such as the general properties of the toxin, toxin carrying organisms, biotransformation, analysis methods and detoxification.

Keywords: Paralytic Shellfish Poisoning, Harmful Algal Bloom, Symptoms, Analysis Methods for Toxin, Legal Regulation

Özet: Kabuklu deniz hayvanlarının tüketimine bağlı olarak gelişen zehirlenmelerin içinde en yüksek ölüm oranını paralitik kaynaklı zehirlenmesi oluşturmaktadır. Paralitik gıda zehirlenmesi, filtrasyon yoluyla toksini bünyelerine alan kabukluların tüketimiyle vücuda alınan toksinlerin etkisini çok kısa sürede göstermesi ve etkili bir tanı ve tedavi edilmezse 24 saat içinde ölümlerle sonuçlanan tablolara sebebiyet vermesinden dolayı halk sağlığı açısından oldukça önemli bir konudur. İlk kez *Saxidomus giganteus* isimli midyede belirlendiği için ismi saksitoksin olarak tanımlanmıştır. Toksinin pişirme, ısıtma, dondurma, buhar uygulaması gibi işlemlerden etkilenmemesi halk sağlığı açısından önemini artırmaktadır. Ayrıca toksin taşıyan dinoflagellatların suda yaşamaları için optimum şartlar sağlandığında sayılarını hızlı bir şekilde artırarak su ve çevre kirliliğine neden olmaktadır. İnsan sağlığı yanında çevre sağlığı ve sularda yaşayan diğer canlıların sağlığını da olumsuz etkilemektedirler. Bu noktadan yola çıkarak bu derlemede toksinin genel özellikleri, toksini taşıyan canlılar, biyotransformasyonu, analiz yöntemleri, detoksifikasyonu gibi halk ve çevre sağlığını ilgilendiren konular hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Paralitik Gıda Zehirlenmesi, Zararlı Alg Çoğalması, Semptomlar, Toksin Analiz Yöntemleri, Yasal Düzenleme.

GİRİŞ

Dünya' da su ürünlerinin tüketimi gün geçtikçe artmakta, hayvansal protein ihtiyacının yaklaşık %16'sını karşılamaktadır. Türkiye coğrafi koşullarından dolayı kabuklu deniz hayvanları ve balık yetiştiriciliği açısından önemli bir potansiyele sahiptir (Erol, 2007). Türkiye' de avlanan kabuklu deniz hayvanı ve yumuşakça miktarı 2012 verilerine göre 80685.5 tondur. Bunların içinde istakoz 8 ton, beyaz kum midyesi 61225.4 ton, kara kılı midye ise 2093.4 ton avlanmaktadır hiç istiridye avı bulunmamaktadır. Üretilen toplam su ürünleri miktarı 644852 ton, iç tüketim miktarı 532346 ton' dur. Buna ek olarak 74006.5 ton su ürünü ihraç edilirken; 65384.1 ton su ürünü ithal edilmektedir. Kişi başına düşen su ürünleri tüketimi ise 7.1 kg' dır (Anon., 2013a).

Kabuklu deniz hayvanları ve balıklar hijyenik koşullar dikkate alınmadan elde edildiklerinde çeşitli sağlık sorunlarına sebep olmaktadır. Kabuklu deniz hayvanlarının beslenmesinde önemli bir yere sahip olan dinoflagellatlar ve çeşitli bakteriler tarafından oluşturulan toksinler bu hayvanların tüketimine bağlı olarak intoksikasyonlara yol açmaktadır. Oluşan intoksikasyonlar ölümlerle sonuçlanabilen ciddi sağlık problemleri ve büyük çaplı ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Türkiye' de bu intoksikasyonlara ilişkin

genel durumu ortaya koyacak bir veri bulunmamaktadır. İnsanlarda kabuklu kaynaklı paralitik gıda zehirlenmesine neden olan toksinler, kabuklu deniz hayvanlarında toksik etki göstermez. Ancak, toksini bünyesinde taşıyan bu kabuklu deniz hayvanlarının tüketimi insanlarda ölümlerle sonuçlanabilen zehirlenmelere sebep olduğu bilinmektedir (Erol, 2007).

Kabuklu Deniz Hayvanlarından Kaynaklanan Paralitik Zehirlenme Tanımı

Paralitik gıda zehirlenmesi (PSP), toksini oluşturan dinoflagellatlarla beslenen kabuklu deniz hayvanlarının tüketilmesi sonucu insanlarda gastrointestinal ve nörolojik semptomlara neden olan ciddi bir hastalıktır. *Alexandrium angustitubulatum*, *Alexandrium fundyense*, *Alexandrium lusitanicum*, *Alexandrium tamiyavanichii* (Gerssen vd., 2010), *Alexandrium catanella*, *Alexandrium minutum*, *Alexandrium tamarense*, *Pyrodinium bahamense* ve *Gymnodinium catenatum* adı verilen dinoflagellatların hidrofilik toksinleri PSP' ye neden olabilmektedir (Oikawa vd., 2002). Dinoflagellatların yanı sıra siyanobakterilerin de PSP toksinleri (PST) üretebildiği ortaya konmuştur (Negri, 1995). Dünya çapında algal toksinlerden kaynaklanan yıllık 50000- 500000 intoksikasyon vakası; intoksikasyona bağlı ölüm oranı ise

%1.5 olarak rapor edilmiştir. Algal toksinler insan sağlığını olumsuz etkilerken, yoğun bir şekilde balık ve epidemik olarak da deniz memelilerinin ve kuşlarının ölümüne neden olmaktadır (Wang, 2008).

TOKSİN ÖZELLİKLERİ

PSP'ye neden olan toksinlerin 30 farklı türevinin olduğu saptanmıştır (Anon., 2011). PSP toksinlerinden ilk karakterize edilmiş olan saksitoksindir. PST'ler alkaloid yapılı, suda çözünebilir ve protein yapısında olmayan toksinlerdir (Kodama ve Sato, 2000). PST'ler N-sülfokarbamil yapılı toksinler hariç asidik ortamda ısıya dirençli ve daha kararlı yapıdadır. Oda sıcaklığında alkali ortamda kararsız ve kolaylıkla okside olabilen yapıdadır (Mons vd., 1998). Su ve metanol içinde çözünebilir PST'ler, etanol ve asetik asitte kısmen çözünebilmektedir (Concon, 1988). Hidroklorik asit solüsyonunda yıllarca toksisitesini kaybetmeden saklanabilir. Saksitoksin pişirme, ısıtma (120 °C'deki suda aktivitesini korur), dondurma ve buhar uygulaması gibi işlemlerden etkilenmez fakat; gonyatoksin (2, 3) düşük pH değerlerinde ısıya oldukça duyarlıdır (Yen vd., 2006).

PST'ler hidrofilik veya hidrofobik karakterde olabilmektedir. Hidrofilik yapılı PST' ler yapısında hiç sülfat grubu içermeyen veya bir ve iki sülfat grubu içeren toksinlerdir. Hidrofobik grubu taşıyan toksinler siyanobakterilerden tanımlanmıştır. PST'ler karbamil, dekarbamil, N-sülfokarbamil ve hidroksilat saksitoksin (M1- 4) olmak üzere dört gruba ayrılır. En toksik grup olan karbamil grubunda saksitoksin (non-sülfat), neosaksitoksin (non-sülfat) ve gonyayoksin (monosülfat) bulunmaktadır. C1-4 (disülfat) ve B1 toksinleri içeren N-sülfokarbamil grup en az toksisiteye sahiptir. Dekarbamil saksitoksin, dekarbamil neosaksitoksin ve dekarbamil gonyatoksinleri (1-4) içeren dekarbamil grubudur. Dekarbamil grubu toksinlerin etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Saksitoksinler perhidropurin iskeletine sahip olup yapısal farklılıkları karbamat, sülfat, hidroksil, hidroksibenzoat veya asetat grubu bulundurup bulundurmamasına göre oluşmaktadır (Wiese vd., 2010).

Saksitoksin, ilk olarak ABD'de 1950'li yıllarda izole edilerek biyolojik silah olarak kullanılmıştır (Kılıç, 2006). Saksitoksinin mermi başlıklarına yerleştirilerek test edildiğine dair çeşitli belgeler bulunmaktadır. Sıcak gaz ortamda stabil olması ve oluşan klinik tablonun yüksek mortalitesi nedeniyle önemli bir biyolojik silah ajanıdır (Yen vd., 2006).

Toksini Taşıyan Canlılar

Çift kabuklular PST ile ilgili en çok çalışılan gruptur (Lehane, 2001). Filtrasyon yoluyla beslenen yumuşakçalar, özellikle midye ve istiridyeler, PST'lerin alışılmış taşıyıcıları olmalarına rağmen, filtrasyon yoluyla beslenmeyen karından bacaklı deniz hayvanları, bazı kabuklular ve balıkların da bu toksinleri taşıdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Mons vd., 1998). Sardalyalar da toksik dinoflagellatları tüketmesi sonucu PST'leri taşırlar (Oshima, 1989). Yapılan bir çalışmada Taiwan'da yetiştirilen süt balıkları PST'leri

biyoakümüle etmediğini ortaya çıkarmıştır. Onun yerine toksinleri sindirim sistemlerinde taşırlar. Eğer bu toksinleri bünyelerinde taşırlarken avlanırsa veya satışı yapılırsa tüketicide risk oluşabilmektedir (Hallegraef, 1993). Bazı deniz memelileri ve kuşlar toksinlerin bulunduğu ortamda yaşamaya adapte olmuşlardır. Örneğin deniz samurları saksitoksinin yüksek konsantrasyonlarını belirleyebilir. Buna bağlı olarak da bu toksik kabuklu ürünleri yemekten kaçınırlar (Kvitek vd., 1991). Mavi-yeşil kanatlı martılar ise ağızlarına aldıkları toksin içeren deniz ürünlerini geri çıkartarak kendilerine özgü bir savunma tablosu gösterirler (Kvitek, 1991). İhmal edilmemesi gereken ve insan sağlığını olumsuz etkileyecek bir diğer saksitoksin taşıyıcısı sudur. Avustralya'da içme sularının %70'ini yüzey suları oluşturmaktadır. İklim değişiklikleri, tarımsal atıklar, alg birikimi gibi birçok faktör içme sularının kalitesini olumsuz etkilemektedir. Avustralya'da tatlı sularda siyanobakteriler oldukça yaygın bulunmaktadır. Buna bağlı olarak toksin birikimleri gözlenmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu Avustralya'da bir içme suyu arıtma tesisinde su işlenmeden önce 17 µg/L, arıtma işleminden sonra ise 1 µg' dan daha az toksin içerdiği saptanmıştır (Hoeger vd., 2004).

Toksinin Kabuklu Deniz Hayvanlarında Biriktiği Organlar

Deniz taraklarında toksin sindirim bezlerinde oldukça yoğun bulunurken solungaçlarında, yumurtalıklarında ve kapanma kaslarındaki (adduktor kas) konsantrasyonu 80 µg/100 gr'dan daha azdır. Toksin istiridyelerde tüketilen tek kısım olan kapanma kaslarında kolaylıkla bulunmadığı için toksik algelere maruz kalsalar bile bu kısımlar halk sağlığı için tehlike arz etmez (Cembella vd., 1993). Ayrıca istiridyeler daha çok yosunlarla beslendiklerinden genellikle herhangi bir sorun teşkil etmemelerine rağmen İspanya'nın kuzeybatı sahillerinde istiridyelerde PST varlığı rapor edilmiştir (Bravo vd., 1999). Midyelerde yapılan bir çalışmada toksin birikiminin en çok olduğu organdan en az olduğu organa doğru hepatopankreas (eklembacaklı ve kabuklu hayvanlarda sindirim sistemi organlarından biri), iç organlar, solungaçlar, bacaklar ve kapanma kasları şeklinde sıralanmıştır (Kwong, 2006).

Toksinin Biyotransformasyonu

Saksitoksinler bir molekül formunun diğer molekül formuna dönüştüğü kimyasal transformasyon geçirebilirler (Oshima vd., 1990). Böylece toksinlerin transformasyonu bütün toksisiteyi değiştirebilir (Levin, 1992). Transformasyon dinoflagellat hücreleri veya su hayvanları tarafından gerçekleştirilir. Yapılan bir çalışmada, deniz taraklarında ve midyelerde, bazı koşullarda toksik alglerden alınan saksitoksinin transformasyona uğradığı gözlemlenmiştir (Oshima vd., 1990). Bu şekilde bir transformasyonun toksinin başlangıçtaki etkisini 11 kat azalttığı; ancak bazı koşullarda asit hidroliz yoluyla SO₃ (sülfür trioksit) grupları ayrılarak saksitoksin molekülünün toksisitesinin 6 kat artmasına neden olduğu saptanmıştır (Mons vd., 1998). Bu noktada insanlarda kabuklu deniz ürünleri tüketimi sonrası mide asit ortamında

toksinin hidrolizi gerçekleşerek toksisitesi artmakta böylece toksin daha tehlikeli duruma gelebilmektedir (Sullivan, 1988).

Dinoflagellatlardaki toksin metabolizması hakkında yeterli bilgi olmamasına rağmen, toksin transformasyonunda bazı enzimlerin görev aldığı bildirilmiştir. *Alexandrium* türlerindeki oksidaz aktivitesi ile toksinlerin oksidasyonları katalizlenir. Ancak bu enzim bu türlerin hepsinde bulunmayabilir (Oshima, 1995). Diğer taraftan *Gymnodinium* türlerinde bulunan N-sülfotransferaz enzimi ile dönüşüm gerçekleşebilmektedir (Yoshida vd., 1996). Bu enzim sistemlerinin varlığı dinoflagellat türlerinin karakteristik toksin profillerini açıklayabilir (Oshima, 1995). Aynı şekilde kabuklularda toksinlerin transformasyonunu sağlayan enzimlerin varlığı gösterilmiş; fakat enzimlerin neler olduğuna dair yeterli bilgi edinilememiştir (Shimizu ve Yoshioka, 1981). Transformasyon, enzimatik olabildiği gibi enzimatik olmayan yollarla da gerçekleşebilmektedir. Gonyatoksinlerin saksitoksinlere transformasyonunu sağlayan enzim kabuklu deniz hayvanlarında bulunamamasına rağmen, transformasyon bu hayvanlarda gerçekleşmektedir. Bu şekilde gerçekleşen transformasyon metabolik olup oldukça yavaş şekillenmektedir (Kodama, 2010).

Güney Şili'de PST'lerle kontamine kabuklu deniz ürünlerinin tüketimi sonucu ölen insanların postmortem kan ve doku analizlerinde bazı toksinlerin transformasyona uğradığı saptanmıştır. Toksinlerin transformasyonun belirlenmesinde organizmada kalış süresi önemlidir. Saksitoksinin oksidasyona uğrayarak neosaksitoksine dönüştüğü bildirilmiştir (Garcia vd., 2004).

Glikronidasyon, yabancı maddeleri ve birçok endojen bileşenlerin polar suda çözünebilir bileşiklere dönüştüren mekanizmalardan biridir. Metabolizmanın son ürünü olan glikronitler ya idrar ya da safra yoluyla uzaklaştırılırlar (Burchell vd., 1995). Birçok yabancı madde vücuda girdiğinde direkt glikronide edilmez. Önce konjugasyon için uygun bir alıcıya verilerek transformasyonu sağlar. Glikronidasyon reaksiyonu önemli bir detoksifikasyon mekanizması olup organizmanın ürettiği ksenobiyotiklerin metabolik dönüşümünü sağlayarak idrar ve safra ile vücuttan uzaklaşmasını sağlamaktadır (Garcia vd., 2009).

Bir grup araştırmacı yaptıkları bir çalışmada β -glikronidaz enzimini kullanarak glikronik toksinlerin β -glikronidaz ile hidrolizinden sonra floresan ışık verme özelliğini ölçerek glikronidasyon oranını belirlemişlerdir. Glikronik asit, toksinin tetrahidropurin yapısındaki hidroksil karbonları ile etkileşime geçerek toksinden konjuge glukronik asit açığa çıkar. Glikronik PST kompleksinin oluşumu, insanlarda toksinlerin detoksifikasyon yolunun başlangıcıdır (Garcia vd., 2009).

Toksinin Etki Şekli

Filtrasyon yoluyla beslenen birçok deniz hayvanının sınırları ve kaslarında impuls iletimi kalsiyum kanalları ile kontrol edilmektedir. Saksitoksin ve diğer PST'ler ise sodyum kanalları vasıtasıyla aktarılan impulsları bloke etmektedir. Bu

durumdan dolayı PST'ler bu deniz hayvanlarında onlara zarar verecek toksite meydana getirmezler (Kao, 1993). Birçok algal toksinler sinirlerle kaslar arasındaki elektriksel bağlantıyı keserek insanlarda hastalığa neden olurlar. Spesifik membran reseptörlerini bağlayarak hücre içi sodyum, potasyum gibi iyonların konsantrasyonunu değiştirirler (Anderson, 1994). PST'ler uyarılabilir hücrelerde yüklü sodyum kanallarına bağlanarak sinir hücresi boyunca sodyum geçişine engel olur. Böylece gelen sinyallerin iletimi engellenir (Bricelj vd., 2005). Genellikle bütün PST'ler bu şekilde etki gösterirken neosaksitoksin, gonyatoksin gibi bazı analogları sodyum kanallarında amino asit dizilimi bakımından farklı olan, aynı ya da farklı genler tarafından kodlanan diğer bölümlerini bloke ederek etki gösterirler (Usup, 2004).

PST taşıyan dinoflagellatlardan filtrasyon yoluyla beslenen kabuklu deniz hayvanlarını tüketen kişilerde çevresel sinir sistemine etki eden toksinlerin oluşturduğu belirtiler yüzde, kollarda bacaklarda uyuşukluktan felç oluşumuna kadar gitmektedir. İlerleyen vakalarda solunun yetmezliği sonucu ölüm gerçekleşir (Rapala vd., 2005). PST'lerin çevresel sinir sistemi üzerindeki etkisinin yanında merkezi sinir sistemine de etki ettiği konusunda tartışmalar yapılmaktadır (Naseem, 1996).

Toksin Detoksifikasyonu

Toksinin su ile insanlara bulaşmasını önlemek için algal saha oluşumlarını önlemek gerekmektedir. Bu nedenle algerin gelişimini önleyici kimyasallar maddeler yardımıyla suların temiz tutulması gerekmektedir. Bakır sülfat uygulamalarının algal saha oluşumlarını önlediği bilinir. Ancak alg hücre sayısı çoksa hücreleri parçalayıp hücre içindeki toksinin dışarı çıkmasına neden olabilmektedir. Suyu karışan toksin 1-2 ay bu ortamdan uzaklaştırmak zor olduğu için hücrelerin parçalanmasına sebep olabilecek uygulamalardan kaçınılmalıdır. Buna ilave olarak ozon, klor, potasyum permanganat algal saha oluşumlarını önlemek için kullanılan diğer kimyasallardır (Newcombe vd., 2004). Kimyasal uygulamalara ilaveten toksin taşıyan kabuklu deniz hayvanlarının 120 derecede 5-60 dakika sıcaklık uygulamasından sonra toksinin %50-100 oranında detoksifiye olduğu aynı zamanda kabuklu deniz hayvanlarına uygulanan pişirme işlemi sırasında pişirme suyuna ilave edilen yemek sodasıyla 20 dakikalık bir kaynamadan sonra ise toksinin %85 oranında detoksifiye olduğu bildirilmiştir (Anon., 2012).

ZARARLI ALGAL SAHA OLUŞUMU (HAB)

Toksik dinoflagellatlar, kabuklu deniz hayvanları tarafından beslenmek için alındığında toksinleri kabuklu deniz hayvanlarında birikerek insanlar ve diğer tüketiciler için öldürücü etki yapar. Bu durum zararlı algal saha oluşumunun bir etkisi olarak ortaya çıkar (Hallegraef, 1993). Dinoflagellatlar gelişmek için ılık, düşük tuz oranlı ve bol güneş ışığı alan bölgeleri tercih ederler (Acres ve Gray, 1978). Deniz suyunun ml'sinde 20 bin hücreyi aşarlarsa algal saha oluşumu başlar. Algal sahanın rengi alg türüne göre değişebildiği gibi sahanın derinliğine ve alg konsantrasyonuna bağlı olarak da

değişebilir. Sarı, yeşil, mavi veya kahverengi olabilir (Bower, 1981). Zararsız toksik olmayan algler de suyun rengini değiştirebilir. Kabuklu deniz hayvanları alg sahası oluşumu ile hemen toksik özellik kazanmadığı gibi aynı zamanda algal saha oluşumundan uzun süre sonrasında kadar toksisitesini koruyabilir (Halstead ve Schantz, 1984).

Esasen alg popülasyonunun yoğunluğu kabuklu intoksikasyonu için bir parametre değildir. Mililitrede 200 dinoflagellat bulunması bile kabuklularda toksisiteye neden olabilmektedir (Halstead ve Schantz, 1984). Toksik olmayan algal saha oluşumları da yüksek biyokütleli sahalarda oluşumu gibi çeşitli yollarla zararlı olabilir. Bu sahalarda zamanla oksijen azalmaya başlar; dip kısımlara ışık geçişine engel olur ve genişçe bir alana etkiyerek bitkilerin ve hayvanların ölümlerine sebebiyet verir. Balıklar ve kabuklu deniz hayvanları için besin kaynağı olan sualtı bitki örtüsünün yoğunluğunun azalmasına neden olarak ekosisteme olumsuz etki yapmasının yanında kirlilik artışına da neden olmaktadır (Anderson, 2009).

Algal saha, lag fazında bulunan az sayıda toksik dinoflagellat hücreleriyle veya sedimentte bulunan kist formlarının oluşumuyla başlar (Hall, 1982). Tuzluluk oranının değişmesi, su sıcaklığının artması, besin kaynaklarının artması ve güneş ışığı gibi çevresel faktörler kistik formun vejetatif forma dönüşmesini sağlar. Saha oluşumu başladığında büyüme fazında olan dinoflagellatlar popülasyonlarını yoğun bir şekilde artırırlar. Zamanla sudaki besinlerin tükenmesi, karbondioksitin tükenmesi, çevresel faktörlerin olumsuzlaşmasına bağlı olarak büyüme oranı azalmaya başlar. Durgunluk fazına geçen popülasyon suda 'kırmızı akıntı' (red tide) oluşumuna neden olur. Devam eden kötü çevre şartları sonucu hücreler ölmeye başlar. Bu aşamada birçok dinoflagellat türler kist formuna geçerek bir sonraki algal saha oluşumu için denizin dip kısmına yerleşirler. Bu döngü sırasında yaşlı olan hücreler toksik transformasyona uğrarken en toksik hücreler üreme fazının tam orta noktasında oluşmaktadır. Toksik dinoflagellatlar ortamda nitrojen varsa daha fazla saksitoksin üretirler. Fosfor eksikliğinde ise hücreler saksitoksin üretmeye devam edeceği için dinoflagellatlar daha toksik hale gelir. Fakat azalan hücre çoğalması toksinlerin yeni üretilen hücrelere transferine engel olur (Anderson vd., 1990).

TOKSİN ANALİZ YÖNTEMLERİ

Biyolojik Denemeler

Farelerde yapılan biyolojik denemelerin en önemli avantajı PST'lerle ilişkili tüm toksinlerin belirlenebilmesidir. Elde edilen sonuçlarla insan sağlığı açısından risk değerlendirmesi yapılabilmektedir (Humpage vd., 2010).

Ağırlığı 20 gram olan farelere kabuklunun asit ekstraktından 1 ml enjekte edilmesi ile kısa zamanda öldükleri rapor edilmiştir. Toksisitesi yüksek ekstraktın seyreltilerek verilmesi sonucu ise 5-15 dakikada ölüm görülür. 20 gram ağırlığındaki fareyi 15 dakika içinde öldüren enjekte edilen

toksin miktarı bir fare ünitesi (Mouse unit: MU)'dir. Bu değer de 0.18 µg saksitoksine eş değerdir. 19-22 kg ağırlığındaki fare topluluğunun gözleminin zamanla güçleşmesi, belirlenecek limitlerin farelerin soylarına göre değişiklik göstermesi, ölüm zamanlarının toksine göre değişmesi, ölüm zamanının tam olarak belirlenememesi, işleminin yoğun bir emek istemesi, çok sayıda hayvan kullanılması sistemin dezavantajları olarak belirtilmektedir. Birçok Avrupa ülkesinde farelerin kullanımını azaltmak amacıyla denizlerde toksik alglerin varsayımsal sayımına yönelik kalitatif bazı yöntemlerde kullanılmaktadır (Mons vd., 1998).

Kromatografik teknikler

Toksinlerin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntem HPLC (high performance liquid chromatography)'dir. Ancak, bazı çalışmalar algal saha oluşumu sırasında çok sayıda örnekle analiz yapılmasında güçlükler oluştuğunu, bazı toksinlerin aynı oksidasyon ürünlerinin oluşumuna neden olduğunu ve bu nedenle ekstraksiyon işleminin doğru olarak şekillenmediğini göstermiştir. Her bir toksinin kimyasal yapıları farklı olduğundan düzenli olarak toksin standartları kullanılarak sistemin kalibre edilmesi gerekmektedir. HPLC önemli bir belirleme metodu olmasına rağmen önemli derecede beceri, zaman gerektiren ve rutin olarak kontrolünün yapılması gereken bir sistemdir (Mons vd., 1998). PSP toksinleri zayıf kromofor özelliktedir. Alkali solüsyonlarda oksidasyona uğradığı zaman asit solüsyonlarda floresan veren purin formuna dönüşmektedir. Bu reaksiyon pre ve post kolon oksidasyonla gerçekleştirilerek purinlerin floresan dedektöründe gösterilmesi esasına dayanmaktadır (Kodama ve Sato, 2000). Yani floresan özelliği olan bir dedektör kullanılır. Son zamanlara kadar sadece saksitoksin standardı ticari olarak bulunmaktayken şu zamanlarda saksitoksin, neosaksitoksin ve gonyatoksin standartları ticari olarak bulunmaktadır (Mons vd., 1998). Bunların mevcudiyeti HPLC ile elde edilen verilerin kalitesini önemli ölçüde arttırmaktadır (Wright, 1995). Metodun en önemli avantajı, pozitif örneklerin kısa zaman içerisinde sonuç vermesi ve yüksek verimlilik özelliğinde olmasıdır (Etheridge, 2010).

KABUKLU KAYNAKLI PARALİTİK ZEHİRLENMELER

Saksitoksin sindirim ve solunum yoluyla alındığında zehirlenme gelişir (Concon, 1988). Toksin suda kolayca çözünebildiği için aerosol yolla da kolayca ortama yayılabilmektedir. Toksin oral yolla alındığında LD₅₀ 10 µg/kg, inhalasyon yolu ile LD₅₀ 2 µg/kg'dır (Kılıç, 2006).

Zehirlenme şiddetine bağlı olarak semptomlar değişiklik göstermektedir. Tüketilen gıdadaki PST'lerin varlığı, tüketim miktarı, toksinlerin vücuttan uzaklaştırılmasına bağlı olarak semptomlar oluşmaktadır. Tüketilen gıdadaki miktar yüksek düzeyde ise birkaç dakika içinde semptomlar ortaya çıkmaktadır (Kao, 1993).

Hafif vakalarda 30 dakika içerisinde dudaklar çevresinde karıncalanma hissi veya uyuşma hissedilmektedir. Bu etkiler toksinlerin ağızdaki muköz membran yoluyla absorbe

olmasıyla ortaya çıkmaktadır. Belirtiler yavaş yavaş yüze ve boyuna doğru ilerlemeye başlar. Ayak parmağı ve parmak uçlarında acı veren ağrı, uyuşma ile birlikte kulakta çınlama, baş ağrısı, uyku hali, boğaz ve deride kuruma, mide bulantısı, kusma, ishal gibi semptomlarla karakterizedir. Bazı zamanlarda geçici körlük gelişmektedir. Semptomlar kısa süre içerisinde görülürken iyileşme uzun zaman almaktadır. Duyu sinirleri motor sinirlerden daha ince olduğundan daima ilk önce etkilenmektedir. Bunu sonucu olarak da kas zayıflığı başlangıç semptomlarıdır (Hallegraef, 1993; Kao, 1993).

Orta şiddetli vakalarda karıncalanma hissi kol ve bacaklara doğru ilerler. Bunu takiben baş dönmesi ve konuşma bozukluğu, görme bozukluğu oluşur. Ataksi, motor inkoordinasyonlar belirir. Solunum güçlüğü boğaz sıkılıyormuş hissi ile belirmeye başlar (Hallegraef, 1993; Kao, 1993).

Şiddetli vakalarda, kaslar paraliz yaygındır ve gittikçe derinleşir. Nabız genellikle normaldir. Tüketimden 2-24 saat sonra solunum kaslarının paralizini takiben ölüm gözlenmektedir (Hallegraef, 1993; Kao, 1993).

Hastaların %100'ünde ağız çevresinde uyuşukluk, %66.6'sında vücudun alt ve üst kısımlarında uyuşukluk, %41'inde baş ağrısı, %38.2'sinde kusma, %33.35'inde yüzde uyuşukluk, %25'inde karın ağrısı, %20'sinde bilinç kaybı görülmüştür (Garcia vd., 2005).

Toksinin antidotu olmadığından hastalar acilen semptomatik ve destekleyici tedavi altına alınmalıdır (Franquelo vd., 1998). Hastalar kontamine gıdaları tükettikten hemen sonra hastaneye getirildiğinde gastrik lavajı takiben aktif kömür uygulamasıyla toksin uzaklaştırılmaya çalışılarak daha fazla emilmesine engel olunur. Alkali ve sodyum içeren solüsyonlar saksitoksinin sinir bağlantı bölgelerindeki etkisini bloke eder (Acras ve Gray, 1978). Toksinler alkali ortamda hidrolize olurlar. Böylece zehirlenme şiddeti azalır (Franquelo vd., 1998). Bunlara ek olarak da solunum desteklenir. Yapılan tedaviler sonucu ise hastaların 24 saatten daha az bir süre içerisinde durumu sabitleşir (Andrinolo vd., 2002; Andrinolo vd., 1999).

Alkol tüketiminin zehirlenme üzerindeki etkisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar zehirlenmenin yan etkilerine karşı koruyucu etkisi olduğunu söyler fakat bunun mekanizması ortaya çıkarılamamıştır. Alkol diüretik etki yaparak idrar yoluyla daha çok toksin uzaklaştırılmasını sağlayabilir. Aynı zamanda karaciğer enzimleri üzerinde uyarıcı etki yapabilir. Alaska'da 47 salgında yapılan vaka-kontrol çalışmalarında alkol tüketen kişilerde zehirlenme riskinin azaldığı belirlenirken, cinsiyet farkının zehirlenme oluşması üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Gessner ve Middaugh, 1995).

PARALİTİK ZEHİRLENME KAYNAKLI SALGINLAR

PSP kaynaklı ölüm oranları değişkendir. Kuzey Amerika ve doğu Avrupa'da meydana gelen salgınlarda 200 kişinin hastalığa yakalandığı bildirilmiştir. Bu vakalarda ölüm görülmemiştir. Ancak benzer salgınlar güney doğu Asya ve

Latin Amerika'da gözlenmiş %2-14 arası ölüm oranı tespit edilmiştir. Ölüm oranlarındaki bu farklılık, kentsel bölgelerdeki zehirlenme durumlarında sağlık görevlileri bu tarz zehirlenme vakalarına karşı deneyimli olmaları hastalara çok çabuk tıbbi müdahale yapılabilmelerinden kaynaklanmaktadır (Kao, 1993). Endemik olarak gözlenen zehirlenme vakaları 70'li yılların başında Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da bildirilmekteyken günümüzde Güney Amerika, Avustralya, Güney Asya, Hindistan'da görülmektedir. Kuzey Amerika'da PSP vakaları hem kuzey hem de güney sahillerinde sezonal olarak görülmektedir (Hallegraef, 1993).

Florida'da 2002 yılının Ocak ayında gemi gezisi sırasında tuttuğu balığı tüketen bir kişide zehirlenme belirtileri gözlenmiştir (Anon., 2013b). 1997 yılında Amerika'da yaşları 13-61 arasında değişen 11 vakada ölüm görülmemiştir (Gessner vd., 1997). Doğu Timor'da 2000 yılının Ocak ayında yengeç tüketen yetişkin bir erkeğin saatler içerisinde öldüğü bildirilmiştir (Llewellyn vd., 2002). Şili'de 2004 yılında 2 yetişkin erkeğin 7-9 adet mide tüketimine bağlı olarak 225 µg/kg toksine maruz kaldıktan 3-4 saat sonra ölümleri gerçekleşmiştir (Garcia vd., 2004). 2005 yılında Şili'de 4 yetişkin erkek 53 µg/kg ile solunum bozukluğu yaşamıştır (Garcia vd., 2005). 2005 yılında orta Amerika'da bulunan Nikaragua'da PSP vakaları görülmüş ancak vakalarda ölüm görülmemiştir (Anon., 2013b). En son Alaska'da 2010 yılının haziran ayında parolitik gıda zehirlenme tablosu görülmüş ve iki kişinin hastaneye kaldırılmasıyla sonuçlanmıştır (Anon., 2013c).

YASAL DÜZENLEME

853/2004/EC sayılı Hayvansal Gıdalar için Spesifik Hijyen Kuralları hükümleri ile Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığının Hayvansal Gıdalar için Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliğinde topplayıcılar, canlı çift kabuklu yumuşakçaları Bakanlık ve uygun durumlarda gıda işletmecisi ile işbirliği içerisinde sadece yeri ve sınırları belirli olan A, B veya C olarak sınıflandırılan üretim alanlarından toplar. A sınıfı üretim alanlarından toplanan canlı çift kabuklu yumuşakçaları, insan tüketimi için başka bir muameleye tabi tutmadan piyasaya arz edebilir. B sınıfı üretim alanlarından toplanan canlı çift kabuklu yumuşakçaları, yatırdıktan veya arındırma merkezinde arındırdıktan sonra insan tüketimi için piyasaya arz eder. C sınıfı üretim alanlarından toplanan canlı çift kabuklu yumuşakçaları, en az iki ay olmak üzere yeterli süre yatırdıktan sonra, insan tüketimi için piyasaya arz eder (Anon., 2013d).

Gıda işletmecisi, insan tüketimi için piyasaya arz edilen canlı çift kabuklu yumuşakçaların Gıda Hijyeni Yönetmeliğinin gerekliliklerini karşılamak üzere mikrobiyolojik kriterlere ve aşağıda belirtilen standartlara uygun olmasını sağlar:

a) Canlı çift kabuklu yumuşakçaların kabukları kirden arı olmalı, darbelere karşı yeterli dirence, kabuklar arası sıvı miktarının normal olması da dahil olmak üzere tazelik ve canlılık ile ilgili duyuşal özelliklere sahip olmalıdır.

b) Tüm vücutta veya yenilebilen kısımda toplam hesaplanan deniz biyotoksinlerinden felç edici kabuklu deniz hayvanları zehiri (PSP) için, 800 µg/kg limitini geçemez. Deniz biyotoksinleri için tanımlanan test yöntemleri Bakanlıkça belirlenir. Sevkiyat merkezinden ayrılan veya diğer bir sevkiyat merkezine gelen tüm canlı çift kabuklu yumuşakçaların paketleri kapalı olmalıdır. Doğrudan perakende satışı planlanan canlı çift kabuklu yumuşakçaların paketleri, son tüketiciye arzına kadar kapalı olmalıdır. Canlı çift kabuklu yumuşakçalar, perakende satış için paketlendikten veya sevkiyat merkezinden ayrıldıktan sonra, tekrar suya batırılmaz veya üzerlerine su püskürtülmez (Anon., 2013d).

854/2004/EC sayılı Hayvansal Gıdaların Resmi Kontrollerine İlişkin Avrupa Parlamentosu ve Konsey Tüzüğü hükümlerine paralel olarak hazırlanan Hayvansal Gıdaların Resmi Kontrollerine İlişkin Özel Kuralları Belirleyen Yönetmeliğe göre ise yumuşakçalarda toksin analizleri için numune alma sıklığı, ürün alımına izin verildiği dönemlerde genel olarak haftada bir kez yapılır. Toksinler veya bitkisel planktonlar üzerinde gerçekleştirilen risk değerlendirmesi, toksik epizotlara ilişkin düşük bir risk olduğunu gösteriyorsa, bu sıklık belirli bölgelerde veya belirli türlerdeki yumuşakçalar için azaltılabilir. Ancak bu risk değerlendirme sonucu haftalık numune alma sıklığının yetersiz olduğunu gösteriyorsa numune alma sıklığı artırılır. Bu bölgelerdeki canlı çift kabuklu yumuşakçalarda ortaya çıkan toksin riskini değerlendirmek amacıyla risk değerlendirmesi periyodik olarak gözden geçirilir (Anon., 2013d).

KAYNAKLAR

- Acres, J., Gray, J., 1978. Paralytic shellfish poisoning. *Canadian Medical Association Journal*, 119, 1195-1197.
- Anderson, D.M., Bricelj, V.M., Lee, J.H., Cembella, A.D., 1990. Uptake kinetics of paralytic shellfish toxins from the dinoflagellate *Alexandrium fundyense* in the mussel *Mytilus edulis*. *Marine Ecology Progress Series*, 63: 177-188. doi: [10.3354/meps063177](https://doi.org/10.3354/meps063177)
- Anderson D.M., 1994. Red Tides. *Scientific American*, 271(2): 52-58. doi: [10.1038/scientificamerican0894-62](https://doi.org/10.1038/scientificamerican0894-62)
- Anderson, D.M., 2009. Approaches to monitoring, control and management of harmful algal blooms. *Ocean Coastal Management*, 52(7):342. doi: [10.1016/j.ocecoaman.2009.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ocecoaman.2009.04.006)
- Andrinolo, D., Michea, L., Lagos, N., 1999. Toxic effects, pharmacokinetics and clearance of saxitoxin, a component of paralytic shellfish poison (PSP) in cats. *Toxicon*, 37(3): 447-464. doi: [10.1016/S0041-0101\(98\)00173-1](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(98)00173-1)
- Andrinolo, D., Iglesias, V., García C., Lagos, N., 2002. Toxicokinetics and toxicodynamics of gonyautoxins after an oral toxin dose in cats. *Toxicon*, 40 (6): 699-709. doi: [10.1016/S0041-0101\(01\)00263-X](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(01)00263-X)
- Anonymous, 2011. Red Tide <<http://serc.carleton.edu/microbelife/topics/redtide>> (10.03.2012).
- Anonymous, 2012. Centers For Disease Control and Prevention. Paralytic shellfish outbreaks <www.cdc.gov> (26.02.2012).
- Anonymous, 2013a. T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu. Avlanan deniz ürünleri miktarı <www.tuik.gov.tr> (25.07.2013).
- Anonymous, 2013b. Centers for Disease Control and Prevention. Paralytic shellfish poisoning <www.cdc.gov> (10.05.2013).
- Anonymous, 2013c. Centers For Disease Control and Prevention. Paralytic shellfish outbreaks <www.cdc.gov> (26.06.2013).
- Anonymous, 2013d. T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü. Hayvansal gıdaların resmi kontrollerine ilişkin özel kuralları belirleyen yönetmelik, Hayvansal gıdalar için özel hijyen kuralları yönetmeliği <www.gkgm.gov.tr> (20.06.2013).
- Bower, D.J., Hart, R.J., Matthews, P. A., Howden, M. E., 1981. Nonprotein neurotoxins. *Clinical Toxicology*, 18(7): 813-843. doi: [10.3109/15563658108990310](https://doi.org/10.3109/15563658108990310)
- Bravo, I., Reyero, M.I., Cacho, E., Franco, J.M., 1999. Paralytic shellfish poisoning in *Haliotis tuberculata* from the Galician coast: geographical distribution, toxicity by lengths and parts of the mollusc. *Aquatic Toxicology*, 46(2): 79-85. doi: [10.1016/S0166-445X\(98\)00122-2](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(98)00122-2)
- Bricelj, V.M., Connel, L., Konoki, K., Macquarrie, S. P., Scheuer, T., Catterall, W.A., Trainer, V.L., 2005. Sodium channel mutation leading to saxitoxin resistance in clams increase risk of PSP. *Nature*, 434: 763-767. doi: [10.1038/nature03415](https://doi.org/10.1038/nature03415)
- Burchell, B., Bierley, C.H., Rance, D., 1995. Specificity of human UDP glucuronosyltransferases and xenobiotics glucuronidation. *Life Science*, 57(20): 1819-1831. doi: [10.1016/0024-3205\(95\)02073-R](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02073-R)
- Cembella, A.D., Shumway, S.E., Lewis, N., 1993. Anatomical distribution and spatio temporal variation in paralytic shellfish toxin composition in two bivalve species from the gulf of Maine. *Journal of Shellfish Research*, 12: 389- 403.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kabuklu deniz hayvanlarından kaynaklanan kabuklu deniz ürünleri tüketimine bağlı paralitik zehirlenmelerin önüne geçebilmek için zehirlenmelere sebep olan çevre koşulları, dinoflagellat türleri, gelişme şartları ve dağılımları hakkında bilgi sahibi olmak gerekmektedir. Kabuklu deniz hayvanları temiz suların avlanmalı ve düzenli olarak toksin açısından incelenmelidir. Bu tür zehirlenmeye neden olan dinoflagellatlar buldukları suların renk değişikliğine neden olabileceği gibi aynı zamanda suların herhangi bir renk değişikliğine neden olmayabilir. Türkiye'nin su kaynakları açısından son derece zengin olması ve sanayide gelişmenin olmasına rağmen yaşanan su ve çevre kirlilikleri insan sağlığını tehdit etmektedir. Bu zamana kadar ülkemizde herhangi bir PSP vakası bildiri yapılmamıştır. Ancak toksini bünyelerinde bulunduran planktonlar sağanak yağmurlar, okyanus akıntıları gibi doğa olayları veya gemilerin demirlemesi sırasında başka bölgelere taşınabilmektedir. Türkiye' de bu konu ile ilgili çalışmalar son derece kısıtlı olmasına rağmen İzmir Körfezi'nde PSP olaylarının varlığı ile ilgili belirgin deliller bulunmaktadır.

Dünya çapında saksitoksin varlığının ve aynı zamanda deniz ürünlerine talebin gün geçtikçe çoğalması bunlardan kaynaklanan zehirlenmelerin önemini arttırmaktadır. Ayrıca zehirlenmenin kısa süre içinde başlaması ve ölüme kadar giden sonuçları zehirlenmenin önemini göstermektedir. Bu konu ile ilgili hem insan sağlığıyla ilgilenen hem de gıda, tarım ve hayvancılık sektöründe çalışan ilgili kişilerin bir araya gelerek araştırmalar yapmaları ve bu araştırmalarla toplumu bilinçlendirmeleri gerekmektedir.

- Concon, J.M., 1988. Toxicology of Marine Foods In: *Food Toxicology*, M. Dekker (ed.), New York, pp. 511-542.
- Erol, I., 2007. *Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Pozitif matbaacılık*, Ankara, Türkiye, 227 s.
- Etheridge, S., 2010. Paralytic shellfish poisoning: Seafood safety and human health perspectives. *Toxicon*, 56: 108-122. doi: [10.1016/j.toxicon.2009.12.013](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.12.013)
- Franquelo, F., Dominguez Picon, F., Cruz – Conde de boom, R., Tellez Lagos, N., 1998. Microalgal blooms: A global issue with negative impact in Chile. *Biological Research*, 31(4): 375-386.
- Garcia, C., Bravo, M.C., Lagos, M., Lagos, N., 2004. Paralytic shellfish poisoning: post mortem analysis of tissue and body fluid samples from human victims in the Patagonia fjords. *Toxicon*, 43(2): 149-158. doi: [10.1016/j.toxicon.2003.11.018](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2003.11.018)
- Garcia, C., Lagos, M., Truan, D., Lattes, K., Véjar, O., Chamorro, B., Iglesias, V., Andrinolo, D., Lagos, N., 2005. Human intoxication with paralytic shellfish toxins: Clinical parameters and toxin analysis in plasma and urine. *Biological Research*, 38(2-3): 197-205. doi: [10.4067/S0716-97602005000200009](https://doi.org/10.4067/S0716-97602005000200009)
- Garcia, C., Rodriguez-Navarro, A., Diaz, J.C., Torres, R., Lagos, N., 2009. Evidence of in vitro glucuronidation and enzymatic transformation of paralytic shellfish toxins by healthy human liver microsomes fraction. *Toxicon*, 53(2): 206-213. doi: [10.1016/j.toxicon.2008.10.028](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.10.028)
- Gerssen, A., Pol-Hofstad, I.E., Poelman, M., Mulder, P. P.J., van den Top, H.J., de Boer, J., 2010. Marine Toxins: Chemistry, Toxicity, Occurrence and Detection, with Special Reference to the Dutch Situation. *Toxins*, 2: 878-904. doi: [10.3390/toxins2040878](https://doi.org/10.3390/toxins2040878)
- Gessner, B.D., Middaugh, J.P., 1995. Paralytic shellfish poisoning in Alaska: a 20 year retrospective analysis. *American Journal of Epidemiology*, 141(8): 766-770.
- Gessner, B.D., Bell, P., Doucette, G.J., Moczydlowski, E., Poli, M.A., Dolah, F.V., Hall, S., 1997. Hypertension and identification of toxin in human urine and serum following a cluster of mussel-associated paralytic shellfish poisoning outbreaks. *Toxicon*, 35(5): 711-722. doi: [10.1016/S0041-0101\(96\)00154-7](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(96)00154-7)
- Hall, S., 1982. Toxins and toxicity of Protogonyaulax from the northeast Pacific. Ph.D. Thesis. University of Alaska, Fairbanks, AK.
- Hallegraef, G.M., 1993. A review of harmful algal blooms and their apparent global increase. *Phycologia*, 32(2): 79-99. doi: [10.2216/0031-8884-32-2-79.1](https://doi.org/10.2216/0031-8884-32-2-79.1)
- Halstead, B.W., Schantz, E.J., 1984. Paralytic shellfish poisoning. *World health organization*, Geneva: WHO Offset publication, 79: 1-60.
- Hoeger, S., Shaw, G., Hitzfeld, B., Dietrich, D., 2004. Occurrence and elimination of cyanobacterial toxins in two Australian drinking water treatment plants. *Toxicon*, 43(6): 639-649. doi: [10.1016/j.toxicon.2004.02.019](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.02.019)
- Humpage, A.R., Magalhaes, V.F., Frosco, S.M., 2010. Comparison of analytical tools and biological assays for detection of paralytic shellfish poisoning toxins. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 397(5): 1655-1671. doi: [10.1007/s00216-010-3459-4](https://doi.org/10.1007/s00216-010-3459-4)
- Kao, D.Y., 1993. Paralytic Shellfish Poisoning. In: *Algal Toxins in seafood and drinking water*, I.R. Falconer (Ed.), Academic Press, New York, 75-86. doi: [10.1016/B978-0-08-091811-2.50009-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-091811-2.50009-5)
- Kılıç, S., 2006. Biyolojik silah olarak toksinler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 63(1): 85-106.
- Kodama, M., Sato, S., 2000. *Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection*. Marcel Dekker, New York, 165-175 p.
- Kodama, M., 2010. Paralytic shellfish poisoning toxins: biochemistry and origin. *Aqua- BioScience Monographs*, 3(1): 1-38. doi: [10.5047/absm.2010.00301.0001](https://doi.org/10.5047/absm.2010.00301.0001)
- Kvitek, R.G., 1991. Paralytic shellfish toxins sequestered by bivalves as a defense against siphon-nipping fish. *Marine Biology*, 11 (3): 369-374. doi: [10.1007/BF01319408](https://doi.org/10.1007/BF01319408)
- Kvitek, R.G., De gange, A.R., Beitle, M.K., 1991. Paralytic Shellfish Poisoning Toxins Mediate Feeding Behavior of Sea Otters. *Limnology and Oceanography*, 36(2): 393-404. doi: [10.4319/lo.1991.36.2.0393](https://doi.org/10.4319/lo.1991.36.2.0393)
- Kwong, R., Wang, V., Lamb, P., Yu, P., 2006. The uptake, distribution and elimination of paralytic shellfish toxins in mussels and fish exposed to toxic dinoflagellates. *Aquat. Toxicology*, 80(1): 82-91. doi: [10.1016/j.aquatox.2006.07.016](https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2006.07.016)
- Lehane, L., 2001. Paralytic shellfish poisoning: a potential public health problem. *Medical Journal of Australia*, 175(1): 29-31.
- Llewellyn, L.E., Dodd, M.J., Robertson, A., Ericson, G., Koning, C., Negri, A.P., 2002. Post-mortem analysis of samples from a human victim of a fatal poisoning caused by the xanthid crab, *Zosimus aeneus*. *Toxicon*, 40(10): 1463-1469. doi: [10.1016/S0041-0101\(02\)00164-2](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(02)00164-2)
- Levin, R.E., 1992. Paralytic shellfish toxins: their origins, characteristics, and methods of detection: a review. *Journal of Food Biochemistry*, 15(6): 405-417. doi: [10.1111/j.1745-4514.1991.tb00425.x](https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.1991.tb00425.x)
- Mons, M.N., Egmond, V., Speijers, G.J.A., 1998. Paralytic shellfish poisoning; A review. *National Institute of Public Health and the Environment Bilthoven, the Netherlands*, 1-47 p.
- Naseem, S.M., 1996. Toxicokinetics of [³H] Saxitoxin in Peripheral and Central Nervous System of Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 141: 49-58.
- Negri, A.P., Jones, G.J., 1995. Bioaccumulation of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins from the cyanobacterium *Anabaena circinalis* by the freshwater mussel *Alathyria condola*. *Toxicon*, 33: 667-678. doi: [10.1016/0041-0101\(94\)00180-G](https://doi.org/10.1016/0041-0101(94)00180-G)
- Newcombe, G., Nicholson, B., 2004. Water Treatment Options For Dissolved Cyanotoxins. *Journal of water supply: research and technology*, 227-239.
- Oikawa, H., Fujita, T., Satomi, M., Suzuki, T., Kotani, Y., Yano, Y., 2002. Accumulation of paralytic shellfish poisoning toxins in the edible shore crab *Telmessus acutidens*. *Toxicon*, 40(11): 1593-1599. doi: [10.1016/S0041-0101\(02\)00176-9](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(02)00176-9)
- Oshima, Y., Yasumoto, T., Karunasaga, R.I., 1990. A toxin profile for shellfish involved in an outbreak of paralytic shellfish poisoning in India. *Toxicon*, 28(7): 868-870.
- Oshima, Y., 1989. Toxins in *Pyrodinium bahamense* var. *compressum* and infested marine organisms. In: Hallegraef, G. M., MacLean, J. L., eds. *Biology, Epidemiology and Management of Pyrodinium Red Rides, Management and Training Workshop*. Manila: ICLARM, Bandar Seri Begawan, Brueni Darussalam, 73-79 p.
- Oshima, Y., 1995. Postcolumn derivatization liquid-chromatographic method for paralytic shellfish toxins. *Journal of AOAC International*, 78(2): 528-532.
- Rapala, J., Robertson, A., Negri, A.P., Berg, K.A., Tuomi, P., Lyra, C., Erkoma, K., Lahti, K., Hoppu, K., Lepisto, L., 2005. First Report of Saxitoxin in Finnish Lakes and Possible Associated Effects on Human Health. *Environmental Toxicology*, 20 (3): 331-340. doi: [10.1002/tox.20109](https://doi.org/10.1002/tox.20109)
- Shimizu, Y., Yoshioka, M., 1981. Transformation of paralytic shellfish toxins as demonstrated in scallop homogenates. *Science*, 212: 546-547. doi: [10.1126/science.7209548](https://doi.org/10.1126/science.7209548)
- Sullivan, J.J., 1988. Methods of analysis for DSP and PSP toxins in shellfish: a review. *Journal of Shellfish Research*, 7: 587-595.
- Usup, G., Leaw, C.P., Cheah, M.Y., Ahmad, A., Boon-Koon, N.G., 2004. Analysis of paralytic shellfish poisoning toxin congeners by a sodium channel receptor binding assay. *Toxicon*, 44(1): 37-43. doi: [10.1016/j.toxicon.2004.03.026](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.03.026)
- Wang, D., 2008. Neurotoxins from Marine Dinoflagellates: A Brief Review. *Marine Drugs*, 6(2): 349-371. doi: [10.3390/md20080016](https://doi.org/10.3390/md20080016)
- Wiese, M., D'agostino, P.M., Mihalj, T.K., Moffitt, M.C., Neilan, B.A., 2010. Neurotoxic Alkaloids: Saxitoxin and Its Analogs. *Marine Drugs*, 8: 2185-2211. doi: [10.3390/md8072185](https://doi.org/10.3390/md8072185)

- Wright, J.L.C., 1995. Dealing with seafood toxins: present approaches and future options. *Food Research International*, 28: 347- 358.
doi: [10.1016/0963-9969\(95\)00001-3](https://doi.org/10.1016/0963-9969(95)00001-3)
- Yen, I.C., Astudillo, L.R., Soler, J.F., Barbera-Sanchez, A., 2006. Paralytic shellfish poisoning toxin profiles in green mussels from Trinidad and Venezuela. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19 (1): 88-94.
doi: [10.1016/j.jfca.2004.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jfca.2004.11.006)
- Yoshida, T., Sako, Y., Uchida, A., Ishida, Y., Arakawa, O., Noguchi, T., 1996. Purification and properties of paralytic shellfish poisoning toxins sulfotransferase from toxic dinoflagellate *Gymnodinium catenatum*. *Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO*, Paris, 499-502.