



CASE REPORT
OLGU SUNUMU

A Case of Sinusal Bradycardia Caused by Mad Honey Toxicity

Deli Bal Zehirlenmesinin Neden Olduğu Sinüs Bradikardili Bir Olgu

Aynur Akın¹, Aliye Esmaoğlu Çoruh¹, Şükran Nergiz Efesoy¹, Adnan Bayram¹, Levent Aşarogulları²

ABSTRACT
ÖZET

Mad honey intoxication is an intoxication that is resulted after eating honey called grayanotoxin which is made by plants of Rhododendron class in the Ericaceae family. It can cause mild symptoms like dizziness, nausea, vomiting to serious cardiac problems like hypotension, bradycardia, AV bloc. In this case we discussed a patient who admitted emergency servise with dizziness, weakness, nausea, excessive sweating and had hypotension and bradycardia in electrocardiography after more detailed anamnesis and we discovered that our patient had eaten honey just fortyfive minutes before the beginning of the symptoms.

Deli bal zehirlenmesi, Ericaceae familyasından Rhododendron türü bitkilerin yaptığı grayanotoksin denilen balın yenmesi sonucu meydana gelen zehirlenmedir. Baş dönmesi, bulantı, kusma gibi hafif semptomlardan hipotansiyon, bradikardi, atriyoventriküler blok gibi ciddi kardiyak problemlere neden olabilir. Bu yazıda, acil servise baş dönmesi, halsizlik, bulantı ve aşırı terleme şikayetleriyle başvuran hipotansiyonu ve elektrokardiografide bradikardi saptandıktan, öykünün derinleştirilmesiyle bu semptomlar oluşmadan 45 dk önce bal yediği öğrenilen bu olguyu tartıştık.

Key words: Grayanotoksin, rhododendron, intoxication

Anahtar kelimeler: Grayanotoksin, orman gülü, zehirlenme

Giriş

Deli bal zehirlenmesi, Ericaceae familyasından Rhododendron türü bitkilerin yaptığı grayanotoksin denilen maddeyi içeren nektar ve polen gibi kısımlarda görülen balın yenmesi sonucu meydana gelen zehirlenmedir. Tarihte ilk defa MÖ 401'de Atina'lı Xenophon tarafından tanımlanan (1). Grayanotoksin bir diterpen olup, azotsuz-polihiroksilesiklikhidrokarbonlardan oluşur (1, 2). Türkiye'de sık görülen toksik Rhododendronlar; *R. luteum*, *R. ponticum*'dur (3). En son 60 farklı grayanotoksin çeşidi belirlenmiş olup bunlardan primertoksik içeriğe sahip olanlar Grayanotoksin I ve III'dür (4).

Grayanotoksinin hücre üzerindeki toksik etkileri sodyum kanalları üzerinden meydana gelir. Grayanotoksinler etkilerini hücre membranındaki voltaj duyarlı sodyum kanal proteinine bağlanarak kanalın inaktivasyonunu geciktirir ve hücreyi depolarize durumda tutar. İskelet ve kalp kası ile nöronlar ve santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin tümü hücre membranındaki sodyum kanal aktivitesinde yaptığı değişikliklere bağlıdır ve zehirlenmelerde görülen ciddi kardiyak ve respiratuvar etkilerinden dolayı tanınması gereken bir zehirlenmedir (5, 6).

Genellikle Karadeniz'in doğu bölgelerinde görülürken, en çok zehirlenme vakası Türkiye'nin doğu Karadeniz bölgesinden bildirilmiştir (7, 8). Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi ve Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından yapılan retrospektif çalışmada hastaların yöresel bal alımı sonrası, sersemlik, mide bulantısı, halsizlik, bradial ritmi ve hipotansiyon gibi semptomların gözlenmesi ve tedavilerinin yapılması incelenmiştir (9). Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran hastanın, Rize'den gelen baldan 2-3 kaşık yedikten bir saat sonra baş dönmesi ve halsizlik şikayetlerinin başladığı ve hastanın hipotansif olduğu ve 2. Saatte EKG'sinde mobitz tip 1 blok saptandığı gözlemlendi (10). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran hastanın Karadeniz balı yedikten sonra baş dönmesi, bulantı, fenalık hissi olduğu ve hastanın kan basıncının hipotansif olduğu ve EKG'sinde sinüs bradikardisi mevcuttu. Bir mg atropin ve sıvı tedavisine hasta yanıt verdi (11). Bizim olgumuzda da Karadeniz Bölgesinden gelen balın yenmesinden sonra baş dönmesi, halsizlik, bulantı, aşırı terlemesi olan hastanın acil serviste hipotansif olduğu ve EKG'sinde sinüs bradikardisi nedeniyle sıvı tedavisi ve atropine uygulandı. Hasta yoğun bakımda takip edildi ve tekrarlayan bradikardileri de atropine cevap verdi.

Olgu Sunumu

Kırk dört yaşında erkek hasta halsizlik, baş dönmesi, bulantı, aşırı terleme şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik olmadığı, şikayetlerinin kahvaltıda yediği bir tatlı kaşığı baldan 45 dakika

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi
29.12.2008

Accepted/Kabul Tarihi
09.08.2012

**Available Online Date/
Çevrimiçi Yayın Tarihi**
10.10.2013

Correspondance/Yazışma
Dr. Şükran Nergiz Efesoy,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Phone: +90 533 421 67 04
e.mail:
sukranefesoy@hotmail.com

©Copyright 2013
by Erciyes University School of
Medicine - Available online at
www.erciyesmedicaljournal.org
©Telif Hakkı 2013
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.org
web sayfasından ulaşılabilir.

sonra ortaya çıktığı öğrenildi. Hasta şuuru açık, koopere, oryante fakat halsiz görünümdeydi. Vital bulguları; kan basıncı 80/50 mmHg, nabız 45 atım/dakika, solunum hızı 26 soluk/dakika, oksijen saturasyonu %88, vücut ısısı 36,5°C, diğer laboratuvar değerleri normaldi. Hastaya periferik damar yolu açılarak kristaloid infüzyonu ve 2 L/dk nazal kanül ile oksijen uygulandı. Bradikardi 0,5 mg atropin ile tedavi edildi.

Hastanın deli bal ile zehirlendiği düşünülerek yakın takip için, gerekli hasta onamları alınarak, yoğun bakımda gözlem altına alındı. İnvaziv arter kateteri takıldı ve kardiyak ritim takibi için monitorize edildi. Hastaya aktif kömür başlandı. Hastanın 48 saatlik gözlemi sırasında iki kez bradikardisi oldu ve atropin ile tedavi edildi. İki günlük yoğun bakım takibinde kan basıncı, nabızı ve kan gazı stabil seyreden hasta taburcu edildi.

Tartışma

Ağırlıklı olarak Karadeniz bölgesinde üretilen balın doza bağlı olarak yenmesi sonucu ortaya çıkan zehirlenme, bizim olgumuzda da Karadeniz bölgesinden hediye olarak gönderilen baldan bir tatlı kaşığı yenmesi sonucu ortaya çıkan semptomlar ve EKG bulgusu neticesinde deli bal zehirlenmesi düşünüldü (7, 8). Yenilen baldan numune incelenmesi yapılmadı. Anamnez ve klinik bulgularla tanı kondu.

Deli bal herkeste toksik etki meydana getirmeyebilir. İnsanlarda grayanotoksinin etkisi doza bağlıdır. Zehirlenmeler 5-30 mg kadar miktarlarla ortaya çıkar. Düşük dozlarda mide bulantısı, kulak çınlaması, hipersalivasyona neden olurken daha yüksek dozlarda atrioventriküler bloklar, myokard infarktüsü ve kardiyak arrest gibi ciddi kardiyak komplikasyonlara neden olabilirler (7). Bizim olgumuzda da bir tatlı kaşığı bal yenilmesi sonucu oluştuğu görülmüştür.

Grayanotoksin alımını takiben birkaç dakika ile 2-3 saat içerisinde halsizlik, bulantı, kusma, baş dönmesi, salivasyon, aşırı terleme ve özellikle ağız çevresi ve ekstremiteelerde uyuşma ortaya çıkar (12). Daha sonra hipotansiyon ve bradikardi gelişir. Ciddi intoksikasyonlarda koordinasyon bozukluğu, bilinç değişikliği ve nöbet görülebilir (12, 13). Atrioventriküler ve intraventriküler ileti bozukluklarına bağlı ekstrasistoller ve ventriküler taşikardi gelişebilir (6). Bir hastada asistoli bildirilmiştir (14). Bir başka hastada Wolf Parkinson White rapor edilmiştir (2). Sunulan olguda klinik bulgular, bal yedikten 45 dakika sonra gelişmişti. Olgunun yapılan EKG takibi sırasında 0,5 mg atropinle düzeltilen üç bradikardi atağı dışında bir ritim problemi olmadı. Geniş serili grayanotoksin zehirlenme vaka sunumlarında hastaların hepsinde hipotansiyon ve bradikardi geliştiği bildirildi. Hipotansiyon sıvı tedavisiyle, bradikardi atropinle düzeltilendiği bildirilmiştir (8, 11).

Onat ve ark. (15) ratlarda grayanotoksinle bağlı oluşan bradikardinin bilateral vagatomi ile ortadan kalktığını bulmuşlar ve bradikardinin grayanotoksinin vagal nükleus üzerine olan etkisi ile oluştuğu sonucuna varmışlardır. Aynı grup nonspesifik antimuskarinik bir ajan olan atropin ile grayanotoksinin indüklediği bradikardinin ve respiratuvar depresyonun düzeldiğini rapor etmişlerdir (16). Sunulan olguda respiratuvar sistemle ilgili herhangi bir patoloji gözlenmedi. Grayanotoksinle bağlı bradikardinin selektif M2-muskarinik reseptör antagonisti olan AF-DX116 ile yapılan tedavide kardiyotoksik etkinin M2-muskarinik reseptörler üzerinden geliştiğini düşündürür. AF-DX116 tedavisi grayanotoksinle bağlı solunum depresyonunu ortadan kaldırmaz (16).

Aşçıoğlu ve ark. (17) sıçanlarda yüksek doz 1 mg/kg grayanotoksinin renal parankimde herhangi bir histolojik değişiklik yapmadan proteinüri ve hematüriye neden olduğunu; transaminazların yükseldiğini, hepatik santral venin genişliğinde belirgin değişikliklerin meydana geldiğini ayrıca hepatik portal triadada ve parankimde konjesyon, fokal nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu oluştuğunu bildirdiler. Bizim olgumuzda karaciğer ve böbrek hasarını gösteren bir bulguya rastlanmadı.

Grayanotoksin zehirlenmesinde semptomlar genellikle 24 saatte geri döner. Düşük kan basıncı sıvı replasmanına ve bradikardi de 1-2 mg atropine yanıt verir (4, 6, 8). Bu tedaviye yanıt vermeyen hastalarda İleri Kardiyak Yaşam Desteği Kılavuzu'nda yer alan bradikardi algoritmasının uygulanması gerekir. Deli bal yenmesi sonucu oluşan hipotansiyon ve bradikardi, koroner akım yavaşlamasına bağlı miyokard infarktüsü oluşturabilir (18). Hafif zehirlenmelerde 2-6 saatlik kardiyak monitorizasyondan sonra hasta güvenli bir şekilde taburcu edilebilir. Tedavi edilmemiş ciddi zehirlenmelerde önemli semptomlar ve belirtiler en geç 24 saat içinde kaybolur (4). Sunulan olguda da 4. ve 28. saatinde oluşan bradikardi atakları 0,5 mg atropin ile tedavi edildi. Hipotansiyonu sıvı tedavisine cevap verdi.

Sonuç

Deli bal zehirlenmesi, doza bağlı olarak hipotansiyon, bradikardi gibi etkilerinin yanı sıra ciddi kardiyak ve respiratuvar etkilerinden dolayı bilinmesi gereken bir zehirlenmedir.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this case.

Authors' contributions: Conceived and designed the experiments or case: AA, AEÇ, ŞNE, AB, LA. Performed the experiments or case: AA, AEÇ, ŞNE, AB, LA. Analyzed the data: AA, AEÇ, ŞNE, AB, LA. Wrote the paper: AA, AE, ŞNE, AB. All authors have read and approved the final manuscript.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Bağımsız hakemlerce değerlendirilmiştir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Çalışma fikrinin tasarlanması: AA, AEÇ, ŞNE, AB, LA. Deneylerin uygulanması: AA, AEÇ, ŞNE, AB, LA. Verilerin analizi: AA, AEÇ, ŞNE, AB, LA. Yazının hazırlanması: AA, AE, ŞNE, AB. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Leach DG. Ancient curse of therhododendron. Am Horticulturist 1972; 51: 20-9.
2. Biberoglu S, Biberoglu K, Komsuoğlu B. Mad honey. JAMA 1988; 259(13): 1943. [CrossRef]

3. Stevens PF. *Rhododendron L.* In: Davis PF ed. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1978; 6: 90-4.
4. Gunduz A, Bostan H, Turedi S, Nuhoglu I, Patan T. Wild flowers and mad honey. *Wilderness Environ Med* 2007; 18(1): 69-71. [\[CrossRef\]](#)
5. Maejima H, Kinoshita E, Seyama I, Yamaoka K. Distinct site regulating Grayanotoxin binding and unbinding to D4S6 of Nav1.4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity. *Biological Chemistry* 2003; 278(11): 9464-71. [\[CrossRef\]](#)
6. 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(6): 742-4. [\[CrossRef\]](#)
7. Gunduz A, Turedi S, Uzun H, Topbas M. Mad honey poisoning. *Am J Emerg Med* 2006; 24(5): 595-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Yavuz H, Ozel A, Akkus I, Erkul I. Honey poisoning in Turkey. *Lancet* 1991; 337(1): 789-90. [\[CrossRef\]](#)
9. Hancı V, Bilir S, Kırtaç N, Akkız S, Yurtlu S, Özkoçak T. Zonguldak Bölgesinde Deli Bal Zehirlenmesi: Yetmiş İki Olgunun Analizi. *Türk Anest ve Reanm Dergisi* 2010; 38(4): 278-84.
10. İçme F, Çevik Y. Mad Honey Poisoning: A Case Report. *JAEMCR* 2010; 1(2): 33-6. [\[CrossRef\]](#)
11. İnci S, Gündoğdu F, Değirmenci H, Duman H, Taş H. A Case of Sinusal Bradycardia Caused by Mad Honey Toxicity. *EAJM* 2007; 39: 72-4.
12. Yılmaz O, Eser M, Sahiner A, Altıntop L, Yesildag O. Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning. *Resuscitatio* 2006; 68(3): 405-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Dilber E, Kalyoncu M, Yarifi N, Okten A. A case of mad honey poisoning presenting with convulsion: intoxication instead of alternative therapy. *Turk J Med Sci* 2002; 32: 361-2.
14. Gunduz A, Durmus I, Turedi S, Nuhoglu I, Ozturk S. Mad honey poisoning-related asystole. *Emerg Med J* 2007; 24(8): 592-3. [\[CrossRef\]](#)
15. Onat FY, 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. [\[CrossRef\]](#)
16. 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.
17. Ascioğlu M, Ozesmi C, Dogan P, Ozturk F. Effects of acute grayanotoxin administration on hepatic and renal functions in rats. *Turk J Med Sci* 2000; 30: 23-7.
18. Yıldırım N, Aydın M, Can 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): 108-12. [\[CrossRef\]](#)