

Deli Bal Zehirlenmesinde Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları: Retrospektif Bir Çalışma

Özcan Pişkin¹, Derya Arslan Yurtlu², Bengü Gülhan Aydın¹, Yusuf Cemil Gürsoy³, Volkan Hancı⁴

ÖZET:

Deli bal zehirlenmesinde klinik özellikler ve laboratuvar bulguları: Retrospektif bir çalışma

Amaç: Deli bal zehirlenmesi; Rhododendron çiçeklerinden üretilen ve içinde Grayanotoxin (GTX) bulunan balın tüketilmesi sonucunda oluşur. Oldukça nadir görülmesine rağmen hayatı tehdit eden bulgulara sebep olabilir. Bu çalışmada hastanemize başvuran 38 deli bal zehirlenmesi vakasının demografik ve biyokimyasal kan gazı parametreleri ışığında organlar üzerindeki etkilerinin retrospektif olarak literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2010-2012 yılları arasında acil servise herhangi bir şikayetle başvurmuş ve 'Deli Bal Zehirlenmesi' tanısı almış toplam 38 hastanın retrospektif dataları dahil edildi.

Bulgular: Olguların 23 (%60.5)'i erkek, 15 (%39.5)'i bayandı. Olgularımız 29 ile 86 yaşları arasındaydı. Olgularımızın yaş ortalamaları 55.42±12.63 yıl olarak belirlendi. Olguların bal alımı sonrası semptomların başlama süresi ortalama 92.82±30.09 dak olarak belirlendi. Olgularda hastaneye başvurudaki kalp atım hız ortalaması 49.74±11.41 atım/dak, ortalama sistolik kan basıncı değeri 72.16±16.92 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı 43.79±10.58 mmHg olarak bulundu. Hastaların ortalama 0.76±0.55 mg atropin ve 1336.84±935.31 ml kristaloid sıvı ile tedavi edildiği bulundu. Ritm problemleri dışında gastrointestinal, solunum ve kardiyovasküler sistem bulguları normal sınırlardaydı. Olguların bal tüketim miktarları ile, semptomların başlama süresi arasında bir korelasyon ilişkisi belirlenemedi

Sonuç: Deli Bal Zehirlenmesi en sık kardiyovasküler sistemi etkilemektedir. Bu hastalarda en sık hipotansiyon ve bradikardiye rastlanmaktadır. Tedavide sıklıkla yeterli sıvı resüsitasyonu ve 1-2 mg intravenöz Atropin tedavisi yeterli olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Deli bal, grayanotoksin, GTX, zehirlenme

ABSTRACT:

Clinical features and laboratory findings in mad honey intoxication: a retrospective study

Objective: Mad honey intoxication results from consuming honey which is produced from rhododendron flowers and containing Grayanotoxin (GTX). This intoxication is seen rarely, however it may lead some life-threatening signs. In this study, it was aimed to retrospectively discuss the effects of 38 mad honey intoxication cases on the organs in the light of demographic and biochemical blood gas parameters.

Material and Methods: We enrolled 38 patients diagnosed with "mad honey intoxication" retrospectively, who were admitted to our emergency department between January 2010 to December 2012.

Results: Of cases, 23 (60.5%) were male and 15 (39.5%) were female. Our cases were between the ages of 29 and 86 years. The mean age of cases was 55.42±12.63 years. The mean onset of symptoms after honey intake was determined to be 92.82±30.09 minutes. The mean heart rate when cases applied to hospital was found to be 49.74±11.41 beats/min. and the mean systolic and diastolic blood pressures were found to be 72.16±16.92 mmHg and 43.79±10.58 mmHg, respectively. The mean amount of atropine treatment given to the patient was found to be 0.76±0.55 mg and the mean crystalloid fluid given was 1336.84±935.31 mL. Except the rhythm problems, gastrointestinal, respiratory and cardiovascular system findings were in normal range. There was no correlation found between the amount of honey consumed and the onset of symptoms in the cases.

Conclusion: Mad honey intoxication most often affects the cardiovascular system. Hypotension and bradycardia are the most common signs in these patients. Sufficient fluid hydration and 1-2 mg intravenous atropine are often adequate for the treatment.

Keywords: Mad honey, grayanotoxin, GTX, intoxication

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(2):125-32



¹Büent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Zonguldak - Türkiye

²Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir - Türkiye

³Büent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Zonguldak - Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, İzmir - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Özcan Pişkin,
Büent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı,
Zonguldak - Türkiye

E-posta / E-mail:
drozcanp@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
10 Ocak 2017 / January 10, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance:
21 Mart 2017 / March 21, 2017

GİRİŞ

Deli bal zehirlenmesi; Rhododendron çiçeklerinden üretilen ve içinde Grayanotoxin (GTX) bulunan balın tüketilmesi sonucunda oluşur (1,2). Rhododendron bitkisi başta Türkiye'nin Batı Karadeniz bölgesi olmak üzere, Nepal ve Amerika kıtasının Kuzey ve Batı bölgelerinde bulunur (2). GTX'ler Rhododendron bitkilerinin polen ve nektar kısımlarında oluşur. Türkiye'de özellikle R. Luteum ve R. Ponticum zehirlenmeye sebep olmaktadır (3). Birçok GTX çeşidi tespit edilmiş olmasına rağmen primer toksik içeriğe sahip olanlar GTX-I ve III'tür (4).

Zehirlenme vakalarında hipotansiyon ve derin bradikardi başta olmak üzere nodal ritim hatta asistoliye kadar giden kardiyovasküler bulgular ön plandadır (5-7). Gastrointestinal ve santral sinir sistemi bulguları ise ağız ve burunda kaşınma, göz ve deride kızarıklık, baş ağrısı, vertigo, bulantı, kusma, salivasyon, kramp tarzı karın ağrısı, idrar ve gaita kaçırma, gastroenterit, halsizlik, görme bulanıklığı veya geçici körlük, deliryum hatta komadır (1,2,5,8,9). Nadir olgu sunumlarında deli bal zehirlenmesinin hepatoksisiteye sebep olabileceği bildirilmiştir (10).

Deli bal Türkiye'nin özellikle Karadeniz Bölgesinde mide ağrısı, barsak bozuklukları, hipertansiyon ve seksüel disfonksiyon tedavisinde alternatif ilaç olarak tüketilmektedir (11). Dolayısıyla bu bölgede zehirlenme vakalarına sık rastlanmaktadır. Literatür taramasında olgu sunumu yada vaka serileri şeklinde yayınlar bulunmasına rağmen deli bal zehirlenmesi vakalarında biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerle ilgili çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmada 2010-2012 yılları arasında hastanemize başvuran 38 deli bal zehirlenmesi vakasının demografik ve biyokimyasal kan gazı parametreleri ışığında organlar üzerindeki etkilerinin retrospektif olarak literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma yılda yaklaşık 200.000 hastanın başvurduğu Sağlık Bakanlığına bağlı Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesinde yürütüldü. Çalışmaya 2010-2012 yılları arasında acil servise herhangi bir şikayetle başvurmuş ve 'Deli Bal Zehirlenmesi' tanısı almış toplam 38 hastanın

retrospektif dataları dahil edildi. Deli bal zehirlenmesi tanısı yöresel olarak hazırlanmış, işlenmemiş bal alım öyküsü ve deli bal zehirlenmesinin tipik belirtileri olan sersemlik, mide bulantısı, ataksi, bradiaritmi, diyaforez, hipotansiyon öyküsü gibi bulguların olması ile konuldu.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerinin yanında, bal alımı ile semptomların başlaması arasındaki süreler; hastane başvurusu sırasındaki kan basıncı değerleri ve kalp atım hızları, ritm analizleri sonuçları, laboratuvar verileri [Glukoz, Kan üre nitrojen (BUN), Kreatinin, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanine aminotransferaz (ALT), γ -glutamil transferaz (GGT), Alkalın fosfataz, Laktat dehidrogenaz (LDH), Kreatinin kinaz (CK), Kreatinin kinaz-MB (CK-MB), Amilaz, Lipaz, Sodyum (Na), Potasyum (K), Klor (Cl), Kalsiyum (Ca), Total bilirubin (T-Bil), Direk bilirubin (D-Bil), Lökosit (WBC), Hemoglobün (Hg), Hematokrit (Hct), Trombosit (Plt), pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, sPO₂, Laktat, Myoglobin, Troponin-I (Tro-I)], acil serviste gözlem süreleri, acil serviste uygulanan tedavileri, yoğun bakım tedavisi ve geçici pace-maker uygulanıp uygulanmadığı gibi deli bal zehirlenmesi ile ilgili bilgiler belirlendi ve kayıt edildi.

Bu çalışma 12 Haziran 2012 tarihli Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul kararıyla (2012-70-02/05) yapılmıştır.

İstatistik Analiz

Veriler SPSS 15.0 paket programı (SPSS, Chicago, IL, USA) ile analiz edildi. Hastaların yaş, hastanede kalış süreleri, kalp atım hızları, sistolik, ve diastolik kan basıncı değeri gibi devamlı değerler alan veriler ortalama \pm SD olarak gösterildi. Cinsiyet dağılımı gibi sıklık belirten veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin dağılım analizi Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U ve ki-kare testi ile yapıldı, p<0.05 değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Retrospektif analizin yapıldığı Ocak 2010- aralık 2012 tarihleri arasında Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi acil servis ünitesinde deli bal zehirlenmesi tanısı konulan 38 hasta belirlendi.

Olguların 23 (%60.5)'ü erkek, 15 (%39.5)'i bayandı. Olgularımız 29 ile 86 yaşları arasındaydı. Olgularımızın yaş ortalamaları 55.42 ± 12.63 yıl olarak belirlendi. Erkek olguların yaş ortalaması 53.48 ± 12.83 , kadın olguların yaş ortalaması ise 58.40 ± 12.13 olarak belirlendi. Cinsiyete göre yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo-1).

Olgularda, bal alımı ile semptomların başlaması arasındaki süre 45 ile 1800 dak arasında değişmekte olup, bal alımı sonrası semptomların başlama süresi ortalama 92.82 ± 30.09 dak olarak belirlendi. Erkek

olguların semptomların başlama süresi ortalama 88.78 ± 26.24 dak olarak belirlenirken, kadın olgularda bu süre 99.00 ± 35.25 dak olarak belirlendi. Cinsiyete göre semptomların başlama süresi açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo-1).

Olguların bal alım miktarları analiz edildiğinde, 25 hastanın (%65.8) 1 yemek kaşığı, 6 hastanın (%15.8) 2 yemek kaşığı, 4 hastanın (%10.5) 3 yemek kaşığı, 2 hastanın (%5.3) 4 yemek kaşığı, 1 hastanın ise (%2.6) 5 yemek kaşığı bal tüketimi sonrasında zehirlenme belirtileri gösterdiği belirlendi. Ortalama bal tüketimi 1.63 ± 1.05 yemek kaşığı olarak belirlendi. Erkek olgularda ortalama bal tüketimi 1.60 ± 1.12 yemek kaşığı, kadın olgularda ise 1.65 ± 1.027 yemek kaşığı olarak belirlendi. Cinsiyete göre ortalama bal tüketimi açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Olguların bal tüketim miktarları ile, semptomların başlama süresi arasında bir korelasyon ilişkisi belirlenemedi ($p = 0.981$) (Tablo-1).

Hastaların hastaneye başvuru anında kalp atım hızları 26 ile 118 atım/dak arasında değişmekteydi. Kalp atım hız ortalaması 49.74 ± 11.41 atım/dak olarak bulundu. Sistolik kan basıncı değerleri ise 50 mmHg ile 110 mmHg arasında değişmekte olup ortalama sistolik kan basıncı değeri 72.16 ± 16.92 mmHg olarak bulundu. Diyastolik kan basıncı değerleri de 25 mmHg ile 60 mmHg arasında değişmekte olup ortalaması ise 43.79 ± 10.58 mmHg olarak bulundu (Tablo-1).

Tablo-1: Deli Bal Zehirlenmesi Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

	n (%), Ortalama±SD
Yaş, yıl	55.42±12.63
Cinsiyet (K/E)	15/23
Tüketilen Bal Miktarı, yemek kaşığı	1.63±1.05
Tüketim sonrası semptom başlama süresi, dak	92.83±30.09
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	72.16±16.92
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	43.79±10.58
Kalp Tepe Atımı, atım.dak ⁻¹	49.79±11.41
Atropin Miktarı, mg	0.760±0.55
Saline Miktarı, mL	1336.84±935.31
EKG Ritimleri, %	
Sinüs Bradikardisi	31 (81.5)
Normal Sinüs Ritmi	4 (10.6)
Nodal Ritim	1 (2.6)
Komple AV Blok	1 (2.6)
Yavaş Ventikül Cevaplı AF	1 (2.6)

SD: standard deviasyon, AV: Atrioventriküler, AF: Atriyal Fibrilasyon

Tablo-2: Deli Bal Zehirlenmesi Hastalarının Hemogram Değerleri

	Ortalama±SD	Normal range
WBC, K.uL ⁻¹	6.963±2.039	4.800-10.800
Hemoglobin, g.dL ⁻¹	13.2±1.41	12-18
Hematokrit, %	38.81±3.42	37-52
Trombosit, K.uL ⁻¹	200.470±52.017	140.000-400.000

SD: standard deviasyon, WBC: White blood cell

Tablo-3: Deli Bal Zehirlenmesi Hastalarının Kan Gazı Parametreleri

	Ortalama±SD	Normal range
pH,	7.36±0.31	7.35-7.45
pO ₂ , mmHg	91.93±20.09	80-100
pCO ₂ , mmHg	48.37±16.32	35-45
HCO ₃ , mEq.L ⁻¹	25.33±2.27	95-99
Laktat, mEq.L ⁻¹	1.88±0.97	0.7-2.1

SD: standard deviasyon

Tablo-4: Deli Bal Zehirlenmesi Hastalarının Biyokimyasal ve Kardiyak Parametreleri

	Ortalama±SD	Normal range
Glukoz, mg.dL ⁻¹	111.87±38.31	70-115
Üre, mg.dL ⁻¹	36.71±12.13	0-50
Kreatinin, mg.dL ⁻¹	0.993±0.2392	0-1.40
AST, u.L ⁻¹	25.08±17.75	0-35
ALT, u.L ⁻¹	24.97±20.63	0-50
GGT, u.L ⁻¹	27.00±18.38	0-32
T-Bil, mg.dL ⁻¹	0.515±0.303	0-1.1
D-Bil, mg.dL ⁻¹	0.215±0.936	0-0.4
ALP, u.L ⁻¹	78.82±28.68	43-170
LDH, u.L ⁻¹	172.433±39.036	0-247
CK, u.L ⁻¹	103.92±71.696	50-150
CK-MB, u.L ⁻¹	12.87±11.667	0-4.94
Troponin I, mg/dL	0.0072±0.1104	0-0.03
Myoglobin, mg.dL ⁻¹	73.24±34.866	10-90
Amilaz, u.dL ⁻¹	60.32±26.23	28-100
Lipaz, u.L ⁻¹	34.18±23.80	0-60
Sodyum, mEq.L ⁻¹	139.54±2.12	132-146
Potasyum, mEq.L ⁻¹	4.19±0.56	3.5-5.5
Klor, mEq.L ⁻¹	106.37±2.73	96-110
Kalsiyum, mg.dL ⁻¹	9.013±0.511	8.8-10.6

SD: standard deviasyon, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transferase, T-Bil: Bilirubin-Total, D-Bil: Bilirubin-Direct, ALP: Alkaline Phosphatase, LDH: Lactic Dehydrogenase, CK: Total Creatinine Kinase, CK-MB: Creatinine Kinase-MB

Cinsiyet, alınan bal miktarı ve semptomların başlama süresi ile kalp atım hızı, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki ve korelasyon saptanamadı ($p>0.05$) (Tablo-1).

Hastaların EKG analizleri değerlendirildiğinde, 1 olguda (%2.6) Complete atrioventriküler blok, 1 olguda (%2.6) düşük ventrikül yanıtı atrial fibrilasyon, 1 olguda (%2.6) nodal ritim, 4 olguda (%10.6) normal sinüs ritmi, 31 olguda (%81.5) ise sinüs bradikardisi görüldüğü belirlendi (Tablo-1).

Hastaların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde alınan bal miktarı artışı ile laboratuvar analizleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi belirlenemedi ($p>0.05$).

Semptomların başlama zamanı ile laboratuvar analizleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde semptomların başlaması için geçen süre arttıkça amilaz ($r=0.373$; $p=0.021$) ve lipaz ($r=0.407$; $p=0.011$) düzeyleri artarken, kalsiyum seviyelerinin ($r=-0.461$; $p=0.004$) semptomların ortaya çıkma zamanı arttıkça azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Diğer laboratuvar analizleri ile semptom başlama süreleri arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi belirlenemedi ($p>0.05$). (Tablo-2), (Tablo-3), (Tablo-4).

Hastaların, 0.5 ile 3.5 mg arasında değişmek üzere

ortalama 0.76 ± 0.55 mg atropin ve 500 ile 3500 ml arasında değişmek üzere 1336.84 ± 935.31 ml kristaloit sıvı ile tedavi edilmesi sonrasında acil servis ünitesinden taburcu edildiği gözlemlendi.

Hastalarımız arasında deli bal zehirlenmesi ile ilişkili morbidite yada mortalitesi olan hasta bulunmamaktaydı.

TARTIŞMA

Deli bal, gastrointestinal problemler, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıkların alternatif tedavisinde faydalı olduğu ve seksüel performansı arttırdığı inancıyla tarih boyunca Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde çok sık olarak tüketilmiş ve halk arasında efsanelere konu olmuştur (3,11,12).

Deli bal zehirlenmesi; Rhododendron çiçeklerinden üretilen ve içinde GTX bulunan balın tüketilmesi sonucunda oluşur (1,2). GTX'ler selektif olarak voltaj bağımlı sodyum kanallarına bağlanarak hiperpolarizasyona sebep olur. Bu durum hücre membranında aktivasyon veya inaktivasyon şeklinde değişiklikler meydana getirir (13). İskelet sistemi, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi membranlarındaki bu değişikliklerden dolayı semptomlar meydana gelir (11).

Olgu serilerinde deli bal zehirlenmesinden sıklıkla orta-ileri yaş grubunun ve erkek cinsiyetin etkilendiği görülmektedir (1,8,14,15). Hancı ve arkadaşları (1) 72 olguyu inceledikleri çalışmalarında, olguların %81.9'unun erkek olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada olgu yaşlarının 23-78 arasında değiştiği ve yaş ortalamasının 49.46 ± 11.11 olduğu bildirilmiştir. Gündüz ve arkadaşları (8) 48 olguyu inceledikleri çalışmalarında olguların %85'nin erkek ve yaş ortalamasının 56.3 ± 12.2 olduğunu bildirmiştir. Uzun ve arkadaşları (14) 46 olguyu inceledikleri çalışmalarında, olguların 36 tanesinin erkek ve yaş ortalamasının 52.2 ± 17.2 olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda olguların %60.5'inin erkek olduğu, olgu yaşlarının 29 ile 86 arasında değiştiği ve olguların yaş ortalamasının 55.42 ± 12.63 olduğu gözlemlendi. Deli bal tüketimi halk arasında hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıkların alternatif tedavisinde faydalı olduğu ve seksüel performansı arttırdığı inancından dolayı deli bal zehirlenmesi olgularının orta-ileri yaş grubunda ve erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü düşünmekteyiz.

Deli bal zehirlenmesinde klinik bulguların tüketilen bal miktarıyla doğru orantılı ve bal tüketiminden kısa bir süre sonra başladığı gözlenmektedir (1,5,8,14,15). Hancı ve arkadaşları (1) çalışmalarında olgularda zehirlenmeye sebep olan bal alım miktarının 15-60 gr arasında değiştiğini ve semptomların bal alımı sonrasında ortalama 78.54 ± 37.46 dk. sonra başladığını bildirmiştir. Yılmaz ve arkadaşları (15) ise yaptıkları çalışmalarında zehirlenmeye sebep olan bal miktarının 13.45 ± 5.39 (5-30) gr olduğunu ve semptomların bal alımından 1.19 ± 0.65 (0.5-3) saat sonra başladığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda olgularda ortalama 1.63 ± 1.05 tatlı kaşığı balın zehirlenmeye sebep olduğu ve semptomların bal alımından ortalama 92.83 ± 30.09 dk. sonra başladığı gözlemlendi.

Deli bal zehirlenmesi olgularının büyük çoğunluğu hastaneye bradikardi ve hipotansiyon şikayetleri ile başvurmaktadır (1,8,15,16). Gündüz ve arkadaşları (8) çalışmalarında olguların hastaneye başvuruğunda kalp atım hızı ortalamasının 46.6 ± 12.1 atım/dk, sistolik kan basıncı ortalamasının 79.86 ± 19.04 mmHg ve diastolik kan basıncı ortalamasının 51.6 ± 15.5 mmHg olduğunu bildirmiştir. Yılmaz ve

arkadaşları (15) olgularında ise hastaneye başvuruğunda kalp atım hızı ortalamasının 47.96 ± 8.48 atım/dk, sistolik kan basıncı ortalamasının 70.08 ± 14.89 mmHg ve diastolik kan basıncı ortalamasının 45.25 ± 12.91 mmHg olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise olguların hastaneye başvuruğunda kalp atım hızı ortalaması 49.79 ± 11.41 atım/dk, sistolik kan basıncı ortalaması 72.16 ± 16.92 mmHg ve diastolik kan basıncı ortalaması 43.79 ± 10.58 mmHg idi. Bu bulguların geçmiş olgu serileri ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Deli bal zehirlenmesi en sık kardiyovasküler sistemi etkiler (1,2,5-9,15-18). Literatürde bildirilmiş olgu serilerinin hemen tamamında değişen oranlarda kardiyak ritm sorunu bildirilmiştir. Gündüz ve arkadaşları (8) 47 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada en sık sinus bradikardisi (%78.7) ve sonrasında sırasıyla nodal ritim (%12.8), normal sinus ritmi (%6.4), Komplet AV blok (%2.1) görüldüğünü bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise en sık sinus bradikardisi (%81.5) olmak üzere sırasıyla normal sinus ritmi (%10.6), nodal ritim (%2.6), Komplet AV blok (%2.6) ve yavaş ventrikül cevaplı atrial fibrilasyon (%2.6) gözlemlendi. Literatürde ritm bozukluğunun yanında nadiren bradikardi ve derin hipotansiyona bağlı miyokardiyal infarktüs vakalarına da rastlanmaktadır (20,21). Yıldırım ve arkadaşları (20) bildirdiği bir olguda 41 yaşındaki erkek hasta deli bal yedikten 3 saat sonra acil servise ciddi göğüs ağrısı ile başvurmuş. Hastanın Troponin-I değeri $0.4 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ ve Kreatinin kinaz-MB değeri 18.1 uL^{-1} olarak tespit edilmiş. Hastaya EKG ve diğer laboratuvar tetkikleri sonrasında non-ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı konulup tedavisi düzenlenmiş. Bizim olgularımızda ise hiçbir hastaya miyokard infarktüsü tanısı konulmamış. Olgularımızın kardiyak enzim ortalamaları (Tro-I, CK, CK-MB, Myoglobin) normal sınırlar içinde idi.

Onat ve arkadaşları (22) ratlarla yaptıkları hayvan deneyinde, GTX'lerin kardiyovasküler, pulmoner ve santral sinir sistemi üzerine etkilerini incelemiştir. Çalışma sonrasında GTX'lerin bradikardi ve solunum depresyonu yapıcı etkisini göstermiştir. Ancak bizim çalışmamızda hiçbir hastada solunum depresyonu gözlenmedi. Olgularımızın alınan kan gazı örneklerinde ortalama; pH: 7.36 ± 0.31 , pO_2 : 91.93 ± 20.09 mmHg, pCO_2 : 48.37 ± 16.32 mmHg,

HCO₃: 25.33±2.27 mEqL⁻¹ ve Laktat: 1.88±0.97 mEqL⁻¹ olarak gözlendi. Literatür taramasında deli bal zehirlenmesine bağlı izole solunum depresyonuna rastlamadık. Bu sonucun ortalama tüketilen bal miktarının düşük olması ile alakalı olduğunu düşünmekteyiz.

Öztaşan ve arkadaşları (23) GTX'lerin kan şekeri üzerine etkilerini incelemişler. Ratlarda deneysel streptozosine bağlı diyabet oluşturduktan sonra diyabetik ratlara GTX uygulayarak kan lipid ve glukoz seviyesinin düştüğünü göstermişler. Uzun ve arkadaşları (14) Deli bal zehirlenmesinin kan şekeri üzerine etkisini inceledikleri prospektif bir çalışmada deli bal zehirlenmesine bağlı kan şekeri düzeylerinde istatistik olarak düşüş gözlenmediğini bildirmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda kan glukoz ortalaması 111.87±38.31 mgdl⁻¹ idi. Çalışmamızda bal tüketiminden sonra semptomların ortalama 92.83±30.09 dak sonra başladığını gözlemledik. Bu süre, yemek sonrası kan şekeri seviyelerinin normal sınırları içindedir. İzole bir diyabet vakası olmasına rağmen retrospektif planlama nedeniyle deli balın tüketilmesinden önceki kan şekeri bilinmemektedir, dolayısıyla bu sonuçlarla GTX maruziyetinden sonra kan şekeri değişikliği ile ilgili hiçbir yargıya varılamaz.

Aşçıoğlu ve arkadaşları (24) GTX'lerin hepatorenal sistem üzerine etkisini incelemişler. Yüksek doz GTX-I verilen ratlarda proteüri ve hematüri geliştiğini ancak böbrek histopatolojisinde bir değişiklik olmadığını bildirmiştir. Aynı çalışmada karaciğerin çok daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. GTX-I verilen ratlarda hepatik santral vende genişleme olduğu, hepatik parankimde konjesyon, fokal nekroz ve inflamatur değişikliklerle beraber biyokimyasal olarak transaminazlarda yükselme olduğunu bildirmişlerdir. Çetin ve arkadaşları (10) bildirdiği bir olguda bal yeme öyküsü olan bir hastada hepatotoksisite geliştiğini bildirmiştir. Transaminazlarda progresif yükselme olan olgu medikal tedavi sonrasında şifa ile taburcu edilmiştir. Bizim olgularımızda ise hiçbir hastada hepatotoksisite ve nefrotoksisite bulgusuna rastlanmadı. Fakat semptomların başlama zamanı ile laboratuvar analizi arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, semptomun başlama zamanı arttıkça amilaz ve lipaz seviyelerinin arttığı ve kalsiyum seviyesinin azaldığı belirlendi. Steinberg ve arkadaşları (25)

tarafından 4340 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların yaklaşık %25'inde akut pankreatit semptomları olmaksızın lipaz veya amilaz seviyelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. GTX, hem sodyum hem de kalsiyum kanal reseptörlerini etkileyebilir. Kim ve arkadaşları (26), GTX III'ün, ventromedial hipotalamik (VMH) nöronlarda, sinaptik iletim üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada; GTX'in, nöronlarda sinaps yapan inhibitör ve eksitator sinir terminallerinde voltaj-bağımlı Na⁺ kanallarının aktivasyonuna sekonder voltaj-bağımlı Ca⁺⁺ kanalları vasıtasıyla Ca⁺⁺ akışını arttırdığını göstermiştir. Ca⁺⁺, ayrıca ekstrasözün ile presinaptik terminallere de girebilir (26). Çalışma sonuçlarımızın hücre reseptör seviyesinde sodyum ve kalsiyum arasındaki etkileşime bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Deli bal zehirlenmesi tedavisinde yeterli sıvı hidrasyonu ve 1-2 mg intravenöz (İV) atropin tedavisi ile semptomların gerilediği nadiren pacemaker kullanılan olgular olduğu bildirilmiştir (1,2,8,14-19,27). Hancı ve arkadaşları (1) yaptıkları çalışmada olguların %98.6'sının tedavisinde ortalama 0.59±0.36 mg atropin ve 746.58±242.90 ml salin tedavisi sonrasında normal sinüs ritmi ve normal kan basıncı değerlerinin sağlandığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda olgulara ortalama İV 0.76±0.55 mg Atropin ve 1336.84±935.31 ml salin infüzyonu sonrasında normal sinüs ritmi ve normal kan basıncı değerlerinin sağlandığı gözlendi. Ayrıca hiçbir olgumuzda pacemaker endikasyonu oluşmadı.

Deli bal zehirlenmesi olgularının birçoğunda İV atropin+sıvı hidrasyonu tedavisi ile vital bulguların 24 saat içinde normale döndüğü gözlense de literatürde takip süresi ile ilgili farklı klinik uygulamalar dikkat çekicidir (8). Özhan ve arkadaşları (28) Deli bal zehirlenmesi olgularını kendi kliniklerinde 24 saat gözlem altında tuttıklarını ardından taburcu ettiklerini bildirmektedir. Bir başka çalışmada ise hafif zehirlenmelerde hastaların 2-6 saat kardiyak monitörizasyondan sonra taburcu edilebileceği, tedavi edilmemiş ciddi zehirlenmelerde ise önemli semptom ve bulguların 24 saat içinde kaybolduğu bildirilmiştir (8,11).

Bu çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmesi en önemli kısıtlayıcı tarafıdır. Geriye dönük kayıtlarımızın incelemesi sırasında olguların hastanede

kalış süresi ile ilgili çelişkili bilgilere rastladık dolayısıyla deli bal zehirlenmesi olgularının hastanede kalış süresini tartışma dışında bırakmak zorunda kaldık. Ayrıca kayıtların taranması sırasında acil servise başvuran deli bal zehirlenmesi olgu sayısının sanılandan fazla olduğu ancak yetersiz anamnez sonucunda olguların iatrojenik bradikardi yada iatrojenik hipotansiyon ön tanıları ile takip edildiklerini farkettik. Bu hastaları da çalışma dışında bırakmak zorunda kaldık.

Deli bal zehirlenmesi Karadeniz Bölgesinde çok sık görülmesine rağmen bu olguların tanı ve tedavisinde standart bir algoritma ve kılavuz bulunmamaktadır. Dolayısıyla klinikler arasında tanı ve tedavi

protokollerinde farklılıklar oluşabilmektedir. Bu durum deli bal zehirlenmesi tanı ve tedavisinde yanlış (-) sonuçlara sebep olabilmektedir.

SONUÇ

Deli bal zehirlenmesi büyük oranda erkek cinsiyette görülmekte ve olgular sağlık merkezine en sık bradikardi ve hipotansiyon semptomları ile başvurmaktadır. 1-2 mg İV Atropin ve yeterli sıvı hidrasyonu ile semptomlarda gerileme oluşmaktadır. İleriki dönemlerde GTX'lerin bütün organ sistemleri üzerine etkilerine ışık tutacak daha güçlü ve daha fazla denekle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Hancı VS, Bilir N, Kırtaç S, Akız S, Yurtlu Özkoçak I. Zonguldak bölgesinde deli bal zehirlenmesi: 72 olgunun analizi. *Türk Anest Rean Der* 2010; 38: 278-84.
- Gunduz A, Bostan H, Turedi S, Nuhoglu I, Patan T. Wild flowers and mad honey. *Wilderness Environ Med* 2007; 18: 69-71. [CrossRef]
- Stevens PF. *Rhododendron L.* In: Davis PF, editor. *Flora of Turkey and the east aegean islands*. Edinburgh University Press; 1978. P. 90-4.
- 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* 2003; 51: 351-3. [CrossRef]
- Aliyev F, Turkoglu C, Celiker C, Firatli İ, Alici G, Uzunhasan I. Chronic mad honey intoxication syndrome: a new form of an old disease? *Europace* 2009; 11: 954-6.
- Gunduz A, Durmus I, Turedi S, Nuhoglu I, Ozturk S. Mad honey poisoning-related asystole. *Emerg Med J* 2007; 24: 592-3. [CrossRef]
- Pişkin Ö, Kurt N, Hancı V. Deli bal zehirlenmesinin neden olduğu nodal ritimli bir olgu. *Haydarpaşa Numune Tıp Derg* 2012; 52: 162-6.
- Gunduz A, Meriççé ES, Baydin A, Topbaş M, Uzun H, Turedi S, et al. Does mad honey poisoning require hospital admission? *Am J Emerg Med* 2009; 27: 424-7. [CrossRef]
- Başgül A. Deli bal zehirlenmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003; 3: 33-6.
- Çetin NG, Marçıl E, Kıldırım M, Öğüt S. Deli bal ile hepatotoksisite. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2009; 9: 84-6.
- Gunduz A, Turedi S, Uzun H, Topbaş M. Mad honey poisoning. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 595-8. [CrossRef]
- Leach DG. Ancient curse of the rhododendron. *Am Horticulturist* 1972; 51: 20-9.
- 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. [CrossRef]
- Uzun H, Nancı H, Tayfur I, Karabulut KU, Karcıoğlu O. Mad honey intoxication: what is wrong with the blood glucose? a study on 46 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2728-31.
- Yılmaz O, Eser M, Sahiner A, Altıntop L, Yesildag O. Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning. *Resuscitation* 2006; 68: 405-8. [CrossRef]
- Demircan A, Keles A, Bildik F, Aygelcel G, Dogan NO, Gomez HF. Mad honey sex: Therapeutic misadventures from an ancient biological weapon. *An Emerg Med* 2009; 54: 824-9. [CrossRef]
- Okuyan E, Uslu A, Ozan Levent M. Cardiac effects of "mad honey": a case series. *Clin Toxicol* 2010; 48: 528-32. [CrossRef]
- Sohn CH, Seo DW, Ryoo SM, Lee JH, Kim WY, Lim KS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with grayanotoxin poisoning after the ingestion of mad honey from Nepal. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 207-11. [CrossRef]
- Biberoglu S, Biberoglu K, Komsuoğlu B. Mad honey. *JAMA* 1988; 259: 1943. [CrossRef]
- 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 [CrossRef]
- Chen SP, Lam YH, Ng VC, Lau FL, Sze YC, Chan WT, et al. Mad honey poisoning mimicking acute myocardial infarction. *Hong Kong Med J* 2013; 19: 354-6. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Oztasan N, Altınkaymak K, Akcay 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.
- Ascioglu M, Ozesmi Ç, Dogan P, Ozturk F. Effects of acute grayanotoxin-I administration on hepatic and renal functions in rats. *Turk J Med Sci* 2000; 30: 23-7.
- Steinberg WM, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Bergenstal RM, Mann JFE. LEADER 3--lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes: baseline data from over 9000 subjects in the LEADER Trial. *Pancreas* 2014; 43: 1223-31. [CrossRef]

26. Kim SE, Shin MC, Akaike N, Kim CJ. Presynaptic effects of grayanotoxin III on excitatory and inhibitory nerve terminals in rat ventromedial hypothalamic neurons. *Neurotoxicology* 2010; 31: 230-8. [CrossRef]
27. Dursunoğlu D, Gur S, Semiz E. A case with complete atrioventricular block related to mad honey intoxication. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 484-5. [CrossRef]
28. Ozhan H, Akdemir R, Yazici M, Gunduz H, Duran S, Uyan C. Cardiac emergencies caused by honey ingestion: a single centre experience. *Emerg Med J* 2004; 21: 742-4. [CrossRef]