

Rhododendron L. Türleri ve Deli Bal: Sistematik Derleme

Rhododendron L. Species and Mad Honey: Systematic Review

Şüheda Rumeysa OSMANLIOĞLU DAĞ^a, Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN^b

^aİnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Malatya, Türkiye

^bAnkara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bölümü, Farmasötik Botanik ABD, Ankara, Türkiye

ÖZET *Rhododendron* L. cinsi, çoğu Kuzey Yarım Küre’de doğal olarak yetişen binden fazla tür ile temsil edilir. Orman gülleri, güzel çiçekleri nedeniyle dünyanın birçok yerinde peyzaj alanında yaygın olarak kullanıldığından, ticari olarak da yetiştirilmektedir. Bu bitkilerle ilgili ilk yazılı bilgiler MÖ 401 yılına kadar uzanır ve orman gülü balının (deli bal) toksik etkilerinden bahseder. *Rhododendron* türleri üzerinde yapılan çalışmalar ile bitkide ve bitkiden elde edilen balda bulunan bazı toksik bileşenler tanımlanmıştır. Görülen zehirlenmelerin özellikle yağda çözünen grayanotoksinlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler hücre zarındaki sodyum kanallarını etkileyerek bir takım nörolojik, gastrointestinal ve kardiyovasküler işlev bozukluklarına neden olur. Grayanotoksinler, çiçekler ve nektar da dâhil olmak üzere bitkinin her yerinde bulunur. Toksik içeriğine ve etkilerine rağmen *Rhododendron* türleri ve deli bal, geleneksel Çin ve Ayurveda tıbbi gibi eski tıp sistemlerinde ve ayrıca Avrupa ve Kuzey Amerika halk tıbbında inflamasyon, ağrı, ateş, soğuk algınlığı semptomları, cilt rahatsızlıkları gibi çeşitli semptomların ve gastrointestinal bozukluklar, diyabet, astım ve hipertansiyon gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Deli bal, Nepal ve Türkiye’de hem sofralık olarak hem de geleneksel tedavilerde tüketilmekte olup en sık zehirlenme vakaları bu bölgelerde görülür. Bu çalışmada, *Rhododendron* cinsinin genel botanik özellikleri, etnobotanik kullanımları, fitokimyasal yapıları, farmakolojik özellikleri ve deli bal toksisitesi hakkında bir derleme yapılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Etnobotanik; deli bal; orman gülleri; toksikoloji

ABSTRACT The genus *Rhododendron* L. is represented by more than a thousand species, most of which grow naturally in the Northern Hemisphere. *Rhododendrons* are also grown commercially, as they are widely used in landscaping in many parts of the world for their beautiful flowers. The first written information about these plants dates back to 401 BC and mentions the toxic effects of rhododendron honey (mad honey). Studies on *Rhododendron* species have identified some toxic components in the plant and in honey obtained from the plant. It has been reported that the observed poisonings are especially related to fat-soluble grayanotoxins. These compounds cause some neurological, gastrointestinal and cardiovascular dysfunctions by affecting the sodium channels in the cell membrane. Grayanotoxins are found all over the plant, including flowers and nectar. Despite their toxic content and effects, rhododendrons and mad honey were used in ancient systems of medicine such as traditional Chinese and Ayurvedic medicine, as well as in European and North American folk medicine. It has been reported to be used in the treatment of various symptoms such as inflammation, pain, fever, cold symptoms, skin disorders, and ailments such as gastrointestinal disorders, diabetes, asthma and hypertension. Mad honey is consumed both as a nutrient and in traditional treatments in Nepal and Türkiye, and the most frequent poisoning cases were seen in these regions. In this study, it is aimed to make a review about the general botanical characteristics, ethnobotanical usage, phytochemical structures, pharmacological properties of the genus *Rhododendron* and mad honey toxicity.

Keywords: Ethnobotany; mad honey; rhododendrons; toxicology

Yunanca “gül” anlamına gelen “Rhodon” ve “ağaç” anlamına gelen “dendron” kelimelerinden oluşan *Rhododendron* L. cinsi Ericaceae familyasına ait olup, ilk olarak 1837 yılında Carl Linnaeus tarafından tanımlanmıştır. Kuzey Yarım Küre’de, özellikle Asya’da yayılış gösteren yaklaşık 1.200 *Rhododendron* türü olduğu tahmin edilmektedir. Çin, toplamda 571 tür ile (409’u endemik) dünyanın en fazla *Rhododendron* türüne sahip olan ülkedir. Hindistan’da

ise yaklaşık 80 tür, 14 çeşit ve 10 alt tür bulunmaktadır. Çiçeklerinin güzelliği nedeniyle *Rhododendron*, Nepal’in ulusal çiçeği ve Himachal Pradesh (Hindistan) eyaletinin sembolik çiçeğidir.¹⁻³ Türkiye’nin özellikle Karadeniz Bölgesi’nde yetişen türlerden *Rhododendron ponticum* L. halk arasında komar, orman gülü, kafil, kaful, kara ağuş (kara zehir), zelenika adlarıyla bilinir (Resim 1). Zifin, cifin, sarı ağuş (sarı zehir) ve zifına ise *R. luteum* Sweet. için kullanılan isimlerdir.⁴

Correspondence: Şüheda Rumeysa OSMANLIOĞLU DAĞ

İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Malatya, Türkiye

E-mail: rumeysa.osmanlioglu@inonu.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 27 Jan 2023

Received in revised form: 29 Mar 2023

Accepted: 31 Mar 2023

Available online: 04 Apr 2023

2630-5569 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



RESİM 1: *Rhododendron ponticum*.

Çin ve Hindistan başta olmak üzere dünyanın birçok yerinde yapılan etnofarmakolojik araştırmalara bakıldığında, *Rhododendron* türlerinin geleneksel olarak inflamasyon, ağrı, ateş, soğuk algınlığı semptomları, cilt rahatsızlıkları gibi çeşitli semptomların ve gastrointestinal bozukluklar, diyabet, astım ve hipertansiyon gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. Bazı türler ise böcek ilacı ve balık zehri olarak kullanılmıştır. Bitkilerin bu ve benzeri geleneksel kullanımları genellikle yapılan biyoaktivite çalışmalarına ışık tutmaktadır. Yapılan biyoaktivite çalışmaları ise çeşitli *Rhododendron* türlerinin antioksidan, antiinflamatuvar, antidiyareik, analjezik, antidiyabetik, antimikrobiyal, hepatoprotektif, antiviral ve antikanser etkilere sahip olduğunu göstermiştir.^{5,6}

Rhododendron türleri ile yapılan fitokimyasal çalışmalarda çok sayıda sekonder metabolitler (çoğunlukla flavonoidler ve diterpenler) izole edilmiştir. Yapılan bir derlemede, Qiang ve ark. farklı çalışmalarda yaklaşık 208 sekonder metabolitin (flavonoidler, monoterenler, seskiterpenler, diterpenler, triterpenler, steroidler, kumarinler ve diğerleri dâhil) izole edildiğini bildirmiştir.^{2,7}

Rhododendron çiçeklerinin nektarlarından elde edilen, halk arasında “deli bal” olarak bilinen balı yiyen kişilerde çeşitli semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu konuya ilişkin ilk yazılı kayıt MÖ 401’e kadar uzanır. Xenophon, “Anabasis” adlı eserinde, Trabzon yakınlarında *R. ponticum* ile çevrili bir köyde bal tüketen askerlerin tuhaf davranışlar sergilediklerinden

ve zehirlendiklerinden bahseder.⁸ Günümüzde, özellikle Karadeniz Bölgesi’nde, deli bal tüketimine bağlı zehirlenmeler hâlâ görülmektedir. Zehirlenmenin nedeni balda bulunan, nitrojen içermeyen polihidroksillenmiş bir siklik hidrokarbon ve grayanotoksin olarak bilinen toksindir.⁹ Zehirlenmenin en yaygın klinik belirti ve semptomları sindirim sistemi tahrişi, bradikardi, hipotansiyon ve santral sinir sistemi reaksiyonlarıdır. Deli bal ile zehirlenme vakaları en çok Türkiye’nin kuzeydoğusunda, Kore’de ve Nepal’de rapor edilmiştir.^{10,11} Toksisitelerine rağmen *Rhododendron* türleri yüzyıllardır geleneksel Çin ve Ayurveda tıbbında ve ayrıca Avrupa ve Kuzey Amerika halk tıbbında kullanılmaktadır.⁵

Bu çalışmada, *Rhododendron* cinsinin genel botanik ve etnobotanik özellikleri, fitokimyasal yapıları, farmakolojik özellikleri ve toksisitesi hakkında kapsamlı bir derleme yapılması amaçlanmıştır.

BOTANİK ÖZELLİKLER

Orman gülleri genellikle yaprak dökmeyen, odunsu çalıdır (1-8 m) veya nadiren daha uzun ağaçlardır. Kalın ve derimsi yaprakları teşhiste önemlidir. Yapraklar genellikle dardır, hem tabana hem de tepeye doğru inceler. Yaprak boyutu türlere göre değişir. Bitkinin bazı kısımlarında (yapraklar, gövdeler, çiçek sapları vb.) çeşitli tiplerde tüyler veya pullar bulunabilir. Yaprakların alt yüzeyinde olanlar teşhiste kritik önem taşır. Çoğu türde, sürgünler, sahte bir yaprak sarmalının ortasında bulunan çiçek salkımlarında son bulur. Kaliks genellikle küçüktür. Parlak renkli taç yapraklar, çiçeğin en dikkat çekici kısmıdır. Çoğunlukla simpetal, 5 loplu ve çan şeklinde, tübüler veya huni şeklindedir. Stamen sayısı genellikle 10 olup, 4-27 arasında değişebilir. Ovaryum genellikle yuvarlak ve silindirik olup, tepesinde tek bir stilus bulunur. Stigma, yumurtalıktaki oda sayısı kadar lob içeren bir kılıftan oluşur. Nektar genellikle ovaryum tabanının çevresinde veya taç yaprakların nektar keselerinde bulunur. Tohumlar küçüktür ve konik, silindirik, düz veya kavisli kapsül tipi meyvelerde gelişir.¹²

ETNOBOTANİK KULLANIM

Bitkilerin geleneksel kullanımı, yeni bilgilerin elde edilmesine, birçok biyolojik aktivite çalışmasına ve ayrıca ticari bitkisel ürünlerin geliştirilmesine yar-

dımcı olur. Bu bağlamda geleneksel bilginin önemi günümüzde bilim otoriteleri tarafından takdir edilmekte ve kabul görmektedir. Popescu ve Kopp 2013 yılında yaptıkları derlemede; Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'nın çeşitli bölgelerinde yapılan etnobotanik çalışmaların, *Rhododendron* türlerinin çeşitli hastalık ve semptomlara (mide-bağırsak rahatsızlıkları, artrit, bronşit, astım, öksürük, ateş, ağrı, iltihaplanma vb.) karşı farklı amaçlarla kullanıldığını göstermektedir. Bunun yanı sıra sofralık tüketim (içecek ve reçel yapımı) veya tütsü olarak kullanıldığı bildirilmiştir.⁶

Tekrarlardan kaçınmak için bu derlemede 2013 yılı ve sonrasında bildirilen çeşitli *Rhododendron* türlerinin etnobotanik kullanım alanları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Rhododendron türleri çoğunluğu diterpenler ve flavonoidler tarafından temsil edilen çok sayıda bileşik

içerir. Çeşitli çalışmalarda, farklı *Rhododendron* türlerinin sekonder metabolit olarak monoterpen, triterpen, seskiterpen, kumarin, alkaloid, glikozit, saponin, tanen ve steroid yapılarını da içerdiği gösterilmiştir.^{2,23-25} *Rhododendron* türlerinden elde edilen uçucu yağlar çeşitli biyoaktivite çalışmalarına konu olmuştur.²⁶⁻²⁸

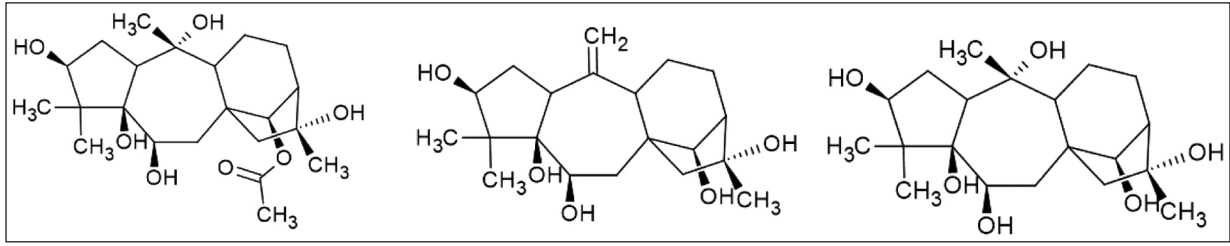
Rhododendron türlerinin, çoğunlukla içerdiği grayanotoksinlerden dolayı toksik olduğu bilinmektedir. Grayanotoksinler, nitrojen içermeyen polihidroksillenmiş siklik hidrokarbon yapılarına sahip toksik diterpenlerdir. Doğada 60'dan fazla grayanotoksin bulunmasına rağmen birincil toksik bileşikler grayanotoksin I ve III'tür (**Şekil 1**).⁹

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Rhododendron türlerinin farklı kısımlarının, izole edilmiş bileşiklerinin ve uçucu yağlarının insan sağlığı üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan çeşitli *Rhododendron*

TABLO 1: Çeşitli *Rhododendron* türlerinin etnobotanik kullanımları.

Tür	Kullanıldığı ülke	Kullanılan kısım	Kullanım amacı	Kaynak
<i>R. arboreum</i> Sm.	Hindistan	Çiçekler	Dekorasyon amaçlı, turşu ve meyve suyu (baş ağrısı, mide ağrısı, ateş, burun kanaması, diyabet ve romatizma için faydalı) yapımında	13,14
<i>R. campanulatum</i> D. Don	Nepal	Yapraklar	Baş ağrısı, romatizma, gut tedavisinde	15
		Gövde	Yakacak olarak, çeşitli ahşap ürünlerin yapımında	
		Kuru yapraklar	Baş ağrısı, kronik romatizma ve siyatikte	
<i>R. cinnabarinum</i> Hook. f.	Hindistan/ Sikkim bölgesi	Kurutulmuş ince dallar ve odun	Tütünle karıştırılarak hemikranya ve verem ve kronik ateş tedavisinde	16
		Belirtilmemiş	Tatlandırıcı ve reçel yapımında	
<i>R. dauricum</i> L.	Çin	Kuru yapraklar	Akut bronşit tedavisinde, ekspektoran olarak	17,18
		Kökler	Akut basilli dizanteri tedavisinde	18
<i>R. molle</i> G. Don	Çin	Kökler, çiçekler ve meyveler	Analjezik, antiinflamatuvar ve insektisit olarak	19
			Romatoit artrit tedavisinde	20
			Ağrı kesici, anestezi olarak	21
<i>R. ponticum</i> , <i>R. luteum</i>	Türkiye/ Karadeniz Bölgesi	Çiçeklerden elde edilen bal (deli bal)	Tansiyon düşürücü, cinsel uyarıcı, kan şekerini düşürücü-dengeleyici, mide-bağırsak şikâyetlerini önleyici olarak ve kanser tedavisinde	
<i>R. tomentosum</i> Harmaja	Kuzey Avrupa ve Asya ülkeleri	Belirtilmemiş	Artrit, romatizma, bronşit, akciğer hastalıkları, böcek ısırıkları, çeşitli ağrılar, yaralar, kaşıntı, döküntüler, soğuk algınlığı, ateş, öksürük, boğaz ağrısı, dispepsi ve ayrıca dizanteri, gut, cüzzam gibi rahatsızlıkların tedavisinde	22



ŞEKİL 1: Grayanotoksin I, II ve III'ün yapı formülleri (yukarıdan aşağıya).

türlerinin antiinflamatuar, analjezik, antimikrobiyal, antifungal, antiviral, antidiyabetik, antioksidan, sitotoksik, immünomodülatör, spazmolitik, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, sedatif, insektisit vb. aktiviteleri olduğu gözlemlenmiştir. *Rhododendron* türlerinin farmakolojik aktivitelerinin çoğu, flavonoid içeriğiyle bağlantılıdır. Farklı farmakolojik aktivitelere sahip bazı *Rhododendron* türlerinin listesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Rhododendron türlerinin farklı kısımlarından hazırlanan ekstraktlar, uçucu yağlar veya izole edilmiş bileşikler incelendiği gibi bitkilerden elde edilen bal ile de yapılan aktivite çalışmaları vardır.⁷² Türkiye'de yapılan bir çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yetişen 3 farklı *Rhododendron* türünden (*R. ponticum*, *R. luteum* ve *R. caucasicum*) bal örnekleri toplanarak antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri belirlenmiştir. Sonuçlar her bir ham bal ve polen eks-

tresinin 9 farklı suş üzerinde antibakteriyel ve antifungal kapasite sergilediğini ortaya koymuştur. Numunelerin toplam fenolik içerikleri ve antioksidan aktiviteleri, DPPH serbest radikal süpürme aktiviteleri ve ferrik indirgeyici antioksidan güç potansiyellerine dayalı olarak araştırılmıştır. Polen örneklerinde bala göre daha yüksek fenolik içerik ve antioksidan aktivite gözlemlenmiştir.⁷³

TOKSİKOLOJİK ETKİLER

Rhododendron türleri ile zehirlenmeler genellikle üretilen deli bal ve içerdiği grayanotoksinlerden kaynaklanır. Deli bal Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde (özellikle Karadeniz Bölgesi), Nepal'de, Japonya'da, Brezilya'da, Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da tüketilmektedir. Zehirlenme vakaları ise en çok Türkiye'de rapor edilmiştir. Grayanotoksinlerin zehirlenmelere yol açan genel özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

TABLO 2: Çeşitli *Rhododendron* türlerinin farmakolojik aktiviteleri.

Tür	Biyolojik aktivite	Kaynak
<i>R. anthopogon</i> D. Don	Analjezik, antibakteriyel, antibiyotik, antifungal, antiinflamatuar, antipiretik, antiproliferatif antiviral, sitotoksik	29,30
<i>R. arboreum</i> Sm.	α -amilaz inhibitörü, adaptojenik, antibakteriyel, antikanser, antidiyabetik, antidiyareik, antiinflamatuar, antimikrobiyal, antinosiseptif, antioksidan, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, immünomodülatör	13,31-44
<i>R. brachycarpum</i> D. Donex G. Don	α -glukozidaz inhibitörü, antibakteriyel, antidiyabetik, antiinflamatuar, antioksidan, kemoprotektif, sitotoksik	6,45-48
<i>R. campanulatum</i> D. Don	α -amilaz inhibitörü, analjezik, antibakteriyel, antikanser, antiinflamatuar, antimotilite, antioksidan, santral sinir sistemi depresanı, immünomodülatör, kas gevşetici	15,31,47,49
<i>R. dauricum</i> L.	Antibakteriyel, anti insan bağışıklık yeterliliği virüsü, antiinflamatuar, sitotoksik, tümör nekrozis faktör-alfa inhibitör	17,18,50,51
<i>R. ferrugineum</i> L.	Antibakteriyel, antiviral, sitotoksik, senolitik	52-55
<i>R. lepidotum</i> Wall. ex G. Don	Antibakteriyel	56
<i>R. luteum</i> Sweet	Antikanser, antilipoksijenaz, antiinflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal, sitotoksik	57-61
<i>R. molle</i> (Blume) G. Don.	Analjezik, antiinflamatuar, antihipertansif, antioksidan antipiretik, antiromatoid artrit, antiviral, insektisit	19-21,62
<i>R. mucronulatum</i> Turcz.	Antiaging, antioksidan, α -amilaz, α -glukozidaz, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör	63-65
<i>R. ponticum</i> L.	Antioksidan, sitotoksik	66-67
<i>R. tomentosum</i> Harmaja	Antikanser, antidiyabetik, antifungal, antiinflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, insektisit radyoprotektif	22,30,68-71

TABLO 3: Grayanotoksin zehirlenmesi hakkında genel bilgiler.⁷⁴

Mortalite	Gecikmeden tedaviye başlamak önemli olsa da deli bal zehirlenmesinin ölüme sonuçlandığı bir rapor bulunmamaktadır.
Toksik doz	Toksistenin görülmesi için gerekli olan bal miktarı oldukça düşüktür. En düşük doz 5 g ile 30 g arasında olduğu bildirilmektedir, ancak miktarlar değişkenlik göstermekte ve yaklaşık 300 g'a kadar çıkabilmektedir. Kusma, deli bal zehirlenmesinin çok yaygın bir belirtisi olduğu için vücutta alınan GTX miktarı tam olarak bilinemeyebilir. Bazı kaynaklar, alınan bal miktarı ile gözlemlenen etkilerin şiddeti arasında bir ilişki olduğunu öne sürse de doğrudan bir bağlantı bulunmamıştır. Bunun nedeni baldaki GTX miktarındaki farklılıklar olabilir.
Semptomların görüme zamanı	Zehirlenme belirtileri 20 dk ile 3 saat arasında ortaya çıkıp genellikle 1 günden fazla sürmemektedir. Tam iyileşme ise birkaç gün sürebilir. Bazı araştırmalar, semptomların başlamasının tüketilen bal miktarına bağlı olduğunu ileri sürerken, aralarındaki doğrudan ilişkiyi inceleyen çalışmalarda herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.
Semptomlar	GTX'ler nörotoksik ve kardiyotoksik etkilidirler. GTX'lerin neden olduğu advers reaksiyonlar; mide bulantısı, kusma, baş dönmesi; bazen bayılma; zihinsel karışıklık veya halusinasyonlar; bulanık görme; terleme; karn ağrısı; baş ağrısı; ekstremiteelerde veya perioral bölgede parasteziler. Hastaların klinik bulgularında düşük kan basıncı, bradikardi (yavaş, düzensiz kalp atışı) ve sinüs bradikardisi (dk da 60 altından daha yavaş) görülür.
Tedavi	İyileşme genellikle yaklaşık 2-8 saat içinde gerçekleşir ve müdahale gerekmez. Düşük kan basıncını yükseltmek için genellikle sıvı desteği verilir. Sinüs bradikardisi ve iletim bozuklukları genellikle atropin tedavisine yanıt verir. İleri zehirlenme vakalarında iyileşme genellikle 24 saat içinde gerçekleşir. Ancak bazı ağır vakalarda hasta birkaç gün (koroner) yoğun bakımda izlenir.
Mekanizma	İskelet ve kalp kasi, periferik ve santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkileri, GTX'in hücre zarı üzerindeki etkileri ile ilgilidir. GTX, hücre zarları üzerindeki voltaja bağlı sodyum kanalları üzerinde seçici etkiler uygular. Kanallar normalden daha düşük membran potansiyellerinde açılır ve daha uzun süre açık kalır. Sonuç olarak sodyum akışındaki artış ve sürekli depolarizasyon, hücrenin aşırı uyarılabilirliğine neden olur.

Silici ve Atayoglu 1981-2014 yılları arasında dünya çapında görülen deli bal zehirlenmelerini derlediği bir çalışmada, zehirlenme vakalarının erkeklerde (%75,17) ve 41-65 yaş arasında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. En yaygın şikâyetler baş dönmesi, mide bulantısı ve presenkop olarak tespit edilmiştir. 1.199 olgunun (84 yayımlanmış makale) değerlendirildiği bu çalışma sonucunda herhangi bir ölüm bildirilmediği belirlenmiştir. Hastalar genellikle 0,5-1 mg atropin ve intravenöz salin ile tedavi görüp, 24 saat içinde taburcu edilmiştir.⁷⁵ Deli balın cinsel performansı artırıcı etkisi nedeniyle kullanımının yaygın oluşu, 45 yaş üstü erkeklerde görülen vakaların çoğunluğunu açıklayabilir. Semptomlar ve tedavi yaklaşımı aynı olup, ölüm bildirilmemiştir.

SONUÇ

Rhododendron türlerinin doğrudan veya bitkiden elde edilen ürünlerin (özellikle deli bal) tüketilmesi sonucu toksik etkilerin görülmesi etnobotanik veriler ile kayıtlara geçmiş ve toksikolojik çalışmalarla doğrulanmıştır. Ancak toksisite limitleri net olarak belirlenmemiştir ve bu durum halk sağlığını tehlikeye atmaktadır. Orman gülü toksisitesi ile ilgili ilk “vaka raporu” Yunan askeri lideri, filozof ve tarihçi Xenophon tarafından MÖ 401 yılında kaleme alınmış olup, Anadolu özellikle deli bal üretimi ve zehirlenme vakaları açısından öne çıkmıştır. Dünya çapında deli bal zehirlenme vakalarının neredeyse tamamı Türkiye kaynaklıdır. Bununla beraber iletişim ve ticaret yollarının gelişmesi nedeniyle, Türkiye’de üretilen ve ihraç edilen deli balın tüketimi nedeniyle dünya çapında ek vakalarla karşılaşılmaktadır. Türkiye’de akut gıda kaynaklı zehirlenmelerin en sık nedenlerinden biri olan deli bal, satışı ve üretimi kontrol edilmesi gereken bir madde olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak bu inceleme kapsamında edindiğimiz bilgilere göre *Rhododendron L.* zehirli-tıbbi bir bitki olup, aktif maddelerinin karakterizasyonunun yanı sıra halk sağlığı açısından da özel dikkat gerektiren ve daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulan önemli bir cinstir.

Teşekkür

Bitkiye (*R.ponticum*) ait fotoğrafı bize temin eden Burçin ÇINGAY'a teşekkür ederiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz et-

kileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Tiwari ON, Chauhan U. Rhododendron conservation in Sikkim Himalaya. *Current Science*. 2006;90(4):532-41. [Link]
2. Qiang Y, Zhou B, Gao K. Chemical constituents of plants from the genus Rhododendron. *Chem Biodivers*. 2011;8(5):792-815. [Crossref] [PubMed]
3. Kumar V, Suri S, Prasad R, Gat Y, Sangma C, Jakhu H, et al. Bioactive compounds, health benefits and utilization of Rhododendron: a comprehensive review. *Agriculture & Food Security*. 2019;8(1):1-7. [Crossref]
4. Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. 2. Baskı. Ankara: Türk Tarih Kurumu; 1997.
5. Bhattacharyya D. Rhododendron species and their uses with special reference to Himalayas-a review. *Assam University Journal of Science and Technology*. 2011;7(1):161-7. [Link]
6. Popescu R, Kopp B. The genus Rhododendron: an ethnopharmacological and toxicological review. *J Ethnopharmacol*. 2013;147(1):42-62. [Crossref] [PubMed]
7. Shrestha B, Paudel P. A case report on mad (wild) honey intoxication. *Journal of Chitwan Medical College*. 2015;5(2):40-1. [Link]
8. Şimşek P, Gündüz A. Mad honey in old history. In: Duran N, ed. *New Trends in Health Sciences*. 1st ed. France: Livre de Lyon; 2021. p.147-78.
9. Gunduz A, Bostan H, Turedi S, Nuhoglu İ, Patan T. Wild flowers and mad honey. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2007;18(1):69-71. [Crossref] [PubMed]
10. Yakarışık M, Akköz C, Ayvaz MA, Dülger AC. A new risk factor for hepatic encephalopathy: ingestion of mad honey. *Journal of Academic Emergency Medicine Case Reports*. 2021;12(3):71-3. [Link]
11. Erenler AK. Cardiac effects of mad honey poisoning and its management in emergency department: a review from Turkey. *Cardiovasc Toxicol*. 2016;16(1):1-4. [Crossref] [PubMed]
12. Cullen J. *Hardy Rhododendron Species*. 1st ed. Portland, Or.: Timber Press; 2005.
13. Madhvi SK, Sharma M, Iqbal J, Younis M. Phytochemistry, traditional uses and pharmacology of Rhododendron arboreum: a review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019;12(9):4565-74. [Crossref]
14. Khajuria AK, Manhas RK, Kumar H, Bisht NS. Ethnobotanical study of traditionally used medicinal plants of Pauri district of Uttarakhand, India. *J Ethnopharmacol*. 2021;276:114204. [Crossref] [PubMed]
15. Paudel A, Panthee S, Shakya S, Amatya S, Shrestha TM, Amatya MP. Analgesic, antiinflammatory and other pharmacological activities of methanol extract of rhododendron campanulatum from Nepal. *European Journal of Medicinal Plants*. 2016;13(4):1-7. [Crossref]
16. Basnett S, Ganesan R. A comprehensive review on the taxonomy, ecology, reproductive biology, economic importance and conservation status of indian himalayan rhododendrons. *The Botanical Review*. 2022;88:505-44. [Crossref]
17. Deepak HV, Swamy MMM, Murai Y, Suga Y, Anetai M, Yo T, et al. Daurichromenic acid from the chinese traditional medicinal plant rhododendron dauricum inhibits sphingomyelin synthase and a β aggregation. *Molecules*. 2020;25(18):4077. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Cao Y, Chu Q, Ye J. Chromatographic and electrophoretic methods for pharmacologically active compounds in Rhododendron dauricum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004;812(1-2):231-40. [Crossref] [PubMed]
19. Cai YQ, Hu JH, Qin J, Sun T, Li XL. Rhododendron Molle (Ericaceae): phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Chin J Nat Med*. 2018;16(6):401-10. [Crossref] [PubMed]
20. He YC, Yao YM, Xue QW, Fang X, Liang S. Anti-rheumatoid arthritis potential of diterpenoid fraction derived from Rhododendron molle fruits. *Chin J Nat Med*. 2021;19(3):181-7. [Crossref] [PubMed]
21. Li Y, Zhu YX, Zhang ZX, Liu YL, Liu YB, Qu J, et al. Diterpenoids from the fruits of Rhododendron molle, potent analgesics for acute pain. *Tetrahedron*. 2018;74(7):693-9. [Crossref]
22. Dampc A, Luczkiewicz M. Rhododendron tomentosum (Ledum palustre). A review of traditional use based on current research. *Fitoterapia*. 2013;85:130-43. [Crossref] [PubMed]
23. Jaiswal R, Jayasinghe L, Kuhnert N. Identification and characterization of proanthocyanidins of 16 members of the Rhododendron genus (Ericaceae) by tandem LC-MS. *J Mass Spectrom*. 2012;47(4):502-15. [Crossref] [PubMed]
24. Lou XW, Lin QH, Zhang GY, Liu WY, Feng F, Qu W. Identification and characterization of three new flavonoids from Rhododendron dauricum. *Chin J Nat Med*. 2015;13(8):628-33. [Crossref] [PubMed]
25. Shrestha A. *Phytochemical analysis of Rhododendron species* [PhD thesis]. Bremen: Jacobs University; 2016. Cited: 08 July 2023. Available from: [Link]
26. Bai L, Jiao ML, Zang HY, Guo SS, Wang Y, Sang YL, et al. Chemical composition of essential oils from four Rhododendron species and their repellent activity against three stored-product insects. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019;26(22):23198-205. [Crossref] [PubMed]
27. Schepetkin IA, Özek G, Özek T, Kirpotina LN, Khlebnikov AI, Quinn MT. Chemical Composition and Immunomodulatory Activity of Essential Oils from Rhododendron albiglorum. *Molecules*. 2021;26(12):3652. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Judžientienė A. Marsh rosemary (Rhododendron tomentosum Harmaja (ex Ledum palustre Linn) growing in Lithuania) essential oils and their properties. *Chemija*. 2020;31(4):269-77. [Crossref]

29. Baral B, Vaidya GS, Maharjan BL, Silva JA. Phytochemical and antimicrobial characterization of rhododendron anthopogon from high Nepalese Himalaya. *Botanica Lithuanica*. 2014;20(2):142-52. [[Crossref](#)]
30. Dosoky NS, Satyal P, Pokharel S, Setzer WN. Chemical composition, enantiomeric distribution, and biological activities of rhododendron anthopogon leaf essential oil from nepal. *Nat Prod Commun*. 2016;11(12):1895-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Prakash V, Rana S, Sagar A. Studies on antibacterial activity of leaf extracts of Rhododendron arboreum and Rhododendron campanulatum. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2016;5(4):315-22. [[Crossref](#)]
32. Joshi B, Panda SK, Jouneghani RS, Liu M, Parajuli N, Leyssen P, et al. Antibacterial, antifungal, antiviral, and anthelmintic activities of medicinal plants of nepal selected based on ethnobotanical evidence. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:1043471. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Roy J, Handique A, Barua C, Talukdar A, Ahmed F, Barua I. Evaluation of phytoconstituents and assessment of adaptogenic activity in vivo in various extracts of Rhododendron arboreum (leaves). *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*. 2014;2(2):49. [[Crossref](#)]
34. Verma N, Singh AP, Amresh G, Sahu P, Rao CV. Antiinflammatory and antinociceptive activity of Rhododendron arboreum. *J Pharm Res*. 2010;3(6):1376-80. [[Link](#)]
35. Nisar M, Ali S, Muhammad N, Gillani SN, Shah MR, Khan H, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory potential of Rhododendron arboreum bark. *Toxicol Ind Health*. 2016;32(7):1254-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Ali S, Nisar M, Qaisar M, Khan A, Khan AA. Evaluation of the cytotoxic potential of a new pentacyclic triterpene from Rhododendron arboreum stem bark. *Pharm Biol*. 2017;55(1):1927-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Painuli S, Joshi S, Bhardwaj A, Meena RC, Misra K, Rai N, et al. In vitro antioxidant and anticancer activities of leaf extracts of Rhododendron arboreum and Rhododendron campanulatum from Uttarakhand region of India. *Pharmacognosy Magazine*. 2018;14(57):294-303. [[Link](#)]
38. Bhandary MR, Kawabata J. Antidiabetic activity of Laligurans (Rhododendron arboreum Sm.) flower. *Journal of Food Science and Technology Nepal*. 2008;4:61-3. [[Link](#)]
39. Verma N, Amresh G, Sahu PK, Rao ChV, Singh AP. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of ethyl acetate fraction of Rhododendron arboreum Smith flowers in streptozotocin induced diabetic rats and its role in regulating carbohydrate metabolism. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(9):696-701. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Parcha V, Yadav N, Sati A, Dobhal Y, Sethi N. Cardioprotective effect of various extract of Rhododendron arborium Sm flower on Albino rats. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2017;6(4):1703-7. [[Link](#)]
41. Rawat P, Bachheti RK, Kumar N, Rai N. Phytochemical analysis and evaluation of in vitro immunomodulatory activity of Rhododendron arboreum leaves. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(8):123-8. [[Crossref](#)]
42. Rawat P, Rai N, Kumar N, Bachheti R. Review on Rhododendron arboreum- a magical tree. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. 2017;17(4):297-308. [[Crossref](#)]
43. Srivastava P. Rhododendron arboreum: An overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012;2(1):158-62. [[Link](#)]
44. Kashyap P, Anand S, Thakur A. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activity of Rhododendron arboreum flowers extract. *International Journal of Food and Fermentation Technology*. 2017;7(1):123-8. [[Crossref](#)]
45. Choi MY, Rhim TJ. Antimicrobial effects against food-borne pathogens and antioxidant activity of Rhododendron brachycarpum extract. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. 2012;40(10):1353-60. [[Crossref](#)]
46. Ghimeray AK, Lee HY, Kim YH, Ryu EK, Chang MS. Evaluation of antioxidant and antiinflammatory effect of Rhododendron brachycarpum extract used in skin care product by In Vitro and In Vivo test. *Technology and Investment*. 2015;6(2):105-11. [[Crossref](#)]
47. Yang J, Kim MO, Kwon YS, Kim MJ. Antioxidant activity, α -glucosidase inhibitory activity and chemoprotective properties of rhododendron brachycarpum leaves extracts. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(10):849-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Han MH, Kim KY. Research progress on the identification and pharmacological activity of the active components of the rhododendron species. *Bio-science Biotechnology Research Asia*. 2021;18(3):543-65. [[Crossref](#)]
49. Tantry MA, Khan R, Akbar S, Dar AR, Shawl AS, Alam MS. An unusual bioactive oleanane triterpenoid from Rhododendron campanulatum D. Don. *Chinese Chemical Letters*. 2011;22(5):575-9. [[Crossref](#)]
50. Ye C, Jin M, Sun J, Wang J, Li S, Zhou W, et al. A new ursane-type triterpenoid from the leaves of rhododendron dauricum with cytotoxic activity. *Chemistry of Natural Compounds*. 2021;57(2):327-30. [[Crossref](#)]
51. Ye C, Jin M, Jin C, Wang R, Wang J, Zhang Y, et al. Two novel flavonoids from the leaves of Rhododendron dauricum L. with their inhibition of TNF- α production in LPS-induced RAW 264.7 cells. *Nat Prod Res*. 2021;35(8):1331-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Löhr G, Beikler T, Hensel A. Inhibition of in vitro adhesion and virulence of Porphyromonas gingivalis by aqueous extract and polysaccharides from Rhododendron ferrugineum L. A new way for prophylaxis of periodontitis? *Fitoterapia*. 2015;107:105-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Hubert J, Kotland A, Henes B, Poigny S, Wandrey F. Deciphering the phytochemical profile of an alpine rose (Rhododendron ferrugineum L.) leaf extract for a better understanding of its senolytic and skin-rejuvenation effects. *Cosmetics*. 2022;9(2):37. [[Crossref](#)]
54. Gescher K, Kühn J, Hafezi W, Louis A, Derksen A, Deters A, et al. Inhibition of viral adsorption and penetration by an aqueous extract from Rhododendron ferrugineum L. as antiviral principle against herpes simplex virus type-1. *Fitoterapia*. 2011;82(3):408-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Seephonkai P, Popescu R, Zehl M, Krupitza G, Urban E, Kopp B. Ferruginenes A-C from Rhododendron ferrugineum and their cytotoxic evaluation. *J Nat Prod*. 2011;74(4):712-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Rehman S, Khan R, Bhat KA, Raja AF, Shawl AS, Alam MS. Isolation, characterisation and antibacterial activity studies of coumarins from Rhododendron lepidotum Wall. ex G. Don, Ericaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2010;20(6):886-90. [[Crossref](#)]
57. Mahomoodally MF, Sieniawska E, Sinan KI, Nancy Picot-Allain MC, Yerlikaya S, Cengiz Baloglu M, et al. Utilisation of Rhododendron luteum Sweet bioactive compounds as valuable source of enzymes inhibitors, antioxidant, and anticancer agents. *Food Chem Toxicol*. 2020;135:111052. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Demir S, Turan I, Aliyazicioğlu Y. Cytotoxic effect of Rhododendron luteum leaf extract on human cancer cell lines. *Journal of Agriculture and Nature*. 2018;21(6):950-6. [[Crossref](#)]
59. Usta A, Yayli B, Kahriman N, Karaoglu SA, Yayli N. Composition and antimicrobial activity of essential oil from the flower of Rhododendron luteum Sweet. 2012;24(5):1927-30. [[Link](#)]
60. Olech M, Łyko L, Nowak R. Influence of Accelerated Solvent Extraction Conditions on the LC-ESI-MS/MS Polyphenolic Profile, Triterpenoid Content, and Antioxidant and Anti-lipoxygenase Activity of Rhododendron luteum Sweet Leaves. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):822. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Łyko L, Olech M, Nowak R. LC-ESI-MS/MS Characterization of Concentrated Polyphenolic Fractions from Rhododendron luteum and Their Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities. *Molecules*. 2022;27(3):827. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Zhang J, Liu J, Dai LF, Zhang HY, Chen MN, Cai XF, et al. Unlocking the potential antioxidant and anti-inflammatory activities of Rhododendron molle G. Don. *Pak J Pharm Sci*. 2019;32(5(Special)):2375-83. [[PubMed](#)]

63. Cho YJ, Ju IS, Chun SS, An BJ, Kim JH, Kim MU, et al. Screening of biological activities of extracts from *Rhododendron mucronulatum* Turcz. flowers. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. 2008;37(3):276-81. [[Crossref](#)]
64. Choi S, Lee S, Lee H, Kim B, Yeo J, Jung T, et al. Antioxidant and antiaging effects of extracts from *Rhododendron mucronulatum* Turcz. in human dermal fibroblast. *Journal of Agricultural, Life and Environmental Sciences*. 2017;29(3):185-92. [[Crossref](#)]
65. Lee BB, Chun JH, Lee SH, Park HR, Kim JM, Park EJ, et al. Antioxidative and antigenotoxic activity of extracts from *Rhododendron mucronulatum* Turcz. flowers. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. 2007;36(12):1628-32. [[Crossref](#)]
66. Malkoç M, Laghari AQ, Kolaylı S, Can Z. Phenolic composition and antioxidant properties of *Rhododendron ponticum*: Traditional nectar source for mad honey. *Analytical Chemistry Letters*. 2016;6(3):224-31. [[Crossref](#)]
67. Bilir EK, Tutun H, Sevin S, Kismali G, Yarsan E. Cytotoxic effects of *Rhododendron ponticum* L. extract on prostate carcinoma and adenocarcinoma cell line (DU145, PC3). *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2018;24(3):451-7. [[Crossref](#)]
68. Jesionek A, Kokotkiewicz A, Wlodarska P, Zabiegala B, Bucinski A, Luczkiewicz M. Bioreactor shoot cultures of *Rhododendron tomentosum* (*Ledum palustre*) for a large-scale production of bioactive volatile compounds. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*. 2017;131(1):51-64. [[Crossref](#)]
69. Black P, Saleem A, Dunford A, Guerrero-Analco J, Walshe-Roussel B, Hadad P, et al. Seasonal variation of phenolic constituents and medicinal activities of Northern Labrador tea, *Rhododendron tomentosum* ssp. *subarcticum*, an Inuit and Cree First Nations traditional medicine. *Planta Med*. 2011;77(14):1655-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Jesionek A, Kokotkiewicz A, Mikosik-Roczynska A, Ciesielska-Figlon K, Luczkiewicz P, Bucinski A, et al. Chemical variability of *Rhododendron tomentosum* (*Ledum palustre*) essential oils and their pro-apoptotic effect on lymphocytes and rheumatoid arthritis synoviocytes. *Fitoterapia*. 2019;139:104402. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Jiang S, Ding Q, Wu Y, Zhong Z, Ouyang J. Comparison of the chemical compounds and antioxidant activities of essential oil and ethanol extract from *Rhododendron tomentosum* Harmaja. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2017;20(4):927-36. [[Crossref](#)]
72. Silici S, Sagdic O, Ekici L. Total phenolic content, antiradical, antioxidant and antimicrobial activities of *Rhododendron* honeys. *Food Chemistry*. 2010;121(1):238-43. [[Crossref](#)]
73. Alkan S, Akgün M, Ertürk Ö, Ayvaz MÇ, Başkan C. Properties of honey and pollen samples obtained from different species collected from Black Sea Region of Turkey. *Journal of Apicultural Science*. 2020;64(2):321-34. [[Crossref](#)]
74. Walderhaug M. *Bad Bug Book: Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook*. 2nd ed. North Charleston, S.C: BrainFeed Press; 2014.
75. Silici S, Atayoglu AT. Mad honey intoxication: A systematic review on the 1199 cases. *Food Chem Toxicol*. 2015;86:282-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]