

# Geçmişten Günümüze Deli Bal Zehirlenmesi

*Mad honey poisoning from the past to the present*

Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Turk J Emerg Med* 2008;8(1):46-49

Abdülkadir GÜNDÜZ, Özgür TATLI, Süleyman TÜREDİ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Trabzon

## ÖZET

Grayanotoksin, Na kanalları üzerinde toksik etki gösteren, *Ericaceae* familyası bitkilerinin çiçek nektarı ve polenlerinden üretilen ballarda bulunan doğal bir üründür. Grayanotoksin/deli bal zehirlenmesi az bilinmesine rağmen, tıbbi literatürde bu konu ile ilgili yapılmış klinik çalışma, laboratuvar çalışması, olgu sunumları ve olgu serileri bulunmaktadır. Grayanotoksin zehirlenmesi, bradikardi, hipotansiyon ve senkop gibi semptom ve bulgulara neden olabilir. Ayrıca grayanotoksin intoksikasyonu tanısı koyulan hastalarda, atrioventriküler tam blok ve asistoli gibi ölümcül kardiyak ritimler de bildirilmiştir. Uygun sıvı replasmanı ve atropin tedavi için genellikle yeterlidir. Bu yazıda, deli bal zehirlenmesinin tarihsel seyri, klinik sunumu ve tedavi yöntemleri literatür ışığında incelendi.

**Anahtar sözcükler:** Andromedotoksin; deli bal; grayanotoxin; zehirlenme.

## SUMMARY

*Grayanotoxin which has toxic effects on Na channels is a natural product derived from the plants belongs to Ericaceae family. Although the "grayanotoxin (mad honey)" poisoning is not known commonly, there are some clinical and experimental studies, case series and case reports in the medical literature about it. Grayanotoxin poisoning can cause symptoms and findings such as bradycardia, hypotension and syncope. In addition, mortal cardiac rhythms such as complete atrioventricular block and asystole have also been reported. Appropriate fluid replacement and atropine should generally be sufficient for the treatment. In the present review, the historical progress, clinical presentation and treatment modalities of grayanotoxin poisoning were analyzed in the light of the literature.*

**Key words:** *Andromedotoxin; grayanotoxin; mad honey; poisoning.*

## İletişim (Correspondence)

Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp  
Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Turkey.

Tel: +90 - 462 - 377 57 15

Faks (Fax): +90 - 462 - 325 22 70

e-posta (e-mail): gunduzkadir@hotmail.com

## Tarihçe

Bal tutması veya deli bal zehirlenmesi, Karadeniz kıyısı boyunca uzanan yaşam alanlarında iyi bilinir. Hem tıp literatüründe hem de tarih kitaplarında konu hakkında bilgiler bulmak mümkündür.<sup>[1,2]</sup> Bu bölgeden elde edilen balların insanları zehirlediğine dair gerek efsanevi ve gerekse anonim bilgiler kuşaktan kuşağa aktarılmıştır.

Deli bal zehirlenmesi ilk defa MÖ 401'de, Atinalı tarihçi ve ordu komutanı olan Xenophon tarafından tanımlanmıştır. Xenophon, Anabasis adlı eserinde Pers kralı Ataxerses II'ye karşı yapılan bir seferde, Türkiye'nin Doğu Karadeniz bölgesinde konakladıkları yerde, deli bal yiyen askerlerin zehirlendiğini rapor etmiştir.<sup>[1]</sup>

Xenophon tarafından deli bal ile zehirlenme şu şekilde anlatılmıştır: "Burada hepimize sesleniyorum! Onların arzularını kışkırtan tek şey içleri bal ile dolu sayısız bal petekleriydi. Bal peteğinden tadan askerler ishal ve kusmadan harap düşümler ve bacaklarının üzerine kalkamaz hale geldiler. Sarhoş olmuş, delirmiş ve ölümün kapısında yere kapaklanmış şekildediler. Yüzlercesi yere yığılıp kaldı. Ertesi gün ise hiç biri ölmedi ve hemen hepsi balı yedikleri saatten tam bir gün sonra aynı saatte güçlerini toplamaya başladılar 3. ve 4. gün bacakları üzerinde durur hale geldiler."<sup>[2]</sup>

Yine deli bal MÖ 67'de Kral Mithradates IV tarafından, Kuzeydoğu Anadolu'da Pompeyin ordularına karşı kullanılmıştır. Başdanışman, Yunanlı tabip Kateus'un tavsiyesi üzerine, ilerleyen Romalılar'ın yolu üzerine içi deli bal ile dolu petekler yerleştirilmiş ve taktiksel bir geri çekilme yapmıştır. Bu peteklerden yiyen Romalılar bitkin düşerek kolayca etkisiz hale getirilmiştir.<sup>[1]</sup>

On dokuzuncu yüzyılda Avrupa ve Kuzey Amerika'da karşılaşılan deli bal zehirlenme olguları kayıt altına alınmıştır. 1896'da Keble ABD'deki zehirlenme olgularını yayınlamıştır. Bu yayında, Princeton ve New Jersey'de görülen sekiz adet zehirlenme olgusu tanımlanmıştır. Keble kendi olgularının yanı sıra daha önce yapılmış diğer çalışmalara da makalesinde yer vermiştir. Keble'e göre, Barton, deli bal zehirlenmesinin etkilerini rapor eden ilk Amerikalıdır. Barton, bulgularını ilk defa Amerikan Filozoflar Topluluğunda 1794'de sunmuş, 1802'de de bir çalışmada bulgularını yayınlamıştır. Keble ayrıca, Colema'nın 1853'deki çalışmasından da bahsetmektedir. Colema'nın çalışmasına New Jersey'den 14, Branchville'den 23 hasta alınmıştır. Bu çalışmaya göre New Jersey'de bir Branchville'de üç hasta zehirlenme sonucu ölmüştür. Ek olarak 1891 yılında Plugge, *Ericaceae* familyasından birçok bitki üzerinde çalışma yapmış ve

bunların çoğundan andromedotoksini izole etmiştir. İlerleyen yıllarda andromedotoksin ile grayanotoksin aynı anlamda kullanılmaya başlanmıştır.<sup>[3]</sup> British Medical Journal'ın 1999 yılında yeniden basılan 1899 yılı makalesi de, tipik deli bal zehirlenme vakası üzerinedir.<sup>[4]</sup>

## Grayanotoksin Nedir?

Grayanotoksin bir diterpen olup, azotsuz polihidroksile siklikhidrokarbonlardan oluşur.<sup>[5]</sup> Grayanotoksinler, *Ericaceae* familyası üyelerinden *Rhododendron L* gibi bazı bitkilerin nektar, polen gibi kısımlarında görülebilirler.<sup>[6]</sup> Türkiye'de sık görülen toksik *Rhododendronlar*; *R. luteum* ve *R. ponticum*'dur.<sup>[7]</sup> Amerika'nın batısındaki toksik *rhododendronlar* batı açelyası (*R. occidentale*), Kaliforniya gülü (*R. macrophyllum*) ve *R. albiflorum*'dur. Kuzey Amerika'nın doğusunda dağ defnesi (*Kalmia latifolia*) ve koyun defnesi (*Kalmia angustifolia*) de grayanotoksin içerirler.<sup>[7]</sup> En son 60 farklı grayanotoksin çeşidi belirlenmiş olup bunlardan primer toksik içeriğe sahip olanlar grayanotoxin I ve III'tür.<sup>[8]</sup>

Grayanotoksinin hücre üzerindeki toksik etkileri sodyum kanalları üzerinden meydana gelir. Bu konuda yapılmış birçok çalışma Maejima ve ark.<sup>[9]</sup> tarafından derlenmiştir. Bu derlemeye göre grayanotoksinin voltaj bağımlı Na kanalları üzerindeki etkisi üç aşamalıdır. İlk olarak grayanotoksin, voltaj bağımlı kanalların açılma fazında kanallara bağlanır. Sonra kanallar modifiye olur inaktivasyonunu engeller. Son olarak, modifiye Na kanallarının aktivasyon potansiyeli, sodyum kanalının hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu durum hücre membranının voltaj bağımlı aktivasyon veya inaktivasyona neden olur.<sup>[9]</sup>

Yakın dönemde, Onat ve ark.<sup>[10]</sup> hayvan deneylerinde grayanotoksinin respiratuvar ve kardiyak etkileri ile merkezi sinir sistemi ve periferik etkilerini incelemiştir. Çalışmalarının sonucunda grayanotoksinin farelerde bradikardi ve respiratuvar depresyona neden olduğunu da göstermişlerdir. Aynı çalışmada grayanotoksinin bradikardik etkisinin bileteral vagotomi ile ortadan kalktığı gösterilmiş ve grayanotoksinin bradikardik etkilerinin, N. vagus ile periferik yoldan oluştuğu sonucuna varılmıştır.<sup>[10]</sup> Bir başka fare deneyinde aynı araştırmacılar, nonspesifik antimuskarinik bir ajan olan atropin ile grayanotoksinin indüklediği bradikardinin ve respiratuvar depresyonun düzeldiğini rapor etmişlerdir. Selektif M2-muskarinik reseptör antagonisti olan AF-DX116 ile yapılan fare deneylerinde bradikardi düzelmiş, fakat respiratuvar sistem üzerine bir etkisi olmamıştır. Yukarıdaki sonuçlara göre, grayanotoksinin kardiyotoksik etkisinin M2-muskarinik reseptörler üzerinden geliştiği sonucuna varılmıştır.<sup>[10,11]</sup>

**Tablo 1.** Deli bala bağlı aritmi bildirilen 12 çalışmadaki olguların özeti.

Yazar	Hasta sayısı	Nonspesifik bradikardisi	Sinüs bradikardisi	Nodal ritim	Wolff-Parkinson-White	İkinci derece blok	AV tam blok	Asistoli	Bal kaynağı
Hasta sayısı	70	13	37	8	1	1	8	1	70
Yüzde		18.5	52	11.4	1.4	1.4	11.4	1.4	
V. Malotki ve ark.	1		1						Türk Balı
Biberoglu ve ark.	16		8	5	1		1		Doğu Karadeniz
Yavuz ve ark.	7		7						Orta Karadeniz
Sutlupinar ve ark.	11	11							Karadeniz
Gossinger ve ark.	2	2							Türk Balı
Dilber ve ark.	1		1						Doğu Karadeniz
Ozhan ve ark.	19		15				4		Batı Karadeniz
Kumral ve ark.	1						1		Doğu Karadeniz
Gunduz ve ark.	8		4	3			1		Doğu Karadeniz
Gunduz ve ark.	1							1	Doğu Karadeniz
Onat ve ark.	2		1			1			Doğu Karadeniz
Akinci ve ark.	1						1		Karadeniz

Yine yakın dönemde yapılan çalışmalarda yüksek doz grayanotoksin-I verilen farelerde proteiniüri ve hematüri gelişmiş, fakat renal parankimde herhangi bir histolojik değişiklik meydana gelmemiştir. Aynı çalışmada, transaminazlar da yüksek bulunmuştur. Hepatik santral ven genişliğinde belirgin değişiklikler meydana gelmiş, hepatik portal triatda ve parankimde, konjesyon, fokal nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu oluşmuştur.<sup>[12]</sup> Diğer bir çalışmada farelerde deneysel olarak diyabet oluşturulmuş, sonra bu diyabetik farelerde grayanotoksin verilerek kan şekeri düzeyi normal düzeye getirilmiştir.<sup>[13]</sup>

### Deli Bal Zehirlenmesinde Klinik

Deli bal herkeste toksik etki meydana getirmeyebilir. Fakat büyük çoğunluk baldan etkilenir. Zehirlenmede belirgin hipotansiyon ve bradikardi en sık görülen belirtilerdir.<sup>[14,15]</sup> Bu iki bulgu zehirlenmeye maruz kalanların %90'ından fazlasında gelişir. Diğer sık görülen semptomlar, terleme, sersemlik ve bilinç değişikliğidir (%70), senkop (%30), diplopi ve bulanık görme (%20-80), hipersalivasyon (%14) görülebilir.<sup>[14,15]</sup>

Bildirilmiş olguların hemen tamamında kardiyak ritim sorunu bildirilmiştir. On iki farklı olgu serisi incelendiğinde, olguların %75'inde ya non-spesifik bradikardisi veya sinüs bradikardisi rapor edilmiştir. Aynı serilerde hastaların %25'inde farklı derecelerde kalp bloğu da saptanmıştır. Bunların %11'inde nodal ritim, %8.7'sinde tam blok, %2.9'unda ikinci dereceden kalp bloğu meydana gelmiştir. Yalnız bir hastada (%1.45) asistoli bildirilmiştir. Bir başka hastada Wolf Parkinson White rapor edilmekle beraber bu olay büyük ola-

sıkla zehirlenmeye bağlı gelişmemiştir. Kardiyak disritmi belirtilen olgular Tablo 1'de özetlenmiştir.<sup>[16,14,16-25]</sup>

Hayvan deneylerinde klinik olarak kan glukoz düzeyinde belirgin değişiklikler olmasına rağmen insanlarda kan glikoz düzeyinde değişiklik, renal ve hepatik toksisite bildirilmemiştir.

Yeni literatür bilgilerine göre deli bal yenmesi sonucu oluşan hipotansiyon ve bradikardi, koroner akım yavaşlamasına bağlı miyokart enfarktüsü oluşturabilmektedir.<sup>[26,27]</sup>

Zehirlenmelerde ortalama alınan bal miktarı 13.45±5.39 (5-30 gr) olarak rapor edilmiştir. Semptomlar alımdan sonra 1.5-3 saat içerisinde başlar.<sup>[15]</sup> Alınmış birçok bal örneğinde keskin, yakıcı bir tat vardır.<sup>[23]</sup> Zehirlenen hastalar, yeterli serum fizyolojik ile destek tedavi ve 1-2 mg intravenöz atropin ile genelde düzelmeye gösterirler. Bu tedaviye cevap vermeyen hastalarda İleri Kardiyak Yaşam Desteği Klavuzunda (İKYD) yer alan bradikardi algoritmasının uygulanması gerekir. Çok nadir olarak *pacemaker* kullanımı gerektiren olgular bildirilmiştir.<sup>[23,26]</sup> Hafif zehirlenmelerde 2-6 saat kardiyak monitorizasyondan sonra hasta güvenli bir şekilde taburcu edilebilir.<sup>[23]</sup> Tedavi edilmemiş ciddi zehirlenmelerde önemli semptomlar ve belirtiler en geç 24 saat içinde kaybolur. Bu sürenin sonuna kadar tüm vital bulgular normale döner.<sup>[23]</sup> Ciddi grayanotoksin zehirlenmesinin semptom ve süresiyle ilgili detaylı bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Deli bal zehirlenmesi, tanısı, tedavisi, alternatif tıpta kullanım nedenleri artık modern tıbbın bulguları ışığında daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Bu tür bal zehirlenmesine bağlı

ölümle sonuçlanan olgular 1800'lü yıllarda bildirilmiştir. Modern tıp kayıtlarında ölüm bildirilmemesi mortalite riski taşımadıkları anlamına gelmez. Bu yüzden hekim zehirlenmeden şüpheleniyor ise, hastadan gün içinde ne yediğine dair detaylı bir anamnez alınmalıdır. Yerel marketlerden alınmış işlenmemiş bal tüketimi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Şüpheli ballardan, polen ve toksin tespiti için örnek alınmalıdır. Zehirlenmiş hastalar uygun sıvı desteği ve atropine genelde iyi cevap verirler.

#### Kaynaklar

1. Leach DG. Ancient curse of the rhododendron. *Am Horticulturist* 1972;51:20-29.
2. Xenophon: Anabasis, or March Up Country. Fordham University web site. Available at: <http://www.fordham.edu/halsall/ancient/xenophon-anabasis.html#BOOK%20II>. Erişim tarihi: 12 Aralık 2007.
3. Kebler LF. Poisonous honey. *Am Pharm Assoc Proc* 1896;44:167-74.
4. Vickers A, Zollman C. ABC of complementary medicine: herbal medicine. *BMJ* 1999;319(7216):1050-3.
5. Lampe KF. Rhododendrons, mountain laurel, and mad honey. *JAMA* 1988;259:2009.
6. Stevens PF. Rhododendron L. In: Davis PF, editor. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1978. p. 90-4.
7. Gunduz A, Bostan H, Turedi S, Nuhoglu I, Patan T. Wild flowers and mad honey. *Wilderness Environ Med* 2007;18:69-71.
8. Terai T, Osakabe K, Katai M, Sakaguchi K, Narama I, Matsuura T, et al. Preparation of 9-hydroxy grayanotoxin derivatives and their acute toxicity in mice. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2003;51:351-3.
9. Maejima H, Kinoshita E, Seyama I, Yamaoka K. Distinct sites regulating grayanotoxin binding and unbinding to D4S6 of Na(v)1.4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity. *J Biol Chem* 2003;278:9464-71.
10. Onat F, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S. Site of action of grayanotoxins in mad honey in rats. *J Appl Toxicol* 1991;11:199-201.
11. Onat FY, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S. Mad honey poisoning in man and rat. *Rev Environ Health* 1991;9:3-9.
12. Ascioğlu M, Özsemi C, Dogan P, Öztürk F. Effects of Acute grayanotoxin-1 administration on hepatic and renal functions in rats. *Turk J Med Sci* 2000;30:23-27.
13. Öztasan N, Altınkaynak K, Akçay F, Gocer F, Dane S. Effects of mad honey on blood glucose and lipid levels in rats with streptozocin-induced diabetes. *Turk J Vet Anim Sci* 2005;29:1093-6.
14. Yavuz H, Özel A, Akkus I, Erkul I. Honey poisoning in Turkey. *Lancet* 1991;337:789-90.
15. Yılmaz O, Eser M, Sahiner A, Altıntop L, Yesildag O. Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning. *Resuscitation* 2006;68:405-8.
16. von Malottki K, Wiechmann HW. Acute life-threatening bradycardia: food poisoning by Turkish wild honey. [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121:936-8.
17. Biberoglu S, Biberoglu K, Komsuoğlu B. Mad honey. *JAMA* 1988;259:1943.
18. Sütülpinar N, Mat A, Satganoğlu Y. Poisoning by toxic honey in Turkey. *Arch Toxicol* 1993;67:148-50.
19. Gössinger H, Hruby K, Pohl A, Davog S, Sutterlütti G, Mathis G. Poisoning with andromedotoxin-containing honey. [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr* 1983;108:1555-8.
20. Dilber E, Kalyoncu M, Yaris N, Okten A. A case of mad honey poisoning presenting with convulsion: intoxication instead of alternative therapy. *Turk J Vet Anim Sci* 2002;32:361-2.
21. Özhan H, Akdemir R, Yazici M, Gündüz H, Duran S, Uyan C. Cardiac emergencies caused by honey ingestion: a single centre experience. *Emerg Med J* 2004;21:742-4.
22. Ergun K, Tufekcioglu O, Aras D, Korkmaz S, Pehlivan S. A rare cause of atrioventricular block: Mad Honey intoxication. *Int J Cardiol* 2005;99:347-8.
23. Gunduz A, Turedi S, Uzun H, Topbas M. Mad honey poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24:595-8.
24. Gunduz A, Durmus I, Turedi S, Nuhoglu I, Öztürk S. Mad honey poisoning-related asystole. *Emerg Med J* 2007;24:592-3.
25. Akıncı S, Arslan U, Karakurt K, Cengel A. An unusual presentation of mad honey poisoning: Acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007 Sep 20 [Epub ahead of print]
26. Dursunoglu D, Gur S, Semiz E. A case with complete atrioventricular block related to mad honey intoxication. *Ann Emerg Med* 2007;50:484-5.
27. Yildirim N, Aydın M, Cam F, Celik O. Clinical presentation of non-ST-segment elevation myocardial infarction in the course of intoxication with mad honey. *Am J Emerg Med* 2008;26:108.e1-2.