

Human Risk of Saxitoxins Poisoning: Incidence, Source, Toxicity and Diagnostic Methods

Reza Barzegari Naeeni¹, Jafar Amani², Mohammad Nobakht³, Ali keshavarz lelekami⁴, Seyed Ali Mirhosseini^{5*}, Hamideh Mahmoodzadeh Hosseini⁶

¹ Researcher, Applied Microbiology Research Center, Systems biology and poisonings institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Professor, Applied Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Researcher, Marine Medicine Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Ph.D. student, Department of Food Hygiene and Quality Control, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran

⁵ Assistant Professor, Applied Microbiology Research Center, Systems biology and poisonings institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Associate Professor, Applied Microbiology Research Center, Systems biology and poisonings institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 4 July 2021 Accepted: 5 March 2022

Abstract

Cyanobacteria are ubiquitous photosynthetic microorganisms that cause blooms in surface waters; some species endanger the health of humans and other animals. To date, more than 65 cyanobacterial neurotoxins have been discovered, of which Saxitoxins (STXs) is the most well-known and have many variants. Saxotoxins target voltage-gated ion channels that cause skeletal or respiratory muscle block and cause death due to the inability to breathe. Saxotoxins, by accumulating in marine food sources such as snails, shellfish, and finfish, cause poisoning of aquatic mammals and humans.

The incidence of saxitoxin has been reported in several different regions, including the Persian Gulf, Australia, and North and South America, which should be given special attention due to the high lethality of this type of poisoning. In addition to the risk to human health, it is also very dangerous for wildlife, especially aquatic animals.

Due to the high toxicity of saxitoxin and some reports in Iran, more precise and extensive preventive and control measures should be taken for this dangerous toxin, which has been somewhat facilitated due to sensitive diagnostic methods.

Keywords: Saxitoxin, Food Poisoning, Food Safety, Shellfish.

*Corresponding author: Seyed Ali Mirhosseini, Email: ali.mirh@gmail.com

Address: Baqiyatallah University of Medical Sciences, Vanak Sq. Molasadra St., Tehran, Iran.

خطر انسانی ناشی از ساکسی توکسین: بروز، منبع، سمیت و روش‌های تشخیص

رضا برزگری نائینی^۱، جعفر امانی^۲، محمد نوبخت^۳، علی کشاورز للکامی^۴، سیدعلی میرحسینی^{۵*}، حمیده محمودزاده حسینی^۶

^۱ محقق، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی، مؤسسه زیست‌شناسی سیستم‌ها و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

^۲ استاد، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

^۳ محقق، مرکز تحقیقات پزشکی دریایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

^۴ دانشجوی دکتری تخصصی، گروه بهداشت و کنترل کیفیت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

^۵ استادیار، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی، مؤسسه زیست‌شناسی سیستم‌ها و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

^۶ دانشیار، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی، مؤسسه زیست‌شناسی سیستم‌ها و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۴/۱۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۲/۱۴

چکیده

سیانوباکتری‌ها، میکروارگانیسم‌های فتوسنتزی همه‌جایی هستند که باعث ایجاد بلوم در آب‌های سطحی می‌شوند؛ در بین آنها برخی گونه‌ها وجود دارد که باعث به خطر انداختن سلامت انسان و حیوانات دیگر می‌گردند. تا به امروز بیش از ۶۵ نورتوکسین سیانوباکتریایی کشف شده که ساکسی‌توکسین‌ها (Saxitoxins: STXs) از معروفترین آنها است که واریانت‌های بسیاری دارند. ساکسی‌توکسین‌ها کانال‌های یونی با دریچه ولتاژی را مورد هدف قرار می‌دهند که باعث بلوک ماهیچه‌های اسکلتی یا تنفسی شده و باعث مرگ در اثر عدم توانایی تنفس می‌شوند. ساکسی‌توکسین‌ها با تجمع در منابع غذایی دریایی مثل حلزون صدف‌دار و ماهی باله‌ای باعث مسمومیت رده بالاتر غذایی آنها می‌شوند که پستانداران آبی و انسان‌ها می‌باشند.

بروز ساکسی‌توکسین در چندین منطقه مختلف از جمله خلیج فارس، استرالیا، آمریکای شمالی و جنوبی گزارش شده است که با توجه به میزان کشندگی بالای این نوع مسمومیت باید بسیار مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر خطر سلامتی که بر انسان‌ها دارد، برای جانوران حیات‌وحش، مخصوصاً آبزیان، نیز بسیار خطرناک است.

با توجه به سمیت بالای ساکسی‌توکسین و گزارش آن در داخل کشور، باید اقدامات پیشگیرانه و کنترلی دقیق‌تر و وسیع‌تری در مورد این سم خطرناک انجام پذیرد که با توجه به روش‌های حساس تشخیصی انجام این اقدامات تا حدودی سهولت پیدا کرده است.

کلیدواژه‌ها: ساکسی‌توکسین، مسمومیت غذایی، امنیت غذایی، حلزون صدف‌دار.

*نویسنده مسئول: سیدعلی میرحسینی. پست الکترونیک: ali.mirh@gmail.com

آدرس: مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی، مؤسسه زیست‌شناسی سیستم‌ها و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران.

مقدمه

توکسین‌های دریایی، ترکیبات طبیعی گسترده در سراسر جهان هستند که توسط میکروارگانیسم‌های آبی تولید می‌شوند، در حلزون صدف‌دار و ماهی باله‌ای یافت می‌شوند و از این راه به مصرف‌کنندگان انسانی می‌رسند (۱). چندین کلاس از توکسین‌های دریایی وجود دارد که ساکسی‌توکسین (STX) یکی از آنها می‌باشد که اغلب بعد از مصرف غذای آلوده یا تماس پوستی باعث مسمومیت در انسان می‌گردد (۱).

ساکسی‌توکسین، که به آن توکسین فلجی حلزون صدف‌دار (paralytic shellfish toxin: PST) نیز گفته می‌شود، از آلکالوئیدهای نوروتوکسیک است که عمدتاً توسط دینوفلاژلاتاهای جنس الکساندریوم تولید می‌شود (۲). STX بعد از بلعیده شدن حلزون‌های دو کفه‌ای توسط انسان باعث ایجاد مسمومیت می‌گردند (۲،۳). علاوه بر حلزون‌های دو کفه‌ای دیگر ارگانیسم‌های دریایی نیز گاهی به عنوان ناقل STX به انسان‌ها مطرح هستند مثل سخت‌پوستان، شکم‌پایان و برخی ماهی‌ها. این توکسین‌ها می‌توانند توسط سیانوباکتری‌های آب شیرین سنتز شوند (۲،۴،۵).

چندین گونه سیانوباکتری شامل *Anabaena circinalis* (۶)، گونه‌های *Aphanizomenon* (۷)، *Lyngbya wollei* (۸) و *Cylindrospermopsis raciborskii* (۹) گزارش شده است.

دوز کشنده ساکسی‌توکسین در انسان بین ۱ تا ۴ میلی‌گرم است، که به سن و وضعیت بدنی بیمار بستگی دارد. تنها یک مورد از مسمومیت انسان از طریق مصرف ماهی آلوده به ساکسی‌توکسین گزارش شده است (۱۰). در راهنماهای کیفیت و تیمار آب، سطح ساکسی‌توکسین خطرناک در آب برای انسان ۳ میکروگرم در لیتر معرفی شده است (۱۱).

غربالگری مداوم بلوم‌های سیانوباکتریایی باعث ایجاد چندین مشکل می‌شود که دسترسی‌پذیری پایین آزمایشگاه‌های تشخیصی برای آنالیز توکسین و سختی در انجام اندازه‌گیری‌های زیستی برای

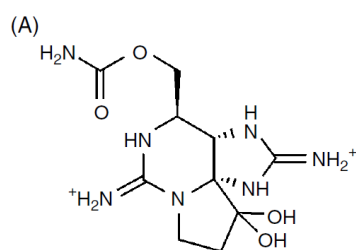
انجام مقایسه بین نتایج از جمله مشکلات در این مسیر هستند (۱۲). روش‌های سنتی تشخیص سیانوباکتری‌های سمی با استفاده از میکروسکوپ نوری؛ *A. circinalis* های تولیدکننده ساکسی‌توکسین را از فاقد توانایی تولید ساکسی‌توکسین جدا نمی‌کنند (۱۲).

ساکسی‌توکسین و آنالوگ‌های آن

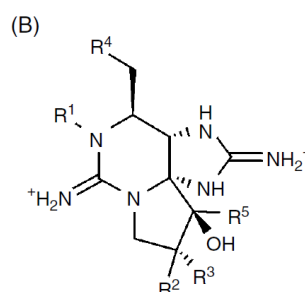
ساکسی‌توکسین و آنالوگ‌های آن (STXs) از یک سیستم سه حلقه‌ای ۳ و ۴-پرهیدروپورینی تشکیل شده‌اند و دارای دو گروه گوانیدیوم هستند (۱۶-۱۳). مولکول STX می‌تواند در موقعیت‌های مختلفی جایگزین شود. در حال حاضر ۵۷ آنالوگ STX شناسایی شده است، برای اطلاع از تمامی این ۵۷ رفرنس می‌توانید به رفرنس Wiese و همکاران مراجعه کنید (۱۷). STX بسیار قطبی و پایدار در آب است (۱۳)، در حالیکه C-توکسین‌ها و GTXها ثبات ندارند و می‌توانند به آنالوگ‌های سمی‌تری تجزیه شوند (۱۸).

بر حسب ساختار شیمیایی آنها، ساکسی‌توکسین‌ها (STXs) می‌توانند به چندین گروه از جمله توکسین‌های کاربومیل (C)، دکاربومیل (dc)، N-سولفوکاربومیل (G)، گونیاتوتوکسین (GTX) و دتوکسی‌دکاربومیل (LW) تقسیم شوند (۱۹).

اولین مورد مسمومیت با ساکسی‌توکسین‌ها به سال ۱۷۹۳ برمی‌گردد (۲۰). با وجود این تاریخچه طولانی، تا سال ۱۹۵۷ جداسازی آن انجام نشده بود که در همین سال از صدف کره‌ای با نام علمی *Saxidomus giganteus* جداسازی شد که به همین نام نیز نامگذاری گردید (۱۳). به دلیل ساختار غیرکریستالی و بسیار قطبی، ساختار این توکسین تا حدود ۲۰ سال بعد نیز کشف نشد (۱۵). STX یکی از قوی‌ترین توکسین‌های طبیعی شناخته شده است که در دسته ۱ پیمان‌نامه سلاح‌های شیمیایی قرار دارد (۲۱). در شکل ۱- ساختار کلی STX و آنالوگ‌های آن آمده است.



(B) ساختار کلی آنالوگ‌های STX



شکل ۱- (A) ساختار کلی STX

خارش لب، زبان و پوست، ضعف، عدم تعادل، سرگیجه، کاهش عمق تنفس) است (۱). جدول ۱- ویژگی‌های ساکسی‌توکسین را نشان می‌دهد.

شروع علائم مسمومیت با ساکسی‌توکسین ۳۰ دقیقه تا چند ساعت بعد از مصرف غذای آلوده می‌باشد و می‌تواند تا ۲۴ ساعت طول بکشد. علائم اصلی حاد آن شامل علائم عصبی (سوزش و

جدول-۱. ویژگی‌های ساکسی توکسین

ساختار اصلی	ADfd, LD50	ارگانسیم	تأثیر بر سلامت	هدف مولکولی	فارماکولوژی
آلکالوئید	۰/۷، ۱۰-۳	دینوفلاژلاتاها: پیرودینیوم باهامنس، گونه‌های الکساندریوم، جیمودینیوم کانتاتوم	مسمومیت فلجی با حلقون صدف دار (PSP)	کانال‌های یونی با دریچه ولتاژی: Na (سایت ۱): Ca:K	مهارکننده روزنه

منابع و منشاء ساکسی توکسین

STX و آنالوگ‌های آن در هر دو محیط دریایی و آب شیرین تولید می‌شوند. در ابتدا گمان می‌شد که دینوفلاژلاتاهای دریایی و سیانوباکتری‌های آب شیرین هر دو توسط یک مسیر بیوسنتزی باعث تولید STX می‌شوند (۲۲)، که با واسطه خوشه ژنی *stx* در سیانوباکتری‌ها می‌باشد (۲۳، ۲۴)، ولی ژن‌های مسئول تولید توکسین در دینوفلاژلاتاها هم اکنون بسیار متفاوت هستند (۲۵). اخیراً نشان داده شده که تعداد بسیار کمی از پروتئین‌های درگیر در مسیر بیوسنتزی سیانوباکتری‌ها در دینوفلاژلاتاها حضور دارند، بنابراین مراحل بعدی مسیر ممکن است توسط واکنش‌ها یا آنزیم‌های متفاوتی انجام شوند (۲۶).

دلیل اینکه چرا هر دوی این ارگانسیم‌ها، توکسین را تولید می‌کنند مشخص نیست، ولی تئوری‌هایی وجود دارد که معروف‌ترین آن‌ها تئوری دفاع است ولی جزئیات هنوز مشخص نشده است. دیگر تئوری رابطه‌ای بین سطوح Na^+ و تولید STX را بیان می‌کند، که سوبه‌های توکسیک سیانوباکتری‌ها تحت شرایط pH یا Na^+ بالا فعال‌تر می‌شوند (۲۷، ۲۸). بر اساس آنالیز ژنتیکی گفته شده است که خوشه ژنی *stx* ۲۱۰۰ میلیون سال پیش بوجود آمده‌اند، در یک محیطی که کاملاً از محیط امروزی متفاوت بوده است. در آن زمان ارگانسیم‌های دارای کانال سدیمی با دریچه ولتاژی نبودند، بنابراین یک تئوری دیگر مطرح می‌کند که اجداد تکاملی این کانال، یعنی کانال‌های پتاسیمی، احتمالاً هدف این توکسین بوده‌اند (۲۹).

Stuken و همکاران مطرح کردند که خوشه ژنی STX در دینوفلاژلاتاها ممکن است توسط پدیده انتقال عمودی ژن رخ داده باشد، که یک باکتری تولیدکننده STX منشاء آن بوده است (۳۰). البته بسیار دقت فراوانی در تعریف اینکه کدام باکتری منشاء آن بوده لحاظ شده که نتایج آنها نیز تا حدی ناقص بود (۳۰).

تولیدات دریایی ساکسی توکسین

شناخته‌شده‌ترین منبع STX ها دینوفلاژلاتاهای جنس *Gymnodinium Alexandrium* و *Pyrodinium* هستند (۳۳-۳۱). دینوفلاژلاتاهای دریایی STX‌هایی را تولید می‌کنند که توسط بی‌مهرگانی مثل حلقون صدف‌دار، سخت‌پوستان و حلقون‌ها و ندرتاً ماهی‌ها مصرف می‌شوند (۲). اکثر این ناقلین تحت تأثیر توکسین قرار نمی‌گیرند. این توکسین‌ها توسط این ناقلین تجمع پیدا می‌کنند و توسط مصرف‌کنندگان حلقون صدف‌دار بلعیده می‌شوند (۱۷).

محدودیت‌های قانونی سخت‌گیرانه‌ای برای این منبع وجود دارد، حداکثر ۸۰ میلی‌گرم STX اکی‌والان در ۱۰۰ گرم بافت حلقون صدف‌دار، همچنین برنامه‌های پیشگیرانه جهانی در این مورد ایجاد شده است زیرا در برخی کشورها بلوم‌های جلبکی مضر (Harmful algae blooms: HAB) دارای STX افزایش پیدا کرده است (۴، ۳۴). این محدودیت قانونی در ابتدا در دهه ۱۹۳۰ میلادی قبل از اینکه ساختار و سمیت این توکسین‌ها به طور کامل شناخته شود اعمال شد، و از آن زمان تاکنون در محافظت از مصرف‌کنندگان غذاهای دریایی موفق بوده است (۳۵). اکثر قریب به اتفاق مسمومیت‌های ایجاد شده در سال‌های اخیر به دلیل صید دانسته یا ندانسته حلقون صدف‌دار از مناطق قرنطینه شده یا برداشت حلقون‌های صدف‌دار تست نشده بوده که می‌تواند مشکلاتی برای جوامع کوچک ساحلی ایجاد کند. اخیراً برخورد حاد با STX توسط سازمان ایمنی غذای اروپا بررسی شده و مقدار ۷/۵ میکروگرم STX اکی‌والان بر ۱۰۰ گرم پیشنهاد گردیده که از مقدار محدودیت تنظیمی ذکر شده بسیار پایین‌تر است (۳).

تولید آب شیرین ساکسی توکسین

STX و آنالوگ‌های آن توسط سیانوباکتری‌های آب‌های شیرین در جنس *Dolichospermum* نیز تولید می‌شوند (۳۷). حضور آنها در آب‌های شیرین در سراسر جهان با جنس‌های مختلف در هر کشور ثبت شده است. زیرجمعیت‌های سمی و غیرسمی از این سیانوباکتری‌ها موجود هستند و تفاوت‌هایی نیز در محصولات هر آنالوگ سمی وجود دارد. جدول-۲ محدودیت‌های چند کشور برای جلوگیری از آسیب انسانی در اثر برخورد با STX را نشان می‌دهد.

با تغییرات در تعداد سلول‌ها، غلظت توکسین ممکن است در بدن جانوران آب‌های شیرین در طول سال و بین منابع آبی مختلف تغییر کند (کمتر از ۱ تا تقریباً ۲۳ میکروگرم بر لیتر آب خام، ۵ تا ۳۴۰۰ میکروگرم بر گرم وزن خشک) (۳۸، ۳۹). توکسین‌ها می‌توانند برای چندین ماه در آب باقی بمانند و آنالوگ‌ها می‌توانند تغییر کرده و سمی‌تر شوند به طوری که غلظت هر آنالوگ به شکل پیوسته در حال تغییر باشد (۴۰). حتی زمانی که یک آنالوگی که سمیت کمتری دارد غالب است، سمیت مخلوط این توکسین‌ها نیز توسط غلظت پایین‌تر آنالوگ‌های سمی‌تر تعیین می‌شود (۴۱). مشخص شده که سیانوباکتری‌های تولیدکننده STX خوشه ژنی *stx* را حمل می‌کنند. پیشنهاد شده که خوشه ژنی *stx* یک

منشاء در بین سیانوباکتری‌ها دارد زیرا تعداد کمی از ژن‌های بین گونه‌ای نو ترکیب هستند (۲۴)، و این محافظت قدرتمند خوشه ژنی STX در طول زمان نشان می‌دهد که نقش حیاتی در زنده‌مانی گونه‌های دارنده آن هستند (۲۹).

جدول-۲. مقادیر توصیه شده یا محدود شده در چند کشور برای جلوگیری از بروز مشکلات ناشی از برخورد با STXها

کشور	محدودیت	توضیحات	فرضیات و نظرات	منبع
STXeq	آب شرب	استرالیا	۳/۰ µg/L	سطح اخطار سلامت
STXeq	آب شرب	نیوزلند	۳/۰ µg/L	حداکثر مقدار توافقی قابل قبول
STXeq	آب شرب	برزیل	۳/۰ µg/L	GV برای آب شرب
STXeq	آب شرب	ایالات متحده	۱ و ۰/۲ µg/L	GV برای آب شرب
STXeq	آب مناطق تفریحی	ایالات متحده	۰/۸ µg/L	توصیه مناطق عمومی تفریحی
STXeq	آب مناطق تفریحی	ایالات متحده	۳/۰ µg/L	توصیه عدم برخورد مناطق تفریحی
STXeq	آب مناطق تفریحی	ایالات متحده	۷۵ µg/L	مقدار راهنمای مناطق تفریحی
STXeq	آب مناطق تفریحی	ایالات متحده		RfD استفاده شده برای STX اکىوالان ۰/۵ میکروگرم STX-eq/kg-day. با تصور اینکه برخورد آنها در مناطق تفریحی حاد است

به اتصال به مولکول‌های حاوی ساختارهای مشخص STXها هستند استفاده می‌کنند. ELISA آسان‌ترین و عمده‌ترین روش استفاده شده است که از آنتی‌بادی‌ها به عنوان مولکول‌های سنسور بهره می‌برد. به دلیل واکنش متقاطع بسیار فراوان، ELISA برای کمی‌سازی استفاده نمی‌شود و فقط به عنوان یک ابزار غربالگری مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴۷). پیشرفت‌های اخیر همچنین از تکنولوژی‌های سنسور زیستی نوری برای آنالیز STXها استفاده می‌کنند (۴۸).

سمیت ساکسی توکسین

بعد از یک دوره سم‌زدایی، چندین بیوتوکسین دریایی به آرامی از بین می‌روند ولی حلازون صدف‌دار می‌تواند توکسین قابل شناسایی ولی زیر حد محدودیت قانونی را با خود ماه‌ها یا سال‌ها به همراه داشته باشد (۲). برخی گونه‌های حلازون صدف‌دار می‌توانند ساکسی‌توکسین‌ها را به مدت قابل توجهی نگه دارند (۴۹). برای حل مشکل مواجهه طولانی مدت با ساکسی‌توکسین، تعیین مقدار قابل تحمل روزانه (Tolerable Daily Intake) (TDI) مورد نیاز است. TDI یعنی «مقدار دریافت روزانه از یک ماده شیمیایی در غذا، که با استفاده از دانش کنونی، می‌تواند هر روز به مدت تمام طول عمر دریافت شود و هیچ اثر مضر نداشته باشد» (۵۰). TDI باید توسط مطالعات دوزاج مکرر حیوانات بعد از پروتکل‌های پذیرش شده انجام پذیرد (۵۱، ۵۲).

خود STXها نورتوکسین‌های قدرتمندی هستند. آنها کانال‌های سدیمی با دریچه ولتاژی را در سلول‌های عصبی بلاک می‌کنند و از طریق خارج سلول و فعل و انفعال با گیرنده نورتوکسین به نام سایت ۱ عمل می‌کنند (۵۳، ۵۴). البته اخیراً

روش‌های شناسایی ساکسی توکسین

روش‌های تشخیص و تعیین مقدار STXها شامل روش‌های فیزیکوشیمیایی (LC-MS/MS، HPLC-FLD، TLC)، روش‌های منطبق بر سمیت (ب روی رت یا کشت سلول) و آزمایش‌هایی که از ماکرومولکول‌ها یا سنسورهای شیمیایی استفاده می‌کنند (مثل ELISA) (۴۶، ۴۷).

تا همین اواخر، آزمون زیستی رت روش رسمی برای شناسایی STX در غذا بود و هنوز هم در مطالعات اولیه برای سیانوتوکسین‌ها نیز استفاده می‌گردد. مزیت بزرگ آن، با وجود نگرانی‌های اخلاقی، این است که تمام STXها (شامل موارد ناشناخته) در یک نمونه را شناسایی می‌کند و نتایج، بازتاب‌کننده سمیت نمونه است. در مقایسه، روش‌های فیزیکوشیمیایی درگیر مشکلاتی مثل ویژگی‌های وسیع شیمیایی STXها، احتمال تغییر شیمیایی و بیولوژیکی آن، آنالوگ‌های جدید ناشناخته و نبود استانداردهای لازم می‌باشند. با این حال، بعد از ۳۰ سال و مطالعه‌های فراوان، آنالیز STX توسط LC با اکسیداسیون پس‌ستونی و شناسایی فلورسانس، هم اکنون به عنوان روش رسمی در شیمی غذا پذیرفته شده است (۴۶). اثبات شده که این روش حساس‌تر از روش آزمون زیستی رت است و در نمونه‌های آب شیرینی که قبلاً سیانوباکتری داشته‌اند اعمال می‌شود.

در دهه گذشته LC-MS برای آنالیز STX به صورت موفقیت‌آمیز به کار برده شده است، که غالباً از کرماتوگرافی مایع فعل و انفعالات هیدروفیلیک (HILIC) برای جداسازی و غربالگری انتخابی واکنش برای بهترین گزینش‌پذیری و بیشترین دقت استفاده کرده‌اند.

دیگر روش‌ها، از سنسورهای مولکولی یا شیمیایی که نسبت

سلامت عمومی

توکسین‌های جلبکی دریایی مثل ساکسی توکسین‌ها خطر مستقیمی برای مصرف کننده ایجاد می‌کنند زیرا آنها منبع بزرگی از مسمومیت غذاهای آبی هستند که در گوشت حلزون صدف‌دار و ماهی‌ها تجمع دارند و به سطوح غذایی بالاتر انتقال پیدا می‌کنند. علاوه بر تأثیرات مخرب بر سلامت انسان‌ها، بر حیات وحش (ماهی، پستانداران آبی و پرندگان آبی) و اقتصاد نیز تأثیر می‌گذارند (۸۱). مسمومیت بعد از مصرف یک غذای آلوده دریایی توسط چندین علامت بالینی از علائم گوارشی (حالت تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکم) تا علائم عصبی (سر درد، ضعف و سرگیجه) می‌تواند مشاهده شود (۸۳، ۸۲). انسان‌ها نه تنها از طریق مصرف غذاهای دریایی، بلکه در اثر برخورد با آب یا آبروسول‌های حاوی توکسین نیز می‌توانند بیمار شوند. بیماری ایجاد شده می‌تواند حاد، مزمن یا حتی کشنده نیز باشد (۸۴). فلج تنفسی کشنده ناشی از ساکسی توکسین ۱۲-۲ ساعت بعد از مصرف حلزون صدف‌دار آلوده به STX رخ می‌دهد (۸۵). در مورد اینکه چه چیزی باعث آزادسازی ساکسی توکسین از جلبک‌های دریایی می‌شود هنوز اطلاعاتی به دست نیامده است (۸۶).

نتیجه‌گیری

STX ها یک گروه از نوروتوکسین‌های قدرتمند با تاریخچه وسیعی از مسمومیت منابع دریایی هستند که تولید آنها توسط سیانوباکتری‌های آب شیرین می‌باشد. خطر سلامت عمومی با مصرف منابع دریایی به خوبی توسط قوانین محدودکننده و برنامه‌های غربالگری کنترل شده است و به دلیل تیمار موفق آب، احتمال مسمومیت از آب‌های شیرین بسیار پایین است. بنابراین درحالی‌که مسمومیت حاد STX بسیار نامتداول است، در مورد مواجهه طولانی مدت با دوز کم، اطلاعات چندانی وجود ندارد و یک مخاطره سلامت عمومی به شمار می‌رود.

این الگوی برخورد دارای اهمیت خاصی است زیرا که STX بر چندین کانال یونی تأثیر می‌گذارد و نقش این کانال‌های یونی و فعالیت الکتریکی آنها در توسعه عصبی اهمیت دارد. احتمالاً STX ها باعث مهار پتانسیل عمل از طریق فعالیت آنها در Voltage-gated sodium channels (VGSC) نمی‌شوند، ولی می‌توانند باعث مهار مسیرهای پیچیده‌تر سلولی شوند که توسط این کانال‌های یونی هماهنگ می‌شوند.

همچنین احتمال دارد که تولید STX ها با تغییرات اقلیمی آینده نیز افزایش پیدا کنند، زیرا تغییرات اقلیمی باعث افزایش رشد سیانوباکتری‌ها می‌شوند. این امر به همراه نبود تحقیقات و عدم اطلاعات کافی در مورد اثرات احتمالی بر تکوین عصبی STX ها با دوز پایین در دریاچه‌های آب شیرین می‌تواند سلامت عمومی را به طور جدی به مخاطره بیندازد که باید به طرف رفع این مشکل مطالعات را پیش برد.

کشف شده که STX به کانال‌های پتاسیمی و کلسیمی نیز متصل می‌شوند (۲۱).

سندرم فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده (Progressive supranuclear palsy; PSP) ناشی از ساکسی توکسین‌ها می‌تواند باعث مرگ از طریق توقف تنفس گردد (۵۵). از محیط دریایی، سالانه حدود ۲۰۰۰ مورد از مسمومیت ناشی از مصرف حلزون صدف‌دار و ماهی گزارش می‌شود که نرخ مرگ و میر آن ۱۵٪ است (۵۶). تا به امروز هیچ آنتی‌دوتی برای PSP یافت نشده است. قوی‌ترین STX ها، توکسین‌های C شامل ساکسی توکسین (STX) و نتوساکسی توکسین (NEO) هستند. در موش‌ها STX دارای LD₅₀ و رییدی ۳/۴ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و LD₅₀ داخل صفاقی ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و LD₅₀ خوراکی ۲۶۳ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد (۵۷، ۵۸).

بروز ساکسی توکسین

مطالعات نسبتاً کمی در مورد بروز STX ها در آب‌های شیرین وجود دارد. STX ها در سراسر جهان از ۱۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده‌اند (۶۶-۵۹).

در نمونه‌های اروپا، ایالات متحده، آسیا و استرالیا، شناسایی STX ها اکثراً به همراه حضور گونه‌های *Aphanizomenon* و *Anabaena* *Dolichospermum* بوده است (۵۹، ۶۰، ۶۴، ۶۷). در دانمارک و فنلاند، بروز STX به شکل قدرتمندی همراه با *Anabaena* *Dolichospermum* *lemmermannii* (*lemmermannii*) بوده است. تولیدکننده‌های تأیید شده *Anabaena* *Dolichospermum* *circinale* (*Anabaena* *circinalis*) در استرالیا و *Aphanizomenon* *gracile* در پرتغال، آلمان، فرانسه و اسپانیا می‌باشند (۵۹، ۶۰، ۶۱، ۶۸، ۶۹، ۷۰، ۷۱). دیگر تولیدکنندگان ساکسی توکسین‌ها *Cylindrospermopsis* *raciborskii* و *Raphidiopsis* *brookii* در برزیل می‌باشند (۷۲، ۷۳). STX ها همچنین در سیانوباکتری‌های متصل به سطح مثل *Lyngbya* *wollei* در کانادا و فلوریدا؛ *Geitlerinema*، *Cylindrospermum* و *Phormidium* در برزیل؛ و *Scytonema* در نیوزلند شناسایی شده‌اند (۷۴-۷۷).

Al Muftah و همکاران توانستند در خلیج فارس STX ها را با استفاده از روش LC-MS/MS شناسایی کنند. آنها بیان کردند که تولیدکننده‌های احتمالی STX در نمونه‌های آنها از گونه *Alexandrium* و *Pyrodinium bahamense* هستند (۷۸). همچنین زارع و همکاران ژن‌های ساکسی توکسین (sxtAF)، (sxtAR) را از سیانوباکتری‌ها در رود کر شناسایی کردند (۷۹). شاه‌حسینی و همکاران با استفاده از پرایمر ژن‌های sxtAF و sxtAR و *Anabaena* *circinalis* AWQC131C توانستند ساکسی توکسین را در خلیج فارس در سیانوباکتری‌های سطح آب شناسایی کنند (۸۰).

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

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

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 می‌پذیرند.

منابع

1. Vilariño N, Louzao MC, Abal P, Cagide E, Carrera C, Vieytes MR, et al. Human poisoning from marine toxins: Unknowns for optimal consumer protection. *Toxins*. 2018;10(8):324. doi:10.3390/toxins10080324
2. Deeds JR, Landsberg JH, Etheridge SM, Pitcher GC, Longan SW. Non-traditional vectors for paralytic shellfish poisoning. *Marine drugs*. 2008;6(2):308-48. doi:10.3390/md6020308
3. Alexander J, Benford D, Cockburn A, Cravedi J-P, Dogliotti E, Di Domenico A, et al. Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain on a request from the European Commission on tropane alkaloids (from *Datura* sp.) as undesirable substances in animal feed. *EFSA J*. 2008;691:1-55.
4. Etheridge SM. Paralytic shellfish poisoning: seafood safety and human health perspectives. *Toxicon*. 2010;56(2):108-22. doi:10.1016/j.toxicon.2009.12.013
5. O'Neill K, Musgrave IF, Humpage A. Low dose extended exposure to saxitoxin and its potential neurodevelopmental effects: A review. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2016;48:7-16. doi:10.1016/j.etap.2016.09.020
6. Humpage A, Rositano J, Bretag A, Brown R, Baker P, Nicholson B, et al. Paralytic shellfish poisons from Australian cyanobacterial blooms. *Marine and Freshwater Research*. 1994;45(5):761-71. doi:10.1071/MF9940761
7. Mahmood NA, Carmichael WW. Paralytic shellfish poisons produced by the freshwater cyanobacterium *Aphanizomenon flos-aquae* NH-5. *Toxicon*. 1986;24(2):175-86. doi:10.1016/0041-0101(86)90120-0
8. Carmichael W, Evans W, Yin Q, Bell P, Moczydlowski E. Evidence for paralytic shellfish poisons in the freshwater cyanobacterium *Lyngbya wollei* (Farlow ex Gomont) comb. nov. *Applied and Environmental Microbiology*. 1997;63(8):3104-10. doi:10.1128/aem.63.8.3104-3110.1997
9. Lagos N, Onodera H, Zagatto PA, Andrinolo Do, Azevedo SM, Oshima Y. The first evidence of paralytic shellfish toxins in the freshwater cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*, isolated from Brazil. *Toxicon*. 1999;37(10):1359-73. doi:10.1016/S0041-0101(99)00080-X
10. Oshima Y, Kotaki Y, Harada T, Yasumoto T. Paralytic shellfish toxins in tropical waters. *ACS Publications*; 1984. doi:10.1021/bk-1984-0262.ch014
11. Fitzgerald DJ, Cunliffe DA, Burch MD. Development of health alerts for cyanobacteria and related toxins in drinking water in South Australia. *Environmental Toxicology: An International Journal*.

- 1999;14(1):203-9. doi:10.1002/(SICI)1522-7278(199902)14:1<203::AID-TOX26>3.0.CO;2-X
12. Al-Tebrineh J, Mihali TK, Pomati F, Neilan BA. Detection of saxitoxin-producing cyanobacteria and *Anabaena circinalis* in environmental water blooms by quantitative PCR. *Applied and environmental microbiology*. 2010;76(23):7836-42. doi:10.1128/AEM.00174-10
13. Schantz EJ, Mold JD, Stanger DW, Shavel J, Riel FJ, Bowden JP, et al. Paralytic shellfish poison. VI. A procedure for the isolation and purification of the poison from toxic clam and mussel tissues. *Journal of the American Chemical Society*. 1957;79(19):5230-5. doi:10.1021/ja01576a044
14. Bordner J, Thiessen WE, Bates HA, Rapoport H. Structure of a crystalline derivative of saxitoxin. Structure of saxitoxin. *Journal of the American Chemical Society*. 1975;97(21):6008-12. doi:10.1021/ja00854a009
15. Schantz E, Ghazarossian V, Schnoes H, Strong F, Springer J, Pezzanite JO, et al. Structure of saxitoxin. *Journal of the American Chemical Society*. 1975;97(5):1238-9. doi:10.1021/ja00838a045
16. Botana LM. Seafood and freshwater toxins: pharmacology, physiology, and detection: Crc Press; 2014. doi:10.1201/b16662
17. Wiese M, D'agostino PM, Mihali TK, Moffitt MC, Neilan BA. Neurotoxic alkaloids: saxitoxin and its analogs. *Marine drugs*. 2010;8(7):2185-211. doi:10.3390/md8072185
18. Fanger GR, Jones JR, Maue R. Differential regulation of neuronal sodium channel expression by endogenous and exogenous tyrosine kinase receptors expressed in rat pheochromocytoma cells. *Journal of Neuroscience*. 1995;15(1):202-13. doi:10.1523/JNEUROSCI.15-01-00202.1995
19. Meriluoto J, Spoof L, Codd GA. Handbook of cyanobacterial monitoring and cyanotoxin analysis: John Wiley & Sons; 2017. doi:10.1002/9781119068761
20. Price DW, Kizer KW, Hansgen K. California's paralytic shellfish poisoning prevention program, 1927-89. *Journal of Shellfish Research*. 1991;10(1):119-45.
21. Llewellyn LE. Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors. *Natural product reports*. 2006;23(2):200-22. doi:10.1039/b501296c
22. Shimizu Y. Microalgal metabolites. *Chemical Reviews*. 1993;93(5):1685-98. doi:10.1021/cr00021a002
23. Kellmann R, Mihali TK, Jeon YJ, Pickford R, Pomati F, Neilan BA. Biosynthetic intermediate

analysis and functional homology reveal a saxitoxin gene cluster in cyanobacteria. *Applied and environmental microbiology*. 2008;74(13):4044-53. doi:10.1128/AEM.00353-08

24.Mihali TK, Kellmann R, Neilan BA. Characterisation of the paralytic shellfish toxin biosynthesis gene clusters in *Anabaena circinalis* AWQC131C and *Aphanizomenon* sp. NH-5. *BMC biochemistry*. 2009;10(1):1-13. doi:10.1186/1471-2091-10-8

25.Yang I, John U, Beszteri S, Glöckner G, Krock B, Goesmann A, et al. Comparative gene expression in toxic versus non-toxic strains of the marine dinoflagellate *Alexandrium minutum*. *BMC genomics*. 2010;11(1):1-18. doi:10.1186/1471-2164-11-S3-I1

26.Hackett JD, Wisecaver JH, Brosnahan ML, Kulis DM, Anderson DM, Bhattacharya D, et al. Evolution of saxitoxin synthesis in cyanobacteria and dinoflagellates. *Molecular biology and evolution*. 2013; 30(1):70-8. doi:10.1093/molbev/mss142

27.Pomati F, Burns BP, Neilan BA. Identification of an Na⁺-dependent transporter associated with saxitoxin-producing strains of the cyanobacterium *Anabaena circinalis*. *Applied and environmental microbiology*. 2004;70(8):4711-9. doi:10.1128/AEM.70.8.4711-4719.2004

28.Pomati F, Rossetti C, Manarolla G, Burns BP, Neilan BA. Interactions between intracellular Na⁺ levels and saxitoxin production in *Cylindrospermopsis raciborskii* T3. *Microbiology*. 2004; 150(2):455-61. doi:10.1099/mic.0.26350-0

29.Murray SA, Mihali TK, Neilan BA. Extraordinary conservation, gene loss, and positive selection in the evolution of an ancient neurotoxin. *Molecular biology and evolution*. 2011;28(3):1173-82. doi:10.1093/molbev/msq295

30. Afzali S, Fadaei F, Oftadeh A, Ranjbar A. Salivary Biomarkers of Oxidative Stress in Methamphetamine Users: A Case-Control Study. *Novelty in Clinical Medicine*, 2022; 1(2): 95-100. doi: 10.22034/ncm.2022.331248.1029

31.Harada T, Oshima Y, Yasumoto T. Structures of two paralytic shellfish toxins, gonyautoxins V and VI, isolated from a tropical dinoflagellate, *Pyrodinium bahamense* var. *compressa*. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1982;46(7):1861-4. doi:10.1271/bbb1961.46.1861

32.Lefebvre KA, Bill BD, Erickson A, Baugh KA, O'Rourke L, Costa PR, et al. Characterization of intracellular and extracellular saxitoxin levels in both field and cultured *Alexandrium* spp. samples from Sequim Bay, Washington. *Marine Drugs*. 2008; 6 (2): 103-16. doi:10.3390/md6020103

33.Oshima Y, Hasegawa M, Yasumoto T, Hallegraeff G, Blackburn S. Dinoflagellate *Gymnodinium catenatum* as the source of paralytic shellfish toxins in Tasmanian shellfish. *Toxicon*. 1987; 25(10):1105-11. doi:10.1016/0041-0101(87)90267-4

34.Van Dolah FM. Marine algal toxins: origins, health effects, and their increased occurrence.

Environmental health perspectives. 2000;108(suppl 1):133-41. doi:10.1289/ehp.00108s1133

35.Wekell JC, Hurst J, Lefebvre KA. The origin of the regulatory limits for PSP and ASP toxins in shellfish. *Journal of Shellfish Research*. 2004;23 (3):927-30.

36.Alexander J, Benford D, Boobis A, Ceccatelli S, Cravedi J-P, Di A, et al. Marine biotoxins in shellfish-Summary on regulated marine biotoxins Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *EFSA J*. 2009;1306:1-23.

37.Wacklin P, Hoffmann L, Komárek J. Nomenclatural validation of the genetically revised cyanobacterial genus *Dolichospermum* (Ralfs ex Bornet et Flahault) comb. nova. *Fottea*. 2009;9 (1):59-64. doi:10.5507/fot.2009.005

38.Hoeger SJ, Shaw G, Hitzfeld BC, Dietrich DR. Occurrence and elimination of cyanobacterial toxins in two Australian drinking water treatment plants. *Toxicon*. 2004;43(6):639-49. doi:10.1016/j.toxicon.2004.02.019

39.Chorus I, Bartram J. Toxic cyanobacteria in water. A guide to their public consequences, monitoring and management. 1999. doi:10.1201/9781482295061

40.Negri AP, Jones GJ. Bioaccumulation of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins from the cyanobacterium *Anabaena circinalis* by the freshwater mussel *Alathyria condola*. *Toxicon*. 1995; 33 (5): 667-78. doi:10.1016/0041-0101(94)00180-G

41.Llewellyn LE. The behavior of mixtures of paralytic shellfish toxins in competitive binding assays. *Chemical research in toxicology*. 2006; 19(5):661-7. doi:10.1021/tx050277i

42.Chorus I. Current approaches to cyanotoxin risk assessment, risk management and regulations in different countries: Fed. Environmental Agency; 2005.

43.Farrer D, Counter M, Hillwig R, Cude C. Health-based cyanotoxin guideline values allow for cyanotoxin-based monitoring and efficient public health response to cyanobacterial blooms. *Toxins*. 2015;7(2):457-77. doi:10.3390/toxins7020457

44.Kasich J, Butler C, Zehringer J, Himes L. State of Ohio Harmful Algal Bloom Response Strategy for Recreational Waters. Department of Health, Environmental Protection Agency and Department of Natural Resources. 2015.

45.Health WSDo. Washington state provisional recreational guidance for cylindrospermopsin and saxitoxin. 2011.

46.AOAC A. Paralytic Shellfish Poisoning Toxins in Mussels, Clams, Oysters and Scallops, Post-column Oxidation (PCOX) Method. Official Methods of Analysis of AOAC International: AOAC International Gaithersburg, MD, USA; 2011.

47.Humpage A, Magalhaes V, Froscio S. Comparison of analytical tools and biological assays for detection of paralytic shellfish poisoning toxins. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2010;397 (5):1655-71. doi:10.1007/s00216-010-3459-4

48.Campbell K, Rawn DF, Niedzwiedek B, Elliott CT. Paralytic shellfish poisoning (PSP) toxin binders for optical biosensor technology: problems and

- possibilities for the future: a review. *Food Additives and Contaminants*. 2011;28(6):711-25. doi:10.1080/19440049.2010.531198
49. Shumway SE, Sherman SA, Cembella AD, Selvin R. Accumulation of paralytic shellfish toxins by surfclams, *Spisula solidissima* (Dillwyn, 1897) in the Gulf of Maine: seasonal changes, distribution between tissues, and notes on feeding habits. *Natural Toxins*. 1994;2(4):236-51. doi:10.1002/nt.2620020413
50. Lawrence J, Loreal H, Toyofuku H, Hess P, Iddya K, Ababouch L. Assessment and management of biotoxin risks in bivalve molluscs. FAO fisheries and aquaculture technical paper. 2011(551):I.
51. Golboni F, Mahmoodi H, Baghi V, Ghanei Gheshlagh R, Valiee S, Dalvand P, et al. Prevalence of Depression among Iranian Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Novelty in Clinical Medicine*, 2022; 1(2): 70-80. doi: 10.22034/ncm.2022.327342.1014.
52. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals-Test Guideline 407, Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents (adopted 7 Sept, 2009)2009.
53. Lipkind GM, Fozzard HA. A structural model of the tetrodotoxin and saxitoxin binding site of the Na⁺ channel. *Biophysical journal*. 1994;66(1):1-13. doi:10.1016/S0006-3495(94)80746-5
54. Cestèle S, Catterall WA. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie*. 2000;82(9-10):883-92. doi:10.1016/S0300-9084(00)01174-3
55. Kelly BJ, Luce JM. The diagnosis and management of neuromuscular diseases causing respiratory failure. *Chest*. 1991;99(6):1485-94. doi:10.1378/chest.99.6.1485
56. Hallegraeff GM. A review of harmful algal blooms and their apparent global increase. *Phycologia*. 1993;32(2):79-99. doi:10.2216/i0031-8884-32-2-79.1
57. Wiberg G, Stephenson N. Toxicologic studies on paralytic shellfish poison. *Toxicology and applied pharmacology*. 1960;2(6):607-15. doi:10.1016/0041-008X(60)90078-8
58. Organization WH. Aquatic (marine and freshwater) biotoxins: World Health Organization; 1984.
59. Kaas H, Henriksen P. Saxitoxins (PSP toxins) in Danish lakes. *Water Research*. 2000;34(7):2089-97. doi:10.1016/S0043-1354(99)00372-3
60. Velzeboer RM, Baker PD, Rositano J, Heresztyn T, Codd GA, Raggett SL. Geographical patterns of occurrence and composition of saxitoxins in the cyanobacterial genus *Anabaena* (Nostocales, Cyanophyta) in Australia. *Phycologia*. 2000;39(5):395-407. doi:10.2216/i0031-8884-39-5-395.1
61. Rapala J, Robertson A, Negri AP, Berg KA, Tuomi P, Lyra C, et al. First report of saxitoxin in Finnish lakes and possible associated effects on human health. *Environmental Toxicology: An International Journal*. 2005;20(3):331-40. doi:10.1002/tox.20109
62. Costa Id, Azevedo S, Senna P, Bernardo R, Costa S, Chellappa N. Occurrence of toxin-producing cyanobacteria blooms in a Brazilian semiarid reservoir. *Brazilian Journal of Biology*. 2006;66:211-9. doi:10.1590/S1519-69842006000200005
63. Wood S, Holland P, Stirling D, Briggs L, Sprosen J, Ruck J, et al. Survey of cyanotoxins in New Zealand water bodies between 2001 and 2004. *New Zealand Journal of Marine and Freshwater Research*. 2006;40(4):585-97. doi:10.1080/00288330.2006.9517447
64. Graham JL, Loftin KA, Meyer MT, Ziegler AC. Cyanotoxin mixtures and taste-and-odor compounds in cyanobacterial blooms from the Midwestern United States. *Environmental science & technology*. 2010;44(19):7361-8. doi:10.1021/es1008938
65. Wörmer L, Cirés S, Agha R, Verdugo M, de Hoyos C, Quesada A. First detection of cyanobacterial PSP (paralytic shellfish poisoning) toxins in Spanish freshwaters. *Toxicon*. 2011; 57(6):918-21. doi:10.1016/j.toxicon.2011.02.022
66. Dolman AM, Rücker J, Pick FR, Fastner J, Rohrlack T, Mischke U, et al. Cyanobacteria and cyanotoxins: the influence of nitrogen versus phosphorus. *PloS one*. 2012;7(6):e38757. doi:10.1371/journal.pone.0038757
67. Liu Y, Chen W, Li D, Shen Y, Li G, Liu Y. First report of aphanizoxins in China-waterblooms of toxigenic *Aphanizomenon flos-aquae* in Lake Dianchi. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2006;65(1):84-92. doi:10.1016/j.ecoenv.2005.06.012
68. Pereira P, Li R, Carmichael W, Dias E, Franca S. Taxonomy and production of paralytic shellfish toxins by the freshwater cyanobacterium *Aphanizomenon gracile* LMECYA40. *European Journal of Phycology*. 2004;39(4):361-8. doi:10.1080/09670260410001714723
69. Ballot A, Fastner J, Wiedner C. Paralytic shellfish poisoning toxin-producing cyanobacterium *Aphanizomenon gracile* in northeast Germany. *Applied and environmental microbiology*. 2010; 76(4):1173-80. doi:10.1128/AEM.02285-09
70. Ledreux A, Thomazeau S, Catherine A, Duval C, Yéprémian C, Marie A, et al. Evidence for saxitoxins production by the cyanobacterium *Aphanizomenon gracile* in a French recreational water body. *Harmful Algae*. 2010;10(1):88-97. doi:10.1016/j.hal.2010.07.004
71. Cirés S, Wörmer L, Ballot A, Agha R, Wiedner C, Velázquez D, et al. Phylogeography of cylindrospermopsin and paralytic shellfish toxin-producing Nostocales cyanobacteria from Mediterranean Europe (Spain). *Applied and Environmental Microbiology*. 2014;80(4):1359-70. doi:10.1128/AEM.03002-13
72. Molica R, Onodera H, García C, Rivas M, Andrinolo D, Nascimento S, et al. Toxins in the freshwater cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* (Cyanophyceae) isolated from Tabocas reservoir in Caruaru, Brazil, including demonstration of a new saxitoxin analogue. *Phycologia*. 2002; 41(6):606-11. doi:10.2216/i0031-8884-41-6-606.1

- 73.Yunes JS, De La Rocha S, Giroldo D, Silveira SBd, Comin R, Bicho MdS, et al. Release of carbohydrates and proteins by a subtropical strain of raphidiopsis brookii (cyanobacteria) able to produce saxitoxin at three nitrate concentrations. *Journal of Phycology*. 2009;45(3):585-91. doi:10.1111/j.1529-8817.2009.00673.x
- 74.Smith FM, Wood SA, Wilks T, Kelly D, Broady PA, Williamson W, et al. Survey of Scytonema (Cyanobacteria) and associated saxitoxins in the littoral zone of recreational lakes in Canterbury, New Zealand. *Phycologia*. 2012;51(5):542-51. doi:10.2216/11-84.1
- 75.Borges H, Branco L, Martins M, Lima C, Barbosa P, Lira G, et al. Cyanotoxin production and phylogeny of benthic cyanobacterial strains isolated from the northeast of Brazil. *Harmful Algae*. 2015; 43:46-57. doi:10.1016/j.hal.2015.01.003
- 76.Foss AJ, Philips EJ, Yilmaz M, Chapman A. Characterization of paralytic shellfish toxins from *Lyngbya wollei* dominated mats collected from two Florida springs. *Harmful Algae*. 2012;16:98-107. doi:10.1016/j.hal.2012.02.004
- 77.Lajeunesse A, Segura PA, Gélinas M, Hudon C, Thomas K, Quilliam MA, et al. Detection and confirmation of saxitoxin analogues in freshwater benthic *Lyngbya wollei* algae collected in the St. Lawrence River (Canada) by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2012;1219:93-103. doi:10.1016/j.chroma.2011.10.092
- 78.Al Muftah A, Selwood AI, Foss AJ, Al-Jabri HMS, Potts M, Yilmaz M. Algal toxins and producers in the marine waters of Qatar, Arabian Gulf. *Toxicon*. 2016;122:54-66. doi:10.1016/j.toxicon.2016.09.016
- 79.Zare M, Bahador N, Salehi MB. Isolation of Cyanobacteria Producing Saxitoxin from Kor River Located in Marvdasht, Fars Province, Iran. *International Journal of Life Sciences*. 2015;9(5):54-7. doi:10.3126/ijls.v9i5.12693
80. Karimzadeh A, Taheri M, Bayat M, Beale A, Ahmadi H. Localized Gluteal Skin Pinch Pressure Hyperalgesia in Patients with Chronic Low-Back Pain. *Novelty in Clinical Medicine*, 2022; 1(1): 32-37. doi: 10.22034/ncm.2022.143713.
- 81.Hinder SL, Hays GC, Brooks CJ, Davies AP, Edwards M, Walne AW, et al. Toxic marine microalgae and shellfish poisoning in the British isles: history, review of epidemiology, and future implications. *Environmental Health*. 2011;10(1):1-12. doi:10.1186/1476-069X-10-54
- 82.Backer LC, Manassaram-Baptiste D, LePrell R, Bolton B. Cyanobacteria and algae blooms: review of health and environmental data from the harmful algal bloom-related illness surveillance system (HABISS) 2007-2011. *Toxins*. 2015;7(4):1048-64. doi:10.3390/toxins7041048
- 83.Pulido OM. Marine algal toxins: seafood safety, human health and beyond. *Oceanography: Open Access*. 2014;1-3. doi:10.4172/2332-2632.1000e111
- 84.Zielinski O, Busch JA, Cembella AD, Daly KL, Engelbrektsson J, Hannides AK, et al. Detecting marine hazardous substances and organisms: sensors for pollutants, toxins, and pathogens. *Ocean Science*. 2009;5(3):329-49. doi:10.5194/os-5-329-2009
- 85.Rodrigues SM, de Carvalho M, Mestre T, Ferreira JJ, Coelho M, Peralta R, et al. Paralytic shellfish poisoning due to ingestion of *Gymnodinium catenatum* contaminated cockles-application of the AOAC HPLC official method. *Toxicon*. 2012; 59(5):558-66. doi:10.1016/j.toxicon.2012.01.004
- 86.Christensen VG, Khan E. Freshwater neurotoxins and concerns for human, animal, and ecosystem health: A review of anatoxin-a and saxitoxin. *Science of the Total Environment*. 2020;736:139515. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.139515