Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi
Turkish Journal of Scientific Reviews
E-ISSN: 2146-0132, 12 (2): 35-44, 2019

Orman Gülü Balı (Deli Bal) Toksikasyonu

Sibel Silici
Erciyes Üniversitesi, T.Biyoteknoloji Bölümü, Kayseri

***Sorumlu yazar**
E-posta: sibelsilici@gmail.com

Geliş Tarihi:10 Eylül 2019
Kabul Tarihi: 25 Kasım 2019

ÖZET

Rhododendron, kuzey yarım kürenin büyük bir kısmını kaplayan vasküler bitkilerin en büyük cinslerinden biridir. Türkiye'de yayılış gösteren 5 türü (*R.ponticum, R.luteum, R.ungernii, R. smirnovii* ve *R. caucasicum*) ve bu türlere bağlı 12 taksonu bulunmaktadır. Halk arasında "ağu" (zehir) ya da komar olarak adlandırılan orman gülleri Batı Karadeniz'den Doğu Karadeniz'e kadar sahil ormanları veya orman arasındaki açıklıklarda geniş bir yayılışa sahiptir. Rhododendron türlerinde çoğunluğu flavonoid ve diterpenlerden oluşan 208 bileşik tanımlamıştır. Rhododendron türlerinin çoğu geleneksel Çin tıbbında artirit, akut ve kronik bronşit ve astım tedavisinde kullanılmıştır. Rhododendron bitkilerinde bulunan ana toksik bileşik grubu kollektif olarak grayanotoksinlerdir. Bal zehirlenmesi, Rhododendron zehirlenmesi ya da deli bal zehirlenmesi olarak ta bilinmektedir. Deli bal zehirlenmesi Rhododendron türü bitkilerin çiçeklerinden beslenen arılar tarafından oluşturulan balın yenmesiyle meydana gelir. Bugüne kadar bu zehirlenme durumu ile ilgili vakaların büyük çoğunluğu Türkiye'dendir. Bal zehirlenmesinin teşhis ve tedavisinin iyi anlaşılması hem etkin ve erken tedavi için hem de gereksiz tedavi masraflarının yapılmaması için önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rhododendron, zehirlenme, grayanotoksin, bal

ABSTRACT

Rhododendron is one of the largest genera of vascular plants that cover most of the northern hemisphere. 5 species distributed in Turkey (*R.ponticum, R.luteum, R.ungernii, R. smirnovii* and *R. caucasicum*), and 12 taxa. Rhododenrons, commonly referred to as "ağu" (poison) or komar, have a wide spread in the open areas between coastal forests or forests from the Western Black Sea to the Eastern Black Sea. Rhododendron has identified 208 compounds, most of which are flavonoids and diterpenes. Most of the Rhododendron species have been used in the treatment of arthritis, acute and chronic bronchitis and asthma in traditional Chinese medicine. The main group of toxic compounds found in Rhododendron plants are collectively grayanotoxins. It is also known as honey poisoning, Rhododendron poisoning or mad honey poisoning. Mad honey poisoning occurs when honey bees are used by bees feeding on the flowers of Rhododendron type plants. So far, the vast majority of cases are of this poisoning cases related to Turkey. A good understanding of the diagnosis and treatment of honey poisoning is important both for effective and early treatment and for avoiding unnecessary treatment costs

Keywords: Rhododendron, poisoning, grayanotoxin, honey

1. Orman Gülü

1.1. Botanik özellikleri

Fundagiller ailesi (Ericaceae) kuzey ve güney yarımkürenin ılıman bölgelerinde yayılmış, yaklaşık 128 cinsle temsil edilirler. Genelde çalı ve ağaç şeklinde olup nadiren otsudurlar. Ormangülleri, Çin, Tibet, Burma, Nepal, Yeni Gine, Tropik Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yayılış gösteren 700 türe sahiptir. Yaşam alanları deniz seviyesinden başlayarak 4000 m yüksekliğe kadar çıkmaktadır. Türleri 20 cm ile 30 m arasında değişen çalı ve ağaç formlardan oluşmaktadır. Ormangülleri nem oranı yüksek, organik madde bakımından zengin, derin ve iyi drenaja sahip asidik topraklarda iyi gelişme göstermektedirler [1-3].

Rhododendron, kuzey yarım kürenin büyük bir kısmını kaplayan vasküler bitkilerin en büyük cinslerinden biridir. Ericaceaea familyasında bulunan Rhododendron L. 8 subgenera (alt cins) ile 850 den fazla tür içermektedir [4]. Bu cinse ait türlerin çoğu Himalaya bölgesinde, Güney Asya ve Malezya'da yer alırken, 155 endemik tür Yeni Gine'de 650 tür ise Çin'de yetişmektedir. Kuzey Amerika ile Avrupa'da bu cinse ait türler gözlenirken KD Avustralya'da sadece iki türünün yayılış gösterdiği tespit edilmiştir [5]. Rhododendronlar her dem yeşil, genelde iki yılık çalı ve ağaçlardır. Yaprak büyüklüğü değişken, alternat linear, tam kenarlı orbikulardır [6]. Indumentum glandular, glandular ya da dallanmış tüylüdür. Çiçekler genelde gruplar halinde rasemöz yada korimbustur. Çiçekler 5-20 stamen içerir, anterler porlu yada nadiren yarıklı, ve 5-12 loküler ovaryum içerir. Meyve kapsüldür ve tohumlar iğ şekilli, elipsoid ya da düzdür. Türkiye'de deniz seviyesinden 3200 m yüksekliğe kadar yayılış gösteren *R.ponticum, R.luteum, R.ungernii, R. smirnovii* ve *R. caucasicum* olmak üzere 5 türü ve bu türlere bağlı 12 taksonu bulunmaktadır. Halk arasında "ağu" (zehir) ya da komar olarak adlandırılan orman gülleri Batı Karadeniz'den Doğu Karadeniz'e kadar sahil ormanları veya orman arasındaki açıklıklarda geniş bir yayılışa sahiptir [7,8].

Türkiye'de yayılış gösteren orman gülü türleri;

Mor çiçekli Orman gülü (R. ponticum)

Genel görünüşleri, 10 m'ye kadar boylanabilen çalı şeklindedirler. Habitat olarak kayın ormanları ve ağaç sınırının altına kadarki alanlarda yayılış göstermektedir. Mart-Mayıs aylarında açan çiçekleri, morumsu pembe,

bol nektarlı olup, nektar, yaprak ve polenleri toksin içermektedir. Yapraklar, elips ve ters yumurtamsı, yaprak sapı 1-1.5 cm arasındadır. Türkiye'de Kırklareli, Kocaeli, Sakarya, Kastamonu, Zonguldak, Ordu, Giresun, Rize ve Artvin illerinde deniz seviyesinden 2100 m'e kadar olan yüksekliklerde doğal olarak yayılış göstermektedir [8].

Sarı çiçekli orman gülü (R. luteum)

Sarı çiçekli orman gülü (*R. luteum*) yaprak döken, 4 m'ye kadar boylanabilen çalı şeklinde bir bitkidir. İbreli, yaprak döken ormanlar ile eğimli çayırlık alanlarda yetişmektedir. Yaprakları, yumurta yada kılıç şeklinde olup, eylül-ekim ayları arasında açan çiçekleri bol nektarlı ve sarı renklidir. Yaprakları, nektar ve polenleri toksin içermektedir. Türkiye'de Çanakkale, Kastamonu, Sinop, Amasya, Trabzon, Rize ve Balıkesir illerinde deni seviyesinden 2200 m' ye kadar olan yüksekliklerde doğal olarak yayılış göstermektedirler [8].



Foto: Sarı çiçekli orman gülü (Sibel Silici)

Kafkas ormangülü (Rhododendron caucasicum)

Kafkas ormangülü yaprak dökmeyen her dem yeşil, 1 m boyunda aromatik çalılar şeklindedir. Kuzeye bakan yamaçlarda ağaç yetişme sınırının üzerindeki 1830-3000 m'ler arasındaki asitli topraklarda yetişmektedir. Bitki mayıs- temmuz ayları arasında çiçeklenmekte, çiçekleri parlak krem renkli, yaprakları yumurtamsı, yaprak sapı 1 cm uzunluktadır. Türkiye'de Trabzon, Rize, Artvin ve Kars illerinde yayılış göstermektedir [8].

Pembe çiçekli orman gülü (Rhododendron smirnovii)

Bu ormangülü, yapraklarını dökmeyen, her dem yeşil, 4 m'ye kadar boylanabilen aromatik çalılar görünümündedirler. 850-2300 m arasındaki yüksekliklerde asidik yada bazik zemin üzerinde, Ladin ağaçları altında, kimi zaman diğer orman gülleri ile bir arada yayılış göstermektedir. Haziran-temmuz ayları arasında çiçeklenir, çiçekleri pembe, yaprakları ters yumurtamsı, yaprak sapı 0.8-2.5 cm uzunluğundadır. *R. smirnovii* dünyada sadece Türkiye'de Artvin ve Rize illerinde yayılış gösteren endemik bir türdür [8].

Beyaz çiçekli orman gülü (Rhododednron ungernii)

Yaprak dökmeyen her dem yeşil, 7 m'ye kadar boylanabilen çalı yada ağaçlar şeklindedir. Bitki, 850-2200 m yüksekliklerde bulunan ladin ve kayın ormanları altında yetişmektedir. Haziran-ağustos ayları arasında çiçeklenmekte, çiçek rengi beyazdan koyu damarlı parlak gül rengine kadar değişmektedir. Yapraklar ters yumurtamsı, yaprak sapı 1-1.5 cm uzunluğundadır. Türkiye'de Artvin ve Rize illerinde doğal olarak yayılış göstermektedir [8].

1.2. Fitokimyasal özellikleri

Quiang vd. (2011) Rhododendron türlerinde çoğunluğu flavonoid ve diterpenlerden oluşan 208 bileşik tanımlamıştır [9]. Cinsin değişik türlerinde kaempferol, quercitrin, hyperoside, farrerol ve polystachoside gibi 65 ten fazla flavonoid tanımlanmıştır [10]. Çiçeklerin cyanidin, peonidin, azaleatin gibi ntocyanidinleri ve fenolleri içerdiği belirlenmiştir [11].

Bu cinste bulunan ikinci önemli kimyasal sınıfı diterpenoidlerdir ve 30 dan fazla diterpenoid tespit edilmiştir. Bunların çoğunluğu grayane-type diterpenoidler olup bitkinin toksitesinden sorumludurlar. Bu bitkilerin yaprak, çiçek ve meyvesinden elde edilen esansiyel yağlar alfa-pinene, beta-pinene, limonene, borneol, myrcene ve p-cymene'dir [12]. Bu cinsten izole edilen diğer bileşikler phenol türevleri, bir alkaloid ve lignin, hirsutine, pinoresinol, 4-O-beta-glucopyranoside ve bir beta carotene'dir. Çiçek ve yapraklarda çeşitli karbonhidratlarda tespit edilmiştir [13]. Tasdemir vd. (2003), toksik olan iki rhododendron türünün 11 farklı organında HS-SPME bağlı GC-MS kullanarak uçucu bileşikleri tespit etmiştir [14]. *R. ponticum* yapraklarının n-hexane ekstraktı 14 uçucu bileşik içermiştir; bu bileşikler içinde temel komponentler, tricyclic diterpene 5,15-rosadiene (% 42.8), 2 –ethyl hexanol (% 13.3) ve styrene (% 10.0) dir. Yaprakların CH_2Cl_2 ekstraktından ise 8 bileşik izole edilmiştir ve bu bileşikler arasında major bileşik 1-butanol dür. İlginç bir şekilde, mor pembe renkli cezbedici çiçekleri de hoş olmayan bir kokuya sahip olan 1-methyl-2-pyrolidone en fazla bulunan uçucu iken (% 79.7), bu bileşik yapraklarda tespit edilmemiştir. *R. luteum* türünün n hexane ekstraktının uçucu profili *R. ponticum*'a benzer bulunmuştur. Ethyl acetate (% 13.3), 6-methyl-5-hepten-2-one (% 11.1), 2-ethyl hexanol ve alpha terpineol major bileşikler olarak tespit edilmiştir. Bitkinin CH_2Cl_2 ekstratının analiziyle belirlenen 1-butanol, benzyl alcohol ve phenylethyl alcohol bitkide bulunan toplam uçucuların % 82.5'nu oluşturan bileşiklerdir. Çiçeklerde benzyl alcohol, limonene ve p-cymene tespit edilen major bileşiklerdir. Bu araştırmada hidrokarbonlar, alkoller, ester ve ketonlar da belirlenmiştir, ancak grayanotoksin belirlenmemiştir. Çünkü bu diterpenler ısıtma konusunda stabil değildir, düşük basınç uygulaması isterler ve GC analizinden önce türevlendirmeye ihtiyaç duyulur [15].

1.3. Farmakolojik aktiviteleri

Rhododendron cinsi çoğunluğu flavonoid ve diterpenlerden oluşan 200 den fazla bileşik içermektedir. Özellikle flavonoidler; antiinflamatuvar, analjezik, antibakteriyel, antioksidan ve antidiyabetik aktivitesinden, triterpenler; immunomodülatör, antidiyabetik ve sitostatik özelliklerinden diterpenler; toksik, insektisidal ve sitotoksik aktivitelerinden, kumarinler; antibakteriyel, tirozinaz inhibitör ve sitotoksik aktivitesinden fenolik bileşikler ise; antiviral ve immunomodülatör aktivitesinden sorumlu olarak gösterilmişlerdir [16]. Rhododendron cinsi çok sayıda flavonoid içermektedir. Flavonoidlerin biyolojik aktiviteleri iyi bilindiğinden daha çok araştırmalar bu yöne kaymıştır. Spesifik bileşikler göz önünde tutulduğunda ise; flavonoid grubundan hyperoside anti-inflammatuvar etki ve analjezik aktiviteden, quercitrin, rutin ve isoquerctirin anti-inflammatuar ve analjezik aktiviteden sorumlu olduğu rapor edilmiştir. Esansiyel yağ komponentleri ile daphnetin ve rhodonetin in vitro antimikrobiyel aktivite gösterirken, daurichromenic acid, rhododaurichromenic acid A güçlü antiviral aktivieye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu cinsin türlerinde tespit edilen ursolic acid, corosolic acid, 23-hydroxyursolic acid ve rhododendric acid *in vitro* antidiyabetik aktivite gösterirken arjulinik asidin tirozinaz

aktivite inhibitörü olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte grayanotoxin, secorhodomolloide B ve ferruginene C 'nin hepatom ve lösemi gibi kanser hücrelerinde selektivite, ve/yada in vitro sitotoksite gösterdiği belirlenmiştir. Rhodojaponin III, rhodomolin A ve rhodomollein I ise insektisidal aktivite gösteren bileşiklerdir [17].

Antiinflamatuvar aktivite

Rhododendron türlerinin yarıdan fazlası geleneksel tıpta artirit, romatoidal hastalıklar ve bronşit ile ilgili inflamasyonlara karşı kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmaların önemli bir kısmı deli bal üretimine bitkisel kaynak oluşturan *R. ponticum* ve *R.luteum* ile ilgilidir. Bir araştırmada, *R. ponticum* yapraklarının etanolik ekstraktı farelerde karagenan indüklü pençe ödemi modeli üzerinde çalışılmıştır [18]. Bu araştırmada Indometacin (10 mg/kg) referans olarak kullanılmış, bitki ekstraktı ise 500 mg/kg dozda verilmiştir. Önerilen ekstrak bu dozda herhangi bir gastroülserojenik etki göstermemiş, güçlü antiinflamatuvar etki göstermiştir. Daha sonra araştırıcılar *R. ponticum* yapraklarının etil asetat ekstraklarından anti inflammatuar etkiden sorumlu olduğunu düşündükleri hyperoside, quercitrin, isoquerctirin gibi bileşikleri izole etmişlerdir. Bu bileşikler daha önceki araştımalardakullanılann test modelinde % 26.8-30.7 oranında inhibisyon gösterirken, TPA indüklü kulak ödemi modelinde % 32.8-44.7 oranında inhibisyon göstermiştir. Bu bileşiklerden en güçlü olanın flavonolün glikozitler olduğu rapor edilmiştir [19].

Anti-nosiseptif aktivite

R. ponticum'un (500 mg/kg) etanol ekstraktının farelerde benzoquinone indüklü abdominal konstriksiyon modelinde anti-nosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir [20]. Araştırmacılar bitkinin etil asetat ekstraktından izole ettikleri hyperoside 4, quercitrin ve isoquerctirin'in güçlü analzjezik bileşikler olduğunu tespit emişlerdir. Bu bileşiklerden hyperoside ve isoquercitrin 97.31 mg/kg dozda % 25.8 inhibitör etkiye sahipken, quercitrinin 65.24 mg/kg dozda % 29.9 inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. Nitekim *R. ponticum*'dan hyperoside bileşiğinini izole edildiği, antinflamatuvar ve analjezik etki gösterdiği daha önceki araştırmalarda da gösterlmiştir [19]. Bu bileşiğin aynı zamanda nöron kültürlerinde nöroprotektif ve antiaapoptotik etki gösterdiği de rapor edilmiştir [20, 21].

Anti-mikrobiyel aktivite

R. luteum çiçeklerinden elde edilen esansiyel yağın *Serratia marcescens*, *Enterococcus feacalis* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri üzerine moderate etki gösterdiği belirlenmiştir [22].

Antiprotozoal ve anti-viral aktivite

Rhododendron türlerinin *Leishmania donovani* ve *Plasmodium falciparum*'a karşı antiprotozoal etki gösterdiği tespit edilmiştir [23]. Miltefosine (IC_{50}:0.103 ug/mL)' nin standart olarak kullanıldığı bir araştırmada, *R. luteum* ile endemik bir tür olan *Rhododendron x sochadzea* Charadze & Davlianidze yapraklarının kloroform ekstraktı IC_{50} değeri 2.3 ve 4.5 ug/mL konsantrasyonda Alamar Blue testinde leişmenisidal etki göstermiştir. Artemisin (IC_{50}:0.0027 ug/mL) standart olarak kullanıldığı başka bir araştırmada, *R.luteum, R.ponticum, R.smirnowii Trautv., Rhododendron x sochadzae* Charadze & Davlianidze, *R. ungernii* Trautv. ekstraklarının antiplasmodiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [23].

Asetilkolinesteraz inhibitör aktivite

Alzheimer hastalığının patogenezi, beyindeki nörotransmitter acethylcoline seviyesindeki yoksunluk olarak bilinmektedir. Asetilkolin eseraz inhibitörleri asetilkolin yıkımını önlemekte bu nedenle Alzheimer tedavisinde kullanılmaktadır. 1 mg/mL *R. ponticum* ve *R. luteum* ekstraktı AChE aktivitesini % 93 ve 76 oranında inhibe etmiştir [24].

1.4. Rhododendron türlerinin geleneksel tıpta kullanımı

Etnomedikal Rhododendron türlerinin çoğu geleneksel Çin tıbbında artirit, akut ve kronik bronşit ve astım tedavisinde kullanılmıştır [25]. *R. dauricum* ve *R. molle* Çin farmakopesinde soğuk algınlığı, migren, düşme kaynaklı yaralanmalarda gelişen ağrı ve şişlik ile "inatçı stubborn tinea"'da kullanılmak üzere yerini almıştır [26]. Hindistan'da *R. arboretum, R. anthopogon, R. campanulatum ve R. lepidotum* ayurvedik tedavide kullanılan Rhododendron türleridir [6]. Bu bölgede özellikle *R. arboretum* çiçekleri dizanteri, dyspepsia, diyare, burun kanaması için tavsiye edilmektedir [27]. Japonya'nın kuzeyinde Rhododendron cinsine ait türler dismenorea ve kolit tedavisinde kullanılırken, Sibirya'da eksternal olarak diş tedavisinde, eklem ağrısında kullanılırken böcek kovucu olarak kullanımı da vardır [17]. Kore'de *R. brachycarpium* en çok araştırılan Rhododendron türü olup, diyabet, artirit, baş ağrısı ve hipotansiyon tedavisinde kullanılmıştır [28]. *R. aureum* bitkisinin yaprakları Kore ve Uzak Doğu ile Rusya'da erupsiyon, romatoid artirit, kusma, diyare tadavisi ile diüretik olarak kullanılmıştır [29]. Tibet'te geleneksel phyoterapide *R. anthopogon* ve *R. anthopogonoides'in* yaprak ve çiçekleri inflamasyon, akciğer ve cilt hastalıklarında kullanılmaktadır [30]. *R. caucasicum* yaprakları Kafkaslarda narkotik ve diaforetik olarak kullanılmaktadır [31]. Kuzey Amerika'da bu cinsin türleri yaygın olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır. *R. calendulaceum* romatik ve kadın hastalıkları tedavisinde, *R. maximum* analjezik ve antiromatik olarak, *R. albiforum* soğuk algınlığı, gastrointestinal hastalıklar, cilt problemleri boğaz ağrısı için *R. viscosum* narkotik olarak ve *R. tomentosum* dan elde edilen çay tonik olarak kullanılmakta, Kanada'da ise *R. groenlandicum* antidiyabetik ajan olarak kullanılmaktadır [32, 33].

Avrupa'da ise özellikle Almanya'da *R. ferrugineum* yaprakları romatizma, hipertansiyon, kas ağrısı ve metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (34). Bu bitkinin yaprak, çiçek ve galleri, diüretik, üriner antiseptik, antidiyaretik, yara iyileştirici ve ekspektoran olarak önerilmektedir [31]. Romanya'da *R. kotschyi* romatik ve akciğer hastalıkları, öksürük için kullanılırken, Türkiye'de *R. luteum* ve *R. ponticum* yaprakları fitoterapide kullanılmaktadır. Özellikle *R. luteum* Sweet yaprakları diüretik, analjezik, romatizmal ağrılar, fungal ayak enfeksiyonları için *R. ponticum* L. yaprakları ise ödem, soğuk algınlığı, diş ağrısı, romatizmal ağrılar, diüretik, fungal ayak enfeksiyonları ve narkotik amaçlı kullanılmaktadır [34].

Avusturya halk tıbbında da Rhododendron türlerinin kullanımı oldukça yaygındır. Bitkiden solunum sistemi, kardiyovasküler, gastrointestinal ve üriner sistem rahatsızlıklarında faydalanılmakta, *R. ferrugineum* yaprakları mesane rahatsızlıkları, gut ve romatizmaya karşı çay olarak önerilmektedir [35].

2. Grayanotoxin

1.1. Kimyasal yapısı

Toksinlerin kimyasal yapısı ve toksiteleri arasındaki

ilişkinin değerlendirildiği bir araştırmada, Hikino vd. (1967) incelenen toksinler arasında en basit yapıya Grayanotoksin III'ün sahip olduğunu bildirmişlerdir. Rhodojaponin IV nın LD_{50} değeri 1.31 olarak belirlenirken, moleküler yapıya bakıldığında; grayanotoksin III'ün 2 C pozisyonuna bir hidroksil grubu girdiği ve bu kimyasal yapı farklılığının toksik etkiyi biraz düşürdüğü rapor edilmiştir. Grayanotoksin III ün 3 β pozisyonuna bir hidroksilin gelmesi ise toksite oluşumu için kritiktir (3 deoxy grayanotoksin III LD50 >100), onun dehidrjenasyonuyla grayanotoksin V (LD_{50}>100) ve 3 α konfigurasyonuna konversiyonuda 3-epi grayanotoksin (LD_{50} >100) oluşmakta ve toksitede belirgin düşme gözlenmektedir. Bununla birlikte grayanotoksin III 3 β hidroksil aldığında Rhodojaponin III olmaktadır ve artan bir toksite görülmektedir (LD50: 0.40). Yine, grayanotoksin III teki 10 hidroksilin dehidrasyonu olan grayanotoksin II de toksitenin belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde 14β hidroksil için bir acetoxyl in yer değiştirmesi (grayanotoksin III---- grayanotoksin I ile rhodojaponin III ----IV) toksiteyi önemli oranda azaltmaktadır. Özetle, toksinlerin C zincirleri toksite gelişimine büyük oranda katılmaktadır ve 11 α yada 12 β- hidroksil biyolojik aktivitenin ortaya çıkmasını bloke etmektedir. Kimyasal yapı ve aktivite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, grayanotoksin III'ün β oryantasyonunda hidroksiller toksiteye büyük oranda katkıda bulunurken grayanotoksin III'ün α konfigurasyonunda olanlar sadece az aktivite göstermekte, ilave hidroksiller ise yüksek toksitenin ortaya çıkmasını engellemektedir. Grayanotoksinler için LD_{50} GTX I, II ve III için : 1.31 mg/kg, 26,10 mg/kg ve 0.84 mg/kg iken GTXVI: 0.83 mg/kg, GTX VII: 12.37 mg/kg, GTX VIII:12.63 mg/kg GTXV >100 mg/kg GTX XI: >100 mg/kg GTX XII: >100 mg/kg olarak belirtilmektedir (36).

Grayanotsinler içerisinde en toksik olanın GTX IV olduğu bunu ise onu GTX III'ün takip ettiği rapor edilmiştir [36].

Grayanotoxinin etki mekanizması

Bütün hücrelerde membran boyunca potansiyel farkı (iç tarafta negatif) bulunmaktadır. Hücre dışı sıvıda sodyum (Na^+) konsantrasyonu potasyum (K^+) konsantrasyonundan 30-40 kat daha fazladır. İyonların hücre içi ve dışında eşit olmayan dağılımı ile lipofilik membranlardan hidrofilik iyon geçişlerinin iyon kanalları ile kontrol edilmesi, dinlenme membran potansiyelinin oluşmasını sağlar. Dinlenme sırasında sinir hücre membranının K^+ geçirgenliği, uyarı durumunda ise Na^+ geçirgenliği geçici olarak 600 kat artar. Bir akım veya ekzitatör nörotransmitter ile uyarılan sinirde membran potansiyeli (-70mV), eşik potansiyel değerine (-45mV) azalır ve voltaja duyarlı Na^+ kanalları açılır. Na^+ hücreye alındığı zaman aksonal membrandaki komşu bölge depolarize olarak uyarılır ve Na^+ kanallarının açılması sağlanır. Na^+ girişi ile membran potansiyeli pozitif (+30 mV) olur ve aksiyon potansiyeli akson boyunca yayılmaya başlayarak en uç noktaya kadar iletilir ve bir diğer sinir hücresine aktarılır. Sodyum kanalları aksiyon potansiyelini başlatan sodyum permeabilitesinde voltaja bağımlı artıştan sorumlu transmembran proteinleridir [37].

Sodyum kanalları β1 β2 ve β3 alt birimleriyle birlikte 260 kDa luk α alt ünite içeren bir pora sahiptir. Bu α alt ünite her biri 6 transmembran segmenti ile internal ve eksternal polipeptid lopları ile bağlantılı bir girinti segmenti içeren (S1-S6) 4 homolog domeyn içerir (I-IV) [38]. S4 segmenti pozitif yüklüdür, elektrik alanının etkisi altında dışarı taşıyan sodyum kanallarının voltaja bağımlı aktivasyonunu başlatan voltaj sensörü olarak iş görür. İnaktivasyon ise III ve IV domeynleriyle bağlantılı kısa intraselüler düğüm aracılığıyla olmaktadır. S5 ve S6 arasındaki membran düğümleri porun dış bölgesini ve iyon seçici filtreyi oluşturur [39].

Sodyum kanalları spesifik reseptör bölgelerine bağlanarak kanal fonksiyonunu güçlü bir şekilde değiştiren çeşitli nörotoksin grupları için, moleküler bir hedeftir. Farklı nörotoksinler kullanılarak voltaja bağımlı sodyum kanalları üzerinde 6 farklı reseptör bölge tanımlanmıştır. Nörotoksinler reseptör bölgedeki lokasyonları ve fonksiyonel etkilerine bağlı olarak 3 e ayrılmaktadır: por bloke eden toksinler, membrana gömülü reseptör bölgelerindeki geçişi etkileyen nörotoksinler, ekstraselüler reseptör bölgelerinden geçişi etkileyen toksinler. Yağda çözünebilir özellikte grayanotoksinler (Ericaceae familyasında Rhododendronlar ve diğer üyeler), veratridine alkoloidleri (Liliaceae familyasında), acotinine (*Acotinum napellus* bitkisinden) ve batrachotoxin (Kolombiya kurbağası *Phyllobates aurotaenia* derisinden) reseptör bölgesi 2 ye bağlanırlar. Bu toksinler tercihen sodyum kanalları aktive olmuş durumdayken bağlanır ve sodyum kanalı inaktivasyonunun blokuna yol açan allosterik bir mekanizmayla dinlenme membran potansiyelinde kalıcı aktivasyona sebep olur ve daha çok negatif potansiyel için aktivasyonun voltaj bağlılığını değiştirirler [40]. GTX, Na kanalına yalnızca açık durumda bağlanırken, BTX'in yavaş inaktive edilmiş Na kanallarını değiştirebildiği ve veratridinin voltaja bağlı modifikasyon sergilediği rapor edilmiştir [41]. Nörotoksinlerin sodium kanalları üzerine moleküler mekanizması üzerine çalışmalar bu durumun por bloku, geçişin indirek allosterik modülasyonu ve voltaj sensörü tuzaklama şeklinde olduğunu göstermiştir [42]. Sodyum kanallarının 2 ve 5 nörotoksin reseptör bölgelerinde iş gören yağda çözünür toksinler, kanal fonksiyonunun allosterik modülatörleridir. Bu toksinler por yada voltaj sensörlerinden farklı bir bölgeye bağlanırlar ve indirek allosterik interaksiyon boyunca sodyum kanallarının açık durumda olmasını destekler. Toksinler sodyum kanallarının kalıcı aktivasyonun sağlanmasında kısmen ya da tamamen agonist rol oynar ve bu etki allsoterik bir modele kantitatif olarak uyum sağlar. Bu modelde toksinler aktive olmuş sodyum kanallarına yüksek afinite göstererek bağlanırlar ve böylece aktive olmuş duruma yönelik konformasyonel dengeyi değiştirirler. Bunu destekleyen bir başka görüşe göre ise;, bu toksinlerin pleiotropik etkileriyle ilgilidir; aktivasyonun negatif yön değiştirmesi, inaktivasyonun bloku ve bazı durumlarda iyon geçirgenliğinin değişmesi şeklindedir. Yukarda bahsedildiği gibi bu toksinler sodyum kanallarının transmembran segmentlerinden oluşan reseptör bölgelerine bağlanırlar. Bağlanma olduğunda, bitişik homolog domeynler arasında olduğu gibi homolog domeynlerde de transmembran segmentlerinin interaksiyonlarını değiştirir bu da voltaj bağımlı aktivasyonun, onun inaktivasyona bağlantısına ve bazı durumlarda iyon geçişinin değişmesiyle sonuçlandığı tahmin edilmektedir [43,44].

Grayanotoxin içeren Rhododendron türleri

Rhododendron cinslerinin kimyasal yapısının incelendiği bir derlemede *R. molle* (GTX I ve III), *R. decorum* (GTXI, IV ve XXI), *R. yedonense* (GTXI), *R. brachycarpum* (GTX I), *R. prezwalskii* (GTXI) ve *R. oveodoxa* (GTX I ve IV) [45]. *R. simsii* (GTXI) [46]. *R. thomsonii* (GTX I) ve *R. maximum* ile *R. aureum* (GTX I) [47] içerdikleri belirlenmiştir. Bu nedenle Rhododendron cinsine ait bu türlerin intoksikayon için potansiyel oldukları bildirilmektedir.

Deneysel çalışmalar

Hikino vd. (1976) Ericaceae familyası bitkilerinde bulunan 36 toksinin farelerde toksitesini çalışmışlardır [48]. Bunlardan LD_{50} değeri 1 mg/kg i.p. den küçük olanlar; asebotoxin III rhodojaponin III, asebotoxin I,

deacetyllyoniatoxin, rhodojaponin V, grayanotoxin IV ve grayanotoksin III (azalan toksiteye göre) olarak tespit edilmişitr. Toksinlere farelerin gösterdiği reaksiyonlar çok farklı bulunmamıştır, bunlar; torsiyon, spazm, başın arkaya doğru çekildiği torticollis durumu (retrocollis) ve çeşitli derecelerde lokomotif ataksia olarak rapor edilmiştir [48].

Rhododendron bitkilerinde bulunan ana toksik bileşik grubu kollektif olarak grayanotoksinlerdir ve ilk defa Plugge ve de Zaayer tarafından 1889 yılında izole edilmiştir [49]. Bu toksinler aynı zamanda andromedotoksin, asetilandromedol ve rodotoksin olarak adlandırılmaktadır [50]. Günümüze dek, 18 GTX rapor edilirken rhododendronda bulunan temel toksik bileşikler grayanotoxin I (GTX I), grayanotoxin II (GTXII) ve grayanotoxin III (GTX III) tür. Toksisite bakımından GTX III >GTXI>GTXII dir [50]. GTX ler hücre membranındaki sodium kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelinin geçişine engel olan nörotoksinlerdir. GTX I ve GTX III bunun için ideal form iken GTX II değildir. Rhododendrondaki temel toksik izomer grayanotoxin III (GTXIII) iken diğer toksinler grayanotoxin I ve grayanotoxin II daha düşük miktarda bulunurlar. GTXI de toksik iken GTX II daha az toksiktir [50]. Farelerde. i.p. LD_{50} değerleri GTX I için 1.28 ve GTX III için 0.908 mg/kg bulunmuştur. GTX II ise farelerde toksik bulunmamış LD_{50} değeri 4 mg/kg olarak tespit edilmiştir [51].

Ericaceae familyası bitkilerinde bulunan 36 toksinin farelerde toksitesini çalışılmıştır. Bunlardan LD_{50} değeri 1 mg/kg i.p. den küçük olanlar; asebotoxin III rhodojaponin III, asebotoxin I, deacetyllyoniatoxin, rhodojaponin V, grayanotoxin IV, ve grayanotoksin III (azalan toksiteye göre) dir. Bu toksinler 20 g ağırlığındaki farelere 1 ml süspansiyon halinde enjekte edilmiştir. Toksinlere farelerin gösterdiği semptomlar çok farklı bulunmamıştır; torsiyon, spazm, başın arkaya doğru çekildiği torticollis durumu (retrocollis) ve çeşitli derecelerde lokomotif ataksia. İncelenen toksinler arasında en basit yapıya sahip olanın grayanotoksin III olduğu bildirilmiştir. [48]. Bazen isimlendirmede karışıklık yaşanmaktadır. GTX I için andromedotoxin, acetylandromedol ve rhodotoxin kullanılırken GTX II ($\Delta^{10(18)}$-andromedenol, anhydroandromedol) ve GTXIII (andromedol) olarak isimlendirilmektedir ve bu bileşikler Ericaceae familyası bitkilerinden izole edilmektedir [52,52]. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, GTX II nin herhangi fizyolojik bir etkiye sahip değilken, GTX III ün hipotensif etkisi gözlenmiştir [54].

Nishikawa vd. (1989) tarafından GTX III ratlara 0.8 ile 2.8 mg/kg dozda verilmiştir. Ratlara GTX III verildikten bir saat sonra karaciğer ve böbrek fonksiyonları için serumda biyokimyasal testler ile bu dokularda patolojik gözlemler yapılmıştır. GPT (glutamic- pyruvic transaminase), guanaz ve lösin aminopeptidaz aktiviteleri, total protein, lbümin, kreatinin, urik asit, ve K konsantrasyonları önemli oranda artmıştır. Kolin esteraz aktivitesi ile bilirubin, üre, lipoperoksid, kolesterol, trigliserid, Na ve Cl konsantrasyonları önemli oranda farklılık göstermemiş, ratların karaciğer ve böbreklerinde patolojik değişiklikler gözlenmemiştir [55].

Yapılan bir araştırmda i.p. LD_{50} değerleri (%95 güven aralığında) GTX I için 1.28 (1.11-1.49) GTX III için 0.908 (0.805-1.03) ve GTX II için 4 mg/kg bulunmuştur. Ölüm GTX I ve III alımından 20 dk içinde görülmüş, gözlenen klinik semptomlar; nefes darlığı, peryodik kolonik konvulsiyon, lordoz, paraliz ve sedasyondu. Ölüm ise solunum yetersizliği sebebiyle gerçekleşmiştir. Solunumun durmasından sonra otopsi yapılan hayvanlarda ventriküler fibrilasyon görülürken, GTX II nin toksik etkisi gözlenmemiştir [51]. GTX-II nin mitojenik etkisinin incelendiği araştırmada, 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonda kültüre alınmış insan lenfosit kültürlerinde test edildi. (Kontrol Mİ: 6.01±1.97, 10-4 GTXII Mİ: 7.02 ±2.00 ve 10-3 GTXIII Mİ: 9.76±1.97 bulundu). Bu araştırmada kültüre alınmış insan lenfositlerinin mitotik aktivitesi üzerine GTX-II stimüle edici etki göstermiştir ve bu etki potasyum iyonlarının voltaj kapısından dışarı hareketinin blokajına atfedilmiştir [56]. Başka bir araştırmada ratlara 3 ay boyunca her gün birinci gruba 0.075 mg/kg GTX-I ikinci gruba 0.15 mg/kg GTX-I ve üçüncü gruba SF verilmiş 3 ayın sonunda idrar (urin) analizi (lökosit, ürobilinojen, protein, pH, kan, keton, glukoz, nitrit) seviyelerine bakılırken, sakrifiye edilen ratlardan alınan kan örneklerinde GPT (glutamic pirüvik transaminaz), γ-GT (γ glutamil transferaz), LDH (laktat dehidrogenaz izoenzimleri, transferrin, ceruloplasmin, ve total protein konsantrasyonları belirlenmiştir. Araştırma sonucunda GTX lerin zayıf subkronik toksite oluşturduğu bilgisine benzer şekilde [57] iki farklı dozda GTX akut bir etkiye sahip bulunmamış, kronik GTX alımı vücut ağırlığında azalma, proteinuria, hematuria, yüksek GPT ve LDH seviyelerine sebep olurken, yüksek doz GTX grubunda 2 ratın ölmesi kronik GTX alımının genel toksik etkisi olarak görülmüştür. Araştırmada kronik GTX-I alımı azalmış serum total protein seviyesi ile birlikte proteinüri ve hematuri ile karaterize edilen nefrotoksite ile düşük ürin keton cisimcikleri ile serum GPT ve LDH4 aktivitelerinde yükselmeyle karakterize edilen hepatotksiteye neden olmuştur. Ancak histopatolojik bir değişiklik gözlenmemiştir [58]. Kurbağalar üzerinde yapılan bir araştırmada ise araştırıcılar GTX-I içeren deli balın kasılma gücündeki azalmayı önleyerek kas yorgunluğunu geciktirdiğini belirlemiş ve bu etkiyi intraselüler kalsiyum konsantrasyonundaki artışla açıklamışlardır [59]. Ratlarda yapılan bir başka araştırmada kontrol grubuna SF verilirken 2, 3 ve 4. Gruplara 200, 400 ve 800 ug/kg GTX-III verilmiş, GTX-III enjeksiyonundan sonra kan basıncı ve kalp atışı elektrofizyolojik data kazanma sistemi kullanılarak kaydedilmiştir. GTX-III alan gruptaki hayvanlar GTX III enjeksiyonundan sonraki deneysel periyot boyunca hipotensif atak (90 dakikalık deneysel periyot boyunca ortalama 4 hipotensif atak) geçirmiştir. GTX-III grupları arasında hipotensif atak sayısı bakımından doza bağlı önemli farklılık gözlenmemiştir. Araştırma zehirlenmenin şiddeti ile sindirilen toksin miktarı arasında korelasyon olduğunu göstermiştir [60].

Ratlarda bradikardiyi indüklemesi ve solunum depresyonu oluşturmasıyla GTX in solunum sistemi, merkezi sinir sitemi, ve periferal sinir sitemi üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada GTX in bradikardiyak etkisi bilateral vagotomy ile gösterilmiş, bradikardinin etkisinin nervus vagus ve onun ekstansiyonu üzerine olduğu bildirilmiştir. Ayrıca GTX zehirlenmesinin bradikardi ve solunum depresyonu nonspesifik antimuskarinik bir ajan olan atropin verilmesiyle düzelmiştir [61].

Araştırmacılar kasılmaların nöronal uyarım üzerine GTX in direk etkisi mi yoksa hipotansiyonla birleşen hipoksianın bir sonucu mu olduğu sorsuna cevap aramışlardır. Epileptiform aktivite modelinde GTX epileptiform aktvitede ani artan (spike) frekans ve amplitüdte düşüşe sebep olmuştur [62].

Ventromedial hipotalamus (VHM) taki nöronlar vücut homostazisi ve davranışların regüle edilmesinde önemli rol oynar. Özellikle VHM nöronları otonom sinir sisteminin aktivitesini kontrol eder. VMH nöronları hem γ-amino butirik asit (GABA)-erjik hem de glutamaterjik inervasyonunu alır, ve bu sinaptik girdiler VMH nöronlarının aktivitesini regüle eder. VHM nöronlarının aktivasyonu ratlarda düşen kan basıncı ve kalp atışı hızını kapsayan dolaşım sisteminin supresyonundan sorumludur [63]. Deli bal zehirlenmesinin semptomlarından bazıları kolinerjik toksik sendrom olarak gösterilmekte ve atropine yada diğer kolinerjik ajanlarla tedavi edilebilmektedir. GTX intoksikasyonu Na kanallarının kalıcı aktivasyonuyla birleşmektedir, ve GTX toksikasyonunun semptomları otonom sinir sisteminin

disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Yapılan bir araştırmada GTX' in VMH nöronlarında uyarıcı ve inhibitor presinaptik sinir terminallerinden hem spontan hem uyarılmış glutamate ve GABA salınımı üzerine etkisi incelenmiştir [64]. Bardikardi ve düşük tansiyon GTX intoksikasyonunun temel semptomlarıdır. VMH nöronlarında GTX tarafından indüklenen GABA ve glutamate salınımının artışı GTX intoksikasyonunun otonomik semptomlarına atfedilmiştir. Çalışmada GTX'in sadece postsinaptik membranı uyarmadığı presinaptik sinir terminallerini de uyardığı ve bu transmitter salınımın artmasıyla sonuçlandığı bildirilmiştir [65]. Silici vd. (2014)'nin araştırmalarında ratlara GTX ve ormangülü verildikten sonra kan kalp, akciğer, testis, epididimis, dalak ve beyin örneklerinde MDA, CAT, SOD ve GSH-Px gibi antioksidan parametreler değerlendirilmiş ve balın yüksek konsantrasyonlarda oksidan etkili olabileceği bildirilmiştir [66]. Araştırıcı ve ekibi, ratlara akut GTX ve deli bal verilmesinden sonra böbreklerdeki biyokimyasal ve histolojik değişiklikleri de incelemişlerdir. 1 g/kgbw ormangülü balının herhangi toksik bir etki göstermediği rapor edilmiştir [67]. 2018 yılında yayımlanan bir araştırmada ise ratlara farklı dozlarda GTX III verilmesinin akut ve kronik etkileri değerlendirilmiştir [68].

2. Orman gülü (Rhododendron balı, deli bal, kumar balı, acı bal, tutan bal) balı

Kaynaklara bilinen ilk biyolojik savaş olarak geçmiştir; tarihi kaynaklarda belirtildiğine göre; Romalı askerlerin perslerden kaçarken (M.Ö. 434-354) Doğu Karadeniz bölgesinde yedikleri bal anlatıcının ifadesiyle şu şekildedir: " az yiyenler sarhoş gibiydiler, mideleri bulandı ve sersemleştiler, çok yiyenler ise bir çılgın gibiydiler. Bir güne kalmadan askerlerin bir kısmı uyanamadı bir kısmı ise hiç bir iz bırakmaksızın ayağa kalktılar. Yine de bu bizim bozguna uğramış görüntümüzü değiştirmedi" şeklinde Xenophon tarafından hikaye edilmektedir [69].

Deli bal ile ilgili araştırmaların bir kısmı balın kimyasal yapısı, GTX içeriği ve medikal faydalı özellikleri üzerine yoğunlaşırken bir kısmı da zehirlenme üzerine vaka bildirimleri ile ilgilidir.

1990 yılında Trabzondan toplanan bal örneklerinde hem rhododendron poleni hem de GTX tespit edilirken Rize balında her ikisi de rastlanmamıştır [70]. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda Pulewka (1948) GTX-I I Scott et al. (1971) GTX II ve III'ü, Karakaya (1977) ise Trabzon'dan aldığı deli bal örneklerinde 1970 ve 1976 yıllarında GTX I ve GTX III'ü tanımlamıştır [51,71,72].

Silici vd. (2010) Karadeniz Bölgesinden topladıkları 50 bal örneğinin polen analizi yapılmış ancak sadece 14 bal örneği % 45 in üzerinde (predominant) polen içermiştir. Bunun sebebi Citrus, Tilia, Lavandula ve Rhododendron gibi büyük boyutlu polenler balda "under represented" (beklenilenin altında) olarak ifade edilmektedir. Toplam fenolik madde içeriği 0.24-141,83 mgGAE/100 g/bal arasında değişirken, antioksidan aktivite 12.76-80.80 mgAAE/g bal ve antiradikal aktivitesi % 2.30-90.73 arasında değişiklik göstermiştir. *S. aureus, A. hydrophila, L.monocytogenes, B. subtilis, M. smegmatis ve S. typhimurium* ormangülü ballarına orta düzeyde sensivite gösterirken en yüksek aktivite *P. aeruginosa, P.mirabilis* suşlarına karşı gözlenmiştir. Ancak *B. cereus, E.coli O157:H7 ve Y. enterocolitica* en dirençli mikroorganizmalar olarak belirlenmiş, bal örnekleri *C. albicans* ve *S. cerevisia* mayalarına karşı da aktivite göstermemiştir [73]. Deney hayvanlarında deli balın kan glukozu ve kan lipid değerlerin etkileyip etkilemediğinin araştırıldığı çalışmada, STZ indüklü hayvanlarda kan glukozu ve kan lipidi seviyesi önemli oranda düşmüştür. Araştırıcılar bu etkinin, M2 muskarinik reseptörler ya da parasimpatik sinir sistemi tarafından stimüle edilerek pankreataki Langerhans adacıklarının insulin salgılamasına atfetmişlerdir [74]. Deli balın kimyasal yapısı ile ilgili bir diğer çalışmada, Silici vd. (2008) Karadeniz Bölgesinden topladıkları 12 multifloral 8 ormangülü balını Atomik abrsorbiyon sepktrometresi kullanarak Cu, Cd, Pb, Co, Cr, Ni, Al, Se, Zn, Mn, Fe, K, Ca, ve Mg yönünden incelenmiş Al, Mn, Fe ve K bakımından multfiloral ballardan daha zengin olduğu tespit edilirken ağır metal seviyeleri sınırların altında tespit edilmiştir [75]. Silici vd. (2010)'nin araştırmasında Karadeniz Bölgesi'nden temin edilen 14 Rhododendron balında karakterize edilen uçucu bileşikler arasında özellikle organik asitler, fenoller, ketonlar ve alkoller mevcuttu. Bal örneklerinde toplam 72 bileşik tespit edildi, bu bileşiklerden 1,2 benzendikarboksilik asit, tributil fosfat, stearik sit, propanoik asit, benzen, etilenfenil asetat ve benzofenon Rhododendron balının spesifik floral orijin markörleri olarak belirlenmiştir [76]. Silici ve Karaman (2014) tarafından Türkiye'de Rhododendron ve honeydew ballarından oluşan 25 bal örneğinde LC–APCI–MS kullanılarak aminoasit analizi yapıldı. Rhododendron ballarında aspartik asit, lisin ve arjinin bu balda en çok tespit edilen ve markör olarak kullanılabilecek aminoasitler olarak belirlenmiştir [77].

Trabzon (Sürmene), Artvin (Arhavi) ve Trabzon (Çaykara) illerinden toplanan bal örneklerinde rhododendron polenleri tespit edilmiş, daha sonra balların kimyasal analizde (TLC) GTX I ve II içerdikleri tespit edilmiştir, miktarlarının ise yaklaşık olarak aynı olduğu rapor edilmiştir. Araştırıclar bu bileşikleri hem R. ponticum ve R. flavum bitkilerinin yaprak ve çiçeklerinde hem de bu bitkilerin etrafında yer alan arılıklardan alınan ballarda rastlandığını bildirmişlerdir [78].

Ertürk ve ark (2009) orman gülü çiçeklerinden üretilen deli bal ve orman gülü türlerinin (*R. ponticum, R. luteum L., R. smirnovii L. ve R. caucasicum*) çiçek ve yaprakları özütlerinin antibakteriyel (*Staphylococcus aureus, Streptococcus salivarius, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Salmonella enteritis, Streptococcus pneumoniae, Bacillus cereus, Listeria monocytogenes, Streptococcus mutans, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus licheniformis, Micrococcus luteus, Bacillus subtilis, Proteus vulgaris*) ve antifungal (*C. albicans*) aktiviteleir test edilmiştir. R. cauasicum çiçek, R. ponticum yaprak ve çiçek ile R.smirnovii yaprak özütleri en yüksek antibakteriyel ve antifungal aktiviteyi göstermiştir [79].

Bal zehirlenmesi vakaları belli bir bölgeye özgü değildir. Amerika'da bal zehirlenmeleri ile ilgili kayıtlar oldukça eskidir ve New Jersey, Virginia, North Carolina ve Florida eyaletlerinde kaydedilen bal zehirlenmesi kayıtları dağ defnesi bitkisinden elde edilen bal ile ilgilidir [80]. Yeni Zelanda'da toksik bal raporları Bay of Plenty (Yeni Zelanda'da Kuzey adalarının kuzeyinde) bölgesinden olup 100 yıl öncesine uzanmaktadır. Üç çalışmada hastaların baş dönmesi, karın ve baş ağrısı ile kusma şikayetlerini dilde sertleşme ve konvulsüyon izlemiştir. Hastalarda koma ve hafıza kaybı en çok kaydedilen semptomlar olup ölüm vakaları da oluşmuştur. Yeni Zelanda'da toksinin kaynağı uzun yıllar bir sır olarak kalsa da sonraki yıllarda bir çalı formunda oldukça zehirli ve "tutu" adında bir bitki olan olan Coiaria ile diğer doğal zehirli bitkiler Rangiora (*Brachyglottis repanda*) ve buttercup (*Ranunculus rivularis*) alternatif bitkiler olarak rapor edilmiştir. Coriaria bitkisinde bulunan bir toksin olan tutinin hidroksillenmiş bir türevi olan hyenanchin tanımanırken diğer tanımı yapılamayan toksin mellitoksin olarak adlandırıldı [81].

Bal zehirlenmesi, diğer isimleri Rhododendron zehirlenmesi ya da deli bal zehirlenmesi olarak bilinmektedir. Deli bal zehirlenmesi Rhododendron türü bitkilerin çiçeklerinden beslenen arılar tarafından oluşturulan balın yenmesiyle meydana gelir. Bugüne kadar

bu zehirlenme durumu ile ilgili vakaların büyük çoğunluğu Türkiye'dendir. Özellikle kardiyovasküler etkileri ile öne çıkan bu zehirlenme işlem görmemiş ve doğrudan üreticiden alınan balların yenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Belirtiler 1-2 saat sonra ortaya çıkmakta 24 saat içerisinde ise düzelmektedir. GTX düşük dozlarda kalpte kolinerjik etkilerle birlikte bradikardi ve hipotansiyon yaparken yüksek dozlarda sürrenal medulladan epinefrin salgılatarak taşikardi ve hipertansiyon oluşturmaktadır. Solunum sisteminde ise düşük dozlarda düzensizlik ve derinlikte azalma, yüksek dozlarda solunum hızlanması ve solunum depresyonu yapabilmektedir. Sinüs bradikardisi ile başvuran bir hastada anamnez çok önemli bir yer tutar. Özellikle altta yatan herhangi bir yapısal kalp hastalığı olmayan ilaç kullanımı öyküsü bulunmayan (özellikle b-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antiaritmikler) sinus bradikardili hastalarda anamnez esnasında mutlaka bal yeme öyküsü sorgulanmalıdır. Yaşlı hastalarda ve sodyum kanal blokerleri kullanan hastalarda ölüme yol açabildiği bildirilmektedir [82].

Bal arılarının Rhododendron türü bitkilerden nektar toplarken polen toplamaları ile ilgili bilgi yok denecek kadar azdır. *R. aureum* bitkisinin tozlaştırıcıları ile ilgili yapılan bir araştırmada çiçeklenme sezonunda Bombus arıları ve sineklerin sezon sonunda ise yoğun olarak bombus arılarının bu çiçekleri tozlaştırıcı olarak ziyaret ettikleri belirlenmiştir [83].

Deli bal yörede arıcılar tarafından üretilmekle ve lokal marketlerde satılmaktadır. Ülkemizde ticari olarak etiketli bir bal bulunmamaktadır. Yöre insanları tarafından çok uzun yıllardan beri kullanılan bal için tüketildikten sonra serin bir yerde birkaç saat dinlendikten sonra herhangi bir sorun yaşamadıklarını bildirmektedirler. Nitekim vaka bildirimleri de GTX lerin metabolize edildiğini ve hızlı bir şekilde atıldığını, hastaların saatler içinde tekrar normal bilince sahip olup ve iyileştiğini, kan basıncı ve kalp ritmi 2-9 saat arasında normale döndüğünü göstermektedir. Doza bağlı olarak semptomların ortaya çıkması birkaç dakika ile birkaç saat arasında değişebilmektedir. Tedavi görmeyenlerde ise belirti ve semptomların 24 saat içinde kaybolduğu bildirilmektedir [84]. Tedavi semptomatiktir. Semptomları ortadan kaldıracak en iyi yöntem parasempatik aktiviteyi baskılamaktır. Bunun en etkili yöntemi ise antimuskarinik etkidir ve bilinen en iyi antimuskarinik atropindir. Atropin major semptomları kronikleşmediği takdirde iz bırakmadan gidermektedir. Atropin kullanımın kontraendike olduğu durumlara çok dikkat edilmelidir. Kusturma ve lavaj önem kazanmaktadır. Kronikleşmiş bradikardi ve yetersiz kalp eksitasyonu vakalarında eksternal kalp pili kullanılabilir. Hastaların bir kısmı yoğun bakım ünitelerine gönderilmektedir. Bu durum yoğun bakımda yer ve personel sıkıntısı yaratabilmektedir. Doğru teşhisle kalp hastalıklarından ayırt edilmesi yanlış tedavinin önüne geçilir hem de gecikmeden bal zehirlenmesinde acil müdahale yapılmış olur.

Onat ve ark (1991) tarafından albino ratlara bal özütü intraserebroventriküler ve intraperitonal enjekte edildi. (i.p. dozlar ise 50 mg, 1 mg ve 5g/kg), 1 ve 5 g/kg ve 50 mg i.c.v. de dozda bal enjeksiyonu bariz bradikardi ve solunum depresyonu gösterirken 50 mg i.p. bal verilen ratlarda görülmemiştir [61]. Bilateral vagotomize edilen ratlarda GTX kontamine bal özütü bradikardik bulunmamıştır. GTX in bardikardik etkisinin periferdeki vagal stimulasyon aracılığıyla olduğu bildirilmiştir.

Klinik gözlemler deli bal zehirlenmesi ile kolinerjik toksidromlarına benzediğini gösterse de biyokimyasal olarak farklılık göstermektedir [85]. Kolinerjik toksidromlarda etki mekanizması sinir sistemindeki kolinesteraz enzimi inhibisyonu ile ilgilidir. Kolinerjik toksinler aktif AChE bölgesinde serine amino-asetona kovalent bağlanarak enzimin geri dönüşümsüz baskılanmasına neden olmaktadır. Enzimin baskılanması neuromuscular asetil kolin (Ach) birikimine neden olmaktadır ve bu durum postsinaptik sinir hücrelerinin sürekli depolarizasyonuna sebep olmaktadır. Muskarinik bölgerle üzerindeki bu etki, genelde süreklidir halbuki nikotinik etkili bölgeler üzerine ilk olarak stimülator etki daha sonra hiperpolarizasyon blokun sebep olduğu supresif etki görülmektedir. Deli bal zehirlenmesinde, inhibisyon sadece muskarinik reseptörler üzerinedir, hâlbuki kolinerjik zehirlenmede hem muskarinik hem de nikotinik reseptörler etkilenmektedir. Sonuç olarak, deli bal zehirlenmesinin etkileri periferal sinir sistemi üzerineyken, kolinerjik zehirlenme hem periferal hem de merkezi sinir sistemini etkilemektedir [85].

3. Deli bal zehirlenmesi ile ilgili vaka bildirimleri

Silici ve Atayoğlu'nun 2015 yılında Food and Chemical Toxicology dergisinde yayımlanan araştırmalarında 1989 yılından 2015 yılına kadar yapılan deli bal zehirlenmesi ile ilgili vaka bildirimleri derlenmiş 1003 vaka bulgusu değerlendirilmiştir [86]. Yaklaşık 26 yıllık vaka bildirimleri değerlendirildiğinde, zehirlenmenin daha çok erkeklerde (%73.98) ve 15-64 yaşlarda olduğu, en çok zehirlenme vakalarının 1989-2014 tarihleri arasında rapor edildiği belirlenmiştir. Bildirimi yapılan 1009 vakanın 746 'sı erkek (% 74.13) ve 261'I kadındır (25.87). Yaş aralıkları ise % 0.78'i 0-14 yaş grubunda, % 96.70'i 14-65 yaş grubunda ve % 2.52' si ise 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir. Hastaların hikâyesi sorgulandığında, tüketilen bal miktarı değişkendir, bir çay kaşığından 10 yemek kaşığına kadar değişebilmektedir. Bu değer en az 5 g en çok 300 g şeklinde rapor edilmiştir.

Bal zehirlenmesi ile oluşan yaygın şikâyetlerin baş dönmesi (% 21.39), bulantı (% 17.47), kusma (% 12.95), halsizlik (% 10.04), bulanık görme (% 8.03), sinkop (% 5.32) olduğu, EKG sonuçlarının SB: 155 (% 67.10), CAVB: 16 (% 6.93), NR: 14 (% 6.06), AVB: 15 (% 6.49) şeklinde olduğu tespit edilmiştir. 1003 vakanın değerlendirilmesi sonucu zehirlenme sonucu ölüm vakası görülmediği ve hastaların yaygın olarak 0.5 (% 24.49) ve 1 mg (% 25.51) atropine ile salin (iv fluid) 29 (% 29.59) ile tedavi edildiği ve genelde 24 saatte iyileşmenin görülerek taburcu edildiği belirlenmiştir. Bal zehirlenmesinin teşhis ve tedavisinin iyi anlaşılması hem etkin ve erken tedavi için hem de gereksiz tedavi masraflarının yapılmaması için önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

1) Metcalfe, C.R., Chalk, L. 1989. Anatomy of the dicotyledons, Systematic anatomy of the leaf and stem. Vol 1. 2 nd ed. Clarendon Press, Oxford.

2) Heywood, V.H. 1985. Botanic gardens and taxonomy–their economic role. Bull Bot Survey India, 25: 134–147.

3) Suzuki, M., Ohba, H. 1988. Wood structural Diversity Among Himalayan Rhododendron, Iowa Bulletin n.s., 9(4): 317-326.

4) Heywood, V. H., Brummitt, R. K., Culham, A., Seberg, O. 2007. Flowering plant families of the world.

5) Stevens, P.F. 1978. Rhododendron L. In: Flora of Turkey and the East Aegean Islands (davis P.H.ed.) Edinburgh university press. Edinburgh, UK, 6: 90-94.

6) Bhattacharyya, D. 2011. *Rhododendron* Species and Their Uses with Special Reference to Himalayas – a Review. Assam University Journal of Science & Technology, 7(1), 161-167.

7) Terzioğlu, S., Merev, N., Anşin, R. 2001. A study on Turkish Rhododendron L. (Ericaceae) Turkish Journal of Agriculture and Forestry, 25: 311-317.

8) Davis, P.H., 1978. Flora of Turkey and the East Aegean ısland. Rhododednron L. (ed. P.F. Stevens), Edingurgh, 6: 90-94.

9) Quiang, Y., Zhou, B., Gao, K. 2011. Chemical constituents of plants from the genus Rhododendron. Chemistry & Biodiversity, 8: 792-815.

10) Hu, M., Xiao, P.G. 1989. HPLTC scanning determination of 6 flavonoids in 166 Rhododendron species. Acta Pharmaceutica Sinica, 24(12): 923-931.

11) De Loose, R. Nieuwe cultivar op kompost van Azalea indica L.: een bonte sport van cv. De waele's favorite bekommen door bestraling. Verbondsnieuws Belg. Sierteelt, 18 (4): 125-129.

12) Tamas, M., Ciupe, R. 1974. Volatile oil from Rhododendron kotschyi. Farmacia, 22: 49-56.

13) Louis, A., Petereit, F., Canigoeral, S., Hensel, A. 2009. Phytochemical characterisation of the leaves of Rhododendron ferrugineum. Planta Medica, 75 (09): 1550-1557.

14) Tasdemir, D., Brun, R., Perozoo, R., Dönmez, A.A. 2005. Evaluation of antiprotozoal and plasmodial enoyl-ACP reductase inhibition potential of turkish medicinal plants, 19(2): 162-166.

15) Terai, T., Tanaka, S. 1993. Gas chromatographic determination on grayaotoxins. Chem Express, 8: 381-384.

16) Harborne, J.B., Williams, C.A. 1971. Leaf survey of flavonoids and simple phenols in the genus *Rhododendron. Phytochemistry, 10(11): 2727-2744.*

17) Popescu, R., Kopp, B. 2013. The genus Rhododendron: an ethnopharmacological and toxicological review. J Ethnopharmacol, 147: 42- 62.

18) Erdemoğlu, N., Küplei, E., Yeşilada, E. 2003. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. Journal of Ethnopharmacology, 89(1):123-129.

19) Rylski, M., Duriasz-Rowinska, H., Rewerski, W. 1979. The analgesic action of some flavonoids in the hot plate test. Acta Physiol Pol, 30: 385–388.

20) Zhang, S.., Chen, F., Peng, S., Ma, W., Korpelainen, H., Li, C. 2010. Comparative physiological, ultrastructural and proteomic analyses reveal sexual differences in the responses of *Populus cathayana* under drought stress. Proteomics, 10, 2661–2677.

21) Hu, J., Wang, Z., Guo, Y. Y., Zhang, X. N., Xu, Z. H., Liu, S. B., Zhao, M. G. 2009. A role of periaqueductal grey NR2B-containing NMDA receptor in mediating persistent inflammatory pain. Molecular pain, 5(1), 71.22.

22) Usta, A., Yaylı, B., Kahrınman, N., Karaoğlu, S.A., Yaylı, N. 2012. Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil from the Flower of *Rhododendron luteum* Sweet. Asian Journal of Chemistry, Vol. 24, No. 5.

23) Tasdemir, D., Dönmez, A.A., Çalıs, I., Rüedi, P. 2004. Evaluation of biological activity of Turkish plants. Rapid screening for the antimicrobial, antioxidant, and acetylcholinesterase inhibitory potential by TLC bioautographic methods" J.Pharm Biol, 42 (4-5), 374-383.

24) Orhan, I., Şener, B., Choudhary, M.I., Khalid, A. 2004. Acetylcholinesterase and butyrlcholineesterase inhibitory activity of some Turkish medicinal plants" J. Ethnopharm, 91: 57-60.

25) Zhao, B., Yin, Z.F., Xu, M., Wang, Q.C. 2012. AFLP analysis of genetic variation in wild populations of five *Rhododendron* species in Qinling Mountain in China. Biochem. Syst. Ecol, 45: 198-20.

26) Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China (PPRC). 2010. 3 volumes China.

27) Uniyal, S.K., Singh, K.N., Jamwal, P., Lal, B. 2006. Traditional use of medicinal plants among the tribal communities of Chhota Bhangal, Western Himalaya. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 2: 14.

28) Choi, Y.S., Jang, I.S., Kim, B.H., Kwon, N.Y., Kim, J.D., Lee, M.Y., et al. 2002. A case of severe bradyarrhythmia after ingestion of *Rhododendron brachycarpum*. Korean Circulation Journal, 32: 268–270.

29) Kim, C., Kim, D.S., Lee, H.W., Ahn, Y.M., Uhm, J.H. 2008. A case of grayanotoxin intoxication presenting with mental changes and vomiting. Korean Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 11: 223–225.

30) Guleria, S., Tiku, A.K., Singh, G., Vyas, D., Bhardwaj, A. 2011. Antioxidant activity and protective effect against plasmid DNA strand scission of leaf, bark, and heartwood extracts from *Acacia catechu*. Journal of Food Science, 76: C959–C964.

31) Sreevidya, N., Mehrotra, S. 2003. Spectrophotometric method for estimation of alkoloids precitable with Dragendorff's reagent in plant materials. J AOAC, 86(6): 1124-27.

32) Jhonson, B.J., Miller, G.H., Fogel, M.L., Magee, J.W., Gagan, M.K., Chivas, A.R. 1999. 65,000 Years of Vegetation Change in Central Australia and the Australian Summer Monsoon. Science, 284, 1150-1152.

33) Tam, T.W., Liu, R., Arnason, J.T., Krantis, A., Staines, W.A., Haddad, P.S., Foster, B.C. 2009. Actions of ethnobotanically selected Cree anti-diabetic plants on human cytochrome P450 isoforms and flavin-containing monooxygenase 3. J Ethnopharmacol, 29;126(1): 119-26.

34) Louis, A., Petereit, F., Lechtenberg, M., Deters A., Hensel, A. 2010. Phytochemical characterization of Rhododendron ferrugineum and in vitro assessment of an aqueous extract on cell toxicity. Planta Medica, 76 (14); 1550.

35) Erdemoğlu, N., Akkol, E.A., Yeşilada, E., Çalış, I. 2008. Bioassay-guided evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of Rhododendron ponticum L. leaves. Journal of Ethnopharmacology, 119: 172–178.

36) Hikino, H., Ito, K., Ohta, T., Takemoto, T. 1969. Stereostructure of rhodojaponin I, II and III, toxins of rhododendron japonicum, and asebotoxin III, toxin of pieris japonica. Chem Pharm Bull, 17, 1078.

37) Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of Physiology, 117(4), 500-544.

38) Catterall, W.A., Trainer, V.L., Baden, D.G. 1992. Molecular properties of the sodium channel: a receptor for multiple neurotoxins. Bull Soc Pathol Exot, 85: 481–485.

39) Noda, M., Suzuki, H., Stühmer, W. 1989. A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II. FEBS Lett, 259: 213–216.

40) Narahashi, T. 1986. Modulators acting on sodium and calcium channels: patch-clamp analysis. Adv Neurol, 44: 211–224.

41) Yuki, T., Yamaoka, K., Yakehiro, M., Seyama, I. 2001. State-dependent action of grayanotoxin I on Na+ channels in frog ventricular myocytes. The Journal of physiology, 534(3): 777-790.

42) Ceste`le, S., Catterall, W.A. 2000. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. Biochimie, 82(9–10): 883–892.

43) Khodorov, B.I., Revenko, S.V. 1979. Further analysis of the mecha- nisms of action of batrachotoxin on the membrane of myeli- nated nerve. Neuroscience, 4: 1315–1330.

44) Catterall, W. A. 1980. Neurotoxins that act on voltage-sensitive sodium channels in excitable membranes. Annual Review of Pharmacology und Toxicology, 20: 15-43.

45) Quiang, Y., Zhou, B., Gao, K. 2011. Chemical constituents of plants from the enus Rhododendron.Chemistry & Biodiversity, 8(5): 792-815.

46) Poon, W.T., Ho, C.H., Kip, K.L., Lai, C.K., Cheung, K.L., Sung, R.Y.T., et al. 2008. Grayanotoxin poisoning from *Rhododendron simsii* in an infant. Hong Kong

Medical Journal, 14: 405–407.

47) Wood, H.B., et al. 1954. Andromedotoxin. "A potent hypotensive agent from Rhododendron maximum". Journal of the American Chemical Society, 76: 5689-5692.

48) Hikino, H., et al. 1976. Structure activity relationship of Ericaceous toxins on acute toxicity in mice. Toxicology and Applied Pharmacology, 35: 303-310.

49) Plugge, P.C., de Zaayer, H.G. 1989. Andromedotoxin. Am J Pharm, 61.

50) Wong, J., Youde, E., Dickinson, B., Hale, M. 2002. Report of the rhododendron feasibility study. School of Agricultural and Forest Sciences University of Wales, Bangor Bangor Gwynedd LL57 2UW UK.

51) Scott, P.M., Coldwell, B.B., Wilberg, G.S. 1971. Grayanotoxins. Occurrence and analysis in honey and a comparison of toxicities in mice. Food and Cosmetics Toxicology, 9: 179–184.

52) Takemoto, T., Nishimoto, Y., Meguri, H., Katayama, K. 1955. On the identitiy of rhodotoxin, andromedotoxin, and grayanotoxin I. J pharm Soc, 75, 1441.

53) Tallent, W.H., Riethof, M.L., Horning, E.C. 1957. Studies on the occurrence and structure of acetylandromedol (andromedotoxin) Journal of the American Chemical Society, 79: 4548–4554.

54) Tallent, W.H. 1964. The products of treatment of acetylandromedol and 10-deoxyacetylandromedol with cupric sulphate in acetone. J org Chem, 29: 2756.

55) Nishikawa, Y., Fukumoto, K., Tetsumi, T., Katai, M., Meyuri, H. 1989. Effects of grayanotoxin-III on liver function and renal functions in Rats. Yakagaku Zasshi, 109: 340-343.

56) Aşçıoğlu, M., Cücer, N., Ekecik, A. 1998. Effect of grayanotoxin II on in vitro mitotic activity on human lymphocytes. The Juornal of International Medical Research, 26: 140-143.

57) Hikino, H., Ohizumi, Y., Konno, C., Hashimoto, K., Wakasawa, H. 1979. Subchronic toxicity of ericaceous toxins and Rhododendron leaves. Chem Pharm Bull, 27: 874-879.

58) Aşçıoğlu, M., Özesmi, Ç., Doğan, P., Öztürk, F. 1996. Effects of Chronic Grayanotoxin-I Administration on Hepatic and Renal Functions in Rats. Tohoku J Exp Med, 179: 47-53.

59) Aşçıoğlu, M., Özesmi, Ç. 1996. Effects of grayanotoxin-I on threshold intensity and compound action potential of frog sciatic nerve. J Physiol Pharmacol, 47: 342-349.

60) Türkmen, S., Karagöz, Ü., Gündüz, A., Türedi, S., Akça, M., Yıldırım, M. 2013. The dose-dependent effect of grayanotoxin on the cardiovascular system. Turk J Med Sci, 43: 700-705.

61) Onat, F.Y., Yegen, B.C., Lawrence, R., Oktay, A., Oktay, S. 1991. Mad honey poisoning in man and rat. Rev Environ Health, 9(1): 3-9.

62) Gunduz, A., Aydın, M., Akça, M., Türkmen, S., Türedi, S., Erryiğit, U., Cansu, A., Yıldırım, M. 2012. Is grayanotoxin directly responsible for mad honey poisoning-associated seizures. Turk J Med Sci, 42(6): 1086-1092.

63) Takenaka, K., Sasaki, S., Uchida, A., Fujita, H., Nakamura, K., Ichida, T., Itoh, H., Nakata, T., Takeda, K., Nakagawa, M. 1996. GABAB-ergic stimulation in hypothalamic pressor area induces larger sympathetic and cardiovascular depression in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens, 9(10 Pt 1): 964-72.

64) Kim, S.E., Shin, M.C., Akaike, N., Kim, C.J. 2010. Presynaptic effects of grayanotoxin III on excitatory and inhibitory nerve terminals in rat ventromedial hypothalamic neurons. Neurotoxicology, 31: 230-238.

65) Zushi, S. H. I. G. E. K. A. Z. U., Miyagawa, J., Yamamoto, M. A. S. A. O., Kataoka, K. A. T. S. U. K. O., Seyama, I. S. S. E. I. 1983. Effect of grayanotoxin on the frog neuromuscular junction. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 226(1), 269-275.

66) Silici, S., Yonar, M.E., Şahin, H., Atayoğlu, T., Özkök, D. 2014. Analysis of grayanotoxin in Rhododednron honey and effect on antioxidant parameters in rats. Jpurnal of Ethnopharmacology, 156(28): 155-161.

67) Silici, S., Doğan, Z., Şahin, H., Atayoğlu, T., Yakan, B. 2016. Acute effects of grayanotoxin in rhododendron honey on kidney functions in rats. Environmental Science and Pollution Research, 23(4): 3300-3309.

68) Doğanyiğit, Z., Silici, S., Demirtaş, A., Kaya, E., Kaymak, E. 2018. Determination of histological, immunohistochemical and biochemical effects of acute and chronic grayanotoxin III administration in different doses in rats. Environemental Science and Pollution Research, 1-13.

69) Lampe, K.F. 1988. Rhododendrons, Mountain laurel, and mad honey. JAMA, 259(13): 2009.

70) Aşçıoğlu, M., Özesmi, Ç. 1995. Grayanotoxin content of honey samples from Black Sea Region of Turkey. Hamdard Medicus, 38: 42-47.

71) Sahin, H., Turumtay, E. A., Yildiz, O., Kolayli, S. 2015. Grayanotoxin-III detection and antioxidant activity of mad honey. International journal of food properties, 18(12), 2665-2674.

72) Karakaya, A.E. 1977. Grayanotoxin content of the toxic honey and research on its relation with the Rhododednron species. J Fac Pharm Ankara, 7: 111-115.

73) Silici, S., Sağdıç, O., Ekici, L. 2010. Total phenol,c content, antiradical, antioxidant and antimicrobial activities of rhododendron honeys. Food Chemistry, 121: 238-243.

74) Őztaşan, N., Altinkaynak, K., Akçay, F., Göçer, F., Dane, Ş. 2005. Effects of mad honey on blood glucose and lipid levels in rats with streptozocin-induced diabetes. Turkish Journal of Veterinary and Animal Science, 29: 1093–1096.

75) Silici, S., Uluozlu, O.D., Tüzen, M., Soylak, M. 2008. Assessment of trace element levels in Rhododendron honeys of Black Sea Region, Turkey, Journal Of Hazardous Materıals, 156: 612-618.

76) Silici, S. 2010. Characterization of volatile compounds of rhododendron honey. Mellifera, 10(19): 17-23.

77) Silici, S., Karaman, K. 2014. Chemometric approaches for the characterization of Turkish rhododendron and honeydew honeys depending on amino acid composition, Journal of Liquıd Chromatography & Related Technologies, 37: 864-877.

78) Silici, S., Sarioğlu, K., Doğan, M., Karaman, K. 2014. HPLC-DAD analysis to identify the phenolic profile of rhododendron honeys collected from different regions ın turkey, International Journal of Food Properties,17: 1126-1135.

79) Ertürk, Ö., Pehlivan-Karakas, F., Pehlivan, D., Nas, N. 2009. The Antibacterial and antifungal effects of Rhododendron derived mad honey and extracts of four Rhododednron species. Turk J Biol, 33: 151-158.

80) Love, J.L. 1990. Toxic honey- a New Zealand story. Analytical Proceedings, Vol 27: 87-89.

81) Palmer-Jones, T. 1965. Poisonous honey overseas and in new Zealand. N. Z. Med J, 64: 631-637.

82) Choi, Y.S., Jang, I.S., Kim, B.H., Kwon, N.Y., Kim, J.D., Lee, M.Y., et al. 2002. A case of severe bradyarrhythmia after ingestion of Rhododendron brachycarpum. Korean Circulation Journal, 32: 268–270.

83) Hırao, A.S, Kameyama, Y., Ohara, M., Isagi, Y., Kudo, G. 2006. Seasonal changes in pollinator activity influence polen dispersal and seed production of the alpine shrub Rhododendron aureum (Ericaceae). Molecular Ecology, 15: 1165-1173.

84) Demir Akca, A.S., Kahveci, F.O. 2012. An indis-

pensable toxin known for 2500 years: victims of mad honey. Turk J Med Sci, 42 (Sup2): 1499-1504.

85) Gunduz, A., Suleyman, T., Ayaz, F.A. 2011. The poisonous content of “mad honey”: gryanotoxin. Akademik Acil Tıp Dergisi, 95-96.

86) Silici, S., Atayoğlu, A.T. 2015. Mad honey intoxication: A systematic review on the 1199 cases.Food Chem Toxicol, 86: 282-90.