

Felç Yapıcı Kabuklu Su Ürünü Toksinleri

Ali BİLGİLİ¹Sadık KÜÇÜKGÜNAY²¹ Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara .² Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Felç yapan kabuklu (su ürünü) toksinleri sodyum kanallarını bloke eden son derece güçlü bir sinir zehridir. Bu toksinler, deniz algı dinoflagellata türlerinden *Alexandrium* tarafından üretilir. Toksinler, bu algleri denizdeki kırmızı renk değişikliği (red tide) süresince bünyesinde biriktiren kabuklu su ürünlerinin kaslarından ekstrakte edilir. Toksini bünyesinde taşıyan kabuklu su ürünü tüketimi; felç, solunum yetmezliği ve şiddetli olgularda ölümle karakterize bir hastalık olan felç yapıcı kabuklu su ürünü zehirlenmesine (FKZ) sebep olur. FKZ için bilinen bir antidot yoktur.

Anahtar Kelimeler: Saksitoksin, felç yapan kabuklu (su ürünü) zehirlenmesi.

Paralytic Shellfish Toxins

SUMMARY

Paralytic Shellfish Toxins are highly potent neurotoxin which block sodium channels. The toxins are produced by species of the dinoflagellate marine alga *Alexandrium*. The toxins excreted by these algae during 'red tides' can accumulate in the tissues of shellfish. Consumption of intoxicated shellfish causes in the paralytic shellfish poisoning (PSP) syndrome, an illness characterized by numbness, paralysis, respiratory arrest, and in severe cases, death. There is no known antidote for PSP.

Key Words: Saxitoxin, paralytic shellfish poisoning.

GİRİŞ

Kabuklu su ürünleri tarih öncesi zamanlardan beri insanlar için besin kaynağı olarak değerlendirilmiştir (18). Kabuklu su ürünlerinin tüketimi sonucu insanlarda belirli zehirlenme olaylarının dinoflagellatalardan kaynaklanan toksinlerden ileri geldiği bilinmektedir. Özellikle zehirli deniz mikroorganizmaları olan *Gonyaulax catenella* ve *Gonyaulax tamarensis* tarafından oluşturulmaktadır. Kabuklu su ürünü tüketimi ile en fazla ortaya çıkan zehirlenme felç yapıcı kabuklu su ürünü zehirlenmesi (FKZ)'dir. Kabuklu deniz yumuşakçalarından çoğunlukla istiridye, kum midyesi, kara kabuklu midye ve yengeç tüketimi sonucu ortaya çıkmaktadır (19). Midyeler, felç yapıcı kabuklu su ürünü zehirlenmesi için en büyük tehlikeyi oluşturmaktadır. İstiridye ve deniz tarakları da toksin içerirler. Tatlı su midyeleri, etlik kümes hayvanlarının yemlerine katılarak da kullanılırlar (18). Dünya üretimi olarak, istiridye 1.07 milyon ton, midye 1.18 milyon ton ve tarak 1.78 milyon tondur. Ülkemizde kültürü yapılan deniz canlılarından midyenin üretim miktarı 2.000 ton, karidesinki ise 300 tondur. Kabuklu türleri, dünya deniz ürünü üretiminin yüzde 22'sini (5.5 milyon ton) oluştururken, Türkiye'de ise yüzde 5'ini oluşturmaktadır (Tablo 1) (7).

Dinoflagellatalar, algler olarak da bilinirler (1). Su hayatındaki enerji transferinin ilk basamağını oluştururlar (16). Dinoflagellatalar, mikroskopik tek hücreliler olup yatay ve dikey iki filagellaya sahiptirler, kendi besinlerini üretirler ve diğer canlılar üzerinde parazit olarak yaşamlarını sürdürürler (4). Dinoflagellatalar özellikle sıcak yaz aylarında kırmızı renk değişikliği (red-tide) olarak tanımlanan denizde renk değişikliğine sebep olurlar (11,14,16).

Kabuklu su ürünleri için dinoflagellatalar en önemli besin kaynağıdır. Kabuklu su ürünleri organizma ile birlikte toksini alırlar ve vücutlarında biriktirirler (1,16,20). Dinoflagellatalar tarafından üretilen yaklaşık yirmi kadar toksin bilinmektedir (14,24,27). *Protogonyaulax (Alexandrium)* türlerinin ürettiği toksinler daha çok saksitoksindir (28).

Felç Yapıcı Kabuklu Su Ürünü Toksinleri (FKT)

Özellikleri ve Bulunuşu : FKT'ler *Protogonyaulax*, *Gonyaulax* ve *Pyrodinium* türü dinoflagellatalar tarafından üretilir (18). Midye, istiridye ve deniz tarağı gibi su ürünleri bünyelerinde taşırlar (18,25). *Saxidomus giganteus*'dan (bir çeşit deniz istiridyedir) dolayı saksitoksinler olarak da anılırlar. Formülü $C_{10}H_{15}N_7O_3 \cdot 2HC$ 'dir (13,25). Suda çözünebilir, ısıya, soğuğa (17), asit ortamda, pişirme, haşlama, buhara karşı dayanıklı ve bazik ortamda dayanıksız bir yapıya sahiptirler. Tetrotoksin gibi guanidium bileşimidirler (8,25) ve tetrohüdropurin yapısı içerirler (18). Bu toksinler aynı zamanda kürar benzeri etki yapan azot bileşikleridir. Kürara oranla daha iyi emilir ve elli kez daha iyi sindirilir. Esasen *Protogonyaulax* türlerinin karakteristik atıklarıdır ve dokuz farklı tipi izole edilmiştir. Bunlar; saksitoksin, gonyatoksin 1, gonyatoksin 2, gonyatoksin 3, gonyatoksin 4 (14), gonyatoksin 5, gonyatoksin 6, gonyatoksin 7 ve neosaksitoksin olarak anılırlar. Çoğunlukla birbirleriyle karışmış olarak bulunurlar. En zehirli olanları saksitoksin ve gonyatoksin 3'dür (12,14,15).

FKT-Protoksinlerin Toksinlere Dönüşümü

Protogonyaulax türlerinin B₁, B₂, C₁ ve C₂ olarak dört ön madde ürettiği tespit edilmiştir. Bunlar düşük zehirliliğe sahiptir. Özellikle yüksek sıcaklıklarda; B₁ saksitoksine, B₂ neosaksitoksine, C₁ gonyatoksin 2'ye ve C₂ gonyatoksin 3'e dönüşür. Bu dönüşüm ısıtma ile 25 dakikada, ya da 100 °C'de daha kısa sürede ve oda sıcaklığında daha uzun zamanda olmaktadır. Bu dönüşümü sağlayan faktörlerin belirli bazı bağların hidrolizi ile ilgili olduğu saptanmıştır. Bu dönüşümler, yukarıdaki dört maddenin zehirliliklerini sırasıyla 10, 6, 20 ve 5 kat daha artırır. Gonyatoksin 1 ve gonyatoksin 4'ün kendiliğinden varsayılan protoksinleri A₁ ve A₂'dir. Dönüşümleri sağlayan biyotransformasyon işleminin dinoflagellatalarda olduğu varsayılmaktadır. Protoksinlerin yapısının saptanması gerekmektedir (6).

Etki Şekli ve Etkileri : Saksitoksin son derece güçlü bir nörotoksindir (9,29). Sinir ve kas hücre zarlarında sodyum kanallarını bloke ederler (8,19,23,25,29). Solunum gücüne, yüz felcine (29) ve kan basıncının düşmesine sebep olur (18,25), damar düz kaslarını doğrudan etkiler ve vazomotor sinirlerde uyarılmayı önler. Etkileri tetradotoksinden daha kısadır (25), sinir ve kas aksiyon potansiyel artışını engeller (8). Saksitoksinin kan basıncı üzerine etkisi doza bağlı olarak değişir. Öldürücü dozun altında veya düşük dozda (örneğin 1.5-2.0 pg/kg'dan az) kan basıncı ilk önce düşer, yeniden yükselir, sonra muntazaman ve yavaşça yeniden düşer. Yüksek dozlarda kan basıncı daha hızlı düşer. Bu etki FKT'lerin damar düz kaslarını doğrudan etkilemesi ve vazomotor sinirlerin blokajı ile açıklanabilir (6).

Zehirliliği : Bu toksinler, renksiz, kokusuz bir sinir zehridir. İnsanlardaki öldürücü dozu 0.3 mg kadardır (8,10,21). Su ürünlerinin yenilebilir et kısmı için belirlenen tolerans limiti 80µg/ 100g'dır (3,20). Konserve için avlanarlarda tolerans limiti 80-160µg/ 100g 'dır. Konserveler satıştan önce test edilir (20). Avrupa Birliği'nin 91 / 492 / EEC sayılı direktifleri ile Tarım ve Köyüşleri Bakanlığı Su Ürünleri Yönetmeliği'nde FKT oranının (yumuşakçanın tümü veya tüketim ayrılmış parçalarında) biyolojik analiz metoduna veya bilinen diğer bir metoda göre 80µg/ 100g'ı geçmemesi gerektiği ve sonuçlardaki anlaşmazlık durumlarında da referans metodun biyolojik metod olduğu bilinmektedir (2). Sıçanlarda ölüm oranı % 8-9'dur (8).

Felç yapıcı kabuklu su ürünü toksinlerine duyarlılık bakımından türler arasında farklılık vardır. Memeliler içerisinde en duyarlı olan insandır. Yaş, cinsiyet, vücut büyüklüğü, metal iyonlarının varlığı zehirliliği etkileyebilir. Arıtılmamış toksin arıtılmış toksinden daha zehirlidir. Sodyum iyonu zehirliliği azaltırken, Ca²⁺, Ba²⁺, Sr²⁺ Mg²⁺, Ni²⁺,Co²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺ iyonları zehirliliği artırır. Zehirlilik birimi olarak "fare ünite (FÜ)" kullanılır; 1FÜ = 0.18 pg saksitoksin dihidrokloriddir ve 20 g'lık bir fareyi 10-20 dk içerisinde öldüren toksin miktarıdır (6). Bu zehirler, felç yapıcı kabuklu su ürünü zehirlenmesine sebep olur (12,18). Kabuklu su ürünleri bu toksinleri üreten mikroorganizmaları taşımak suretiyle zehirlenmeye sebep olurlar (5). Felç yapan nörotoksik kabuklu su ürünü zehirlenmesine sebep olan zehirleri alan her organizma onlardan etkilenmez. Örneğin, midye, istiridye vb. deniz kabukluları bu zehirleri hepatopankreaslarında biriktirerek kendilerini korurlar. Zehir, bu canlılar yardımı ile besin zincirine katılır ve bu canlılar aracılığıyla tüketiciye ulaşır (14).

Felç Yapıcı Kabuklu Su Ürünü Zehirlenmesi (FKZ)

Bu zehirlenmede midye, istiridye ve deniz taraklarının yenilip sindirilmesi ile ortaya çıkan saksitoksin ve türevleri etkilidir. Zehirlenme, Kaptan George Vancouver tarafından 1793 yılında tanımlanmıştır (25,26). Tıp literatürüne geçen ilk olay 1903 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde meydana gelmiştir. Literatür kayıtlarında, 1927 yılında meydana gelen çok şiddetli salgınlar bulunmaktadır (8,25). Amerika'da 1985 yılına kadar 1 000'den fazla olay kaydedilmiştir (8). Daha çok Mayıs-Kasım ayları arasında görülür (24). FKZ salgınları, Amerika ve Kanada'nın Pasifik kıyılarında soğuk aylarda (Kasım-Ocak) gözlenmemiştir.

Olayların çoğu, Mayıs-Ekim ayları arasında görülmüştür (28). Bu zehirlenme kabuklu su ürünleri ile meydana gelen besin zehirlenmelerinin en şiddetlilerinden birisidir. Solunum felci ve ölümle sonuçlanabilir (12). FKZ salgınları bütün dünyada yaygındır (Tablo 2).

Klinik Belirtiler : İlk belirtiler, toksinin alınmasından birkaç dakika (genellikle 30dk) sonra başlar ve öncelikle sinir sisteminde lokalize olur (3,8,25). Daha sonra kulakta çınlama, dudaklarda, diş etlerinde, dil, yüz ve parmak uçlarında yanma, uyuşma ve hissizlik (3,8,23,25), baş dönmesi, uyku hali, sendeleme, boğazda ve deride kuruma, konuşma ve anlama gücüne ve felçle seyrederek (3). Tipik bir FKZ olgusu ilk belirtilerin görülmesinden itibaren 72 saat devam eder (en az 6 saat, en çok 168 saat) (14). Zehirlenme, yeme ve yutma gücüne ve görme bozukluğu ile seyrederek (18), daha sonra uyuşmalar boyun, eller ve ayaklara yayılır. Bunu kas felci izler. Kötü olgularda ataksi, vertigo, kranial sinir disfonksiyonu, tutarsız konuşma ve ses kaybı görülür (8). Kas zayıflığı, baş dönmesi, yüzü koyun yatma, baş ağrısı, hafıza kaybı, yorgunluk, salya, şiddetli nabız, şiddetli susama, idrar yapamama, kas ağrısı gibi diğer belirtilerle de karşılaşılabilir (6,23). Solunum gücüne ve motor felç oluşabilir. Kalp damar sistemine ait belirtiler ile birlikte, dişlerde de hasar meydana geldiği bildirilmiştir (25).

Zehirlenmenin Seyri : Çeşitli gözlemlerde, doz etki ilişkisi ile karşılaşılır. Hafif parestezi ve diğer belirtiler 15 000 FÜ (2.7 mg saksitoksin), ciddi solunum felci 20 000 FÜ (3.6 mg), ölüm 20 000 - 40 000 FÜ (3.6-7.2mg) arasında olduğu gözlenmiştir (25). Hastalar sakin ve sublinik olarak genelde bir hafta içerisinde iyileşebilirler. Şiddetli olgularda, solunum felcinden dolayı ölüm görülebilir (8,23,25). On iki saat sonunda yaşamını sürdüren, ya da 24 saat sonunda iyi olanlar iyileşebilirler (8,18,25). Hasta kas zayıflığına günlerce dayanabilir. Prognoz genel olarak iyidir (8,22). Ölüm oranı % 44 (ortalama % 5.9) kadardır (28).

Tanı ve Sağaltım: Anamnez bilgileri ve klinik belirtiler esas alınır. Fakat sadece belirtilere bakılarak tanıyı koymak ve diğer zehirlenmelerden ayırmak oldukça zordur, özel bir dikkat gerektirir (8,14). Toksin için herhangi bir antidot bilinmemektedir (3,8,14). Destekleyici ve belirtilere yönelik sağaltım uygulanabilir (8,18). Müshil ve kusturucu alınması ile mide yıkaması, damar içi yolla sodyum bikarbonat uygulaması yararlıdır (8,18,25). Suni solunum felç durumunda yararlıdır (3,21). Atropin ve neostignin, bazı hastalarda denenmiş fakat başarılı olmamıştır. ABD'nde yapılan halk sağlığı programları ve kontrol çalışmaları ile felç yapıcı kabuklu zehirlenmelerinde belirgin azalmaların olduğu görülmüştür (28).

Zehirlenmenin Kontrolü: Hastalıkların, tamamen önlenmesi mümkün değildir. Gıdaya bakarak zehirli olup olmadığı bilinemez (11). Yemeğe sodyum bikarbonat katılması ve 20-30 dk ısıtılması tavsiye edilir. Bu metod toksinin %85'ini yok edebilir. (6). En önemli kontrol yöntemi, kabuklu yataklarından örnek alınarak toksin analizi yapmaktır. Etkili bir izleme için, güvenilir bir örnekleme planı ve ciddi bir şekilde toksin tespitinin yapılması gerekmektedir. Örnekleme planında kabukluların zehirliliği ihmal edilebilir bir düzeyden öldürücü düzeye bir haftadan kısa bir sürede çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır. Midyeler için bu süre 24 saatten bile kısa olabilir. Zehirlilik seviyesi hayvanın yaşadığı coğrafi konuma, su akıntısına ve denizdeki renk değişikliği olaylarına göre değişiklik gösterir (11).

Tablo 1. Deniz ürünleri üretimi (ton) ve bölgelere göre dağılımı (7).

Tür	D.K.Deniz	K.Deniz	Marmara	Ege	Akdeniz	Toplam
İstiridye	--	23	593	524	--	1140
Midye	175	1225	1575	420	105	3500
Tarak	--	--	--	23	29	52
Toplam	175	1248	2168	967	134	4692

Tablo 2. FKZ Salgınları ; 2334 olguda 137 ölü : % 5.9 (28).

Yıl	Ülke	Olgu Sayısı	Ölüm	Ölüm %	Kabuklu Cinsi	Dinofilagellata türü	Toksin
1968	Birleşik Krallık	78	0	0.0	Midye,D.tarağı	<i>Alexandrium tamarense</i>	? Saxitoxin
1970-1972	Şili	Bilinmiyor	5		Midyeler	<i>Mesodinium rubrum</i> , <i>Dinophysis sp.</i>	Bilinmiyor
1972	Papua,YeniGine	25	3	13.0	Deniz tarağı	<i>Pyrodinium bahamense</i>	Saxitoxin
1976	Palau	Bildirilmemiş			Dikenli İstiridye	<i>Alexandrium sp.</i> <i>Pyrodinium bahamense</i>	Saxitoxin
197	Brunei	14	0	0.0	Balık;Uskumru	<i>Pyrodinium bahamense</i>	? Saxitoxin
1976	Sabah	201	7 (çocuk)	3.5	Tarak, Midye	<i>Pyrodinium bahamense</i>	
1976	Fransa	17	0	0.0	Midye	<i>Alexandrium tamarense</i>	Gonyatoxinler
1976	İsviçre	23	0	0.0	Midye	<i>Alexandrium tamarense</i>	? Saxitoxin
1976	Almanya	19	0	0.0	Midye	<i>Alexandrium tamarense</i>	? Saxitoxin
1976	İtalya	38	0	0.0	Midye	<i>Alexandrium tamarense</i>	
1977	Venezuela	171	8 (çocuk)	5.8	Midye	<i>Alexandrium tamarense</i> , <i>Cochlodinium catenatum</i>	? Saxitoxinler
1979	Güney Afrika	17	0	0.0	Midye	<i>Alexandrium catenella</i>	Saxitoxinler
1927-1980	Kaliforniya	508	32	6.3	Midye,İstiridye, Deniz tarağı	<i>Alexandrium catenella</i>	Saxitoxinler
1981	Hindistan	82	3	3.7	Bildirilmemiş	Rapor edilmemiş	
1983	Filipinler	250	21	8.4	Çoğunlukla balık	<i>Pyrodinium bahamense</i> (var. <i>Compressum</i>)	? Saxitoxinler
1983	Hindistan	7	1	14.0	?Belirtilmemiş	Rapor edilmemiş	
1983	Endonezya	195	4	2.0	Balık	? <i>Pyrodinium sp.</i>	
1983-1984	Sabah	25	11(çocuk)	44.0	Kabuklu	? <i>Pyrodinium bahamense</i>	
1984	Salamon Adaları	Bildirilmemiş			Kabuklu	<i>Alexandrium sp.</i>	
1984	Norveç	17	2	11.8	Midye	<i>Alexandrium sp.</i> , <i>Prorocentrum sp.</i>	Saxitoxin
1986	Singapur	10	2	20.0	Midye	Tanımlanamadı	
1980-1986	Tazmanya (Avusturalya)	4	0	0.0	Kabuklu	<i>Gymnodium catenatum</i>	Saxitoxin türevleri
1987	Guatemala	187	26	13.9	İstiridye	<i>Pyrodinium bahamense</i>	Saxitoxin
1981-	Tayland	74	2	2.7	İstiridye		Tanımlanamadı
1988	Kanada	43	0	0.0	İstiridye	Rapor edilmemiş	
1989	El Salvador	106	3	.8	İstiridye	Rapor edilmemiş	Saxitoxinler
1989	Meksika	99	4	4.0	İstiridye	Rapor edilmemiş	
1989	Guatemala	7	0	0.0	İstiridye	Rapor edilmemiş	
1976-1989	Alaska (USA)	94	0	0.0	Deniz tarağı S.giganteus	Rapor edilmemiş	? Saxitoxin
1990	Alaska (USA)	19	1	5.3	Midye,D.tarağı	Rapor edilmemiş	Saxitoxin

KAYNAKLAR

1. **Alphanutrition.** Shellfish Poisoning. Erişim tarihi: 06.03.2000.
2. **Anon.(1996).** Su Ürünleri Kalite Kontrol El Kitabı. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı/ANKARA.
3. **Aran, N. (1993).** Gıda Kaynaklı Mikrobiyel Toksinler. Gıda Sanayi. Cilt: 7,1: 31 - 46.
4. **Calgary, U.** What are dinoflagellates? <http://www.geo.ucalgary.ca/~macrae/polinology/dinoflagellates/dinoflagellates.html>. Erişim tarihi: 06.03.2000.
5. **Citterio, B. Manzano, M., Mifreni, M. and Comi, G.(1992).** Natural fish and shellfish poisons. Ann Microbiol Enzimol. 42 : 203 - 216.
6. **Concon, J.M. (1988).** Toxicology of Marine Foods. Food Toxicology. Marcel Dekker, INC.PP. 511 - 542.
7. **Çelikkale, MS. Düzgüneş, E. ve Okumuş, İ. (1999).** Türkiye Su Ürünleri Sektörü: Potansiyeli, Mevcut Durumu, Sorunları ve Çözüm Önerileri, İstanbul Ticaret Odası Yayın No: 1992 - 2, s. 61 - 149.
8. **Eastough, J. and Shepherd, S. (1989).** Infectious and toxic syndromes from fish and shellfish consumption. Arch Intern Med. 149: 1735 - 1740.
9. **Egmond, HP-Van, Speijers, GJA. and Wouters, RBM. (1990).** Naturally occurring toxicants in foodstuffs. 3. Phytotoxins. Food - Laboratory - News. 22 : 41 - 49.
10. **Ellenhorn, MJ. and Barceloux, DG. (1988).** Medical Toxicology. Elsevier Science Publishers Company Inc. USA.
11. **Huss, HH. (1994).** Biotoxin. Assurance of sea food quality. FAO Fisheries Technical Paper. 334.
12. **Kelly, GJ. and Hallegraff, GM. (1992).** Dinoflagellate toxins in Australian shellfish. **Toxins and Targets. 1 - 9.**
13. **Kitts, DD., Smith, DS., Beitler, MK. And Liston, J. (1992).** Presence of paralytic shellfish poisoning toxins and soluble proteins in toxic butter clams *Saxidomus giganteus*. Biochem Biophys Res Commun. 182 : 511 - 517.
14. **Koray, T. (1988).** Az bilinen doğal bir afet : Kırmızı renkli deniz ve neden olduğu zehirlenmeler. Bilim ve Teknik Dergi. Aralık 1988 sayısı. 9 - 14.
15. **Lassus, P., Bardouil, M., Ledoux, M., Murail, I. and Bohec, M. (1992).** Paralytic phycotoxin uptake by scallops (*pecten maximus*). Aquatic Living Res. 5 :4, 319 - 324.
16. **Ncr. Red Tides.** <http://www.ncr.dfo.ca/communic/ss-marin/redtide/redtide.html>. Erişim tarihi : 06.03.2000.
17. **NG, Pkl., Chia, DGB., Koh, EGL. and Tan, LWH. (1992).** Poisonous Malaysian crabs. Nature- Malaysiana. 17 : 4 - 9.
18. **Noble, RC. (1990).** Death on the half - shell : The health hazards of eating shellfish. Perspect Biol Med. 33: 3.
19. **Özay, G. (1992).** Bazı deniz kabuklularında saksitoksin (paralytic shellfish poison) kontaminasyonu ve insan sağlığı açısından taşıdığı riskler. Gıda Sanayi Dergi. 6 : 1, 16 - 24.
20. **Pac. Paralytic Shellfish Poison.** <http://www.pac.dfo.mpo.gc.ca/ops/fm/shellfish/Biotoxins/PSP.htm>. Erişim tarihi: 06.03.2000.
21. **Pirinççi, İ. (1995).** Deniz ürünlerinde bulunan toksinler. İçinde : Veteriner Klinik Toksikoloji, Editör: Kaya, S. 352 - 353.
22. **Rheinstein, PH. and Klontz, KL. (1993).** Shellfish - Borne illnesses. American Family Physician. 47: 1837 - 1840.
23. **Rodrigue, DC., Etzel, RA., Hall, S., Porras, ED., Velasquez, DH., Tauxe, RV., Kilbourne, EM. and Blake, PA. (1990)** Lethal paralytic shellfish poisoning in Guatemala. Amer j Trop Med Hyg. 42: 267- 271.
24. **Sakamoto, S., Ogata, T., Sato, S., Kodama, M. and Takeuchi, T (1992).** Causative organism of paralytic shellfish toxins other than toxic dinoflagellates. Marine - Ecology. 89 : 229 - 235.
25. **Sakamoto, Y., Lokey, R. and Krzanovski, J. (1987).** Shellfish and fish poisoning related to the toxic dinoflagellates. South Med J. 80 : 860 - 870.
26. **Saldate - Castenada, O., Vasquez - Castellaos, JL., Galvan, J., Sanchez - Anguiano, A. and Nazar, A. (1991).** Poisoning from paralytic shellfish toxins in Oaxaca, Mexico. Salud Publica-de-Mexico. 33 : 240 - 247.
27. **Schulze, VK.(1985).** Musshelvegetungen druch algatoxice. Berl Münceh Tierraztl Wshr. 98: 383 - 387.
28. **Smart, D. (1995).** Clinical Toxicology of Shellfish Poisoning. In Clinical Toxicology of Animals Venoms and Poisons / Editör : Meier, J. and White, J. pp. 33 - 53. CRC Pres, Inc. New York, London, Tokyo.
29. **Smith, DS. and Kitts, DD. (1993).** Development of a monoclonal-based ensyma-linked immunoassay for saxitoxin-induced protein. Toxicon. 32 : 3, 317 - 322.