



Deli Bal Zehirlenmesi

Ayda BAŞGÜL*

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İSTANBUL

Deli bal zehirlenmesi, *Rhododendron* çiçeklerinden üretilen ve grayanotoksin içeren balın tüketilmesiyle ortaya çıkar. Grayanotoksinler nitrojen içermeyen polihidroksil hidrokarbonlardır ve hücre membranlarındaki sodyum kanallarına bağlanarak etkilerini gösterirler. İnsanda zehirlenme belirtileri doza bağlıdır ve birkaç dakika ile iki veya daha fazla saat süren latent bir periyoddan sonra ortaya çıkar. İlk belirtiler, tükürük sekresyonunda artış, kusma, ağız çevresi ve ekstremitelerde parestezidir. Tipik zehirlenme tablosu; sindirim sistemi irritasyon bulguları, hayatı tehdit edebilen bradikardi ve hipotansiyon ile santral sinir sistemi etkilenimi bulgularıyla oluşur. Bal yeme öykü-

sü ve klinik bulgular grayanotoksin (asetilandromedol) zehirlenmesine işaret eder. Kesin teşhis kromatografi ile veya mikroskopta *Rhododendron* polenlerinin görülmesiyle konur. Tedavi semptomatiktir. Intoksikasyon genellikle 24 saatten fazla uzun sürmez ve erken tanınıp tedavi edilirse nadiren ölümcüldür.

Mad Honey Intoxication

Key Words: Mad honey disease, *Rhododendron*, Intoxication.

Anahtar Kelimeler: Deli bal hastalığı, *Rhododendron*, Zehirlenme.

1. Hastalığın İsmi

Bal zehirlenmesi, *Rhododendron* familyası bitkilerinden beslenen arıların ürettiği balın tüketilmesiyle ortaya çıkar. *Rhododendron* zehirlenmesi, deli bal zehirlenmesi veya grayanotoksin zehirlenmesi gibi isimler alır.

2. Hastalığın Sıklığı ve Tarihçesi

Xenophon (M.Ö. 434-354), Perslerden kaçan Yunan ordusunda Karadeniz sahillerinde buldukları sırada, delirium-kusma-ishal şek-

linde beliren bir hastalıktan bahseder^[1,2]. *Rhododendron* zehirlenmesine ait bu ilk bilgi, *Rhododendron* luteum balını yiyen 10.000 askerinin zehirlenmesiyle tarihe geçmiştir. Özellikle bal tüketiminin yoğun olduğu ve doğal gıdaların tercih edildiği bölgelerde, varlığı önceden tahmin edilebilir ise de turizmin yaygınlaşmasıyla her yerde görülmesi mümkündür. Günümüzde bal zehirlenmesine ait dokümanite edilmiş olgu sayısı sınırlıdır. 1991 yılında Onat ve arkadaşları, iki olgu; 1992 yılında Geraulanos ve arka-

Yazışma Adresi: Dr. Ayda BAŞGÜL

Ergenekon Caddesi Feza Apartmanı No: 69/71
Kat: 4 Daire: 9 80240, Pangaltı-İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 04.05.2002

Makalenin Kabul Tarihi: 14.11.2002

daşları, sekiz olgu; 1993 yılında Sütlüpınar ve arkadaşları, onbir olgu; 1996 yılında von Mallottki ve arkadaşları, bir olgu bildirmişlerdir^[2-5]. Ancak ülkemizde, bal zehirlenmesi nedeniyle başvuruların yayınlanandan çok daha fazla olması gerekir.

3. Rhododendron Familyasının Özellikleri ve Dünyadaki Dağılımı

Türkiye başta olmak üzere İspanya, Portekiz, Japonya, Brezilya, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Nepal ve İngiliz Kolombiyası'nda Rhododendron familyasının 750'den fazla türü bulunur ama her türünde grayanotoksin yoktur^[6,7]. Toksin ihtiva eden türler arasında Türkiye'de özellikle Doğu Karadeniz'in dağlık kesiminde, en çok Rhododendron ponticum ve Rhododendron flavum türü bulunur. R. ponticum mor renkli güzel çiçeklere sahiptir ve halk arasında orman gülü olarak bilinir. R. flavum türünün çiçekleri sarı olup daha çok kurak yerlerde yetişir. ABD'de en çok bulunan grayanotoksin içeren türler arasında R. occidentale, R. macrophyllum, R. albiflorum bildirilmektedir. Rhododendron familyasının değişik renkte çiçekleri ve geniş yaprakları mevcuttur^[7]. Rhododendron türleri arasında doğal hibridizasyon sıklığı^[8].

4. Deli Balın Özellikleri

Zehirli bal kahverengi renkte ve geç şekerlenme özelliğine sahiptir. Kaynatılırsa ve uzun süre bekletilirse toksisitesi kaybolur. Bu nedenle zehirlenmeler taze balla ortaya çıkmaktadır. Halk arasında bu tür balların sütle kaynatılıp köpüğü alınmak suretiyle zehirsiz hale geleceği yaygın bir inanıştır^[9]. Bu bal ülkemizde, halk arasında deli bal, tutar bal veya acı bal olarak bilinir^[1,10].

5. Toksinin Adı ve Özellikleri

Toksik etki balın grayanotoksin ihtiva etmesinden kaynaklanır. Grayanotoksin I, andromedotoksin; grayanotoksin II, desasetil-andromedotoksin; grayanotoksin III ise desasetil-andromedotoksin olarak tarif edilir^[10]. Arılar tarafından Rhododendron türü bitkilerden alınan bu maddeler, organizmalarında detoksifiye edilemediğinden, doğrudan bala karışarak zehirlenmelere yol açar. Grayanotoksinler diterpenler, nitrojen içermeyen polihidroksik siklik hidrokarbonlardır^[7,11]. Grayanotoksinler, hücre membranlarındaki sodyum kanallarına

bağlanarak toksik etkilerini gösterirler. Eksitabl membranlarda sodyum iyonlarının permeabilitesini arttırmırlar^[12]. Kimura ve arkadaşları, grayanotoksin sensitivitesini temin eden sodyum kanallarındaki alfa subünit alanlarının, kardiyak (rh1) ve iskelet kasında (mu1) farklı olduğunu deneysel bir çalışmada göstermişlerdir^[13]. Onat ve arkadaşları, intraperitoneal grayanotoksin enjekte edilmiş ratlarda intraperitoneal atropin sülfat veya AF-DX 116 uygulandığında; atropinin hem solunum hem de dolaşım depresyonunu düzelttiğini, ancak selektif M2 muskarinik reseptör antagonisti olan AF-DX 116 uygulanan olgularda sadece kalp hızının restore olup solunum depresyonunun düzelmediğini saptamışlardır. Bu bulguya dayanarak grayanotoksin zehirlenmesinde M2 muskarinik reseptör tutulumundan bahsetmişlerdir^[3].

6. Hastalığın Ortaya Çıkışı ve Belirtileri

Toksik maddeyi taşıyan Rhododendron ailesi üyelerinde bitkinin tüm parçaları toksiktir. Rhododendron nektarı, çiçekler ve yapraklarda insan için toksik olmakla beraber, zehirlenme çoğunlukla grayanotoksin ile kontamine balın yenmesiyle ortaya çıkar. Bitkinin yapraklarını yiyen geniş getiren çiftlik hayvanlarında ve kuşlarda da toksik etkiler gözlenmiştir. Bu nedenle bu bitkinin kuzu katili, dana katili gibi yerel isimleri de mevcuttur^[7]. Rhododendron zehirlenmesinin hayvanlarda klinik bulgusu, gastrointestinal sistem irritasyonu, kardiyak aritmiler ve nörolojik belirtilerdir. Puschner, 2001 yılında Güney Karolina zoolojik parkında üç keçide R. idica yenmesine bağlı intoksikasyon bildirmiştir^[12]. Hayvanların idrar ve feçeslerinde spektrofotometri yöntemiyle grayanotoksin varlığını saptamış ve semptomatik tedaviyle keçilerin iyileştiğini bildirilmiştir. R. occidentale yapraklarından 100-225 g yenmesi 24.9 kg (55lb) ağırlığındaki bir çocukta ciddi zehirlenme nedenidir. İnsanlarda cinayet amacıyla bu bitkinin yaprakları kullanılmıştır^[7,14]. Çoğunlukla öldürücü olmayan andromedotoksin akut zehirlenmelerinde belirtiler, yenilen bal miktarına göre ortaya çıkar. Aşçıoğlu ve arkadaşları tarafından Karadeniz acı balından izole edilen grayanotoksin I'in değişik konsantrasyonlarının kurbağa siyatik sinirinde aksiyon potansiyel değişiklikleri üzerine etkileri incelenmiş ve etkinin doza bağımlı olduğu

gözlenmiştir^[15]. Belirtiler 50 g balın yenilmesinden bir iki saat sonra ortaya çıkar ve zehirlenme ciddi değilse 12-24 saat içinde düzelir. Andromedotoksinler özellikle dolaşım, solunum, sindirim ve santral sinir sistemini etkiler. Andromedotoksin düşük dozlarda, kalpte kolinerjik etkilerle bradikardi ve hipotansiyon yaparken, yüksek dozlarda sürrenal medulladan epinefrin salgılatarak taşikardi ve hipertansiyon oluşturur. Solunum sisteminde ise düşük dozlarda düzensizlik ve derinlikte azalma, yüksek dozlarda ise solunum hızlanması ve nihayet solunum depresyonu yapar. Balı yiyen kişide cilt ve boğazda yanma hissi, ağız ve burunda kaşınma, deride ve gözlerde kızarıklık, vertigo ve baş ağrısı, bulantı, kusma, salivasyon, kramp tarzı karın ağrısı, idrar ve gaita kaçırma, gastroenterit, kesiklik hissi, halsizlik, görme bulanıklığı veya geçici körlük, malaryayı andıran ateş nöbetleri, derin bradikardi, hipotansiyon veya kollaps, hipereksitabilite, delirium hatta koma dikkati çeker. Digoksin zehirlenmesine benzer her tür ritm bozukluğu [EKG'de sinüzal bradikardi, AV bloklar, "Wolf Parkinson White (WPW)" sendromu, T sivrililiği ve ST değişiklikleri], solunum depresyonu ve kas paralizileri de doza bağlı görülebilir. Deli bal intoksikasyonu, akut miyokard infarktüsü ve akut bradiaritmilerin ayırıcı tanısında düşünülmeleri gereken bir sendromdur^[16]. Biberoglu ve arkadaşları tarafından, deli bal zehirlenmesinde WPW sendromu görüldüğü bildirilmiştir^[17].

7. Hastalığın Kesin Teşhisi

Akut hayatı tehdit eden bradikardi, kusma, ishal ve delirium gibi klinik bulguların varlığında bal yeme öyküsü sorgulanmalıdır. Kesin teşhiste kromatografi en önemli metoddur, ancak her yerde yapılmadığı için diğer metodlara başvurulur. Toksik bal örneği sonda ile kobay midesine verilir; bal toksik ise yaklaşık bir saat içinde toksisite ortaya çıkar. Balda çiçek tozu aranması diğer bir metoddur. Sulandırılmış 10 g bal tüpe konarak santrifüj edilir. Üstte kalan ballı kısım dökülür, çöküntüden lama yayma yapılarak mikroskopta Rhododendron polenleri aranır^[3]. Kimyasal muayenede ise bal önce kloroform ile ekstre edilir, kloroform ekstratının uçurulmasından sonra sarı-pembe renkli bir artık kalır. Bir miktar asit eklenerek ısıtılır. Eğer bal zehirli ise koyu renk oluşur ve otuz dakika içinde koyu kahverengine dönüşür.

Analiz yapılan bal nontoksik ise oluşan renk, sarı-kahverengidir.

8. Hastalığın Tedavisi

Ağır olmayan olgularda belirtiler bir tedaviye gerek olmadan 12-24 saat içinde kaybolmaktadır^[2]. Fazla miktarda bal yenmesi sonucu görülen ciddi zehirlenmelerde ise tedavi supportif ve semptomatiktir. Zehirin gastrointestinal sistemden uzaklaştırılması, gastrik lavaj veya kusturma ve purgatif verilmesiyle sağlanır. Gerekli hallerde sıvı elektrolit kayıpları %0.9 sodyum klorürün intravenöz (IV) infüzyonuyla karşılanır. Atropin, refleks hipotansiyon, bradikardi ve salivasyon kontrolünde faydalıdır. Ciddi durumlarda IV verilebileceği gibi dört saatte bir 1-2 mg subkütan da uygulanabilir. Hipereksitabilite ve delirium halleri için sedatifler, klorpromazin 25-50 mg intramusküler uygulanabilir. Siyanoz varsa O₂ tedavisi, solunum depresyonu gelişmiş ise mekanik ventilasyon tedavisi gerekebilir. Derin hipotansiyon varsa semptomimetikler denenebilir, ancak bu konuda çok dikkatli davranılmalıdır^[9,18,19].

9. Sonuç

Deli bal intoksikasyonu olgularının çok azının yoğun bakım ünitesi koşullarında monitörizasyon ve tedavi gereksinimi olmasına rağmen, dahiliye servislerinde interne edilen olguların hastanede yatış süresinin ortalama iki üç gün olması, iş gücü kaybı ve yatak işgali açısından da önemini arttırmaktadır. Andromedotoksin; hipereksitabilite, düşük dozlarda, kalpte kolinerjik etkilerle bradikardi ve hipotansiyon, yüksek dozlarda sürrenal medulladan epinefrin salgılatarak taşikardi ve hipertansiyon ve ayrıca digoksin zehirlenmesine benzer her tür ritm bozukluğu oluşturabilir. Solunum sisteminde ise; düşük dozlarda düzensizlik ve derinlikte azalma, yüksek dozlarda ise solunum hızlanması ve nihayet solunum depresyonu yapmasından dolayı deli bal zehirlenmesinin özellikle ülkemizde, böylesi olgularda ayırıcı tanıda hatırlanması ve tedavisinin bilinmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Pamir F. Klinik Toksikoloji. Ankara: Ankara Yarı Açık Cezaevi Matbaası, 1969:457-8.
2. Geroulanos S, Attinger B, Çakmakçı M. Honey-induced poisoning. Schweiz Rundsch Med Prax 1992; 81:535-40.

3. Onat FY, Yegen BC, Lawrence R. Mad honey poisoning in man and rat. *Rev Environ Health* 1991;9:3-92.
4. Sütlüpinar N, Mat A. Poisoning by toxic honey in Turkey. *Arch Toxicol* 1993;67:148-50.
5. von Malottki K, Wiechmann HW. Acute life-threatening bradycardia: Food poisoning by Turkish wild honey. *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121:936-8.
6. Milne RI, Abbott RJ. Origin and evolution of invasive naturalized material of *Rhododendron ponticum* in the British isles. *Mol Ecol* 2000;9:541-56.
7. Viccellio P. Systemic poisonous plant intoxication. *Handbook of Medical Toxicology*. Washington: Library of Congress Cataloging, 1993:718.
8. Milne RI, Abbott RJ, Wolff K, et al. Hybridization among sympatric species of *Rhododendro* (Ericaceae) in Turkey: Morphological and molecular evidence. *Am J Bot* 1999;86:1776-85.
9. Çalangu S. Acil Dahiliye. İstanbul: Güzel Sanatlar Matbaası, 1995:613.
10. Kurtoğlu S. Zehirlenmeler, Teşhis ve Tedavi. Kayseri: Erciyes Üniv. Yayınları, No: 30, 1992:569-70.
11. Curtis KD. *Toxicology the Basic Science of Poisons*. 6th ed. McGraw-Hill, 2001:969.
12. Puschnner B, Holstege DM, Lamberski N. Grayanotoksin poisoning in three goats. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:573-5.
13. Kimura T, Yamaoka K, Kinoshita E, et al. Novel site on sodium channel alpha-subunit responsible for the differential sensitivity of grayanotoxin in skeletal and cardiac muscle. *Mol Pharmacol* 2001;60:865-72.
14. Olson K. *Specific Poisons and Drugs: Diagnosis and Treatment. Poisoning & Drug Overdose*. Connecticut: Apleton & Lange Pub, 1990:246.
15. Aşçıoğlu M, Özesmi C. Effects of grayanotoksin 1 on threshold intensity and compound action potential of frog sciatic nerve. *J Physiol Pharmacol* 1996;47:341-9.
16. Biberöglu S, Biberöglu K, Komşuoğlu B. Mad honey. *JAMA* 1988;259:1943.
17. Biberöglu K, Biberöglu S, Komşuoğlu B. Transient WPW syndrome during honey intoxication. *Israel Journal of Medical Sciences* 1988;14:253-4.
18. Dökmeci İ. Gıda Zehirlenmeleri. Toksikoloji/Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:563.
19. Akpir K, Dilmener M. İlaç, Besin ve Gaz Zehirlenmesi. İTF Yayını, 1984.