

# Grayanotoksin (Andromedotoxin) İntoksikasyonundan Kaynaklanan Bradikardi, Hipotansiyon ve Hipoglisemi

## Bradycardia, Hypotension and Hypoglycemia Caused by Grayanotoxin (Andromedotoxin) Intoxication: Case Report

Dr. Canan SALMAN,<sup>a</sup>  
Dr. Mert AKBAŞ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü,  
Doç.Dr.Mustafa Kalemlı Tavşanlı Devlet  
Hastanesi, Kütahya

<sup>b</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Antalya

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 03.07.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Canan SALMAN  
Doç.Dr. Mustafa Kalemlı Tavşanlı Devlet  
Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü,  
Kütahya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
canan\_ege\_35@hotmail.com

**ÖZET** Rhododendron luteum ve Rhododendron ponticum Türkiye'nin Karadeniz kıyılarında sarı ve mor çiçekli ormangülleri olarak bilinmektedir. Bu bitkilerin polenleri grayanotoksin (andromedotoxin) adı verilen bir toksin içermektedir. Bu toksik bitkilerden beslenen arıların oluşturduğu balın insanlar tarafından tüketilmesiyle de 'deli bal zehirlenmesi' görülmektedir. Bu zehirlenmenin kliniğe yansıyan en önemli özelliği hipotansiyon ve kardiyak ritim bozukluklarıdır. Hayvan deneylerinde kan glikoz düzeylerinde değişiklikler saptanmasına rağmen insanlarda bugüne kadar herhangi bir değişiklik gösterilememiştir. Bu makalede sunduğumuz olgu grayanotoksine bağlı hipoglisemi gelişen literatürde bildirilen ilk olgudur. Literatürde bildirilen olguların büyük çoğunluğunun Türkiye'den bildirilmiş olması bu zehirlenmeye ayrı bir önem vermemiz gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Grayanotoksin, deli bal, bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi

**ABSTRACT** Rhododendron luteum and Rhododendron ponticum have been known as yellow and purple flowery rhododendron at the Blacksea shores of Turkey. These plants pollens contain a toxin called as grayanotoxin (andromedotoxin). The honey which are made by the bees nourished from these toxic plants cause intoxication at the human who consume them. And these intoxication is known as "mad honey intoxication". Main manifestations of this intoxication are hypotension and cardiac dysrhythmia. Although blood glucose level alterations have been observed in animal studies, there have been no reports about the glucose levels changes in humans. In this article we report the first case of hypoglycemia due to grayanotoxin intoxication in the literature. Most of those cases have been reported from Turkey, thus this shows us that we must give more importance for this intoxication.

**Key Words:** Grayanotoxin I, honey, bradycardia, hypotension, hypoglycemia

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2010;8(1):64-8

Ormangülleri olarak bilinen Rhododendronlar Kuzey yarımkürede 850'den fazla tür ile temsil edilir. Sarı çiçekli (Rhododendron luteum) ve mor çiçekli (Rhododendron ponticum) ormangüllerinin Türkiye'deki esas yayılış alanı Karadeniz Bölgesi'dir.<sup>1,2</sup> Rhododendron luteum halk arasında 'eğri çiçeği', 'çifin' ya da 'sarı ağu', Rhododendron ponticum ise 'kara kumar/komar' ya da 'kara ağu' olarak adlandırılır.<sup>1</sup>

Ormangülleri yayılış alanlarındaki bazı yörelerde tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır. Örneğin Himalaya dağları çevresinde 'balu' adıyla bilinen Rhododendron anthopogon, yapraklarından hazırlanan ilaçlar bağırsak ağ-

ları için kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Ülkemizde de Rize bölgesinde yetiştirilen arıların bu bölgede beyaz komar olarak adlandırılan Rhododendron türlerinin nektarlarından yaptıkları bir bal olan Anzer balı, yara tedavisinde merhem halinde yaralara sarılarak kullanılmaktadır.<sup>4</sup> Deli bal da denilen bu bitki nektarlarından oluşan başka bir bal türü ise, alternatif tıpta mide ağrılarında, barsak hastalıklarında ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmakla birlikte seksüel uyarıcı olduğuna inanılmaktadır.<sup>5</sup>

Rhododendron türü bitki polenleri grayanotoksin (andromedotoksin) içermektedir. Ancak bütün Rhododendronlar grayanotoksin üretmezler.<sup>6</sup> Türkiye’de sık görülen toksik Rhododendronlar; Rhododendron luteum ve Rhododendron ponticum’dur.<sup>3</sup> Bu toksik bitkilerden beslenen arıların ürettiği balın tüketilmesiyle de ‘deli bal’ veya ‘grayanotoksin’ zehirlenmesi görülmektedir.

19. yüzyılda Avrupa ve Kuzey Amerika’da grayanotoksin/deli bal intoksikasyonları rapor edilmiştir.<sup>7</sup> Literatür araştırmasında ise deli bal zehirlenmesi olgularının büyük bir çoğunluğunun Türkiye’den bildirildiği görülmektedir. Yılmaz ve arkadaşları, Karadeniz’de sadece Kastamonu iline bağlı iki ilçe bölgesinde iki yıl içinde 66 bal intoksikasyonu karşılaştırmışlardır.<sup>8</sup> Bu nedenle toksinin etki mekanizmasının, klinik belirtilerinin ve tedavi şeklinin iyi bilinmesi bizim açımızdan önem arz etmektedir. Bu makalede sunacağımız olguyla bu konuya dikkat çekerek, bu hastaların karşımıza ne gibi bulgularla çıkabileceklerini ve tedavileri için neler yapabileceğimizi göstermeyi amaçladık.

## OLGU SUNUMU

45 yaşındaki bayan hasta Mayıs 2008 tarihinde baş dönmesi, nefes darlığı ve halsizlik şikayetleriyle hastanemiz acil servisine başvurdu. Hastanın yakınlarından öyküsü sorgulandığında evde yaklaşık 2 saat önce ‘acı bal’ yediği öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde önemli bir özelliği yoktu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde kalp atım hızı 38/dk, tansiyonu 80/50 mmHg, olarak saptandı. EKG çekilen hastada sinüzal bradikardi tespit edildi. Hasta monitörize edildi, damar yolu açılarak toplam 1.5 mg atropin yapıldı. 500 cc %0.9 NaCl solüsyonu yarım saatte infüze edildi. Hastaya 4 lt/dk’dan oksijen tedavisi başlandı.

**Hastanın gastrointestinal bulgu olarak sadece bulantıları mevcuttu. Hastaya bu nedenle ek olarak H2 reseptör blokleri ve antiemetik ilaç tedavisi uygulandı. Gastrik lavaj veya aktif kömür uygulaması yapılmadı.** Yapılan laboratuvar tetkiklerinde üre, kreatinin, karaciğer enzimleri ve kardiyak enzimler normal olarak saptandı. Ancak kan **glikoz** düzeyi 55 mg/dl (70-110 mg/dl), amilaz 25 U/L (60-180 U/L) olarak düşük saptandı. Hastada saptanan hipoglisemi nedeniyle %5 dekstroz solüsyonundan 500 cc infüzyon yapıldı. Hastanın durumu stabilize edilerek dahiliye servisine yatırıldı. **Hastadan 1 gün sonra istenen tetkiklerde kan kolesterol, HDL ve trigliserid değerleri normal saptanırken LDL düzeyi 106 mg/dl (130-160 mg/dl) olarak düşük tespit edildi. Ayrıca ölçülen vitamin B12 düzeyi de 112.6 pg/ml (220-940 pg/ml) olarak düşük saptandı, ancak geliş lipit değerleri ve vitamin B12 düzeyi ölçülmemiş olduğu için bu durumun daha önceden var olup olmadığı konusunda kesin bir yorum yapılamadı.** Hastanede 3 gün yatan hasta daha sonra herhangi bir komplikasyon gözlenmeden taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Birçok tarihi kaynaktaki ormangülü polenlerinin yer aldığı balların zehirleyici özelliğinden bahsedilmektedir. Anabasis (Onbinlerin Dönüşü) de Xenophon bu konuda şunları yazmaktadır: ‘Doruğa ulaşan Yunanlılar bol erzak dolu birçok köyde konakladılar. Bu köylerde onları şaşırtan bir tek şeyle karşılaştılar: Birçok kovan vardı ve bu kovanlardaki peteklerden bal yiyen askerler kustular, ishal oldular ve içlerinden hiç biri ayakta durmıyordu; az yiyenler kör kütük sarhoş olmuş insanlara, çok yiyenlerse azgın çılgınlara, hatta can çekişen insanlara benziyorlardı.’<sup>1</sup>

60 farklı grayanotoksin çeşidi belirlenmiş olup bunlardan primer toksik içeriğe sahip olanlar grayanotoxin I ve III tür. Grayanotoksinler, tetrasiklik diterpenoid karbon iskeleti ve bu iskeletteki halkaların üzerine lokalize olmuş birçok hidroksil grubundan oluşmaktadır.<sup>9</sup>

Grayanotoksinler, hücre membranlarındaki **sodyum** kanallarına bağlanıp uyarılabilir membranlarda **sodyum** iyonlarının permeabilitesini art-

tırarak toksik etkilerini gösterirler.<sup>10</sup> Hücre zarlarındaki **sodyum** kanallarına bağlanan toksin, iskelet kası ve kalp kası hücrelerinde, merkezi sinir sisteminde; yoğunluğa bağlı olarak kişiden kişiye değişen cevaplara neden olur.<sup>5</sup> Onat ve ark. yaptıkları hayvan çalışmalarında grayanotoksinin bradikardi ve solunum depresyonuna neden olduğu, bradikardik etkinin de periferal yoldan N. vagus ile olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>11</sup> Yaptıkları başka bir çalışmada ise selektif M2-muskarinik reseptör antagonisti olan AF-DX116'nın bradikardiyi düzelttiğini saptayarak, grayanotoksinin kardiyotoksik etkisinin M2-muskarinik reseptörler üzerinden geliştiği sonucuna varmışlardır.<sup>11,12</sup> Hastamızda da mevcut olan sinüs bradikardisi toplam 1.5 mg atropin yapıldıktan sonra düzeldi. **Oluşan bradikardi ve hipotansiyon kardiyoinhibitör etkili Bezold-Jarisch refleksi akla getirmektedir. Bezold-Jarisch refleksi sol ventrikül inferoposterior duvarında lokalize vagal afferent duysal reseptörlerce meydana getirilen inhibitör bir reflekstir. Bu refleks parasempatik aktivite artışı ve sempatik aktivite azalması sonucu bradikardi, vazodilatasyon ve hipotansiyona yol açmaktadır.**<sup>13</sup>

Toksin çiçek özü toplayan arılar aracılığıyla bala karışmaktadır. Bir çay kaşığı zehirli bal zehirlenmeye yol açabilir.<sup>5</sup> Akut zehirlenme, bu bal yendikten 30-120 dakika sonra bazı belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Grayanotoksin özellikle dolaşım, solunum, sindirim ve santral ve sinir sistemi üzerine etkiler göstermektedir. Solunum sistemi ve dolaşım sistemi üzerine deprese edici özellikleri vardır. Solunum düzensizliği, solunum derinliğinde azalma ve solunum depresyonu yapar.<sup>14</sup> Dolaşım sisteminde ise hipotansiyon ve bradikardi sık görülen bulgulardır. Grayanotoksin intoksikasyonun yolaçtığı çok sayıda ritim bozukluğu bildirilmiştir. Vakalarda en sık görülen ritim bozukluğu bradikardidir. Diğer ritim bozuklukları içinde nodal ritim,<sup>15</sup> atriyoventriküler blok,<sup>16</sup> Wolf Parkinson White sendromu,<sup>17</sup> asistol<sup>18</sup> görülebilmektedir. Deli bal yenmesi sonucu oluşan bradikardi ve hipotansiyon, koroner akım yavaşlamasına bağlı miyokard enfarktüsü de oluşturabilmektedir.<sup>19,20</sup> Hastamızda acil servise başvuru anında sinüs bradikardisi vardı ve kan basıncı 80/50 mmHg idi.

Grayanotoksinin sindirim sistemine etkisi ise bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve gastroenterit şeklinde görülmektedir.<sup>6-14</sup> Santral sinir sisteminin etkilenmesiyle de baş ağrısı, vertigo, duyu kaybı, bilinç değişikliği, senkop, konvülsiyon ve koma ortaya çıkmaktadır.<sup>6-14-21,22</sup>

Hayvan deneylerinde klinik olarak kan **glikoz** düzeyinde belirgin değişiklikler olmasına rağmen, insanlarda bugüne kadar kan **glikoz** düzeylerinde bir değişiklik bildirilmemiştir.<sup>21</sup> Öztaşan ve ark. yaptıkları bir çalışmada deli balın hem streptozosin indüklü diabetes mellituslu (n= 10) hem de kontrol grubu (n= 10) hayvanlarında kan **glikoz** ve lipit seviyelerinde anlamlı bir düşmeye sebep olduğunu saptamışlardır. Kan **glikoz** ve lipit seviyelerindeki bu düşüşün, deli balda bulunan grayanotoksinlerin **parasempatik** sinir sistemini veya M2-muskarinik reseptörleri uyararak pankreas Langerhans adacık hücrelerinden insulin salgılatmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>23</sup> Bizim olgumuzda da ilk gelişte bakılan kan **glikoz** seviyelerinde düşüklük mevcuttu. **Hastanın özgeçmişinde diabet öyküsü yoktu. İlk başvuru sırasında kan lipit düzeyleri ölçülmemişti, ancak 1 gün sonra bakılan kan lipit değerleri içinde kolesterol, HDL ve trigliserid değerleri normal saptanırken, LDL düzeylerinde düşüklük saptandı.** Bizim sunduğumuz bu olgu literatürde bildirilen ilk hipoglisemik olgudur.

İnsanlarda bugüne kadar bildirilen vakalar içerisinde, grayanotoksinle bağlı bir renal veya hepatik toksisite de saptanmamıştır. Ancak hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada grayanotoksin-1 verilen ratlarda proteinüri, hematüri ve transaminazlarda yükseklik saptanmıştır. Yine bu çalışmada yapılan patolojik incelemelerde hepatik portal sistem ve parankimde konjesyon, fokal nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu görülmüştür.<sup>24</sup>

Deli bal intoksikasyonu nadiren fatal seyirlidir. Bununla birlikte toksinin yüksek dozajda alınması, ileri yaş ve diğer sodyum kanalını etkileyen ilaçlarla birlikte alınması ölümcül durumlara yol açabilir.<sup>25</sup> Semptomlar genellikle 24 saatten daha fazla devam etmez. Toksin hızla metabolize olur ve vücuttan atılır.<sup>5</sup> Bu nedenle destek tedavi deli bal intoksikasyonunun tedavisi için uygundur. Toksi-

nin vücuttan uzaklaştırılması için nazogastrik takılar olarak gastrik lavaj ve aktif kömür uygulamaları yapılabilir. Kan basıncındaki düşüklük genellikle bradikardinin düzeltilmesi ve sıvı uygulanmasına yanıt verir; vazopressör ile tedavi çok az gerekir. Sinüs bradikardisi ve ileti defektleri genellikle atropine cevap verir. Non selektif muskarin antagonistleri (özellikle atropin) ve selektif muskarin antagonistleri (özellikle AF-DX 116) antidot gibi etki etmektedir.<sup>26</sup> Ancak grayanotoksin intoksikasyonuna bağlı ritim bozukluğu görülen bazı hastalarda pacemaker kullanım gereksinimi de olmuştur.<sup>19-27</sup> Solunum sıkıntısı çeken hastalarda oksijen tedavisi, solunum depresyonu gelişenlerde ise entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulaması gerekmektedir.

Yeryüzünün farklı alanlarında birbirinden değişik türleriyle ve yaşam şekilleri ile yayılış gösteren ormangüllerinin yeni türlerinin keşfi ormangülü meraklılarını bir araya getirmiştir. Bugün dünyada çok sayıda ormangülü derneği ya da vakfı bulunmakta, ormangüllerinin çiçeklenme mevsimleri festivallerle kutlanmaktadır. Ekonomik

anlamda da küçümsemeyecek bir pazar söz konusudur.<sup>1</sup>

Halkın son zamanlarda doğal ya da işlenmemiş gıdalara karşı talebi artmıştır. Bu durum grayanotoksin zehirlenme riskini arttırmaktadır. Ticari ballarda, büyük miktarlarda balların birleştirilmesi sırasında toksik maddelerin miktarı seyreltilmektedir. Ancak birkaç arı kovanına sahip üreticilerden bal alan bireylerde zehirlenme riski artmaktadır. Çok uzun zamandır literatürde bildirilen vakalarda ölüm görülmemiş olması yanlış bir algılamaya yol açmamalıdır. Grayanotoksin intoksikasyonu da ölümcül olabilir. Ciddi ritim bozuklukları görülmesi nedeniyle tedavinin hızlı uygulanması mortaliteyi engelleyecek tek yoldur.

Sonuç olarak, halk arasında bu balların alternatif tedavide de kullanılması intoksikasyon için artan bir risk yaratmaktadır. Arıcılardan toplanan balın kimyasal muayeneden geçirilerek halka sunulmasının sağlanması, il sağlık müdürlüklerince halkın bilinçlendirilmesi ve eğitilmesi için gerekli çalışmaların yapılması alınabilecek önlemler içerisinde sayılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Avcı M. [Rhododendrons and their natural occurrences in Turkey]. İstanbul Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Coğrafya Bölümü Coğrafya Dergisi 2004;12(1):13-29.
2. Sönmez S. [A new spreading area of the yellow flowered rhododendron (rhododendron luteum) in Western Anotolia (Balıkesir-Burhaniye)]. Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2000;3(4):42-52.
3. Kala CP. Status and conservation of rare and endangered medicinal plants in the Indian Trans-Himalaya. Biological Conservation 2000;93(3):371-9.
4. Yiğit N, Yiğit D, Özgen U, Kandemir A, Ayyıldız A. [An investigation on the antibacterial activities of the extracts of various plants (Laurocerasus officinalis, Rhododendron luteum, Rhododendron ponticum, Sambucus ebulus, Muscari fennifolium, Muscari masmeganus, Ornithogalum sphaerocarpaceum, Ornithogalum umbellatum, Mentha longifolia, Prangos ferulacea, Galium verum, Salvia limbata, Artemisia austriaca)]. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33(3):269-72.
5. Özyurt G. Deli bal-eski silah olgu sunumu. Anestezi Derg 2006;14(2):133.
6. Tunçok Y, Kalyoncu Nİ. [Food poisoning. The Ministry of Health of Turkey Poisonings Oriented Primary Diagnosis and Treatment Guides]. HM Yayın No: SB-HM-2007/14 Ankara: 2007. p.127-31.
7. Gunduz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. Clin Toxicol (Phila) 2008;46(5):437-42.
8. Yılmaz Ö, Eser M, Şahiner A, Altıntop L, Yeşil dağ O. [The presentation of 66 cases with honey intoxication]. Türkiye Klinikleri J Cardiology 1999;12(1):34-6.
9. 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(3):351-3.
10. Puschner B, Holstege DM, Lamberski N. Grayanotoxin poisoning in three goats. J Am Vet Med Assoc 2001;218(4):573-5, 527-8.
11. 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(3):199-201.
12. Onat FY, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S. Mad honey poisoning in man and rat. Rev Environ Health 1991;9(1):3-9.
13. Gündüz R, Payzin S, Kayıkçıoğlu M, Hasdemir C. Sinus node deceleration during exercise stress testing: Bezold-Jarisch reflex versus sinus node ischemia. Anadolu Kardiyol Derg 2004;4(2):181-3.
14. Başgöl A. [Mad honey intoxication]. Yoğun Bakım Derg 2003;3(1):33-6.
15. Çiçek D, Gemici K, Eryılmaz U, Cordan J. [Black Sea's Mad Honey and Andromedotoxin Poisoning: A patient of nodal rhythm]. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2004;30(1):61-2.
16. Ergun K, Tufekcioglu O, Aras D, Korkmaz S, Pehlivan S. Arare cause of atrioventricular-block: Mad Honey intoxication. Int J Cardiol 2005;99(2):347-8.
17. Biberoglu K, Biberoglu S, Komsuoğlu B. Transient Wolff-Parkinson-White syndrome during honey intoxication. Isr J Med Sci 1988;24(4-5):253-4.
18. Gunduz A, Durmus I, Turedi S, Nuhoglu I, Ozturk S. Mad honey poisoning related asystole. Emerg Med J 2007;24(8):592-3.

19. Dursunoglu D, Gur S, Semiz E. A case with complete atrioventricular block related to mad honey intoxication. *Ann Emerg Med* 2007;50(4):484-5.
20. Yildirim N, Aydin 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(1):108.e1-2.
21. Gündüz A, Tatlı Ö, Türedi S. [Mad honey poisoning from the past to the present]. *Turk J Emerg Med* March 2008;8(1):46-9.
22. Dilber E, Kalyoncu M, Yarış N, Ökten A. A case of mad honey poisoning presenting with convulsion: intoxication instead of alternative therapy. *TÜBİTAK Turk J Med Sci* 2002; 32(4):361-2.
23. Öztaşan N, Altınkaynak K, Akçay F, Göçer F, Dane Ş. Effects of mad honey on blood glucose and lipid levels in rats with streptozocin-induced diabetes. *TÜBİTAK Turk J Vet Anim Sci* 2005;29(5):1093-6.
24. Ascioglu M, Ozsemi C, Dogan P, Ozturk F. Effects of acute grayanotoxin-1 administration on hepatic and renal functions in rats. *Turk J Med Sci* 2000;30(1):23-8.
25. Choi YS, Jang IS. A case of severe bradycardia after ingestion of *Rhododendron bradycarpum*. *Korean Circulation J* 2002; 32(3):268-70.
26. Choo YK, Kang HY, Lim SH. Cardiac problems in mad-honey intoxication. *Circ J* 2008; 72(7):1210-1.
27. Gunduz A, Turedi S, Uzun H, Topbas M. Mad honey poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24(5):595-8.