

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİMDALI

DELİ BAL ZEHİRLENMELERİNDE KAN
PSÖDOKOLİNESTERAZ DÜZEYLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Asım KALKAN

Trabzon-2010

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİMDALI**

**DELİ BAL ZEHİRLENMELERİNDE KAN
PSÖDOKOLİNESTERAZ DÜZEYLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Asım KALKAN

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ

Trabzon-2010

ÖNSÖZ

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda desteğini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında çok değerli yardımları bulunan değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye; birlikte çalışmış olmaktan memnuniyet duyduğum ve bana önemli katkıları bulunan Uzm. Dr. Altuğ HASANBAŞOĞLU ve Uzm. Dr. Emine MERİÇ'e; ihtisas eğitimimi birlikte aldığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Tefvik PATAN ve Uzm. Dr. Süha TÜRKMEN'e, eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim tüm hocalarıma, yorucu ve bir o kadarda keyifli geçen ihtisasım sırasında beraber görev yaptığım tüm araştırma görevlisi, hemşire, teknisyen ve diğer tüm sağlık personeli arkadaşlarıma ve tüm zorlukları aşmamda her zaman yanımda olan sevgili eşim ve kıymetli aileme gönülden teşekkür ederim.

Dr. Asım KALKAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
III. MATERYAL-METOD.....	25
IV. BULGULAR.....	27
V. TARTIŞMA.....	30
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
VII. TÜRKÇE ÖZET.....	37
VIII. SUMMARY.....	38
IX. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

WPW	: Wolf Parkinson White Sendromu
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
R. ponticum	: Rhododendron ponticum
R. luteum	: Rhododendron luteum
EKG	: Elektrokardiografi
ACLS	: İleri Kardiyak Yaşam Desteği
KAH	: Koroner Arter Hastalđı
SF	: Serum Fizyolojik
PAM	: Pralidoksim
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
M.Ö	: Milattan Önce
GRAY	: Grayanotoksin
AV	: Atrioventriküler
Tr	: Türkiye
Kd	: Karadeniz Bölgesi
OP	: Organofosfor

I. GİRİŞ

Deli bal zehirlenmesi veya bal tutması ülkemizde, özellikle Karadeniz kıyısı boyunca uzanan yerleşim alanlarında görülen bir zehirlenme türüdür. Nadir olarak Kuzey Amerika, Uzakdoğu ve Avrupa'dan bildirilmiş vakalar vardır (1, 2).

Tarihte ilk olarak Xenophon (M.Ö. 434–354), Perslerden kaçan Yunan ordusunun Karadeniz sahilinde konakladıkları sırada, askerlerin yedikleri yerel baldan zehirlendiklerinden bahseder (3, 4).

Karadeniz bölgesinde, şeker hastalarında kan şeker seviyelerini düşürdüğüne (5), mide ağrısı ve yanmasını azalttığına, barsak hastalıklarına iyi geldiğine, ağrı kesici olduğuna, yüksek tansiyonu düzelttiğine ve cinsel aktiviteyi olumlu etkilediğine inanılır (6) .

Deli balın toksik etkisi grayanotoksin (eski adı andromedotoksin) ihtiva etmesinden kaynaklanır. Rhododendronlar (Orman gülleri) Ericacea ailesindedir. Dünyada 850 den fazla çeşidi olan, rhododendronların yaprakları ve çiçeklerinde grayanotoksin bulunur. Rhododendronlar Türkiyenin Karadeniz sahili boyunca uzanan nemli ormanlarda yetişir. Mor çiçeklere sahip olan R. Ponticum halk arasında 'kumar veya kara ağu' , sarı çiçeklere sahip R. Luteum 'zifin veya sarı ağu' olarak bilinir. Bölgede en yaygın olanı R. Ponticum dur (7).

Arılar tarafından Rhododendron türü bitkilerden alınan toksinler, arıların organizmalarında detoksifiye edilemediğinden, doğrudan bala karışarak zehirlenmelere yol açarlar (8). Grayanotoksinler, hücre membranlarındaki sodyum kanallarına bağlanarak toksik etkilerini gösterirler. Uyarılmış membranlarda sodyum iyonlarının permeabilitesini arttırlar. Toksinin iskelet kası, kalp kası, solunum sistemi ve santral sinir sistemi üzerine etkileri vardır (9). Buna bağlı olarak deli bal zehirlenmesine maruz kalan hastalarda bulantı – kusma, sekresyon artışı, parastezi gibi hafif semptomlardan, AV Tam blok, solunum depresyonuna kadar ilerleyebilen ölümcül bulgular ortaya çıkabilir. Toksik etkinin doz bağımlı olduğu düşünülmektedir. Zehirlenme 5–30 gr kadar balın yenmesinden, birkaç dakikadan iki saate kadar olan zaman diliminde ortaya çıkar (10). Zehirlenmenin hafif olduğu hastalarda bulgular bir tedaviye gerek olmadan 12–24 saat içinde kaybolmaktadır. Ciddi zehirlenmelerde ise hastalara uygun sıvı resusitasyonu yapılmalı ve atropin verilmelidir. Şiddetli bradikardi durumunda pacemaker ihtiyacı duyulabilir (1). Ajitasyon ve deliryum gelişmiş ise sedatifler uygulanabilir. Hastalarda solunum depresyonu gelişmiş ise mekanik ventilasyon desteği gerekebilir. Sıvı ve atropin tedavisine cevap vermeyen olgularda ACLS klavuzunun bradikardi algoritmasına uygun tedavi uygulanır (11).

Deli bal zehirlenmesi semptom olarak kolinerjik toksidromlara benzerlik göstermektedir (1). Deli bal zehirlenmesinde görülen kusma, ishal, hipersalivasyon, hipotansiyon, bradikardi veya

taşikardi, kolinerjik zehirlenmelerde de görülür. Kolinerjik etkili maddeler insektisit ve kitle imha silahı olarak kullanıldığı gibi tedavi amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı ilaçlara örnek olarak edrofonyum, neostigmin, fizostigmin, piridostigmin ve Alzheimer hastalığında kullanılan donepezil, rivastigmin ve takrin sayılabilir. Ayrıca bazı kolinerjik etkili bitkiler (pilocarpus, bazı hurma ve palmiye ağacı tohumları) ve mantarlar (Boletus, Inocybe ve Clitocybe türü) da vardır (12). Kolinerjik toksinlerin etki mekanizması, sinir sistemindeki kolinesteraz enziminin inhibisyonu yoluyla olmaktadır. Asetilkolinesterazın iki şekli vardır: Gerçek asetilkolinesteraz (kırmızı kan hücresi asetilkolinesterazı) asıl olarak sinir dokusunda ve eritrositlerde bulunurken, psödokolinesteraz (plazma kolinesterazı) serum, karaciğer, kalp, pankreas ve beyinde bulunur. Asetilkolin, otonomik ve somatik sinir sisteminde major nörotransmitterdir. Kolinesterazın rolü, asetilkolinin inaktif komponentleri olan kolin ve asetik asite hidrolizidir. Kolinesterazın inhibisyonu, sinir sinapslarında ve nöromuskuler kavşaklarda asetilkolinin birikmesine yol açarak asetilkolin reseptörlerinin aşırı stimülasyonuna neden olur. Kolinerjik krizin sonucunda santral ve periferik klinik belirtiler ortaya çıkar (13). Zehirlenmenin derecesi plazma asetilkolinesteraz aktivitesinin baskılanma oranına göre, hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır. Toksikasyonun derecesine göre semptomlar değişiklik gösterir. Bunlardan bazıları bulantı, kusma, ishal, baş dönmesi, deliryum, epileptik nöbet, bradikardi-taşikardi, ventriküler disritmiler, bronkospazm ve idrar kaçırmasıdır.

Deli bal zehirlenmesinin bir kolinerjik zehirlenme olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği konusuna ışık tutabileceği düşünülerek planlanan bu tez çalışmasında; klinik bulguları kolinerjik zehirlenmelere çok benzeyen deli bal zehirlenmeli hastalarında kan psödokolinesteraz seviyelerinin kolinerjik zehirlenmelerde olduğu gibi düşüp düşmediğinin belirlenmesi amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

DELİ BAL TARİHİ

Deli bal zehirlenmesi, özellikle Türkiye’de Karadeniz Bölgesinde sık rastlanan bir hastalıktır. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kore Almanya ve Avusturya’dan bildirilen vakalar vardır. Avrupa’dan bildirilen bir vaka, Türk balı yiyen, senkop şikâyeti ile hastaneye başvuran bir hastadır (14).

Deli bal rengi genelden daha kırmızı-kahverengidir ve keskin özel bir kokusu vardır. Kaynatılırsa ve uzun süre bekletilirse toksisitesinin kaybolacağı düşünüldüğünden, halk arasında bu balın sütle kaynatılıp köpüğü alınmak suretiyle zehirsiz hale geleceğine inanılır (4). Bu bal ülkemizde, halk arasında, deli bal, tutar bal, kara ağu veya acı bal olarak bilinir. Tıbbi literatürün yanı sıra tarih kitaplarında da konu hakkında dikkat çekici bilgiler bulunmaktadır.

Deli bal zehirlenmesi ilk defa MÖ 401’de, Atinalı tarihçi ve ordu komutanı olan Xenophon tarafından tariflenmiştir (3, 15). Çeviri ismi “Onbinlerin Dönüşü” olan ve deli bal zehirlenmesinin etkisinin ilk olarak anlatıldığı Xsenefon’un “Sirus’un Sevki” günlüğünde bugünkü Trabzon şehri yakınlarında geçtiği anlaşılan şu dikkat çekici hikâye yer almaktadır. “Colchianların dağına çıkıp yerlilerini bozguna uğrattıktan sonra, Yunanlılar onların köylerinde kamp kurdular. Orada onlara garip gelen bir şey yoktu, ama arı kovanlarının çokluğu alışılmışın dışındaydı ve bu bal peteklerinden yiyen askerlerin hepsi şuurlarını kaybettiler, kustular ve ishal oldular. Ayrıca hiç birisi ayakta duramıyordu; sadece biraz yiyenler aşırı sarhoş, fazla yiyenler çıldırma noktasında, bazıları ise ölüm derecesindeydi. Baldan yiyen askerlerin hepsi yere yığılıp kaldılar. Orada sanki büyük bir yenilgi olmuştu ve genel bir hüznün ve çöküntü hali vardı. Ertesi gün onlardan hiçbiri ölü bulunmadı ve şuurlarını aşağı yukarı bir önceki gün kaybettikleri zamanla eş değerli olarak geri kazandılar, üçüncü ve dördüncü günde ise sanki bir beden eğitimi yapmışçasına ayağa kalktılar” (16).

Yine deli bal MÖ 67 de Kral Mithradates IV tarafından, Kuzeydoğu Anadolu’da Pompeyin ordularına karşı kullanılmıştır. Mithradates başdanişman Yunanlı tabip Kateus’un tavsiyesi üzerine, ilerleyen Romalıların yolu üzerine içi deli bal ile dolu petekler yerleştirilmiş ve taktiksel bir geri çekilme yapmıştır. Bu peteklerden yiyen Romalılar bitkin düşerek kolayca etkisiz hale getirilmiştir.

Ondokuzuncu yüzyılda Avrupa ve Kuzey Amerika’da deli bal zehirlenme vakaları bildirilmiştir. 1896’da Amerikan eczacılar birliğinin yıllık toplantısında konuşan Keble,

ABD'deki deli bal zehirlenmesi vakalarını literatüre kazandırmıştır. Konuşmasında, “ Deli eden bal ” Kuzey Anadolu'da, Sanni kırsalında delilik meydana getiren bir bal cinsine rastlanmıştır ve bu bal “Maenomenon” olarak adlandırmıştır. Bu zehir genel olarak ormanları bol olan yerdeki Rhododendron (orman gülü) çiçeklerine atfedilmiştir. “İlaveten Persis'te ve Gaetulia'da, Massaesyli ülkesinin sınırı üzerindeki Mauritania Ceasariansis'in bir bölgesinde zehirli arı kovanları bulundu ve bazıları, ilaveten, sadece kısmi olarak aşırı ölçüde beklenmedik zarar verici etkiler meydana getirdi, balın koyu kırmızı rengi kendi zararlı niteliklerini zamanında fark ettirmediğini bildirmiştir. Bu yayında; Princeton ve New Jersey'de görülen 8 adet zehirlenme vakası anlatılmıştır. Kebler kendi vakalarının yanı sıra daha önce yapılmış diğer çalışmalara da yer vermiştir. Kebler'e göre, Barton, deli bal zehirlenmesinin etkilerini rapor eden ilk Amerikalıdır. Barton, bulgularını ilk defa Amerikan Filozoflar Topluğunda 1794'de okumuş, 1802'de de bir çalışmada bunları yayınlamıştır. Bu vaka 54 yaşında bal yiyen bir kadın hastaydı. Alnında yanma, yüzünde solma ve solukluk, nabızlarında düzensizlik şikâyeti ile hastaneye başvurdu. Hastanın görsel halüsinasyonları vardı ve sonrasında bilincini kaybetti. Kısa zamanda kollarında başlayan genel kasılma atakları oldu. Kustuktan sonra hastanın bilinci açıldı. Bilinci yerine geldikten sonra dilinde uyuşma ve midriasis kaldı (17). Kebler ayrıca Colema'nın 1853'deki çalışmasından da bahsetmektedir. Colema'nın çalışmasına New Jersey'den 14, Branchville'den 20 hasta anlatılmıştır. Bu çalışmaya göre New Jersey'de 1, Branchville'de 3 hasta zehirlenme sonucu ölmüştür. Ek olarak 1891 yılında Plugge, Ericaceae familyasından birçok bitki üzerinde çalışma yapmış ve bu bitkilerdeki aktif maddenin andromedotoxin (grayanatoksin) olduğunu keşfetmiştir (18). British Medical Journal'ın 1999 yılında yeniden basılan 1899 yılı makalesi de, tipik bir deli bal zehirlenme vakası üzerinedir. Dioscorides, Diyotaras Siculus ve Aristotle, Heraklea Pontica'nın (rhododendron türüdür) yılın belli zamanlarında toplanan balının meydana getirdiği deli edici etkilerden bahsederler. J.P. Tournefort zehirli balın Chamearhododenros Pontica – maxime (Azalea Ponticadan) kaynaklandığını tanımlar ve bu baldan kim yerse onu aptallaştırır der (18).

Türkiye'de deli bal ile ilgili ilk araştırma Bucak tarafından yapılmıştır. Bucak balı mikroskopik olarak incelemiş ve balın içinde Rhododendron polenlerini izole etmiştir (16). Biberoglu ve arkadaşları 1984 ile 1986 yılları arasında deli baldan zehirlenen 16 hastayı incelemiş, bu ballarda grayanotoksin tespit etmiştir (19). 1991 yılında Onat ve arkadaşları ratların peritonuna deli bal enjekte etmişler ve kalp hızlarının azaldığını ayrıca solunumlarının yüzeyelleştğini tespit etmişlerdi (20). Özhan ve arkadaşları 2002 yılında acil servislerine başvuran bal zehirlenmesi düşündükleri 19 vakayı retrospektif olarak incelemişler ve 19 vakanın 15' inde sinüs bradikardisi, 4'ünde ise AV tam blok tespit etmişlerdir. Hastaların 30–180 mg arasında bal yedikleri tespit edilmiş olup, hepsi 2–9 saat arasında 0,5–2 mg atropine cevap vermiş olup 24 saat

içerisinde kan basınçları düzelmiştir (21). 2007 yılında Gündüz ve arkadaşların bildirdiği deli bal zehirlenmesine maruz kalan hastada ise kardiyak arrest gelişmiş, atropin ve sıvı resustasyonundan sonra geçici kalp pili takılmış ve yoğun bakıma yatırılmıştır (22).

Deli bal zehirlenmesi nonspesifik bradikardi, sinus bradikardisi, nodal ritim, 2. derece AV blok, komplet AV blok, Wolf Parkinson White (WPW) sendromu ve asistoli gibi çok çeşitli disritmilere neden olabilir. Günümüze kadar yapılan 154 vakalık hasta serisi incelendiğinde en sık sebep olduğu disritmi türü sinus bradikardisidir (%64,9) (Tablo 1) (10, 19-31).

Konu ile ilgili en kapsamlı derleme yazısında zehirlenmenin nedenleri, klinik görünümü ve tedavisi hakkında geniş bilgiler verilmiştir (1).

Tablo 1: Deli bal zehirlenmesine maruz kalan 154 hasta, 18 vaka serisinin kardiyak disritmi özet sunumu.

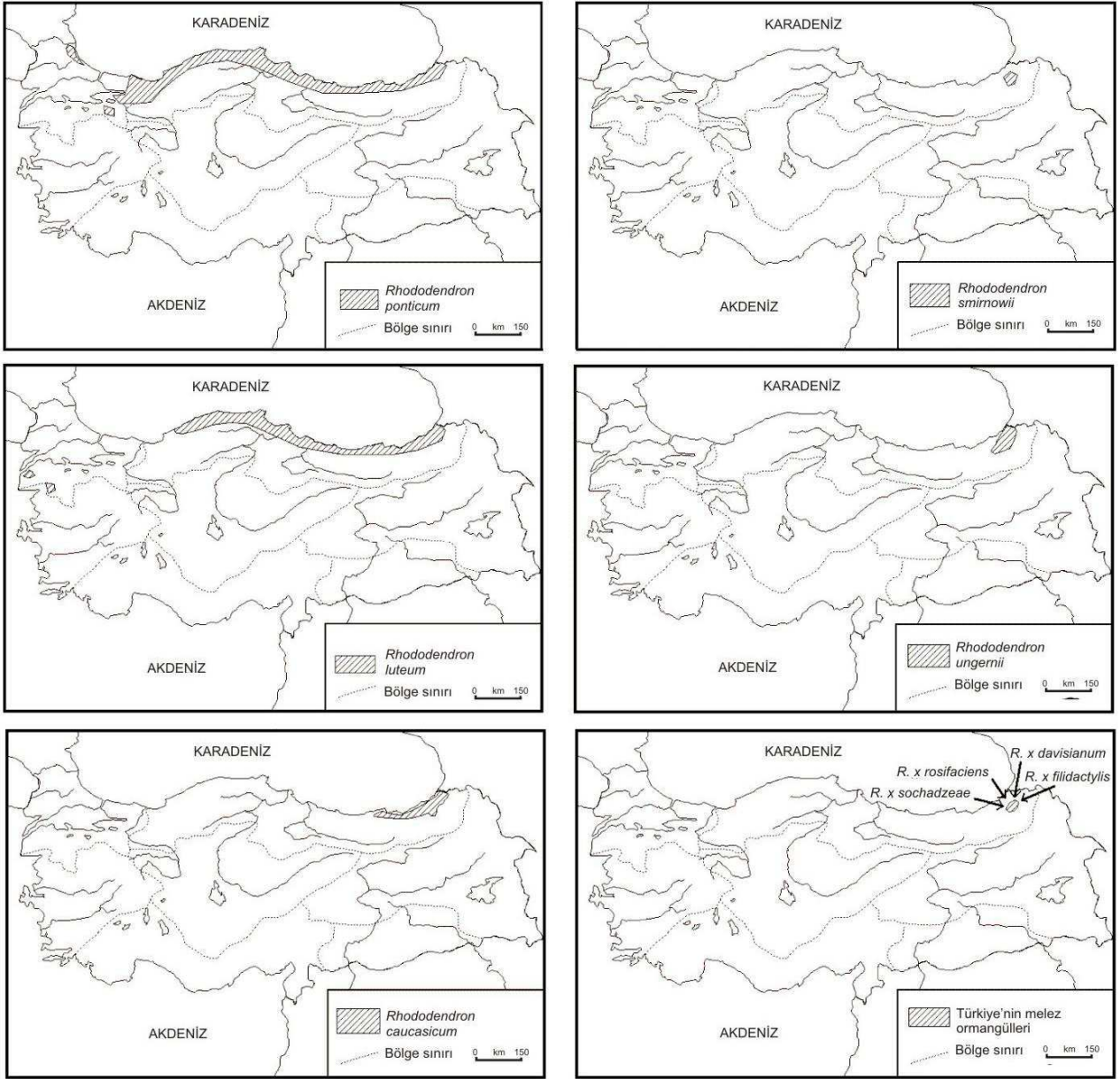
Yazar	Hasta sayısı	Nonspesifik bradiaritmi	Normal sinus Ritmi	Sinüzal bradikardi	Nodal ritim	2. derece AV Blok	Complet AV blok	WPW sendromu	Asistol	Bal Kaynağı
Von Malottki ve Wiechmann	1			1						Tr
Yavuz ve ark.	7			7				1		Kd
Dilber ve ark.	1									Kd
Ozhan ve ark.	19			15			4			Kd
Kumral ve ark.	1						1			Kd
Gunduz ve ark.	8			4	3		1			Kd
Gunduz ve ark.	1			1		1			1	Kd
Onat	2									Kd
Aliyev ve ark.	1				1					Kd
Yorgun ve ark.	1				1					Kd
Gündüz ve ark.	47		3	37	6		1			Kd
Bostan ve ark.	33		3	30						Kd
Weiss ve ark.	1								1	Tr
Choo ve ark.	1				1					Kore
Dursunoğlu ve ark.	1								1	Kd
Biberogul et al.	16		8	5	1		1	1		Kd
Sütlüpinar ve ark.	11	11								Kd
Gossinger ve ark.	2	2								Tr
Toplam (n,%)	154	13, %8.4	14, %9.09	100, %64.9	13, %8.4	2, %1.29	9- %5.84	2, %1.29	1, %0.64	

AV: Atrioventriküler; WPW: Wolf Parkinson White; Tr:Türkiye; Kd: Karadeniz Bölgesi

Rhododendronlar

Fundagiller (Ericaceae) grubuna ait olan orman güllerinin bilimsel adı (Rhododendron), gül ağacı anlamına gelmektedir (Yunanca rhodon: gül; dendron: ağaç). Orman güllerinin çoğunluğu daima yeşil yapraklıdır. Bu yapraklar deri gibi sert ve genellikle ovaldir. Ancak nadiren Kinabalu dağında 2000 metrenin üzerinde yayılış alanı bulan Rhododendron stenophyllum örneğinde olduğu gibi, tıpkı çamların iğne yapraklarına benzer şekilde çok dar şerit yapraklara sahip olan orman gülü türlerine de rastlanmaktadır (32).

Türkiye'nin kuzey kıyılarını bir kuşak halinde kaplayan nemli orman formasyonu içinde en dikkat çekici cinslerden birisi, kuşkusuz sarı orman gülleridir (Rhododendron Luteum), Figür 2A. Orman güllerinden en yaygın olanı mor çiçekli orman gülü R. ponticumdur, figür 2B. Mor çiçekli ormangülü batıda İstıranca dağlarının kuzey yamaçlarından, doğuda Hopa'ya kadar oldukça geniş bir yayılım sahasına sahiptir. Nemli orman toplulukları içinde daha çok Doğu Karadeniz Bölümünde yoğunlaşan ve birbirinden farklı çiçekleri ile buradaki topluluklara karışan başka orman gülleri de vardır. Türkiye'deki rhododendronların bölgesel dağılımı Figür 1' de gösterilmiştir. Dünyada ise, orman güllerinin sayısı çok daha fazladır. Kuzey yarım kürede sekizyüzden fazla çeşit orman gülü görülür. Çoğunluğu yılın tamamında yeşil kalan ve oldukça büyük çiçekleri olan orman güllerinin bu çeşitlilikleri, dünyada önemli bir süs bitkisi haline gelmelerine neden olmuştur (33).



Figür 1: Türkiye'deki Rhododendronların bölgesel dağılımı (7).



(A)



(B)

Figür 2: A- Rhododendron Luteum (Sarı) B- Rhododendron Ponticum (Mor) çiçeđi.

İnsanlar için toksik olan Rhododendronlar

İnsanlar için toksik olan bazı rhododendronlar Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: İnsanlar için toksik olan Rhododendronlar.

Grup	Aile
Agauria spp.	Ericaceae
Andromeda spp.	Ericaceae
Kalmia spp.	Ericaceae
Rhododendron Flavum (Rhododendron Luteum)	Ericaceae
Rhododendron ponticum	Ericaceae
Kalmialatifolia	Ericaceae

Grayanotoksin

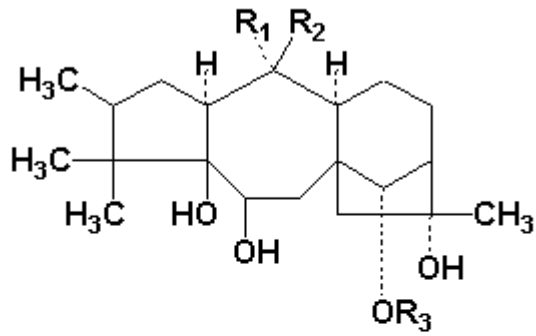
Grayanotoksinler, Ericaceae familyası üyelerinden *Rhododendron L.* gibi bazı bitkilerin nektar, polen ve yaprak kısımlarında görülebilirler (34). Grayanotoksin bir diterpen olup, nitrojen içermeyen polihidroksile siklikhidrokarbonlardan oluşur (35). Türkiye’de sık görülen toksik rhododendronlar; rhododendron luteum ve rhododendron ponticumdur (36). Amerika’nın batısındaki toksik rhododendronlar batı açelyası (*rhododendron occidentale*), Californiya gülü (*rhododendron macrophyllum*) ve rhododendron albiflorumdur. Kuzey Amerika’nın doğusunda dağ defnesi (*Kalmia latifolia*) ve koyun defnesi (*Kalmia angustifolia*) de grayanotoksin içerirler. En son 60 farklı grayanotoksin çeşidi tespit edilmiş olup bunlardan primer toksik içeriklere sahip olanlar grayanotoxin 1 ve 3’tür. Grayanotoksinlerin kimyasal yapıları figür 3’de gösterilmiştir.

Grayanotoxinin hücre üzerindeki toksik etkileri sodyum kanalları üzerinden meydana gelir. Bu konuda yapılmış birçok çalışma Maejima tarafından derlenmiştir. Bu derlemeye göre grayanotoksinin voltaj bağımlı Na kanalları üzerine etkisi 3 aşamalıdır. İlk olarak grayanotoksin voltaj bağımlı kanalların açılma fazında bu kanallara bağlanır. Sonra kanallar modifiye olur. En son olarak da modifiye Na kanallarının aktivasyon potansiyeli hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu durum hücre membranında voltaj bağımlı aktivasyon veya inaktivasyona neden olur (37).

Onat ve arkadaşları, hayvan çalışmalarında grayanotoksinin respiratuar ve kardiyak etkilerini ve bunlarla beraber santral sinir sistemi ve periferik etkilerini incelemiştir. Onat, farelerde grayanotoksinin bradikardi ve respiratuar depresyona sebep olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada grayanotoksinin bradikardik etkisinin bileteral vagotomi ile ortadan kalktığı gösterilmiş ve grayanotoksinin bradikardik etkilerinin, N.vagus ile periferal yoldan oluştuğunu ispatlamıştır. Bir başka fare deneyinde Onat, non-spesifik antimuskarinik bir ajan olan atropin ile grayanotoksinin indüklediği bradikardinin ve respiratuar depresyonun düzeldiğini göstermiştir. Selektif M₂-Muscorinik reseptör antagonisti olan AF-DX116 uyguladıkları farelerde ise bradikardi düzelmiş fakat respiratuar sistem üzerine bir etkisi olmamış ve solunum depresyonu düzelmemiştir. Onat, bu bulgulara dayanarak, grayanotoksinin kardiyotoksik etkisinin M₂-Muscorinik reseptörler üzerinden geliştiği sonucuna varmıştır (20).

Aşçıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yüksek doz grayanotoksin-1 verilen farelerde proteinüri ve hematüri gelişmiş fakat renal parankimde herhangi bir histolojik değişiklik meydana gelmemiştir. Bu çalışmada grayanotoksinin karaciğer üzerine etkileride araştırılmıştır. Sonuç olarak transaminazlarda yükseklik, hepatik santral vende, portal alanda ve parankimde konjesyon, fokal nekroz ve belirgin inflematuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (38).

Öztaşan ve arkadaşları farelere streptozosin vererek diyabetik hale getirmiş, sonra bu diyabetik farelere grayanotoksin vererek kan şekeri düzeyini normal düzeye getirmiştir (5).



GRAY	R ₁	R ₂	R ₁ R ₂	R ₃
GRAY1	OH	CH ₃	-	H
GRAY2	-	-	=CH ₂	H
GRAY3	OH	CH ₃	-	Ac

Figür 3: Grayanotoxinin kimyasal yapısı (39).

Deli Bal Zehirlenmesinde Klinik

Deli bal zehirlenmesi herkeste olmamakla beraber balı yiyen çoğu insanda toksik etkisini gösterir. Bu konuda yapılmış bir çalışma olmamakla beraber bazı bireyler kendilerinin etkilenmediğini söylemektedirler. Zehirlenmede en sık görülen belirtiler, belirgin hipotansiyon ve bradikardidir (40). Bu belirtiler; zehirlenmeye maruz kalanların %90'ından fazlasında oluşur. İkinci sıklıkta görülen semptomlar, terleme, sersemlik ve mental durum değişikliğidir. Senkop, diplopi, bulanık görme ve hipersalivasyon sık görülen diğer semptomlardır (41). Oniki farklı vaka serisi incelendiğinde, vakaların % 75'inde ya non-spesifik bradiaritmi veya sinüs bradikardisi rapor edilmiştir. Aynı serilerde; hastaların %25'inde farklı derecelerde kalp bloğu; nodal ritim, AV Tam blok ve ikinci derece kalp bloğu tespit edilmiştir. Hastalardan sadece bir tanesinde asistol rapor edilmiştir Bir başka hastada WPW sendromu rapor edilmekle beraber bu durumun deli bal zehirlenmesinde kaynaklanıp kaynaklanmadığı kesin değildir (1)

Hayvan çalışmalarında klinik olarak kan glukoz düzeyinde belirgin değişiklikler olmasına rağmen insan vakalarındaki çalışmalarda kan glikoz düzeyinde değişiklik bildirilmemiştir (5,20,38)

Yıldırım ve arkadaşlarının bildirdiği vaka sunumunda, deli bal yenmesi sonucu oluşan hipotansiyon ve bradikardi; koroner akım yavaşlamasına bağlı miyokart enfarktüsü oluşturabilmektedir (42).

Zehirlenmelerde ortalama alınan bal miktarı 5–30 gr olarak rapor edilmiştir. Semptomlar alımdan sonra 20 dakika–3 saat içerisinde başlar (1). Zehirlenen hastalar yeterli serum fizyolojik ile destek tedavi ve 1–2 mg intravenöz atropin ile genelde düzelme gösterirler. Bu tedaviye cevap vermeyen hastalarda ACLS klavuzunda yer alan bradikardi algoritmasının uygulanması uygun olacaktır. Bu tedaviye rağmen düzelmeyen hastalara geçici pacemaker kullanımı gerektiren vakalar bildirilmiştir (23, 26). Hafif zehirlenmelerde 2–6 saat kardiak monitorizasyondan sonra hasta güvenli bir şekilde taburcu edilebilir. Tedavi edilmemiş ciddi zehirlenmelerde önemli semptomlar ve belirtiler en geç 24 saat içinde kaybolur. Bu sürenin sonuna kadar tüm vital bulgular normale döner (24).

Kolinerjik zehirlenmeler

Kolinerjik etkili maddeler insektisit ve kitle imha silahı olarak kullanıldığı gibi tedavi amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı ilaçlara örnek olarak edrofonyum, neostigmin, fizostigmin, piridostigmin ve Alzheimer hastalığında kullanılan donepezil, rivastigmin ve takrin sayılabilir. Kolinerjik zehirlenmelerin en sık görülenleri organofosfat zehirlenmeleridir(43). Organofosfat zehirlenmesi, dünyada hemen hemen her ülkede benzer sıklıkta görülmektedir. Yılda ortalama 200.000 insan bu zehirlenmeye bağlı ölmektedir. (44). Organofosfat zehirlenmesine bağlı ölüm oranı %20'nin üzerindedir. Gunnel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Türkiye'de 1997–2001 yılları arasında organofosfat zehirlenmesine maruz kalan 843 hastada ölüm oranının %21 olduğu bildirilmiştir (45).

Zehirlenmeler genellikle kazara evlerde, tarım, endüstri (bu maddelerin üretim ve taşınmasında çalışanlarda) alanında çalışanlarda görülür. 30–50 yaş arası erkeklerde intihar amaçlı alımlar daha sık görülmektedir. Yürümez ve arkadaşları hastanelerine başvuran organofosfat zehirlenmeli hastaları incelemişlerdir. Bu çalışmada, intihar amacı ile alımlarda zehirlenmelerin daha ciddi olduğu ve genellikle 15 – 24 yaş erkeklerde daha sık olduğu tespit edilmiştir (46). Yine mesleki maruziyetin insidansının yüksekliğinden dolayı bu zehirlenmelere 15–45 yaş arası erkeklerde daha sık rastlanır. Küçük çocuklarda ise alım genellikle kaza sonucudur ve ciddi zehirlenme insidansı daha yüksektir (47). Organofosfatlar II. Dünya Savaşından beri kimyasal savaş ajanı olarak da kullanılmıştır. 1995 yılında Tokyo metrosunda yapılan terörist saldırıda bir organofosfat olan sarin kullanılmıştır. Bu saldırıdan sonra organofosfatların kitle imha silahı olarak kullanılması korkusu tüm dünyada endişe yaratmaktadır (48).

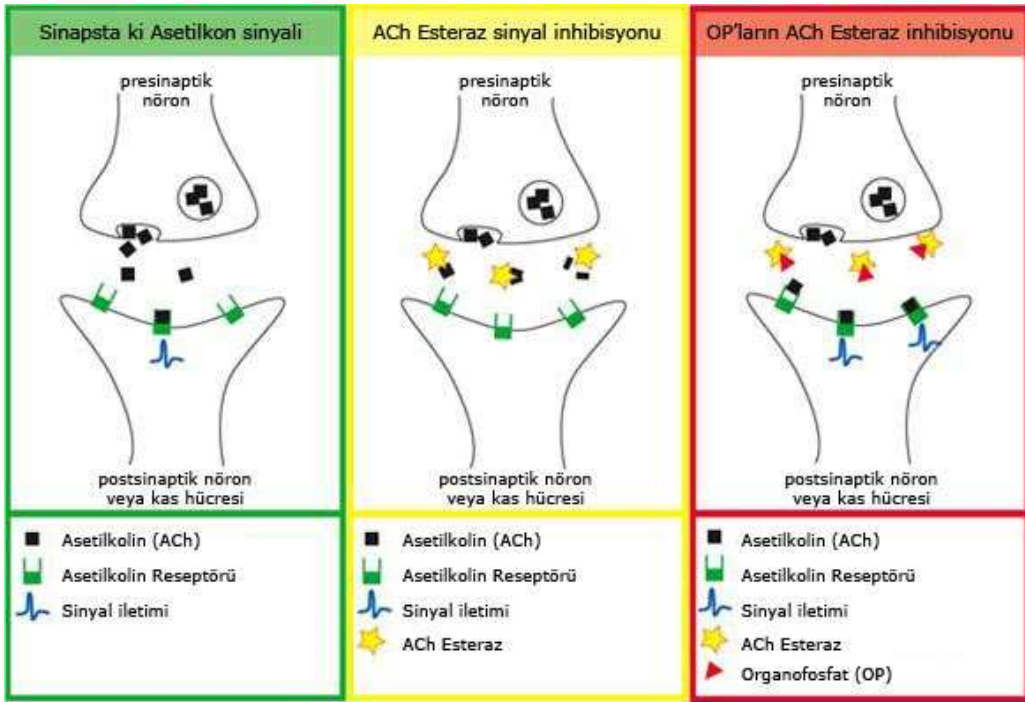
Organofosfatların vücuda girişi cilt (erişkinlerde en sık), ağız yoluyla, solunum yoluyla ve gözden olmaktadır. Zehirlenme olasılığı yüksek durumlar bahçe ve tarım alanında çalışma, haşarat öldürme işi ile uğraşma ve bunların ilaçlama yaptığı ortamda çalışanlar ve yaşayanlar, antikolinesteraz etkili püskürtme şeklindeki böcek ilaçları kullanılan evler ve işyerleri olarak sayılabilir. Bunların dışında intihar amaçlı ve yanlışlıkla olan zehirlenmeler de görülmektedir (49).

Organofosfatların etki mekanizması;

Temel mekanizma asetilkolinesteraz enziminin baskılanmasıdır. Organofosfatlar asetilkolinesterazın aktif bölümündeki serin aminoasitine bir kovalen fosfat bağı ile bağlanarak geri dönüşümsüz bir baskılanma yaparlar (Figür 4). Bu enzimin yeniden etkili olabilmesi ya vücutta tekrar üretilmesi ya da oksim türü karşıt maddeler kullanması ile var olan enzimi yeniden etkin hale getirilerek mümkündür (50). Ancak organofosfat alımından sonra 24–48 saat geçmiş ise fosforile olmuş enzimin büyük bir bölümünün yeniden etkin olması durumu gerçekleşmemektedir. Buna “aging” denmektedir. İnsektisit olarak kullanılan bir diğer grup karbamatlar ise asetilkolinesteraz enziminin katalitik özellikli bölgesini etkilerler ama enzimde kalıcı bir değişikliğe neden olmayarak geçici bir baskılanmaya yol açarlar (12).

Asetilkolinesteraz enziminin baskılanması kas-sinir kavşağında asetilkolinin birikmesine ve devamlı etkin halde kalmasına neden olmaktadır. Bu ise postsinaptik sinir hücrelerinin sürekli depolarizasyonuna yol açmaktadır. Böylece periferik sinir sisteminde muskarinik bölgeler, sempatik-parasempatik ganglionlarda nikotinik bölgeler, kas-sinir kavşağındaki nikotinik bölgeler etkilendiği gibi merkezi sinir sistemi de etkilenmektedir. Genel olarak muskarinik bölgeler üzerine etkisi devamlı iken nikotinik etkili bölgelere önce uyarıcı etki yapar, ardından hiperpolarizasyon bloğu yaparak baskılayıcı etkiye neden olmaktadır.

Kolinesteraz enziminin görevi sinir iletiminde rol oynayan asetilkolinin fazlasını ortamdaki kaldırmaktır. Organofosforlu ilaçlar kolinesteraza bağlanır ve onu inhibe ederler, böylece yıkılamayan asetilkolin sürekli sinir hücrelerini uyarır ve zehirlenme belirtileri görülür (43, 51).



Figür 4: Asetilkolin, asetilkolinesteraz ve organofosfatların etki mekanizması (12).

Kolinjerjik sendrom bulgu ve belirtileri kolinesteraz enziminin etkinliği %50–60 oranında baskılandıktan sonra tipik olarak başlamaktadır. Ancak kişisel farklılıklar nedeniyle bazen kolinesteraz etkinliğinde %25 azalma bile orta derecede kolinjerjik sendrom bulgularına neden olmaktadır (12).

Kolinjerjik zehirlenme belirti ve bulguları en erken solunum yoluyla, en geç ciltten alındığında meydana gelir. Genellikle birkaç dakika ile birkaç saat içinde ortaya çıkar. Bulgu ve belirtiler 12 saatten daha fazla gecikmişse kolinjerjik zehirlenme tanısından uzaklaşmak gereklidir. İlk önce muskarinik bulgular daha sonra nikotinik bulgu ve belirtiler meydana gelir. Daha geç olarak merkezi sinir sistemi üzerine olan etkisi başlar ve huzursuzluk, baş ağrısı, tremor, bitkinlik, konfüzyon, uykuya eğilim, ataksi, konuşma bozukluğu, havale, solunum ve dolaşım merkezlerinin baskılanması ve son olarak koma gelişir (52).

Muskarinik bulgu ve belirtiler hafif zehirlenmelerde, nikotinik ve merkezi sinir sistemi bulgu ve belirtileri ise ağır zehirlenmelerde ön plandadır. Bu nedenle hastada taşikardi ve hipertansiyon saptanması ağır zehirlenmeye işaret eder (53).

Uzun süreli küçük miktarlarda organofosfor alımına maruz kalan kişilerde de grip benzeri bulgular, davranış ve huy değişiklikleri, hiperaktivite, karın ağrısı, iştahsızlık, bitkinlik, kansızlık ve algılama ve kendini ifade etmede azalma gibi bulgular ortaya çıkabilir (54).

Muskarinik etkili mantar zehirlenmelerinde ise bulgular genellikle 3 saat içinde (ortalama 30 dk–2 saat içinde) başlar. Mantar toksini quaterner yapıda olduğu için merkezi sinir sistemine (MSS) geçemez, bu nedenle sadece periferik kolinerjik bulgulara neden olur, MSS bulgularına neden olmazlar.

Kolinerjik zehirlenme semptom ve bulguları aşağıda sıralanmıştır.

Yaşamsal Bulgular (55, 56)

1. Bradikardi, Hipotansiyon (her ikisi de muskarinik etki nedeniyle; hipotansiyon ise buna ek olarak ventriküler disritmiler nedeniyle de ortaya çıkabilir)
2. Taşikardi, Hipertansiyon (Nikotinik etki nedeniyle, ağır zehirlenmelerde)
3. Taşipne (Bronkorea nedeniyle)
4. Solunum baskılanması
5. Hipotermi

Baş-Boyun-Boğaz-Kulak-Burun-Göz (57)

1. Hasta sarımsak benzeri bir koku yayabilir
2. Aşırı tükürük salgısı ve gözyaşı artışı, miyozis (ışığa yanıtızsız) sıklıkla görülür
3. Midriyazis (Nadiren görülür. Daha çok ağır zehirlenmelerde ve ilerlemiş olgularda)
4. Bulanık görme, periorbital kaslarda fassikülasyon ve gözde ağrı
5. Nistagmus
6. Pitozis (nadir)
7. Baş ağrısı
8. Peltek konuşma

Cilt (58)

1. Aşırı terleme sıklıkla bulunur

Kalp (59)

1. Kardiyovasküler kollaps ve kardiyak baskılanma
2. Atrial fibrilasyon, AV bloklar ve asistol görülebilir
3. EKG'de QT uzaması (Eğer varsa hastanın gidişatının kötü olduğuna işaret eder)
4. Ventriküler disritmiler (torsades de pointes dahil), her türlü taşidisritmi veya bradidisritmi ve siyanoz görülebilir.

Akciğer (60)

1. Bronkospazm
2. Ağız, burun ve bronş salgılarında artma
3. Kardiyojenik olmayan akciğer ödemi
4. Kimyasal pnömoni (Eğer alınan toksik madde bir hidrokarbon solvent içeriyorsa)

Mide-Barsak

1. Bulantı-Kusma
2. Karın ağrısı
3. Diyare- istemsiz defekasyon
4. Oddi sfinkteri spazmı nedeniyle pankreatit gelişebilir (61)

Beyin-Sinir-Kas (62)

1. Kas fasikülasyonları, kas güçsüzlüğü, paralizi
2. Kramplar
3. Rabdomiyolizis
4. Kranyal sinir paralizi (nadir)
5. Diyafragmatik paralizi (nadir)

Diğer

1. Nadiren hipokalemi yapabilir
2. Hiperglisemi (ağır zehirlenmelerde)
3. Metabolik asidoz (ağır zehirlenmelerde)
4. Hemogloblin azalması
5. Hiperaktivite
6. Trombosit sayısında düşme
7. Algılama ve kendini ifade etmede azalma

Kolinergic zehirlenmelerde laboratuvar bulguları

Laboratuvar tetkikleri içinde tanıda en fazla yardımcı olacak tetkik kolinesteraz ölçümüdür.

Vücutta 2 tip kolinesteraz bulunur:

- 1- Gerçek kolinesteraz
- 2- Yalancı kolinesteraz (psödokolinesteraz)

Gerçek kolinesteraz alyuvarlar, sinir sistemi ve iskelet kasında bulunur. Yalancı kolinesteraz ise plazma ve karaciğerde bulunur. Bunlardan gerçek kolinesteraz düzeyinin ölçülmesi, enzim baskılanması düzeyini daha iyi yansıtır, buna karşın ölçüm tekniği daha zor ve pahalı olduğu için psödokolinesteraz ölçümü kullanılmaktadır. Ancak psödokolinesteraz düzeyi zehirlenmenin şiddeti ile doğru orantılı değildir, bu amaçla kullanılması önerilmemektedir. Buna karşın alyuvarlardaki gerçek kolinesteraz düzeyleri zehirlenmenin şiddeti ile ilişkilidir (63).

Hafif Zehirlenme; asetilkolinesteraz düzeyinde %25–50 oranında düşme

Orta Zehirlenme; asetilkolinesteraz düzeyinde %50–75 oranında düşme

Ağır Zehirlenme; asetilkolinesteraz düzeyinde %75–90 oranında düşme

Psödokolinesteraz düzeyinde düşüklüğe neden olan organofosfatlar dışı birçok neden söz konusudur, bu nedenler Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Psödokolinesteraz düzeyi düşüklüğü yapan nedenler.

Yenidoğan dönemi	Hamilelik
Karaciğer hastalıkları	Kronik alkolizm
Kronik enflamasyon	Hipersensitivite reaksiyonları
Malign hastalıklar	Malnütrisyon
Doğumsal enzim eksikliği	Dermatomiyozis
Aşırı stres	Doğum kontrol hapi
Solanin, karbon disülfid, ciguatoksin, organik civa bileşikleri ve benzalkonyum tuzları ile olan zehirlenmeler	Morfin, kodein ve süksinil kolin almış hastalar

Alyuvarlardaki gerçek kolinesteraz ise daha az sayıdaki hastalıkta düşük olarak saptanabilir. Bunlar; hemolitik anemi, orak hücreli anemi gibi alyuvar yaşam süresinin kısalttığı durumlardır (64).

Kolinerjik zehirlenmelerde psödokolinesteraz düzeyi birkaç gün ile birkaç hafta, gerçek kolinesteraz ise 1–3 ay boyunca baskılanmış durumda kalır. Bu nedenle tanı koymada ve zehirlenmenin şiddetini belirlemede gerçek kolinesteraz düzeyi daha anlamlı iken izlem ve taburculuk açısından psödokolinesteraz düzeyi daha kullanışlıdır. Uzun süre, küçük dozlarda, yineleyen bulaşmalarda plazma kolinesterazı çok düşük olmasına karşın belirti ve bulgular çok hafif olabilir (65).

Karbamat zehirlenmesi ise geriye dönebilen bir kolinesteraz baskılanması yaptığı için kolinesteraz düzeyleri geçici bir süre düşük kaldıktan sonra normal düzeye yükselir. İdrar, kusmuk, deri ve çamaşırlarda organofosfat ve metabolitleri saptanabilir, ancak günlük uygulamada çok pratik bir yaklaşım değildir (66, 67).

Kolinerjik zehirlenme EKG Bulguları

İlk dönemde yoğun sempatik uyarılma nedeniyle sinüs taşikardisi gelişir. Ardından aşırı parasempatik uyarılmaya bağlı olarak sinüs bradikardisi, AV bloklar, PR uzaması, QT uzaması, ST ve T dalga değişiklikleri (ST çökmesi ya da yükselmesi, T dalga düzleşmesi veya sivrileşmesi) gözlenebilir. (59, 68)

Kolinerjik zehirlenmelerde tanı

Kolinerjik zehirlenme tanısı için öykü, bulgu-belirtiler ve laboratuvar verilerine dayanarak karar vermek çoğu zaman mümkündür. Tanıda en fazla yardımcı olacak olan öyküyü dikkatli bir şekilde almalı ve zehirlenme etkenini belirlemek için ısrarcı olunmalıdır. Yakın zamanda çevrenin organofosfat/karbamat yapısındaki insektisitlerle zehirlenmesi, mantar yeme öyküsü, ormanda piknik öyküsü, kolinerjik etkili ilaç alım öyküsü, tarla/bahçeden yeterince yıkanmadan meyve/sebze yeme öyküsü özenle soruşturulmalıdır. Aşırı sekresyon artışı ve toplu iğne başı büyüklüğünde pupil yakınmaları ile gelen her hastada kolinerjik zehirlenmenin dışlanması gerekmektedir. Hastaların sarımsak kokusu yaymaları da önemli bir noktadır (69).

Laboratuvarda en çok kolinesteraz enzim aktivitesi tanıda yardımcı olacaktır. Kolinerjik bulgu ve belirti gösteren hastalarda tanıdan emin olunamadığında “atropin tolerans testi” yapılabilir. Atropin uygulandıktan sonra klinik bulgularda hiçbir düzelme olmaması ve abartılı yan etkiler ortaya çıkması kolinerjik zehirlenme tanısından uzaklaştırırken, klinik bulgularda düzelme olması kolinerjik zehirlenme tanısına düşündürür. Tanıda plazma psödokolinesteraz seviyesinin düşük ölçülmesi kolinerjik zehirlenmeye yönelik önemli bir bulgudur (65).

Kolinerjik zehirlenmelerde tedavi

Kolinerjik zehirlenmesi olan hastaların tümü yakın gözlem altında tutulabilecekleri tam donanımlı servislerde yatırılmalıdır. Önce havayolu, solunum ve dolaşım (ABC) kontrol edilmeli ve devamlılığı sağlanmalıdır.

i. Dekontaminasyon

Bu tip zehirlenmelerde girişimde bulunan personel koruyucu olarak eldiven, maske, özel giysi veya önlük kullanılmalıdır. Eğer dıştan bir bulaş söz konusu ise hastanın tüm elbiseleri ve takıları çıkarılmalı, tüm vücut bol su ve sabun ile yıkanmalıdır. Dekontaminasyonda organofosfor esterlerini etkisiz hale getirdiği için sulandırılmış hipoklorit öncelikli olarak tercih edilmelidir. Bu yıkama işlemlerinden sonra tırnaklar, vücudun kıvrım yerleri ve genital bölgeler yeniden yıkanmalıdır. Ağızdan alımlarda mide yıkaması ve ardından tek doz aktif kömür uygulaması ilk iki saat içinde gelen hastalarda uygulanmalıdır. Bu hastalarda mide-barsak peristaltik hareketleri arttığı için katartik kullanımı önerilmemektedir (70).

ii. Antagonist Kullanımı

Kullanılan iki adet antagonist madde vardır:

- 1- Atropin
- 2- Oksimler

Atropin muskarinik reseptörler üzerinde asetilkoline karşı yarışmacı antagonisttir. Buna karşın paralizi ve kas güçsüzlüğüne karşı herhangi bir etkisi yoktur. Ayrıca asetilkolin esteraz enziminin (AChE) yeniden etkin hale gelmesine katkısı yoktur. Pralidoksim (PAM) ise hem muskarinik hem de nikotinik sinapslarda AChE enziminin aktif bölgesinde oluşan fosforilasyonu çözerek yeniden etkin hale gelmesini sağlayan nükleofilik bir oksimdir. Atropin ve PAM tedavisinin damar-ıçi yolla verilmesi tercih edilir, ancak kitle imha amaçlı toplu zehirlenmelerde kas içine uygulanması tavsiye edilir (71).

1. Atropin

Başlangıç dozu 0,05 mg/kg'dır. 5–15 dk arayla tekrarlanabilir, ağır olgularda çift doz uygulanabilir. Atropin dozu ve veriliş sıklığı veya atropin vermeme kararı akciğer sekresyonları ve ağız içi salgı miktarı yakın izlenerek karar verilir (71). Midriyazis veya taşikardi saptanması atropin gereksiniminin azaldığı veya bittiği anlamına gelmemektedir. Taşikardinin asıl nedeni çok büyük olasılıkla atropinin yetersiz verilmesi nedeniyle azaltılamayan sekresyonun yarattığı solunum sıkıntısına, solunum kasları paralizisine ve/veya sempatik uyarılmaya bağlıdır. Salivasyon, lakrimasyon, bronkorea, pupil boyutu ve kalp hızı dışında ateş, kan basıncı, bilinç durumu, akciğer dinleme bulgusu, barsak peristaltik sesleri, flushing, SpO₂ da yakından izlenmeli ve izlem çizelgesine kaydedilmelidir. Genellikle ilk 24 saatte atropin gereksinimi fazla iken sonraki saatlerde azalır. Bu duruma, eğer verilmişse, PAM tedavisinin de katkısı vardır. Bazı olgularda aralıklı olarak atropin verilmesi yeterli olmayabilir, çok sık aralıklarla tekrar dozları gerekebilir. Bu hastalarda devamlı atropin infüzyonu (0,02–0,08 mg/kg/sa) göz önüne alınmalıdır (72). Haftalarca atropin infüzyonu yapılan ve 1 gr.a kadar atropin verilmek zorunda kalan hastalar bildirilmiştir. Eğer atropin gereksinimi birkaç gün boyunca devam etmişse atropin infüzyonunun kesilmesi 24 saat içinde azaltılarak yapılmalıdır. Solunum sıkıntısı ve bronkoreasi olan hastalarda atropin nebulizatörle de verilebilir (73).

2. Pralidoksim (PAM)

Organofosfat zehirlenmesi olan veya şüphesi olan hastalarda eğer fasikülasyon, solunum kaslarında, kol-bacaklarda kas güçsüzlüğü ve MSS bulguları varsa PAM kullanılmalıdır. PAM ne kadar erken verilirse etkisi o kadar güçlü olur. Bu nedenle endikasyonu olan hastalarda mümkün olan en kısa sürede verilmelidir. Bu süre ilk 24–48 saattir. Ancak geç gelmiş hastalarda da kullanılmasından kaçınılmamalıdır (67). Bu tip hastalarda özellikle dietil organofosfor bileşikleriyle zehirlenmelerde ilk 6 gün boyunca kullanılabilir. Dimetil organofosfor bileşikleriyle zehirlenmelerde ise ilk 12 saatten sonra PAM'in etkisi ileri derecede azalmaktadır. Bazı hastalarda birkaç gün boyunca tekrar dozlarının verilmesi de gerekebilir. Dozu 20–50 mg/kg'dır (en çok 1 gr/doz, erişkinlerde 2 gr) ve sadece serum fizyolojik (SF) ile %5 solusyon olarak sulandırılmalıdır. 30–60 dk içinde verilmelidir. Eğer fasikülasyonlar ve/veya kas güçsüzlüğü devam ederse ikinci doz 1–2 saat sonra aynı miktarda tekrarlanabilir. Eğer bulgular devam ederse sonraki dozlar 3–8 saatte bir yapılmaya devam edilebilir. Bir diğer alternatif yöntem ise devamlı PAM infüzyonu (9–

19 mg/kg/sa) uygulamasıdır. Devamlı infüzyon sıvısı sadece SF ile %2,5'lük solüsyon halinde hazırlanmalıdır (74).

PAM önce AChE enzimine bağlanır ve hemen ardından AChE enzimine bağlı inhibitöre bağlanır. Meydana gelen inhibitör-PAM kompleksi AChE enziminden ayrılarak AChE'ı serbest hale geçirir. Böylece AChE önceki etkin haline geçmiş olur. PAM'ın etkisi nikotinik etkiler üzerinde çok belirgindir, muskarinik reseptörler üzerine atropin ile sinerjistik etkiye sahiptir. Etkisi hızlıdır ve genellikle 10–40 dk içinde yararlı etkileri gözlenir. Kan-beyin bariyerini geçmemesine rağmen MSS etkilerini geriye döndürebilir. Benzodiyazepinlerle birlikte kullanıldığında hırçınlık, saldırganlık ve nöbetler üzerine etkisi daha belirgin olarak ortaya çıkar. Karbamatla olan zehirlenmelerde ağır zehirlenme bulguları varsa PAM kullanılması önerilir. Ayrıca nedeni saptanamayan kolinerjik zehirlenmelerde de erken dönemde PAM kullanılmasına özen gösterilmesi önerilmektedir. Yan etkilerinin ortaya çıkması genellikle PAM'ın hızlı verilmesine bağlıdır (200 mg/dk'dan hızlı). Bu nedenle 200 mg/dk (4 mg/kg/dk)'dan daha hızlı verildiğinde baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, taşikardi, hipertansiyon, laringeal spazm, kas rijiditesi, epigastrik rahatsızlık hissi, geçici nöromusküler blokaj, disritmiler, solunum durması ve kalp durması ortaya çıkabilir. Ayrıca aşırı dozda PAM verilmesi beklenenin tersi etki olarak kolinesteraz inhibisyonu yapabilir (67).

III. MATERYAL METOD

Bu çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında Eylül 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında deli bal zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastalar üzerinde prospektif olarak gerçekleştirilen tanımlayıcı bir çalışmadır.

Çalışmaya deli bal zehirlenmesinin klinik bulgularının (bradikardi, hipotansiyon, senkop ve baş dönmesi) bulunduğu ve bal yeme hikayesi olan, erişkin hastalar alındı. Benzer semptomlara neden olduğu için kolinerjik zehirlenme olduğu bilinen (tarım ilacı gibi kolinerjik zehirlenmeye neden olan madde alan) hastalar, daha önceden kardiyak bir hastalığı olan, bilinen bir nörolojik hastalığı olan, hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilecek ilaç kullanımı hikayesi olan ve kan pseudokolinesteraz seviyelerinde değişikliğe neden olabilecek radyoterapi, kemoterapi, organik fosfor zehirlenmesi, hiperpireksi, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, üremi, hipoproteinemi, gebelik, morbit obezite, miksödem durumları veya siklofosamid, ekotiofat, prokainamid, kinidin, fenotiazin, ketamin, pankuronyum ve propanidid gibi ilaç kullanımı ve dermatomyozit gibi hastalıklara sahip olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışma süresince hastaların tamamı deli bal zehirlenmesi için uygun tedavi protokolüne göre takip ve tedavi edildiler.

Hastalar yaş, cinsiyet, gibi demografik özelliklerinin yanısıra hastaneye başvuru zamanı, semptom ve fizik muayene bulguları, EKG kayıtları gibi klinik bulguları ile ilaç kullanımı, geçmiş tıbbi öyküleri gibi klinik öneme sahip özellikleri kayıt altına alındı ve tablo 1’ de gösterildi.

Acil servise başvuran ve yukarıda sayılan kriterlere göre çalışmaya dahil edilen her hastadan 5 ml kan örneği alındı, 3000 devir/10 dakika santrifüj işlemi uygulanarak elde edilen serum örnekleri -20 C derecede maximum 6 ay süresince muhafaza edilip vaka toplama süresi sonunda tüm örneklerde eş zamanlı olarak kan pseudokolinesteraz düzeyleri ölçüldü. Pseudokolinesteraz ölçümleri Cobas Integra 400 otoanalizöründe “Enzymatic Method with butyrylthiocholine” metodu ile ticari ölçüm kiti ile (Roche Diagnostics GmbH, D-68298) yapıldı.

Çalışma sonunda hastalarımızdan elde edilen pseudokolinesteraz düzeylerinin, üretici firma tarafından erişkin kişiler için belirtilen normal pseudokolinesteraz seviyeleri (5400–13200 U/L) seviyelerine göre düşük olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken veriler ortalama±standart sapma, sayımla elde edilen veriler sayı (%) olarak ifade edilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 30 hasta alındı. Hastaların hepsinde bal yeme hikâyesi mevcuttu ve ortalama 70 ± 20 gram bal yemişlerdi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikâyeti, ortalama kan basıncı, nabız, solunum sayısı, komorbid hastalıkları gibi klinik ve demografik özellikleri Tablo 4’de sunuldu. Deli bal zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastalarda erkek cinsiyet kadınlara göre daha fazlaydı. Hastalar en sık baş dönmesi ve bulantı şikâyetleri ile acil servise başvurmaktaydılar. Kan basıncı düşüklüğü ve bradikardi ise en sık karşılaşılan fizik muayene bulgusu olarak görülmekteydi.

Tablo 4: Hasta karakteristikleri

Hasta karakteristikleri	
Cinsiyet (n,%)	
E	24, %80
K	6, %20
Yaş ortalaması (mean±SD, yıl)	57,0±3,8
Başvuru zamanı (mean±SD, dakika)	101,3±48,3
Sistolik Tansiyon (mean±SD)	83,6±19,3
Diastolik Tansiyon (mean±SD)	52,6±16,5
Nabız (mean±SD vuru/dakika)	44,5±16,5
Solunum(mean±SD soluk/dakika)	19,0±2,9
Başvuru anındaki şikâyetler	
Vertigo (n,%)	28, %93,3
Bulantı (n, %)	26, %86,6
Senkop (n, %)	13, %43,3
Komorbid durumlar	
Kalp yetmezliği	3, %10
KAH	4, %13,3
Hipertansiyon	6, %20

E: Erkek; K: Kadın; SD: Standart sapma; KAH: Koroner arter hastalığı n; hasta sayısı

Deli bal zehirlenmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilen hastalarımızda başvuru anında çekilen EKG’de saptanan bulgular Tablo 5’de sunuldu. EKG özellikleri değerlendirildiğinde deli bal zehirlenmesi ile başvuran hastaların hemen hemen tamamında EKG patolojisi mevcut olup en sık karşılaşılan bulgu ise sinüzal bradikardi olarak saptandı. Hastalarda ortalama olarak 1 mg atropin ve sıvı resusitasyonu sonrası normal sinus ritmi ve normal kalp hızı düzeylerine ulaşıldı. Hiçbir hastamızda atropin dışı medikasyon ihtiyacı veya kalp pili gereksinimi olmadı.

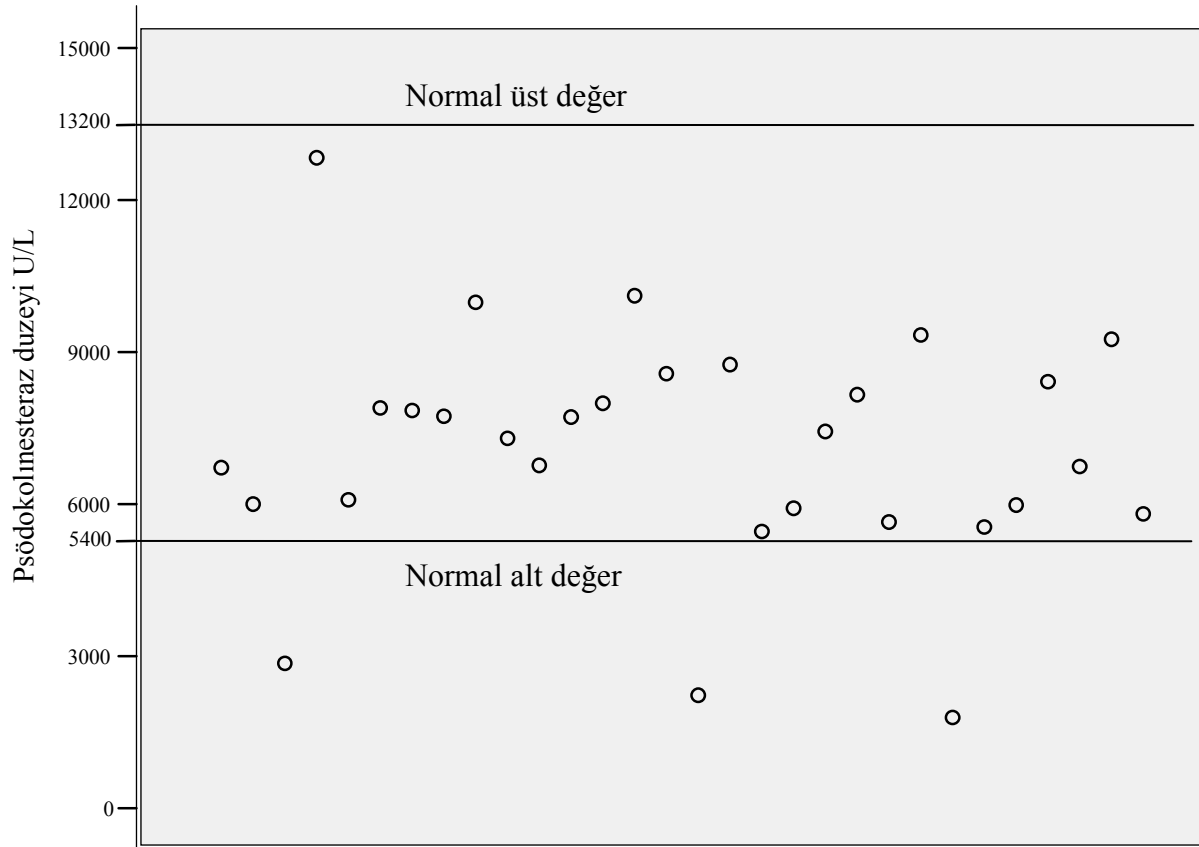
Tablo 5: Acil servis başvuru esnasında ritim

Ritim özellikleri	Hasta sayısı
Sinüzal bradikardi	18
AV blok	4
Atriyal fibrilasyon	2
Sinüzal arrest	2
Nodal ritm	2
Normal	2

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde pseudokolinesteraz düşüklüğü yapacak, hamilelik, karaciğer hastalıkları, kronik alkolizm, kronik enflamasyon, dermatomiyozitis, malnütrisyon, malign hastalıklar, hipersensitivite reaksiyonu, doğum kontrol hapı kullanımı öyküsü bulunmuyordu. Pseudokolinesteraz ölçümlerinin gerçekleştirildiği ticari kit üretici firması tarafından erişkinler için pseudokolinesteraz normal referans değerleri 5400–13200 arası belirtilmekteydi ve bu değerler çalışmamızda normal aralık olarak aynen alındı. Deli bal zehirlenmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilen hastalarımızda ortalama pseudokolinesteraz düzeyi 7139.30 ± 2316.41 U/L (min-max: 1785–12835) olarak tespit edildi. Saptadığımız kan pseudokolinesteraz düzeyleri Tablo 6 ve Figür 5’te sunuldu. Hastaların % 90’ında (n=27) kan pseudokolinesteraz düzeyleri normal sınırlar içinde, % 10’ unda ise (n=3) normal seviyenin altında tespit edildi.

Tablo 6: Pseudokolinesteraz düzeyi

	Hasta sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma
Pseudokolinesteraz düzeyi	30	1785	12835	7139.30	2316.413

Figür 5: Deli bal zehirlenmeli hastaların kan psödokolinesteraz düzeylerine göre dağılımı.

V. TARTIŞMA

Deli bal zehirlenmesi kişisel farklılıklar gösterdiği düşünülmele beraber grayanotoksin ihtiva eden gram balın yenmesinden sonra ortaya çıkar. Zehirlenme bulguları, yenilen balın miktarı ve içerdiği grayanotoksin miktarı ile ilişkilidir. Bulantı, kusma, hipotansiyon, baş dönmesi ve senkop gibi hafif bulgular olabileceği gibi hayatı tehdit edebilecek solunum depresyonu AV blok ve asistoli gibi tehlikeli kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkarabilir. Balın toksik etkileri içerdiği granayotoksin maddesinden kaynaklanır (10). Toksinin iskelet kası, kalp kası, solunum sistemi ve santral sinir sistemi üzerine etkileri vardır (9). Grayanotoksinler, hücre membranlarındaki sodyum kanallarına bağlanarak toksik etkilerini gösterirler. Uyarılabilen membranlarda sodyum iyonlarının permeabilitesini artırır. Bu etkiye bağlı olarak negatif kronotrop ve negatif inotrop etki görülür. Maejima ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada grayanotoksinin voltaj bağımlı Na kanalları üzerine etkisinin 3 aşamalı olduğu belirtilmiştir. İlk olarak grayanotoksin voltaj bağımlı kanalların açılma fazında bu kanallara bağlanır. Daha sonra kanallar modifiye olur. En son olarak da modifiye Na kanallarının aktivasyon potansiyeli hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu durum hücre membranında voltaj bağımlı aktivasyon veya inaktivasyona neden olur (37). Onat ve arkadaşları, grayanotoksinin respiratuvar, kardiyak, santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi etkilerini incelemiştir. Bu çalışmada, farelerde grayanotoksinin bradikardi ve respiratuvar depresyona sebep olduğunu göstermiştir. Grayanotoksinin bradikardik etkisinin bileteral vagotomi ile ortadan kalktığı gösterilmiş ve grayanotoksinin bradikardik etkilerinin, N.vagus ile periferik yoldan oluştuğunu ispatlanmıştır (31). Onat başka bir çalışmada ise non-spesifik antimuskarinik bir ajan olan atropin ile grayanotoksinin sebep olduğu bradikardinin ve respiratuvar depresyonun düzeldiğini göstermiştir. Selektif M₂-Muscorinik reseptör antagonisti olan AF-DX116 uyguladıkları farelerde ise bradikardi düzelmiş fakat respiratuvar sistem üzerine bir etkisi olmamış ve solunum depresyonu düzelmemiştir. Onat bu bulgulara dayanarak grayanotoksinin kardiotoksik etkisinin M₂-Muscorinik reseptörler üzerinden geliştiği sonucuna varmıştır (20).

Kolinerjik zehirlenmelerde ise temel mekanizma asetilkolinesteraz enziminin baskılanmasıdır. Kolinerjik toksinler asetilkolinesterazın aktif bölümündeki serin aminoasitine bir kovalen fosfat bağı ile bağlanarak geri dönüşümsüz bir baskılanma yaparlar. Asetilkolinesteraz enziminin baskılanması kas-sinir kavşağında asetilkolinin birikmesine ve devamlı etkin halde kalmasına neden olmaktadır. Bu ise postsinaptik sinir hücrelerinin sürekli depolarizasyonuna yol açmaktadır. Böylece periferik sinir sisteminde muskarinik bölgeler,

sempatik-parasempatik ganglionlarda nikotinic bölgeler, kas-sinir kavşağındaki nikotinic bölgeler etkilendiği gibi merkezi sinir sistemi de etkilenmektedir. Genel olarak muskarinik bölgeler üzerine etkisi devamlı iken nikotinic etkili bölgelere önce uyarıcı etki yapar, ardından hiperpolarizasyon bloğu yaparak baskılayıcı etkiye neden olmaktadır (50). Bu bakımdan deli bal zehirlenmesinde sadece muskarinik reseptörlerde inhibisyon olurken, kolinerjik zehirlenmelerde hem muskarinik hemde nikotinic reseptörler etkilenir. Deli bal zehirlenmesinin etkisi periferik sinir sistemi üzerine iken, kolinerjik zehirlenmeler hem periferik hemde santral sinir sistemini etkilemektedir.

Deli bal zehirlenmesi klinik bulgular bakımından da kolinerjik zehirlenmelere benzerlikler göstermektedir. Türkiye'den bildirilen ve daha çok hastaların EKG bulgularına yönelik vaka çalışmaları olmakla beraber, vaka sayısının yüksek olduğu ve klinik açıdan daha kapsamlı incelemelerin yapıldığı üç çalışma vardır. Bostan ve arkadaşları Mart-Aralık 2008 tarihleri arasındaki deli bal zehirlenmesine maruz kalan hastaları cinsiyet, en sık başvuru şikayeti ve EKG bulguları gibi klinik ve demografik özellikleri bakımından retrospektif olarak incelemiştir. Hastaların en çok başvuru şikâyetlerinin bulantı-kusma (%81,8) ve baş dönmesi (%78), en sık EKG bulgularının ise sinüs bradikardisi olduğunu tespit etmişlerdir (30). Gündüz ve arkadaşları Karadeniz bölgesindeki üç büyük merkeze Ocak-Ekim 2007 tarihleri arasında başvuran 47 hastayı incelemiştir. Çalışmalarında hastaların en sık başvuru şikâyetlerinin baş dönmesi, bulantı ve kusma olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmaya aldıkları hastaların başvuru anındaki en sık EKG bulgusu sinüs bradikardisi iken altı hastada nodal ritm bir hastada ise AV tam blok tespit etmişlerdir (24). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya ise deli bal zehirlenmesine maruz kalan 66 hasta alınmıştır. Hastaların tamamında başvuru şikâyeti olarak baş dönmesi ve halsizlik mevcut iken ayrıca bulanık görme, bulantı, kusma, senkop ve salivasyon artışı da başvuru şikâyetleri arasında yer almaktadır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmalarında da en sık elektrokardiografik bulgu sinüs bradikardisidir. Bahsedilen bu üç seride de hastaların tamamı IV sıvı ve atropin tedavisi ile tedavi edilip en geç on sekiz saat sonra taburcu edilmiş ve ölüm saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da en sık başvuru şikâyeti baş dönmesi, bulantı ve kusma idi. Elektrokardiyografik olarak sinüs bradikardisi en sık bulgumuzdu. Hastalarımızın tamamı sıvı resüsitasyonu ve atropin tedavisinden sonra şifa ile taburcu edildi. Klinik bulgular açısından çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi.

Yapılan çalışmalarda; deli bal zehirlenmesi de kolinerjik zehirlenme bulgularının ortaya çıkma zamanı açısından kolinerjik toksidromlara benzerlik göstermektedir. Kolinerjik zehirlenme belirti ve bulguları genellikle birkaç dakika ile birkaç saat içinde ortaya çıkar.

Kolinerjik zehirlenme bulgu ve belirtileri 12 saatten daha fazla gecikmişse kolinerjik zehirlenme tanısından uzaklaşmak gereklidir. İlk önce muskarinik bulgular daha sonra nikotinik bulgu ve belirtiler meydana gelir. Daha geç olarak merkezi sinir sistemi üzerine olan etkisi başlar ve huzursuzluk, ajitasyon, baş ağrısı, tremor, bitkinlik, konfüzyon, uykuya eğilim, ataksi, konuşma bozukluğu, havale, solunum ve dolaşım merkezlerinin baskılanması ve son olarak koma gelişir (52, 54).

Deli bal zehirlenmesinde görülen belirti ve bulgular zamansal olarak kolinerjik zehirlenmelere benzemektedir. (30, 36, 44, 46). Ayrıca hipotansiyon, bradikardi, konfüzyon, bulantı ve kusma gibi kolinerjik zehirlenmelerde görülen semptomlar deli bal zehirlenmesinde de ön plandadır. Kolinerjik zehirlenmelerde tedavi atropin ve oksimler iken deli bal zehirlenmesinde atropin ve sıvı resusitasyonudur. Gerek ortaya çıkan semptom ve bulgular, gerek semptom ve bulguların başlangıcı ve süresi, gerekse de tedavi bakımından kolinerjik zehirlenmelere benzerlik gösteren deli bal zehirlenmesinin bir kolinerjik toksidrom olabileceği düşünülmüştür (1). Deli bal zehirlenmesinin bir kolinerjik toksidrom olup olmadığını belirlemek amacı ile literatürde ilk kez çalışmamızda deli bal zehirlenmesi tespit edilen hastalarda kan psödokolinesteraz düzeyini ölçüldü.

Kolinerjik zehirlenmeleri teşhis etmede en fazla yardımcı olacak tetkik kolinesteraz ölçümüdür. Eritrositlerde bulunan asetil kolinesteraz seviyelerini ölçmek zor ve pahalı olduğundan klinikte sıklıkla plazma psödokolinesterazı ölçülür (63, 75). Kolinerjik zehirlenmelerin kesin tanısını koymada asetilkolinesteraz düzeylerini ölçmek daha faydalı iken hastaların tanı, takip ve taburculuğunu değerlendirmek amacı ile plazma psödokolinesterazı düzeyini ölçmek daha kullanışlıdır. Kolinerjik toksinlere bağlı zehirlenen hastalarda psödokolinesteraz düzeyi düşer (44, 75). Psödokolinesteraz düşük ölçülmesine neden olabilecek zehirlenme dışı birçok neden olabilir. Bunlardan bazıları radyoterapi, kemoterapi, hiperpireksi, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, üremi, hipoproteinemi, gebelik, şişmanlık, miksödem durumları veya siklofosfamid, ekotiofat, prokainamid, kinidin, fenotiazin, ketamin, pankuronyum ve propanidid kullanımı olarak sayılabilir (76). Kolinerjik zehirlenmeler değerlendirilirken yukarıda saydığımız bu nedenler göz ardı edilmemelidir.

Deli bal zehirlenmesinin bir kolinerjik zehirlenme olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği konusuna ışık tutabileceği düşünülerek planlanan bu tez çalışmasında; literatürde ilk kez deli bal zehirlenmesinde kan psödokolinesteraz seviyeleri değerlendirildi ve klinik bulguları kolinerjik zehirlenmelere çok benzeyen deli bal zehirlenmesi hastalarında kan

psödokolinesteraz seviyelerinin kolinerjik zehirlenmelerde olduğunun aksine düşmediği belirlendi. Çalışmaya alınan 30 hastadan, sadece 3'ünde (%10) kan psödokolinesteraz düzeyi düşük bulundu. Hastaların %90'ında kan psödokolinesteraz düzeylerinin normal sınırlarda ölçülmesi, deli bal zehirlenmesinin bir kolinerjik zehirlenme olduğu fikrini desteklememektedir.

Çalışmaya alınan vaka sayısının az olması ve kolinerjik zehirlenmelerde daha kesin tanı için eritrositlerde bulunan asetilkolinesteraz seviyesinin değerlendirilmemiş olması gibi bazı kısıtlılıkları olan çalışmamız konusu için öncü bir çalışma olarak değerlendirilmelidir. Daha geniş, daha kapsamlı çalışmalar ile deli bal zehirlenmesinin kolinerjik bir toksidrom olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği sorusuna yanıt aranmalıdır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİ

1. Çalışma süresince acil servise deli bal zehirlenmesi ile başvuran 30 hasta çalışmaya dahil edildi.
2. Hastaların başvuru anındaki EKG'lerinde; 18 hastada sinuzal bradikardi, 4 hastada atrioventriküler tam blok, 2 hastada atrial fibrilasyon, 2 hastada sinuzal arrest, 2 hastada nodal ritm ve 2 hastada ise normal sinus ritmi tespit edildi.
3. Hastaların en sık başvuru şikâyetleri vertigo, bulantı ve senkoptu.
4. Sistolik kan basıncı ortalaması $83,6 \pm 19,3$ mm/Hg, diyastolik kan basıncı ortalaması $52,6 \pm 16,5$ mm/Hg idi. Nabız sayıları dakikada $44,5 \pm 16,5$ vuru/dakika idi.
5. Deli bal zehirlenmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilen hastalarımızda ortalama pseudokolinesteraz düzeyi 7139.30 ± 2316.41 U/L (min-max: 1785–12835) olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan 30 hastanın sadece 3'ünde (%10) pseudokolinesteraz düzeyi düşük tespit edildi. Bu sonuç deli bal zehirlenmesinin kolinerjik bir zehirlenme olarak değerlendirilmesi hipotezini desteklememektedir.
6. Deli bal zehirlenmesinin kolinerjik bir toksidrom olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği konusunda literatüre yapılan bu katkı daha kapsamlı ve vaka sayısı daha geniş çalışmalar ile incelenmelidir.

VII. ÖZET

Deli bal zehirlenmelerinde kan psödokolinesteraz düzeyleri

Giriş: Deli bal zehirlenmesinin bir kolinerjik zehirlenme olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği konusuna ışık tutabileceği düşünülerek planlanan bu tez çalışmasında; klinik bulguları kolinerjik zehirlenmelere çok benzeyen deli bal zehirlenmeli hastalarında kan psödokolinesteraz seviyelerinin kolinerjik zehirlenmelerde olduğu gibi düşüp düşmediğinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında Eylül 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında deli bal zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastalar üzerinde prospektif olarak gerçekleştirilen tanımlayıcı bir çalışmadır.

Çalışmaya deli bal zehirlenmesinin klinik bulgularının (bradikardi, hipotansiyon, senkop ve baş dönmesi) bulunduğu ve bal yeme hikayesi olan, erişkin hastalar alındı. Deli bal zehirlenmesi hastalarımızdan alınan kan örneklerinde psödokolinesteraz düzeyleri ölçülerek erişkin kişiler için belirtilen normal psödokolinesteraz seviyeleri (5400–13200 U/L) seviyelerine göre düşük olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 30 hasta alındı. Hastalar en sık baş dönmesi ve bulantı şikayetleri ile acil servise başvuruydular. Kan basıncı düşüklüğü ve bradikardi ise en sık karşılaşılan fizik muayene bulgusu olarak görülmekteydi. EKG özellikleri değerlendirildiğinde deli bal zehirlenmesi ile başvuran hastaların hemen hemen tamamında EKG patolojisi mevcut olup en sık karşılaşılan bulgu ise sinuzal bradikardi olarak saptandı. Hiçbir hastamızda atropin dışı medikasyon ihtiyacı veya kalp pili gereksinimi olmadı.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde psödokolinesteraz düşüklüğü yapacak, hastalık öyküsü bulunmuyordu. Hastaların % 90'ında (n=27) kan psödokolinesteraz düzeyleri normal sınırlar içinde, % 10'unda ise (n=3) normal seviyenin altında tespit edildi.

Sonuç: Çalışmaya alınan 30 hastanın 3'ünde (%10) psödokolinesteraz düzeyi düşük tespit edildi. Bu sonuç deli bal zehirlenmesinin kolinerjik bir zehirlenme olarak değerlendirilmesi hipotezini desteklememektedir. Deli bal zehirlenmesinin kolinerjik bir toksidrom olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği konusunda tespit edilen bu bilgi daha kapsamlı ve vaka sayısı daha geniş çalışmalar ile incelenmelidir.

VIII. SUMMARY

Patients admitted with mad honey poisoning pseudocholinesterase blood levels;

Introduction: shed light on this thesis can be created in mind whether a mad honey poisoning can be evaluated as cholinergic poisoning; it was aimed at the patients whose clinical signs of mad honey poisoning is very similar to cholinergic poisoning to determine whether their blood pseudocholinesterase levels fell like the blood level of cholinergic poisoning dropped

Material and Method: After ethics committee approval, this study was performed between in September -2008 and in September -2009 in the Karadeniz Technical university department of emergency medicine faculty. This is a study conducted prospectively on the patients who were admitted with mad honey poisoning to the emergency room.

There were the patients with a history of honey to eat in this study. Also these patients poisoned by the mad honey had clinical findings (bradycardia, hypotension, syncope and dizziness). The blood samples were taken from the patients who were poisoned by the mad honey. The pseudocholinesterase levels were measured in this blood samples. According to this measure the normal pseudocholinesterase level for adult person was compared to (5400–13200 U/L) levels. It was evaluated whether these levels were low.

Findings: Thirty patients were enrolled in the study. Patients who complained most frequently of dizziness and nausea were already admitted to the emergency room. Low blood pressure and bradycardia are the most common physical findings recognized. When EKG features were evaluated, EKG abnormality existed in the patients admitted with mad honey poisoning in almost. The most common finding in these patients was found to be sinus bradycardia. Our patients need no medication out of the atropine and didn't need a pacemaker. None of the patients received in the study didn't have history of illness will be pseudocholinesterase low. Ninety percent of patients (n=27) in the blood levels of pseudocholinesterase were within normal limits. Ten percent of the patients (n=3) in the blood levels was found at the bottom of the normal level.

Results: Ten percent of the patients (n=3) included in the study were at lower levels of pseudocholinesterase. These results don't support that mad honey poisoning is evaluated as the poisoning of the cholinergic hypothesis. This information determined in mad honey poisoning which can be evaluated and not be evaluated as a cholinergic toxidrome should be examined with more extensive studies and a larger number of cases.

IX. KAYNAKLAR

- 1- Gunduz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA. Clinical Review of Grayanotoxin/Mad Honey poisoning Past and Present. Clin Toxicol. 2008;46:437-42.
- 2- Gündüz A, Tatlı Ö, Türedi S. Geçmişten günümüze deli bal zehirlenmesi. Turk J Emerg Med. 2008;8:46-9.
- 3- Xenophon: Anabasis, or March Up Country. Fordham University Web site. Available at: <http://www.fordham.edu/halsall/ancient/xenophon-anabasis.html#BOOK%20II>. Bağlantı Aralık 12, 2007.
- 4- Başgül A. Deli Bal Zehirlenmesi. Yoğun Bakım Dergisi. 2003;3:33-6.
- 5- Oztasan N, Altinkaynak K, Akcay F. Effect of Mad Honey on Blood glucose and lipid levels in rat with streptozocin-induced diabetes. Turk J Vet Anim Sci. 2005; 29:1093-6.
- 6- Koca I, Koca AF. Posining by mad honey: a brief review. Food Chem Toxicol. 2007;45:1315-8.
- 7- Avcı M. Orman gülleri (Rhododendron L.) ve Türkiye'deki Doğal Yayılışları. İstanbul Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Coğrafya Bölümü Coğrafya Dergisi. 2004;12:13-29.
- 8- Kurtoğlu S. Zehirlenmeler, Teşhis ve Tedavi. Kayseri: Erciyes Üniv. Yayınları. 1992;30:569-70.
- 9- Yuki T, Yamaoka K, Yakehiro M, Seyama I. State-dependent action of grayanotoxin I on Na⁺ channels in frog ventricular myocytes. J Physiol. 2001;777-90.
- 10- Sütülpinar N, Mat A, Satganoğlu Y. Poisoning by toxic honey in Turkey Arch Toxicol. 1993;67:148-50.
- 11- Cardiopulmonary Resuscitation and Acute Cardiovascular Life Support—A Protocol Review of the Updated Guidelines Critical Care Clinics. 2007;23:873-80.

- 12- Yılmaz HL. Kolinerjik Etkili Maddelerle Zehirlenmeler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Tıp Ünitesi.
http://cat.cu.edu.tr/Egitim/KolinerjikZehirlenmeler_Kitap.pdf
- 13- Thiermann H, Sizinicz L, Eyer F. Modern strageas in therapy of organophoshate poisoning. *Toxicology Letter*. 1999;107: 233-9.
- 14- Eller P, Hochegger K. Honey intoxication and the Bezold–Jarisch reflex. *Int J Cardiol*. 2009;206:110-6.
- 15- Leach DG. Ancient curse of the rhododendron. *Am Horticulturist*. 1972;51:20-9.
- 16- Gökçel T. Xenophon: Anabasis, Onbinlerin Dönüşü. Sosyal Yayınlar ikinci baskı, Sena Ofset, sayfa: 143-4.
- 17- ABC of Complementary medicine: Herbal medicine. One Hundred years ago-Honey poisoning (bmj 1899; ii: 674). *BMJ*. 1999;319:1422.
- 18- Kebler LF. Poisonous honey. *Am Pharm Assoc proc*. 1896;44:167-74.
- 19- Biberoglu S, Biberoglu K, Komsuoglu B. Mad honey. *JAMA*. 1988;259:1943.
- 20- Onat FY, Yegen BC, Lawrence R. Mad honey poisoning in man and rat. *Rev Environ Health*. 1991;9:3-9.
- 21- Ozhan H, Akdemir R, Yazici M. Cardiac emergencies caused by honey ingestion: a single centre experience. *Emerg Med J*. 2004;21:742-4.
- 22- Gossinger H, Hrubby K, Haubensstock A, Pohl A, Davogg S. Cardiac arrhythmias in a patient with grayanotoxin-honey poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 1983;25:328-9.
- 23- Durmus I, Turedi S, Gunduz A, Ozturk S. Mad honey poisoning related asystole. *Emerg Med*. 2007;24:592-3.
- 24- Gunduz A, Meric ES, Baydin A, Topbas M, Uzun H, Turedi S, Kalkan A. Does mad honey poisoning require hospital admission? *Am J Emerg Med*. 2009;27:424-7.
- 25- Weiss TW, Smetana P, Nurnberg M, Huber K. The honey man - Second degree heart block after honey intoxication. *Int J Cardiol*. 2008;11:116.

- 26- Dursunoglu D, Gur S, Semiz E. A case with complete atrioventricular block related to mad honey. *Ann Emerg Med.* 2007;50:484-5.
- 27- Choo YK, Kang HY, Lim SH. Cardiac problems in mad-honey intoxication. *Circ J.* 2008;72:1210-1.
- 28- Yavuz H, Ozel A, Akkus I, Erkul I. Honey poisoning in Turkey. *Lancet.* 1991 Mar 30;337:789-90.
- 29- Von Malottki K, Wiechmann HW. Acute life-threatening bradycardia: food poisoning by Turkish wild honey. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996;30:936-8.
- 30- Bostan M, Bostan H, Kaya AO, Bilir O, Satiroglu O, Kazdal H, Karadag Z, Bozkurt E. Clinical Events in Mad Honey Poisoning: A Single Centre Experience. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2009;84:19-22.
- 31- Onat F, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S. Site of action of grayanotoxins in mad honey in rats. *J Appl Toxicol.* 1991;3:199-201.
- 32- Anşın R, Terzioğlu S. Mor Çiçekli Orman Gülünün Yeni Bir Varyetesi. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry.* 1994;18:137-40.
- 33- Dehnen-Schmutz K, Perrings C, Williamson M. Controlling *Rhododendron ponticum* in the British Isles: an economic analysis. *J Environ Manage.* 2004;4:323-32.
- 34- Stevens PF. *Rhododendron L.* In: Davis PF ed. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands.* Edinburgh University Press. 1978;6:90-94.
- 35- Terai T, Osakabe K, Katai M, Sakaguchi K, Narama I, Matsuura T, Katakawa J, Tetsumi T. Preparation of 9-hydroxy grayanotoxin derivatives and their acute toxicity in mice. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2003;51:351-3.
- 36- Gunduz A, Bostan H, Turedi S. Wild flowers and mad honey. *Wilderness Environ Med.* 2007;18:69-71.
- 37- Maejima H, Kinoshita E, Seyama I. Distinct site regulating Grayanotoxin binding and unbinding to D4S6 of Nav1.4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity. *J Biological Chemistry.* 2003;278:9464-71.

- 38- Ascioğlu M, Ozesmi C, Dogan P. Effects of acute grayanotoxin-1 administration on hepatic and renal functions in rats. *Turk J Med Sci.* 2000;30:23-27.
- 39- Katakawa J, Tetsumi T, Terai T, Katai M. Crystal and molecular structure of iso-grayanotoxin. *Journal of Chemical Crystallography.* 2000;30:139-41.
- 40- Yilmaz O, Eser M, Sahiner A. Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning. *Resuscitation.* 2006;68:405-8.
- 41- 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;26:108.
- 42- Gunduz A, Turedi S, Uzun H. Mad honey poisoning. *Am J Emerg Med.* 2006;24:595-8.
- 43- Eddleston M, Buckley NA. Medical Management of Acute Organophosphorus Pesticide Self-Poisoning. *Lancet.* 2008;16:597-607.
- 44- Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszczak E. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning--a randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2009;30:6.
- 45- Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: Systematic review. *BMC Public Health.* 2007;7:357.
- 46- Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, Ikizceli I, Avsarogullari L, Ozkan S, Akdur O, Ozdemir C. Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients. *Intern Med.* 2007;46:965-9.
- 47- Calvert GM, Plate DK, Das R, Rosales R, Shafey O, Thomsen C, Male D, Beckman J, Arvizu E, Lackovic M. Acute occupational pesticide-related illness in the US, 1998–1999: surveillance findings from the SENSOR-pesticides program. *Am J Ind Med.* 2004;45:14-23.
- 48- Kavalci C, Durukan P, Ozer M. Organophosphate Poisoning Due to a Wheat. *Bagel Intern Med.* 2009;48:85-8.

- 49- Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, Herbicides and Rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency Medicine: a Comprehensive Study Guide*. 6th Edn. McGraw-Hill Co, New York, 2004;1134-43.
- 50- Peter JV, Cherian AM. Organic insecticides. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28:11-21.
- 51- <http://www.biyotip.com/sayfa.asp?ContentID=TestlerDetay&id=242>.
Bağlantı Ocak 4, 2009.
- 52- Osterhoudt KC, Shannon M, Henretig FM. Toxicologic Emergencies. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*, Fleisher GR, Ludwig S (eds), 4rd.ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000;887.
- 53- Sogorb MA, Vilanova E. Enzymes involved in the detoxification of organophosphorous, carbamate, and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicol Lett*. 2002;128:215-28.
- 54- Moretto A, Lotti A. Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:463-8.
- 55- Decandole C, Duglas W, Evans C. The failure of respiration in death by anticholinesterase poisoning. *Br J Pharmacol*. 1953;8:466-75.
- 56- Stewart W. The effects of sarin and atropine on the respiratory center and neuromuscular junctions of the rat. *Can J Biochem Physiol*. 1959;37:651-60.
- 57- Grob D. The manifestations and treatment of poisoning due to nerve gas and other organic phosphate anticholinesterase compounds. *Arch Intern Med*. 1956; 98:221-39.
- 58- Sivam S, Hoskins B, Ho I. An assessment of comparative acute toxicity of diisopropyl-fluorophosphate, Tabun, Sarin, and soman in relation to cholinergic and GABAergic enzyme activities in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1984;19:23-32.
- 59- Ludomirsky A, Klein HO, Sarelli P, Becker B, Hoffman S, Taitelman U. Q-T prolongation and polymorphous ("torsade de pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. *Am J Cardiol*. 1982;49:1654-8.

- 60- Tokuda Y, Kikuchi M, Takahashi O, Stein G. Prehospital management of sarin nerve gas terrorism in urban settings: 10 years of progress after the Tokyo subway sarin attack. *Resuscitation*. 2006;68:193-202.
- 61- Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N. Acute pancreatitis subsequent to voluntary methomyl and dichlorvos intoxication. *Pancreas*. 2005;31:424-7.
- 62- Cao CJ, Mioduszewski RJ, Menking DE, Valdes JJ, Katz EJ, Eldefrawi ME. Cytotoxicity of organophosphate anticholinesterases. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 1999;35:493-500.
- 63- Yamashita M, Tanaka J, Ando Y. Human mortality in organophosphate poisoning. *Vet Human Toxicol*. 1997;39:84-5.
- 64- Jeyaratnam J, Maroni M. Organophosphorous compounds. *Toxicology*. 1994;91:15-27.
- 65- Dunn M, Sidell F. Progress in medical defense against nerve agents. *JAMA*. 1998;262:649-52.
- 66- Perrone J, Abbuhl SB. Organophosphate and Carbamate Insecticides. In: Harwood-Nuss A, Wolfson AB, Linden CH, Shepherd SM, Stenklyft PH (eds). *Clinical Principles of Emergency Medicine*. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 3. Ed. 2001;1579-83.
- 67- Balali-Mood M, Balali-Mood K. Nerve agents. In: Brent J, ed. *Critical Care Toxicology*. 2005. 1379-93.
- 68- Ludomirsky A, Klein HO, Sarelli P, Becker B, Hoffman S, Taitelman U. Q-T prolongation and polymorphous ("torsade de pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. *Am J Cardiol*. 1982; 49:1654-58.
- 69- Munro N. Toxicity of the organophosphate chemical warfare agents GA, GB, and VX: implications for public protection. *Environ Health Perspect*. 1994; 102: 18-37.
- 70- Rickell D, Glenn J, Houston W. Medical defense against nerve agents: new direction. *Milit Med*. 1987;152:35-41.

- 71- Tuovinen K, Hanninen O. Protection of mice against soman by pretreatment with eptastigmine and physostigmine. *Toxicology*. 1999;139:233-41.
- 72- Ohbu S, Yamashina A, Takasu N. Sarin poisoning on Tokyo subway. *Southern Med J*. 1997; 90:587-593.
- 73- Kassa J, Fusek J. The positive influence of a cholinergicanticholinergic pretreatment and antidotal treatment on rats poisoned with supralethal doses of soman. *Toxicology*. 1998;128:1-7.
- 74- Brahmi N, Mokline A, Kouraichi N. Prognostic value of human erythrocyte acetylcholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med*. 2006;24; 822–7.
- 75- Gage JC. Blood cholinesterase values in early diagnosis of excessive exposure to phosphorus insecticides. *Br Med J*. 1955;4:1370-2.
- 76- Kayhan Z. Sinir kas iletimi ve kas gevşeticiler. *Klinik Anestezi*. 2. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 1997;135-50.