



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL
SERVİSİNE BAŞVURAN ACI BAL (GRAYANOTOKSİN)
OLGULARININ ANALİZİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
AHMET TEKİNSOY**

DÜZCE-2016



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL
SERVİSİNE BAŞVURAN ACI BAL (GRAYANOTOKSİN)
OLGULARININ ANALİZİ**

Dr. AHMET TEKİNSOY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. HAYATİ KANDİŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

DÜZCE-2016

ÖNSÖZ

Özellikle Karadeniz bölgemizde acil servislere acı bal (grayanotoksin) zehirlenmesi sonucu kritik bakım ihtiyacı gerektiren hastalar başvurmaktadır. Acil tıp biliminin güncel bilgileri ışığında gerekli müdahaleleri hızlı ve etkin bir biçimde uygulayan acil tıp uzmanları çokça hayat kurtarmakta ve ciddi sıkıntıların önüne geçmektedirler. Günlük acil tıp pratiğinde hekime tanı, tedavi, takip ve prognoz tahmininde yardımcı olabilmesi açısından acı bal olguları analiz edilmiş olup Tıpta Uzmanlık Tezi mahiyetindeki bu çalışma ile hayat bulmuş ve büyük gayret ile uzun araştırmalar sonucu kaleme alınarak Türk tıbbının hizmetine sunulmuştur.

Bu özverili çalışmanın hayat bulmasında en başından beri bilgi ve tecrübeleri ile yol gösterici ve ilham kaynağı olan saygıdeğer hocalarım başta tez danışmanım Doç. Dr. Hayati KANDİŞ olmak üzere Doç. Dr. Ayhan SARITAŞ, Yard. Doç. Dr. Harun GÜNEŞ, Yard. Doç. Dr. Feruze TURAN SÖNMEZ ve Doç. Dr. Ertuğrul KAYA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma projemize kaynak açısından destek veren Düzce Üniversitesi'ne ve ilgili birimi olan Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'na ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmamız kapsamında hastalardan kan numunelerinin toplanması sırasında emeği geçen tüm acil servis çalışanlarına, numunelerin uygun koşullarda saklanması ve gerekli ölçümlerin yapılmasında emeği geçen laboratuvar çalışanlarına ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Uygun çalışma ortamını hazırlayan ve her konuda desteğini esirgemeyen biricik eşim İlknur TEKİNSOY'a ve varlığı ile bana yaşama sevinci veren sevgili oğlum Ahmet Şükrü TEKİNSOY'a sonsuz teşekkürler. Ayrıca moral ve motivasyon desteğini sürekli üzerimde tutan sevgili annem Döne TEKİNSOY'a ve babam Şükrü TEKİNSOY'a teşekkürlerimi sunuyorum.

TÜRKÇE ÖZET

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN ACI BAL (GRAYANOTOKSİN) OLGULARININ ANALİZİ

Giriş ve Amaç:

Acı bal, Rhododendron (Rh.) familyası bitkilerden beslenen arıların ürettiği ve grayanotoksin (GTX) içeren bala verilen addır. Aynı zamanda deli bal olarak da anılmaktadır. Türkiye’de yaygın görülen Rh familyasının İspanya, Portekiz, Japonya, Brezilya gibi dünyanın çeşitli bölgelerinde 750’den fazla türü bulunmaktadır. Rh familyasının GTX içeren türlerinin en önemlileri Türkiye’de Karadeniz kıyısı boyunca uzanan dağların denize bakan kesimlerinde bulunan Rh. ponticum ve Rh. Flavum’dur.

Günümüzde deli bal, alternatif tıp ilacı olarak kullanılmaktadır. Bu balın bir çay kaşığından fazla alınması zehirlenme bulgularına neden olabilmektedir. Bu zehirlenme, şuur kayıplarına, kaslarda gevşemelere neden olabilmekte; belirgin kan basıncı ve nabız düşüşlerine bağlı ölüme kadar varabilen sonuçlar doğurabilmektedir.

Bu amaçla acı bal yedikten sonra rahatsızlanan ve acil servisimize başvuran hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmayla GTX zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran olguların ayrıntılı bir analizi yapılarak; günlük acil tıp pratiğinde hekime tanı, tedavi, takip ve prognoz tahmininde yardımcı olabilmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi’ne 01.03.2015 ile 01.03.2016 tarihleri arasında deli bal yeme sonucu semptom ve bulgu gelişen toplam 36 olgu çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubuna da 10 olgu dâhil edilmiştir. Çalışmamız prospektif bir olgu kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde GTX ile temel biyokimyasal değerler incelenmiştir. Veriler kontrol grubu ile kıyaslanarak çeşitli istatistiksel testler ile anlamlılığı değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Deli bal yiyen hastaların (çalışma grubu) ortalama GTX düzeyi 7.88 ng/ml (min:0,00; mak:30.47 ng/ml) olarak saptanmıştır. Kontrol grubu hastalarında GTX düzeyi 0 ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışma grubu GTX düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Baş dönmesi, bulantı, kusma, halsizlik, fenalaşma ve boğazda yanma semptomları ile GTX düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda, çalışma grubu böbrek fonksiyon testlerinin (üre, BUN, kreatinin), troponin ve kontrol troponin değerleri ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Sonuç:

Belirgin kan basıncı ve nabız düşüşleri ile acil servise başvuran hastalarda, acil hekimleri tarafından mutlaka deli bal hatta genel anlamda bal yeme öyküsü sorgulanmalıdır, çünkü bazı durumlarda hastalar yedikleri balın deli bal olmadığını iddia ettikleri halde GTX zehirlenmesi bulguları ortaya çıkabilmektedir. Sadece alınan balın miktarı ile semptomlar ilişkilendirilmemeli, arının beslendiği bitki ve mevsim özellikleri de göz önünde bulundurularak, çok az miktarda alınan balın ciddi zehirlenme bulgularına neden olabileceği unutulmamalıdır. Semptomlar ile GTX ilişkisini daha doğru ortaya koymak üzere çalışmamızdaki sınırlılıkların da giderildiği daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Böylece daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilecektir.

Anahtar kelimeler: Grayanotoksin, Acı bal, Rhododendron

İNGİLİZCE ÖZET
ANALYSIS OF MAD HONEY (GRAYANOTOKSİN) CASES ADMITTED TO
DUZCE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE EMERGENCY
DEPARTMENT

Object and Aim:

Mad honey is the type of honey made by bees that are nourished from the plants of Rhododendron (Rh.) family, and it contains grayanotoksin (GTX). It is also named as bitter honey. The honey is commonly seen in Turkey and Rh family has more than 750 types in various regions of the world including Spain, Portuguese, Japan and Brazil. The most significant types of Rh family, which contain GTX, are Rh. Ponticum and Rh. Flavum and found in the parts of mountains towards the sea along the Black Sea coast in Turkey.

Today, mad honey is used as an alternative medicine cure. Having more than one tea spoon of the honey may cause intoxication symptoms. This type of intoxication may cause blackout, muscle relaxation; and even death because of significant blood pressure and pulse drops is also a possible outcome.

In order to analyze the results of a possible overdose, we evaluated the patients taken to the emergency department after eating mad honey and falling sick. In this study, cases who came to the emergency room because of GTX intoxication are analyzed in detail in order to help diagnosis, treatment, follow-up and prognosis in daily emergency medicine practice.

Materials and Methods:

A total of 36 patients, who came to Düzce University Research and Education Hospital Emergency Department between 03.01.2015 and 03.01.2016 with the symptoms and diagnosis of intoxication after consuming mad honey, were included in the study. Ten healthy individuals who did not have a history of taking mad honey were included in the control group. The study is designed as a prospective case control study. GTX and standard biochemical parameters were examined in patients' venous

blood samples. All data were compared with control group and the significance of these data was evaluated by various statistical tests.

Results:

The average GTX level of the group who ate mad honey (study group) was 7,88 ng/ml (min: 0,00 / max: 30,47). At control group, GTX level was 0 ng/ml. The difference of GTX level between the study group and the control group was statistically significant. There was no statistically significant relationship between the symptoms like dizziness, nausea, vomiting, weakness, deterioration, angina and blood GTX level. According to our study there was a relationship between kidney function tests (urea, creatinin and BUN) and troponin and control troponin levels.

Conclusion:

The patients who have absolute decrease in blood pressure and pulse should be questioned by emergency medicine doctors about consuming mad honey; because even though the patients claim that they did not eat mad honey, in some situations, we may care across the result and symptoms of GTX poisoning. The amount of mad honey should not only be illustrated with symptoms, but also considered that the plants that the bees feed on and seasonal conditions and even the smallest amount of mad honey may cause a serious poisoning findings. Further studies are needed to demonstrate the relationship between symptoms and GTX poisoning. By this way we can reach more meaningful results.

Keywords: Grayanotoxin, Mad honey, Rhododendron

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Rhododendronlar	4
2.3. Grayanotoksin	7
2.4. Klinik Bulgular	10
2.5. Kesin Tanı	11
2.6. Tedavisi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	15
3.2. Varsayımlar	15
3.3. Evren ve Örneklem	15
3.4. Araştırmanın Zamanlaması	16
3.5. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	16
3.6. Dışlama Kriterleri.....	16
3.7. Araştırma Soruları	16
3.8. Sınırlılıklar	17
3.9. Veri Toplama Aracı.....	17
3.10. İstatistiksel Analiz	18
3.11. Araştırmanın Etik Yönü	19
4. BULGULAR	20
4.1. Hasta Grubunun Genel Özellikleri.....	20
4.2. Grayanotoksin Düzeylerinin Vaka Ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı	21
4.3. Grayanotoksin Düzeyleri İle Semptomlar Arasındaki İlişki	21
4.4. Böbrek Fonksiyon Testleri Ve Kardiyak Biyobelirteçler Arasındaki İlişki ...	23
4.5. Deli Bal Alan Hastaların Hangi Semptomlarla Başvurduğu Ve Ne Amaçla Aldığı	25

4.6. Deli Bal Alan Hastaların Giriş-Çıkış EKG'leri Arındaki Farklılık.....	25
4.7. Alınan Bal Miktarı İle Semptomlar Arasındaki İlişki.....	26
4.8. Deli Bal Alan Hastalarda Troponin Ve Kontrol Troponin Arasındaki İlişki..	27
4.9. Deli Balın Ne Kadar Önce Alındığı İle Semptomlar Arasındaki İlişki	28
5. TARTIŞMA	29
6. SINIRLILIKLAR.....	35
7. SONUÇLAR	36
8. KAYNAKLAR	37
9. EKLER.....	40
Ek 1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	40
Ek 2. Hasta takip formu	42
Ek 3. Etik kurul onayı	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Rh	Rhododendron
MÖ	Milattan Önce
GTX	Grayanotoksin
AV	Atriyovenriküler
WPW	Wolff Parkinson White
ACLS	Advanced Cardiac Life Support
LCMS	Likit Kromatografi Kütle/Kütle Spektrometresi
EKG	Elektrokardiyografi
GKS	Gloskow Koma Skorlaması
GTX	Grayanotoksin
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatographi
M2	Muskorinik reseptör
Na	Sodyum
Gr	Gram
CK	Kreatin Kinaz
CKMB	Kreatin Kinaz MB
MI	Miyokard İnfarktüsü
VT	Ventriküler Taşikardi
NSR	Normal Sinüs Ritmi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.Giriş

Acı Bal, Rhododendron (Rh) familyası bitkilerden beslenen arıların ürettiği ve grayanotoksin (GTX) içeren bala verilen addır. Aynı zamanda deli bal olarak da anılmaktadır. Türkiye’de yaygın olarak görülen Rh. familyasının İspanya, Portekiz, Japonya, Brezilya gibi dünyanın çeşitli bölgelerinde 750’den fazla türü bulunmaktadır (1). Rh familyasının GTX içeren türlerinin en önemlileri, Türkiye’de Karadeniz kıyısı boyunca uzanan dağların denize bakan kesimlerinde bulunan Rh. ponticum ve Rh. Flavum’dur. Bu bitkiler genellikle Mayıs sonu ve Haziran başında çiçek açmaktadırlar. Bu bitkilerde GTX oranı, bitkilerin çiçek açtığı dönemde havanın yağmurlu olup olmamasına göre değişkenlik göstermektedir. Yağmurun az olduğu dönemlerde GTX oranı yüksek olmakta ve bu durum balın zehirlenme ihtimalini artırmaktadır (2).

GTX’e bağlı zehirlenme, şuur kaybına, kaslarda gevşemelere neden olabilmekte; belirgin kan basıncı ve nabız düşüşlerine bağlı ölüme kadar varabilen sonuçlar doğurabilmektedir. GTX’ler bu zehirli etkilerini, hücre membranlarındaki sodyum kanallarına bağlanarak göstermektedir (3).

Deli bal, Türkiyede özellikle Karadeniz bölgesinde olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde alternatif tıp ilacı olarak kullanılmaktadır. Deli bal; iştah arttırıcı, cinsel gücü arttırıcı etkileri nedeniyle tercih edilmektedir. Bunun yanında tansiyon düşürücü etkisi nedeniyle hipertansiyonu olan hastalarda, sedatif etkilerinden dolayı depresyon hastalarında kullanılmakta; eklem ağrılarında, gastrointestinal sistem ağrılarında da alternatif tıp çözümü olduğuna inanılmaktadır (4,5). Orta ve ileri yaş erkek hastaların deli balı daha çok cinsel gücü arttırıcı etkisinden dolayı kullandığı tahmin edilmektedir.

Deli balın birçok yararı olmakla birlikte genellikle miktardan bağımsız olarak bir çay kaşığından fazla alınması, çok ciddi sıkıntılara yol açmaktadır. Acil servislere acı bal yedikten sonra rahatsızlanan çok sayıda hasta başvurmaktadır.

1.2.Amaç

GTX'e bağlı zehirlenmelerde, belirgin kan basıncı ve nabız düşüşlerine bağlı ölüme kadar varabilen sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (4). Şifa için alınan deli bal bir anda hiç beklenmedik sonuçlar doğurabilmekte ve kişinin fenalaşarak acil servise başvurmasına sebep olabilmektedir.

GTX'e bağlı zehirlenmeler hakkında literatürde çok sayıda araştırma bulunmaktadır (4-12). Ancak GTX dozu ile semptomlar arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bölgemizde acı bal yedikten sonra rahatsızlanan ve acil servisimize başvuran hastalar değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı deli bal zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran olguların ayrıntılı analizi yapılarak; günlük acil tıp pratiğinde hekime tanı, tedavi, takip ve prognoz tahmininde yardımcı olabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

GTX zehirlenmesi ile ilgili bilgilerin bir kısmı oldukça eskiye dayanmakta ve GTX zehirlenmesiyle alakalı tarih kitaplarında bir çok ilginç hikaye bulunmaktadır. Kaynaklara göre bilinen ilk biyolojik silah olarak geçmiştir. Tarih kitaplarında ilk deli bal zehirlenmesinden MÖ 401’de, Atina’lı tarihçi ve ordu komutanı olan Xenophon tarafından bahsedilmiştir (6). Türkçe çeviri adı ‘Onbinlerin Dönüşü’ olan ve deli bal zehirlenmesinin etkisinin ilk olarak bahsedildiği Xenophon’un ‘Sirus’un Sevki’ günlüğünde şu ilginç hikaye 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 günkaybettikleri zamanla eş değerli olarak geri kazandılar, üçüncü ve dördüncü günde ise sanki bir beden eğitimi yapmışçasına ayağa kalktılar ” (7).

Literatüre baktığımızda, ondokuzuncu yüzyılda Avrupa ve Kuzey Amerika’da deli bal zehirlenme vakaları bildirilmiştir (8). 1896’da Amerikan Eczacılar Birliği’nin yıllık toplantısında konuşan Kebler, ABD’deki deli bal zehirlenmesi vakalarını bildirmiştir. Kebler deli baldan, deli eden bal olarak bahsetmiş bu balı da “Maenomenon” olarak adlandırmıştır. Bu balın, ormanları bol olan bölgelerde Rhododenron (orman gülü) çiçeklerinden oluştuğunu belirtmiştir (8).

Yine Amerika’da 1802 yılında Barton tarafından bir tane deli bal zehirlenmesi olgusu bildirilmiştir. Olgunun 54 yaşında bal yiyen bir kadın olduğu belirtilmiştir. Hastanın alnında yanma, yüzünde solma ve solukluk, nabızlarında düzensizlik şikâyeti ile hastaneye başvurduğu belirtilmiştir (8).

British Medical Journal'ın 1999 yılında yeniden basılan 1899 yılı makalesinde, Dioscorides, Diyotaras Siculus ve Aristotle, Heraklea Pontica'nın (rhododendron türüdür) yılın belli zamanlarında toplanan balının meydana getirdiği deli edici etkilerden bahsetmiştir (8).

Literatürde Türkiye'de yapılan GTX zehirlenmesiyle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (4-12). Türkiyede ilk araştırma Bucak tarafından yapılmıştır. Bucak balı mikroskopik olarak incelemiş ve balın içinde Rhododendron polenlerini izole etmiştir (7). Daha sonra yapılan çalışmalarda Biberoğlu ve ark. 1984 ile 1986 yılları arasında deli balıdan zehirlenen 16 hastayı incelemiş, bu ballarda GTX tespit etmiştir (9).

1990 yıllarının başında Onat ve ark. ratların peritonuna deli bal enjekte etmişler ve bu ratların kalp hızlarının azaldığını ayrıca solunumlarının yüzeyelleştiğini tespit etmişlerdir (10). Yine yakın zamanda Özhan ve ark. 2002 yılında, Gündüz ve ark. 2007 yılında deli bal ile ilgili çalışmalar yapmışlardır (11,12).

Literatürde Türkiye'de yapılan GTX zehirlenmesiyle ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen, yurt dışında GTX zehirlenmesiyle ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Gossinger ve ark. 4 hasta ile yaptığı çalışma bunların başında gelmektedir.

2.2.Rhododendronlar

Bu bitkiler Ericaceae familyasının Rh cinsini oluşturmaktadır. Fundagiller (Ericaceae) grubuna ait olan orman güllerinin bilimsel adı (Rhododendron), gül ağacı anlamına gelmektedir (Yunanca rhodon: gül; dendron: ağaç) (13). Açelyalar ve yurdumuzda tüm Karadeniz kıyısı boyunca dağlarda yetişen, komar ve sifin gibi bitkilerin hepsi Rh cinsindendir. Sayısal olarak 1000'e yakın türü mevcuttur.

En çok Kuzey yarım kürede olmak üzere dünyanın heryerinde Rh türleri mevcuttur. Rhododendronlar, Kuzey Yarımküre'nin tamamında bulunurken, Güney Yarımküre'de ise güneydoğu Asya ve kuzeydoğu Avustralya'ya kadar geniş bir alanda dağılım göstermektedir. Himalaya dağlarında, orta Nepal ve Sikkim ile Yunnan ve Sichuan bölgeleri arası tür çeşitliliği bakımından oldukça zengindir. Tür çeşitliliği

bakımından Çin-Hindi dağları, Kore, Japonya ve Tayvan diğer önemli alanlardır. Ayrıca, güneydoğu Asya ile kuzey Avustralya arasında yer alan Borneo adasında 55, Yeni Gine adasında 164 tür olmak üzere çok çeşitli tropikal ormangülü türü bulunmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa kıtaları ise daha az çeşitliliğe sahiptir. Mor çiçekli ormangülü (*Rh ponticum*) daha çok Karadeniz Bölgesi'ne özgü bir türdür.

Orman gülleri genellikle yeşil yapraklıdır. Bu bitkinin yapraklar deri gibi sert ve genellikle ovaldir. Ancak nadiren Kinabalu dağında 2000 metrenin üzerinde rastlanılan *Rh stenophyllum* türünde olduğu gibi, tıpkı çamların iğne yapraklarına benzer şekilde çok dar şerit yapraklara sahip olan orman gülü türlerine de rastlanmaktadır (13). Bu cinse bağlı türlerin gövdeleri genelde çalı, nadiren de büyük ağaçlardır, en ufak tür 10–20 cm, *Rh. arboreum* ise en büyük tür olup boyunun 50 metreyi aşabileceği belirtilmiştir. Yapraklar spiral konumlu, yaprak boyu 1–2 cm ile 50 cm arasında değişmektedir, sadece *Rh. sinogrande* türünde yaprakların uzunluğu 100 cm kadardır. *Rh* türleri sene boyunca yalnızca bir defa çiçek açmaktadırlar. Genelde çiçeklenme ilkbahar sonu ile sonbahar arasında olmakla birlikte, tür özelliklerine ve bulundukları yerin iklim ve yükselti şartlarına göre farklılık göstermektedirler.

Orman güllerinden en sık olanı mor çiçekli orman gülleridir (*Rh Ponticum*), Şekil 1A. Türkiye'nin kuzey kıyısında oldukça yaygın olan en dikkat çekici cinslerden birisi, sarı orman gülleridir (*Rh Luteum*), Şekil 1B.

Mor çiçekli ormangülü batıda Istranca dağlarının kuzey yamaçlarından, doğuda Hopa'ya kadar oldukça geniş bir yayılım bölgesine sahiptir. Nemli orman toplulukları içinde daha çok Doğu Karadeniz Bölümünde yoğunlaşan ve birbirinden farklı çiçekleri ile buradaki topluluklara karışan başka orman gülleri de vardır. Dünya'da ise, orman güllerinin sayısı çok daha fazladır. Kuzey yarım kürede sekizyüzden fazla orman gülü türü görülmektedir (14).

İnsanlar için toksik olan başlıca *Rhododendron*lar; *Ericaceae* ailesinden *Agauria* spp. , *Andromeda* spp. , *Kalmia* spp. , *Rhododendron Flavum* (*Rhododendron Luteum*), *Rhododendron ponticum*, *Kalmialatifolia* grublarıdır (5). İnsanlar için toksin olan başlıca *Rhododendron*lar Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.A) Rhododendron Ponticum (Mor) Çiçekleri



Şekil 1.B) Rhododendron Luteum (Sarı) Çiçekleri

Tablo 1.İnsana Toksik Grayanotoksin Kaynakları (5)

Grup	Familiya	Grayanotoksin
Agauria spp. (DC.) Hooker	Ericaceae	+
Andromeda (Pieris) L	Ericaceae	
Pieris japonica (Thunb.) D.Don	Ericaceae	+++
Rhododendron L.	Ericaceae	
R. luteum Sweet	Ericaceae	++
R. ponticum L.	Ericaceae	++
R. occidentale	Ericaceae	+
R. macrophyllum	Ericaceae	+
R. albiflorum	Ericaceae	+
R. maximum L.	Ericaceae	++
R. japonicum (Gray) Suringar	Ericaceae	+
R. catawbiense Michx.	Ericaceae	+++
Kalmia L.	Ericaceae	
Kalmia latifolia L.	Ericaceae	+
K. angustifolia L.	Ericaceae	+++
Pernettya Gaud.	Ericaceae	
P. coriacea Klotzsch	Ericaceae	++

2.3.Grayanotoksin

Rh luteum (Ericaceae familyası) gibi bazı bitkilerin nektar, polen ve yaprak kısımlarında bulunan GTXs, toksik diterpenlerin bir grubunu oluşturmaktadır (1). GTXs (andromedotoksin, asetillandrometol, and rodotoksin), GTX1'den türevlenmektedir. Bu molekülerin her biri dört izopren birimin (C5) bir araya gelmesiyle oluşan yirmi karbonlu (C20) azot bulundurmeyen polihidroksilli siklikhidrokarbonlardır (3).

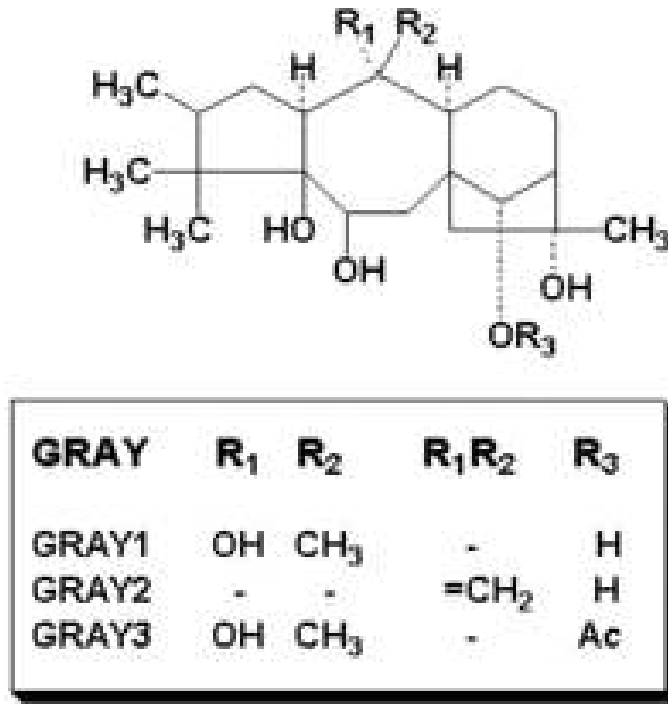
Deli bal zehirlenmesi, balın GTX içermesinden kaynaklanmaktadır. GTX zehirlenmesi daha ziyade bu toksinleri içeren nektarlardan üretilen ballarla olmaktadır. Arılar tarafından Rh türü bitkilerden alınan bu maddeler, detoksifiye edilemediğinden, doğrudan bala karışarak zehirlenmelere yol açmaktadır (4).

Türkiye’de en sık görülen toksik rhododendronlar; *R. luteum* ve *R. ponticum*’dur (15). Amerika’nın batısında görülen en sık toksik rhododendronlar, batı açelyası (*R. occidentale*), Californiya gülü (*R. macrophyllum*) ve *R. albiflorum*’dur. Kuzey Amerika’nın doğusunda bulunan dağ defnesi (*Kalmia latifolia*) ve koyun defnesi (*Kalmia angustifolia*) de GTX içermektedir (4,5). Bugüne kadar 60 farklı GTX çeşidi tespit edilmiş olup bunlardan primer toksik içeriklere sahip olanlar GTX I, III ve VI’dır (3,16).

Toksik maddeyi taşıyan Rh ailesi üyelerinde bitkinin tüm parçaları toksiktir. Rhododendron nektarı, çiçekler ve yapraklar da insan için toksik olmakla beraber, insanlarda zehirlenme çoğunlukla GTX ile kontamine balın yenmesiyle ortaya çıkarken, bitkinin yapraklarını yiyen geviş getiren çiftlik hayvanlarında ve kuşlarda da toksik etkiler gözlenmiştir (4).

GTX’ler, hücre membranlarındaki sodyum kanallarına bağlanarak toksik etkilerini göstermektedirler. Uyarılmış membranlarda sodyum iyonlarının geçirgenliğini arttırırlar. Böylece artan bu geçirgenliğin, sodyum kanallarının farklı subünitelerini, dolaylı olarak farklı bölgelerdeki etkinliklerini değiştirdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu konuda yapılmış birçok çalışma Maejima tarafından derlenmiştir. Bu çalışmalara göre GTX’inin voltaj bağımlı Na kanalları üzerine etkisi 3 aşamadan oluşur. İlk aşama olarak GTX voltaj bağımlı kanalların açılma fazında bu kanallara bağlanır. Daha sonra kanallar modifiye olur. En son aşamada ise modifiye Na kanallarının aktivasyon potansiyeli hiperpolarizasyonuna yol açmaktadır. Bunların hepsi hücre membranında voltaj bağımlı aktivasyon veya inaktivasyona neden olmaktadır (3).

GTX'ler ve diterpenler, nitrojen içermeyen polihidroksik siklik hidrokarbonlardır. GTX'ler, hücre membranındaki sodyum kanallarına bağlanarak toksik etkilerini göstermektedir. Bu durum uyarılmış membranlarda sodyum iyonlarının geçirgenliğini artırmaktadır. GTX1 andromedotoksin, GTX2 desasetilanhidromedotoksin, GTX3 ise desasetilandromedotoksin olarak tanımlanmaktadır (17). GTX'in kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Grayanotoksinin Kimyasal Yapısı: Grayanotoksin I, II ve III'ün Genel Kimyasal Yapısı (17).

-OH: Hidroksil grubu, **-CH₃:** Metil grubu, **-CH₃:** Metil grubu, **-Ac:** Asit

2.4.Klinik Bulgular

GTX zehirlenmesi, deli balı yiyen çoğu insanda toksik etkisini göstermektedir. Zehirlenmede en sık ortaya çıkan bulgular, ciddi hipotansiyon ve bradikardidir (18). Bu bulgular dışında sıklıkla görülen diğer semptomlar, terleme, sersemlik, mental durum değişikliği, senkop, diplopi, bulanık görme ve hipersalivasyondur (19).

Yine bal yiyen kişide cilt ve boğazda yanma hissi, ağız ve burunda kaşınma, deride ve gözlerde kızarıklık, vertigo ve baş ağrısı, bulantı, kusma, salivasyon, kramp tarzı karın ağrısı, idrar ve gaita kaçırma, gastroenterit, kesiklik hissi, halsizlik, görme bulanıklığı veya geçici körlük, malaryayı andıran ateş nöbetleri, derin bradikardi, hipotansiyon ve delirium görülebilmektedir (19).

GTX zehirlenmelerinde sıklıkla non spesifik bradiaritmi veya sinüs bradikardisi görülmektedir. Ayrıca farklı derecelerde kalp bloğu, nodal ritim, AV Tam blok ve ikinci derece kalp bloğu görülebilmektedir. GTX zehirlenmelerinde birkaç olguda asistole ve WPW sendromu da görülmüştür (4). Zehirlenmeye bağlı hipotansiyon ve bradikardi koroner akım yavaşlamasına bağlı miyokart enfarktüsü oluşturabilmektedir (20).

Deli bal zehirlenmelerinde, doza bağlı olarak, digoksin zehirlenmesine benzer her türlü ritm bozukluğu (sinüs bradikardisi, AV bloklar, T sivrililiği, ST değişiklikleri), solunum depresyonu ve kas paralizileri de görülebilmektedir. Deli bal intoksikasyonu, akut miyokard infarktüsü ve akut bradiartimilerin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir sendromdur (9).

GTX zehirlenmelerinde genelde alınan ortalama bal miktarı 5 ile 30 gr arasında belirtilmiştir. Bal alımından sonra semptomlar 1,5 ile 3 saat içerisinde başlamaktadır (1). Zehirlenen hastalar genellikle yeterli serum fizyolojik ile destek tedavi ve 1–2 mg intravenöz atropin ile tekrar eski hallerine dönmektedirler. Hafif zehirlenmelerde 2 ile 6 saat kardiak monitorizasyon yapıldıktan sonra hastalar taburcu edilebilmektedir. Tedavi edilmemiş ciddi zehirlenmelerde önemli semptom ve belirtiler genellikle 24 saat içinde kaybolmaktadır. Bu süre içerisinde hastaların birçoğunda tüm vital bulgular normale dönmektedir (21).

Yeterli serum fizyolojik ile destek tedavisi ve 1–2 mg intravenöz atropin ile semptomlarda düzelme olmayan hastalarda İleri Kardiyak Yaşam Desteği (İKYD) klavuzunda yer alan bradikardi algoritmasının uygulanması uygun olacaktır. Bu tedaviye rağmen düzelmeyen ve geçici pacemaker kullanımı gerektiren vakalar da bildirilmiştir (22,23).

GTX içeren bitkinin polen ve nektarı gibi diğer tüm bölümleri de zehirli olduğundan bitkinin yapraklarını yiyen hayvanlarda da GTX zehirlenmesi görülmektedir. GTX zehirlenmesinin hayvanlarda görülen en sık klinik bulgu ve belirtileri, gastrointestinal sistem irritasyonu, kardiyak aritmiler ve nörolojik bulgulardır (24).

Rh. occidentale yaprakları incelendiğinde 100 ile 225 gr arasında yenmesi 24,9 kg ağırlığındaki bir çocukta ciddi zehirlenmeye neden olabildiği bildirilmiştir (25). Bu bitkinin yaprakları insanlar arasında cinayet amacıyla kullanılmıştır (1,25). Genellikle öldürücü olmayan andromedotoksin akut zehirlenmelerinde bulgular, yenilen bal miktarına göre ortaya çıkmaktadır (26). Düşük dozlarda alındığında, kalpteki kolinerjik etkileri nedeniyle bradikardi ve hipotansiyon yaparken, yüksek dozlarda alındığında sürrenal medulladan epinefrin salgılatarak taşikardi ve hipertansiyon oluşturmaktadır. Solunum sisteminde ise düşük dozlarda düzensizlik ve derinlikte azalma, yüksek dozlarda ise solunum hızlanmasına ve buna bağlı olarak solunum depresyonuna neden olmaktadır (26).

Zehirli olan bal kahverengi renkte ve geç şekerlenme özelliğine sahiptir. Kaynatılırsa ve uzun süre bekletilirse toksisitesi kaybolmaktadır (27). Bu nedenle zehirlenmeler taze bal ile ortaya çıkmaktadır. Halk arasında bu tür balların sütle kaynatılıp köpüğü alındıktan sonra zehirsiz hale geleceği yaygın bir inanıştır (27).

2.5. Kesin Tanısı

Bradikardi, hipotansiyon, kusma, ishal ve deliryum gibi hayatı tehdit eden klinik bulguların varlığında mutlaka bal yeme öyküsü sorgulanmalıdır (18). Kromatografi kesin tanıyı koymada en önemli metoddur, ancak her yerde yapılamadığı

için diğeri metodlara başvurulmaktadır (10). Bu amaçla kullanılan yöntemlerden biriside toksik olan balın kobay midesine verilerek toksik etkisini göstermektir. Toksik olan bal örneği kobay midesine verilir; bal toksik olduğu için bir saat içerisinde toksisite ortaya çıkmaktadır. Diğeri bir yöntem balda iek tozu aranmasıdır. Sulandırılmış 10 gr bal tüpe konarak santrifüj edilir. Üstünde kalan ballı kısım döküldükten sonra, altta kalan çöküntü kısımdan bir miktar lama yayma yapılarak Rhododendron polenleri aranır (10).

Kimyasal muayenede ise bal önce kloroform ile ekstratının uçurulmasından sonra sarı-pembe renkli bir kısım kalır. Daha sonra bir miktar asit eklenerek ısıtılır. Bal zehir içeriyorsa koyu renk oluşur daha sonra yarım saat içinde koyu kahverengiye dönüşür. Bal nontoksik ise sarı-kahverengi renk oluşur (10).

Bal yeme öyküsü ve klinik bulgular (sindirim sistemi irritasyon bulguları, bradikardi ve hipotansiyon, santral sinir sistemi etkilenimi bulguları) hekimi GTX zehirlenmesi tanısına yönlendiren ilk ipuçlarıdır.

Aynı zamanda, yukarda bahsedilen yöntemler yanında GTX düzeyi biyolojik örneklerdeki toksinleri Likit Kromatografi Kütle Spektrometresi/ Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemiyle de tayin edilebilmektedir.

2.6.Tedavisi

GTX'e bağlı zehirlenmelerde, ağır olmayan olgularda belirti ve bulgular bir tedaviye gerek kalmadan 12 ile 24 saat içerisinde kaybolmaktadır (28). Aşırı miktarda bal alınması sonucu ortaya çıkan ciddi zehirlenmelerde destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanır.

Gereklilik halinde sıvı elektrolit kayıpları için %0,9'luk sodyum klorürün intravenöz (IV) olarak verilmesi gerekmektedir. Refleks hipotansiyon, bradikardi ve salivasyon mevcutsa atropin verilmelidir. Ağır durumlarda IV verilebileceği gibi dört saat arayla 1 ile 2 mg subkütan olarak da verilebilir (5).

Hipereksitabilite ve deliryum durumu mevcut ise sedatifler, klorpromazin 25 ile 50 mg arasında intramusküler uygulanabilir. Siyanöz varsa O₂ desteği, ciddi solunum depresyonu varsa mekanik ventilasyon gerekebilir. Ciddi hipotansiyon mevcutsa semptomimetik verilebilir, ancak bu konuda çok dikkatli davranılmalıdır. (27, 29, 30).

Bu tedaviler zehirlenen hastaların büyük bir kısmında vital bulguların ilk 24 saatte içerisinde düzelmesini sağlamaktadır. Ancak literatürde kalp pili takılmasını, ileri yaşam desteği sağlanıp kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmasını gerektiren hastaların olduğu gösterilmiştir (8). Bunların yanı sıra 1853 yılındaki Coleman'ın çalışmasında ölüm vakalarında bildirilmiştir (8).

GTX zehirlenmesi olgularının çok az bir kısmının yoğun bakım ünitesi koşullarında monitörizasyon ve tedavi ihtiyacının olmasına rağmen, dahiliye servislerinde takip edilen olguların hastanede kalış süresinin genelde iki üç gün olması, iş gücü kaybı ve yatak işgali açısından da önemini göstermektedir (5).

Deli bal zehirlenmesi tanısı alan hastaların hastanede ne kadar süre gözlem altında kalması gerektiğine dair tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte Gündüz ve ark. yaptığı 2 değişik çalışmada bu hastaların 2-6 saatlik gözlem sonrasında taburcu edilmeleri önerilmiştir (32, 22). Demircan ve ark. hastaların en erken 7. saatte stabilizelediğini ve tam düzelmenin 23 ± 10 saat sonra ortaya çıktığını saptamışlardır (33). Hancı ve ark. ise olgularının ortalama 2.8 ± 1.3 saat sonra taburcu edildiğini bildirmişlerdir (34).

Deli bal zehirlenmelerine bağlı olarak aritmiler de görülebilmektedir (35). Deli bal zehirlenmelerine ait aritmi bildiren 12 farklı çalışmaya baktığımızda ise en sık sinüs bradikardisi saptanmıştır. Bunun yanında AV tam blok, 2.derece AV blok gibi önemli aritmilerde görülmüştür. Bir tane vakada WPW sendromu, bir tane olguda da asistoli görülmüştür. Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi deli bal zehirlenmesi sonucu karşımıza çok çeşitli aritmiler çıkabilmektedir (35). Deli bal zehirlenmelerine ait aritmi bildiren 12 farklı çalışma özeti Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Deli bal zehirlenmesine bağı aritmi bildiren 12 çalışmadaki olguların özeti (35)

	Hasta sayısı	Nonspesifik Bradikardi	Sinüs Bradikardi	Nodal ritm	WPW	2.derece blok	AV tamblok	Asistoli	Bal kaynağı
V.Malotti ve ark.	1		1						Türk balı
Biberoğlu ve ark.	16		8	5	1		1		Doğu Karadeniz
Yavuz ve ark.	7		7						Orta Karadeniz
Sutlupınar ve ark.	11	11							Karadeniz
Gossinger ve ark.	2	2							Türk balı
Dilber ve ark.	1		1						Doğu Karadeniz
Ozhan ve ark.	19		15				4		Batı Karadeniz
Kumral ve ark.	1						1		Doğu Karadeniz
Gündüz ve ark.	8		4	3			1		Doğu Karadeniz
Gündüz ve ark.	1						1		Doğu Karadeniz
Onat ve ark.	2		1			1			Doğu Karadeniz
Akıncı ve ark.	1							1	Karadeniz

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı tıpta uzmanlık tezi kapsamında tasarlanmıştır. Acı bal yedikten sonra rahatsızlanan ve acil servisimize başvuran hastaların başvuru semptomları, alınan balın miktarı, hangi amaçla aldığı, ne kadar süre önce aldığı, acil serviste takip süresi ve tedavisi analiz edilmiştir.

3.1.Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu çalışmanın amacı, deli bal zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran olguların ayrıntılı analizi yapılarak; günlük acil tıp pratiğinde hekime tanı, tedavi, takip ve prognoz tahmininde yardımcı olabilmektir. Ayrıca olgulardan alınan kanda tespit edilen GTX düzeyi ile olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç sürelerini karşılaştırmaya yönelik olarak tasarlanmış prospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır.

3.2.Varsayımlar

Alanın uzmanları tarafından literatüre kazandırılan çalışmaların bilimsel nitelikte olduğu kabul edilmiştir ve hastalardan alınan numunelerin analizinin kalibrasyonu tam cihazlarda yapıldığı varsayılmıştır.

3.3.Evren ve Örneklem

Yapılan araştırmanın istatistiksel geçerliliğinin sağlanabilmesi için etki genişliği 0,80; Tip I ve Tip II hata oranı 0,05 olarak tercih edilmiştir. Bu girdiler ışığında, deney ve kontrol grubu arasındaki farklılığın %95 güç ile tespit edilebilmesi için gereken minimum denek sayısı; deney grubu 20 kişi, kontrol grubu 10 kişi olmak üzere 30 kişidir.

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne 01.03.2015 ile 01.03.2016 tarihleri arasında deli bal yeme sonucu semptom ve bulgu gelişmesi nedeniyle başvuran toplam 36 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışma prospektif bir vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde GTX düzeyi ve temel biyokimyasal değerler incelenmiştir. Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne 01.03.2015 ile

01.03.2016 tarihleri arasında başvuran ve yakın zamanda deli bal yeme öyküsü olmayan 10 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.4.Araştırmanın Zamanlaması

Düzce Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi kapsamında yapılan araştırma 1 Mart 2015-1 Mart 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.5.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Katılımcıların Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisine başvurmuş olması en temel seçim kriteri olarak kabul edilmiştir. Acı bal yedikten kısa süre sonra semptomları başlayan ve acil servisimize başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır (Ek1). Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu olmayan ya da alınamayan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Kontrol grubuna da çalışma süresince acil servisimize başvuran ve yakın zamanda deli bal yeme öyküsü olmayan hastalar dahil edilmiştir.

3.6.Dışlama Kriterleri

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne deli bal yeme sonucu başvuran 18 yaş altı hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur. Bal yedikten sonra rahatsızlanan ama klinik bulguları GTX zehirlenmesi ile uyumlu olmayan hastalar da klinik değerlendirme sonrası çalışmadan dışlanmıştır. Son olarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu olmayan ya da alınamayan hastalar da çalışma dışında tutulmuştur.

3.7.Araştırma Soruları

1. GTX düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında fark var mıdır ve varsa ne gibi farklılıklar bulunmaktadır?
2. GTX düzeyi ile olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç süreleri arasında bir ilişki var mıdır?
3. Deli bal yeme sonucu başvuran hastalarda, böbrek fonksiyon testleri (Üre, BUN, Kreatinin) ve kardiyak biyobelirteçler (CK, CK-MB, Troponin) arasında bir ilişki var mıdır?

4. Alınan deli balın miktarı ile semptomlar arasında bir ilişki var mıdır?
5. 6 saatlik takipte deli bal yeme sonucu başvuran hastaların, kontrol kardiyak biyobelirteç (CK,CK-MB,Troponin) düzeyinde bir artış var mıdır?
6. Deli balın ne kadar süre önce alındığı ile semptomlar arasında bir ilişki var mıdır?
7. 6 saatlik takipte deli bal yeme sonucu başvuran hastaların, giriş EKG'leri ile çıkış EKG'leri arasında bir farklılık var mıdır?
8. Deli bal yeme sonucu başvuran hastalar, hangi semptom ve bulgularla başvurmuştur?
9. Deli bal yeme sonucu başvuran hastalar ne amaçla deli bal almıştır?
10. Deli bal yeme sonucu başvuran hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı nedir?

3.8.Sınırlılıklar

1. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı.
2. Alınan kan örneklerinde toksin düzeyinin hemen çalışılamaması.

3.9.Veri Toplama Aracı

Hastalardan veri toplama amacıyla Hasta Takip Formu (Ek 2) adında standard bir form oluşturulmuştur. Hasta Takip Formu çalışmaya alınan tüm hastalar için ayrı ayrı düzenlenmiştir ve hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, başvuru arşiv numarası, iletişim bilgileri, başvuru şikâyeti, anamnez ve fizik muayene bulguları, vital bulguları, giriş-çıkış EKG'leri, alınan balın çeşidi, ne miktarda alındığı, ne kadar süre önce alındığı, ne amaçla alındığı, hastanın hastaneye giriş-çıkış tarih ve saati, akciğer hastalığı, kalp hastalığı, atopi ve sigara öyküsü, kullandığı ilaçlar, glasgow koma skalası (GKS) değeri, çalışılan kan testleri (Glukoz, Üre, BUN, Kreatinin, CK, CKMB, Troponin) sonuçları gibi bilgiler kayıt altına alınmıştır.

Araştırmaya kabul edilen tüm hastalardan GTX ölçümü için 6 cc venöz kan alınmıştır. Alınan kan numuneleri biyokimya tüpünde dik olarak oda sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra 4000 devir/dk hızda 10 dk süreyle NF 048 (Mikrolitre Ve

Hematokrit Santrifüj Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat Şti. 2008) cihazında santrifüj edilmiştir.

İşlem sonrası elde edilen her serum 2 adet eppendorf tüpüne eşit miktarda konduktan sonra üzerine hasta için verilen araştırma takip numarasını içeren barkodu yapıştırılarak -20°C’de eppendorf tüpü dik durumda olacak şekilde saklanmıştır. Saklanan materyaller araştırma süresi bitiminde Likit Kromatografi Kütle Spektrometresi/ Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) cihazında analiz edilerek GTX düzeyleri belirlenmiştir.

Hastaların venöz kanlarından alınan örneklerdeki GTX düzeylerinin analizinde Likit Kromatografi Kütle Spektrometresi/ Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) cihazı kullanılmıştır. LC-MS/MS tekniğinde; Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (UPLC) cihazı sayesinde fizikokimyasal özelliklerine göre ayrılan örnek moleküller kütle dedektörü ile analiz edilmektedir. Moleküller normalde yüklü partiküller değildir ve kütle spektrometreleri iyonizasyon işlemi ile molekülleri uyararak yüklü iyonize moleküller haline dönüştürürler. Birinci kuadrupol filtrede m/z (kütle/yük) oranına göre ayrılan moleküller çarpışma gazı adı verilen yüksek saflıkta özel bir gaz ile parçalanmaya tabi tutulmaktadır. İkinci kuadrupol filtrede parçalanma sonucu oluşan iyonların üzerinden teşhis ve miktar tayini yapılmaktadır. Aynı m/z oranına sahip pek çok molekülün mevcut olmasına karşın aynı parçalanma iyonlarına sahip molekül sayısı doğada 1/10000’dir. Bu nedenle LC-MS/MS çok düşük konsantrasyonlarda maddenin miktar tayininin yapılabilmesini mümkün kılmaktadır. Ayrıca sonuçların doğrulanmasına da gerek duyulmamaktadır (36,37).

3.10.İstatistiksel Analiz

Yapılan araştırmadan elde edilen verilerin analizi SPSS for Windows (v21.0) paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu $n \leq 50$ olan değişkenler için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için medyan ve minimum-maksimum değerleri ile niteliksel değişkenler için frekans tablolarından yararlanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan iki ve daha fazla grubun istatistiksel açıdan karşılaştırması Kruskal Wallis-H testi ile gerçekleştirilmiştir. Normal dağılım özelliği göstermeyen iki değişken arasındaki farkın anlamlılığı Mann Whitney-U ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren iki bağımsız değişkenin ortalamalara ilişkin farkı t-testi ile analiz edilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmede yanılma düzeyi $\alpha=0,05$ seçilmiştir. Bu değere eşit ya da küçük değerler için "istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklılığın olduğu" yorumu yapılmıştır.

3.11.Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma, T.C. Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.01.2015 tarihli 2014/92 sayılı yazısında belirtilen kurul kararı ile etik ve bilimsel açıdan onaylanmıştır (Ek 3).

4. BULGULAR

4.1.Hasta Grubunun Genel Özellikleri

Araştırmanın yürütüldüğü 12 ay boyunca acil servise başvuran, deli bal yeme sonucu semptom ve bulgu gelişen toplam 36 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmamızdaki vaka grubu hastalarının yaş dağılımı incelendiğinde hastaların yaş ortalamasının $58,11 \pm 13,92$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $53,0 \pm 14,97$ olduğu görülmektedir (Tablo 3). Vaka grubundaki kadın hastaların yaş ortalamasının $55,3 \pm 11,0$ ve erkek hastaların yaş ortalamasının $59,0 \pm 12,78$ olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki kadın hastaların yaş ortalaması $54,1 \pm 12,5$ ve erkek hastaların yaş ortalaması da $48,5 \pm 13,9$ 'dur (Tablo 4).

Çalışmaya dâhil edilen acı bal hastalarının %25'i kadınlardan, %75'i erkeklerden oluşmaktadır. Kontrol grubu hastalarının ise %80'i kadınlardan, %20'si erkeklerden oluşmaktadır.

Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyet ve yaş dağılımı

Hasta Grubu	Sayı/Cinsiyet Dağılımı	Yaş (Ort)	Min/Mak Yaş
Vaka Grubu	36/9 K (%25), 27 E (%75)	$58,1 \pm 13,92$	25/90
Kontrol Grubu	10/8 K (%80), 2 E (%20)	$53,0 \pm 14,97$	36/80
Min: Minimum, Mak: Maksimum, K: Kadın, E: Erkek, Ort: Ortalama			

Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyetlere göre yaş ortalamaları

Hasta Grubu	Kadın Yaş (Ort)	Erkek Yaş (Ort)
Vaka Grubu	$55,3 \pm 11,0$	$59,0 \pm 12,78$
Kontrol Grubu	$54,1 \pm 12,5$	$48,5 \pm 13,9$
Ort: Ortalama		

4.2. Grayanotoksin Düzeylerinin Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı

Vaka grubu hastalarına ait GTX düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Sonuçlar Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Vaka ve kontrol gruplarında grayanotoksin düzeylerinin (medyan) dağılımı

GTX (ng/ml)	Vaka Grubu (n:36)	Kontrol Grubu (n:10)	p
Ortalama düzey	7,88	0,00	p<0.001
Standart Sapma	6,80	0,00	
Mimimum düzey	0,00	0,00	
Maksimum düzey	30,47	0,00	

4.3. Grayanotoksin Düzeyleri ile Semptomlar Arasındaki İlişki

Baş dönmesi, bulantı, kusma, halsizlik, fenalaşma ve boğazda yanma semptomlarına sahip olanların GTX düzeyleri ile sahip olmayanların GTX düzeyleri arasında anlamlı seviyede bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Sonuçlar Tablo 6-11’de verilmiştir.

Tablo 6. GTX düzeyleri ile baş dönmesi arasındaki ilişki

GTX (ng/ml)	Baş Dönmesi Var(n:25)	Baş Dönmesi Yok(n:11)	p
Ortalama düzey	7,51	8,73	0,588
Standart Sapma	4,81	10,25	
Mimimum düzey	1,14	0,00	
Maksimum düzey	17,16	30,47	

Tablo 7. GTX düzeyleri ile bulantı arasındaki ilişki

GTX (ng/ml)	Bulantı Var(n:27)	Bulantı Yok(n:9)	p
Ortalama düzey	8,18	6,99	0,971
Standart Sapma	7,41	4,74	
Mimimum düzey	0,00	1,73	
Maksimum düzey	30,47	16,73	

Tablo 8. GTX düzeyleri ile kusma arasındaki ilişki

GTX (ng/ml)	Kusma Var(n:18)	Kusma Yok(n:18)	p
Ortalama düzey	7,37	8,39	0,864
Standart Sapma	4,84	8,43	
Mimimum düzey	1,14	0,00	
Maksimum düzey	17,16	30,47	

Tablo 9. GTX düzeyleri ile halsizlik arasındaki ilişki

GTX (ng/ml)	Halsizlik Var(n:25)	Halsizlik Yok(n:11)	p
Ortalama düzey	7,08	7,08	0,827
Standart Sapma	4,88	8,52	
Mimimum düzey	1,14	0,00	
Maksimum düzey	17,16	30,47	

Tablo 10. GTX düzeyleri ile fenalaşma arasındaki ilişki

GTX (ng/ml)	Fenalaşma Var(n:20)	Fenalaşma Yok(n:16)	p
Ortalama düzey	6,89	9,12	0,604
Standart Sapma	4,83	8,68	
Mimimum düzey	1,14	0,00	
Maksimum düzey	17,16	30,47	

Tablo 11. GTX düzeyleri ile boğazda yanma arasındaki ilişki

GTX (ng/ml)	Boğazda yanma Var(n:6)	Boğazda yanma Yok(n:30)	p
Ortalama düzey	7,72	7,91	0,605
Standart Sapma	3,77	7,30	
Mimimum düzey	2,02	0,00	
Maksimum düzey	11,48	30,47	

4.4.Böbrek Fonksiyon Testleri (Üre, BUN, Kreatinin) ve Kardiyak Biyobelirteçler (CK, CK-MB, Troponin) Arasındaki İlişki

Üre ile troponin ($r=0.438$, $p=0.008$) ve kontrol troponin ($r=0.453$, $p=0.006$) arasında pozitif yönlü (doğrusal) anlamlı ilişkiler saptanmıştır. BUN ile troponin ($r=0.392$, $p=0.018$) ve kontrol troponin ($r=0.494$, $p=0.002$) arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Kreatinin ile kontrol troponin ($r=0.369$, $p=0.027$) arasında da pozitif yönlü anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Veriler Tablo 12-14’de sunulmuştur.

Tablo 12. Vaka grubundaki böbrek fonksiyon testleri ve kardiyak biyobelirteç dağılımı

	Üre	BUN	Kreatinin	CK	CKMB	Troponin
Ortalamadüzey	34,92	17,58	1,04	173,2	47,83	0,13
StandartSapma	15,46	8,24	0,25	288,7	53,53	0,25
Mimimumdüzey	20,00	9,00	0,60	30,0	10,0	0,01
Maksimumdüzey	109,00	51,00	1,60	1739	300	1,30

Tablo 13. Kontrol grubundaki böbrek fonksiyon testleri ve kardiyak biyobelirteç dağılımı

	Üre	BUN	Kreatinin	CK	CKMB	Troponin
Ortalamadüzey	34,50	15,80	1,16	88,60	31,10	0,05
StandartSapma	32,43	15,08	1,37	36,48	14,75	0,05
Mimimumdüzey	11,00	5,00	0,40	46,0	14,0	0,01
Maksimumdüzey	121,00	56,00	5,00	164,0	67,00	0,10

Tablo 14. Böbrek fonksiyon testleri ve kardiyak biyobelirteçler arasındaki ilişki

		CK	CKMB	Troponin	Kontrol T.
Üre	r	0,031	-0,012	0,438	0,453
	p	0,855	0,943	0,008	0,006
BUN	r	0,052	0,028	0,392	0,494
	p	0,763	0,871	0,018	0,002
Kreatinin	r	-0,115	-0,193	0,320	0,369
	p	0,505	0,259	0,057	0,027

4.5.Deli Bal Alan Hastaların Başvuru Semptomları Ve Alım Amaçları

Çalışma grubunun hangi semptomlarla başvurdu Tablo 15’de belirtilmiştir. Deli bal alan 36 hastadan 33’ü (%91,7) şifa amaçlı, 3’ü (%8,3) balı sevdiği için aldığını belirtmiştir.

Tablo 15. Deli bal alan hastaların başvuru semptomları

Semptomlar	n
Bulantı	27 (%75,0)
Baş dönmesi	25 (%69,4)
Fenalaşma	20 (%55,6)
Halsizlik	19 (%52,8)
Kusma	18 (%50,0)
Boğazda yanma	6 (%16,7)
Karın ağrısı	1 (%2,8)

4.6.Deli Bal Alan Hastaların Giriş-Çıkış EKG’leri Arasındaki Farklılık

Çalışma grubunun hastaneye giriş EKG’lerinde; 36 hastadan 1’inde anterior MI, 19’unda sinüs bradikardisi, 1’inde Ventrilüler Taşikardi, 15’inde Normal Sinüs Ritmi görülmüştür. Çıkış EKG’lerine bakıldığında ise 36 hastanın hepsinin normal sinüs ritminde olduğu görülmüştür. Sonuçlar Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Deli bal alan hastaların giriş-çıkış EKG’leri arasındaki farklılık

EKG	Giriş EKG	Çıkış EKG
Anterior MI	1 (%2,7)	NSR
Sinüs Bradikardisi	19 (%52,7)	
NSR	15 (%41,6)	
VT	1 (%2,7)	

4.7. Alınan Balın Miktarı İle Semptomlar Arasındaki İlişki

Baş dönmesi, bulantı, kusma, halsizlik, fenalaşma ve boğazda yanma semptomları olan hastaların aldığı bal miktarı ile bu semptomların olmadığı hastaların aldığı bal miktarı arasında anlamlı seviyede bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Sonuçlar Tablo 17-22’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Alınan bal miktarı ile baş dönmesi arasındaki ilişki

Bal Miktarı	Baş Dönmesi Var(n:25)	Baş Dönmesi Yok(n:11)	p
Ortalama düzey	21,88	18,05	0,896
Standart Sapma	18,64	11,12	
Mimimum düzey	8,50	8,50	
Maksimum düzey	80,00	40,00	

Tablo 18. Alınan bal miktarı ile bulantı arasındaki ilişki

Bal Miktarı	Bulantı Var(n:27)	Bulantı Yok(n:9)	p
Ortalama düzey	21,38	18,66	0,609
Standart Sapma	18,80	7,52	
Mimimum düzey	8,50	8,50	
Maksimum düzey	80,00	34,00	

Tablo 19. Alınan bal miktarı ile kusma arasındaki ilişki

Bal Miktarı	Kusma Var(n:18)	Kusma Yok(n:18)	p
Ortalama düzey	23,41	18,00	0,789
Standart Sapma	21,80	8,90	
Mimimum düzey	8,50	8,50	
Maksimum düzey	80,00	40,00	

Tablo 20. Alınan bal miktarı ile halsizlik arasındaki ilişki

Bal Miktarı	Halsizlik Var(n:25)	Halsizlik Yok(n:11)	p
Ortalama düzey	23,23	17,88	0,916
Standart Sapma	21,20	9,16	
Mimimum düzey	8,50	8,50	
Maksimum düzey	80,00	40,00	

Tablo 21. Alınan bal miktarı ile fenalaşma arasındaki ilişki

Bal Miktarı	Fenalaşma Var(n:20)	Fenalaşma Yok(n:16)	p
Ortalama düzey	22,50	18,46	0,640
Standart Sapma	20,89	9,12	
Mimimum düzey	8,50	8,50	
Maksimum düzey	80,00	40,00	

Tablo 22. Alınan bal miktarı ile boğazda yanma arasındaki ilişki

Bal Miktarı	Boğazda yanma Var(n:6)	Boğazda yanma Yok(n:30)	p
Ortalama düzey	20,91	20,66	0,778
Standart Sapma	19,95	16,29	
Mimimum düzey	8,50	8,50	
Maksimum düzey	60,00	80,00	

4.8.Deli Bal Alan Hastalarda Troponin Ve Kontrol Troponin Arasındaki İlişki

Çalışma grubu acil serviste 6 saat boyunca takip edilmiş ve 6.saat sonunda kontrol troponin alınmıştır. Hastaların ilk troponin sonucu ile 6. saatte alınan kontrol troponin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$).

4.9.Deli Balın Ne Kadar Önce Alındığı İle Semptomlar Arasındaki İlişki

Deli balın ne kadar süre önce alındığı ile semptomlar arasında anlamlı seviyede bir fark gözlenmemiştir. Veriler Tablo 23’de sunulmuştur.

Tablo 23. Deli balın ne kadar önce alındığı ile semptomlar arasındaki ilişki

Semptomlar	Süre					
	n	Ort. süre	Stand.sapma	Min. süre	Max. süre	p
Baş dönmesi	25	3,40	1,91	1,00	8,00	0,371
Bulantı	27	3,30	1,92	1,00	8,00	0,118
Kusma	18	3,22	0,493	1,00	8,00	0,104
Halsizlik	19	3,21	2,10	1,00	8,00	0,085
Fenalaşma	20	3,30	2,08	1,00	8,00	0,176
Boğazdayanma	6	3,00	1,90	1,00	6,00	

5. TARTIŞMA

Deli bal zehirlenmesi, Rhododendron çiçeklerinden beslenen arıların ürettiği balın tüketilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Bu zehirlenme balın, GTX içermesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Günümüzde deli bal, çoğunlukla alternatif tıp ilacı olarak kullanılmaktadır. Bu balın bir çay kaşığından fazla alınması zehirlenme bulgularına neden olabilmektedir (1). Zehirlenme sonucu ortaya çıkan ilk bulgular, tükürük sekresyonunda artış, bulantı, kusma, ağız çevresi ve ekstremitelerde parestezidir. Tipik zehirlenme bulguları; gastrointestinal sistem irritasyon bulguları, hayatı tehdit edebilen bradikardi ve hipotansiyon ve santral sinir sistemi etkilenimi ile oluşan baş dönmesi vb. bulgulardır. Bal yeme öyküsü ve bu klinik bulgulardan biri veya birden fazlası mevcutsa GTX zehirlenmesi akla gelmelidir.

Türkiye başta olmak üzere Dünyanın bir çok bölgesinde Rhododendron familyasının birçok türü bulunmaktadır. Ancak her türünde GTX bulunmamaktadır. Türkiye’de özellikle Doğu Karadeniz’in dağlık kesiminde bulunan Rhododendron türleri GTX içermektedir. GTX zehirlenmesinde, kesin tanıda kromatografi en önemli metoddur ancak her yerde yapılamamaktadır. Akut hayatı tehdit eden bradikardi, kusma, ishal ve delirium gibi klinik bulguların varlığında bal yeme öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Hafif GTX zehirlenmesi olgularında belirtiler bir tedaviye gerek kalmadan 12-24 saat içerisinde kendiliğinden düzelmektedir (21). Na kanal blokajına bağlı vazodilatasyon sonucu oluşan hipotansiyon %0.9 sodyum klorürün IV infüzyonuyla giderilir. Bradikardi gelişen hastalarda ise IV atropin uygulanır (5).

Çalışmamızda deli bal zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran hastalarda GTX düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Deli bal zehirlenmesi sonucu hastalarda görülen baş dönmesi, bulantı, kusma, halsizlik, fenalaşma ve boğazda yanma semptomları ile GTX düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda çalışma grubu böbrek fonksiyon testlerinin (üre, BUN, kreatinin), troponin ve kontrol troponin değerleri ile doğrusal ilişkisi olduğu görülmüştür.

GTX zehirlenmesi olgularında cinsiyet ve yaş dağılımı incelendiğinde, şimdiye kadar yapılmış olan çalışmaların büyük bir kısmında olguların genellikle ileri yaşlı ve erkek hasta olduğu gösterilmiştir. Hancı ve ark. 72 hasta ile yaptığı çalışmada yaş ortalaması 49 ve maximum yaş 78, hastaların % 81,9'unun erkek olduğu gösterilmiştir (34). Uzun ve ark. 46 hasta ile yaptığı çalışmada yaş ortalaması 52, maximum yaş 93, hastaların %78,3'ü erkek olduğu gösterilmiştir (38). Yaylacı ve ark. 16 ve 82 hasta ile yaptığı iki çalışmada da yaş ortalamaları sırasıyla 53 ve 58 saptanmıştır. Çalışmadaki hastaların yarısından fazlasının erkek olduğu gösterilmiştir (39,40). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 58 ve maksimum yaş 90 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki 36 hastanın %75'inin erkek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da bugüne kadar yapılan çalışmaların büyük bir kısmında olduğu gibi hastaların çoğu ileri yaşlı ve erkektir. Bunun nedenleri arasında başta kronik hastalıkların yaşlı erkek hastalarda daha sık görülmesi nedeniyle yaşlı erkek hastaların, deli balı şifa amaçlı daha sık kullandığı düşünülmektedir. Bir diğer nedeni ise yaşlı erkek hastalarda deli balın cinsel gücü artırıcı etkisinden dolayı daha sık tüketildiği düşünülmektedir.

Literatürde GTX zehirlenmesi olgularında, toksin düzeyinin ölçüldüğü az sayıda çalışma mevcuttur. Dünya'da ilk olarak 2001 yılında Holstege ve ark. idrar ve feçes örneklerinde GTX tespiti yapmışlardır. 2014 yılında da Cho ve ark. grayanotoksin düzeyini LC-MS/MS yöntemi ile çalışmışlardır. Türkiye'de ise ilk olarak Gündüz ve ark. tarafından Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda, Eylül 2013 ve Ekim 2014 tarihleri arasında başvuran dört deli bal olgusu analiz edilmiştir. Kanda, idrarda ve tüketilen balda GTX1 ve GTX3 düzeyleri LC-MS/MS yöntemiyle ölçülmüştür. Kanda ortalama GTX1 düzeyi 30.62 ng /ml, ortalama GTX3 düzeyi 4.917 ng /ml ölçülmüştür. İdrarda ortalama GTX1 düzeyi 0.447 mg /mL, ortalama GTX3 düzeyi 1.998 mg /ml ölçülmüştür. Tüketilen bal örneklerinde ortalama GTX1 düzeyi 4.683 mg/g ve ortalama GTX3 düzeyi 8.423 mg/g olarak ölçülmüştür (41). Bizim çalışmamızda sadece GTX3 düzeyi kanda çalışılmıştır. Kanda ortalama GTX3 düzeyi 7.88 ng/ml, maksimum GTX3 düzeyi 30.47 ng/ml olarak ölçülmüştür. Gündüz ve ark. yaptığı çalışmada kanda ölçülen ortalama GTX3 düzeyi ile çalışmamızda ölçülen ortalama GTX3 düzeyi benzerlik göstermektedir. Gündüz ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmaya benzer olarak GTX

düzeyi ile semptomlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Alınan bal miktarı ile GTX düzeyi ve semptomlar arasında ilişki saptanamamış hatta dördüncü vakada balın çok az miktar alınmasına rağmen bulgular en hızlı bu hastada başlamış GTX en yüksek bu hastada ölçülmüştür (41). Bizim çalışmamızda da alınan balın miktarı ve ölçülen GTX düzeyi ile semptomlar arasında anlamlı seviyede bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda 36 vaka, 10 kontrol grubu olmak üzere toplam 46 hastada GTX düzeyinin ölçümünün yapılmasıyla sayı olarak GTX düzeyi ölçümü yapılan diğer çalışmalara göre üstünlük göstermektedir. Grayanotoksin zehirlenmelerinde, balın toksin içeriğinin alınan bal miktarı ile ilişkili olmaması, zehirlenmenin arıların bal topladığı çiçeğin türüne ve hangi mevsimde toplandığı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Diğer bir neden de genetik faktörler olabilir.

GTX zehirlenmelerinde klinik bulgular ve EKG bulguları incelendiğinde, literatüre baktığımızda Türkiye’de yapılan ve daha çok hastaların EKG bulguları ve hastaneye başvuru semptomlarına yer veren, hasta sayısının yüksek olduğu başlıca üç çalışma vardır. Bostan ve ark. deli bal zehirlenmesine maruz kalan hastaları cinsiyet, en sık başvuru şikayeti ve EKG bulgularını retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre hastaların en çok başvuru şikâyetlerinin bulantı-kusma (%81) ve baş dönmesi (%78) olduğu belirtilmiştir. En sık EKG bulgularının ise sinüs bradikardisi olduğunu tespit etmişlerdir (42). Gündüz ve ark. Karadeniz bölgesindeki üç büyük merkeze Ocak ile Ekim 2007 tarihleri arasında başvuran 47 hastayı incelemişlerdir. Çalışmalarında hastaların en sık başvuru şikayetlerinin baş dönmesi, bulantı ve kusma olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmaya aldıkları hastaların başvuru anındaki en sık EKG bulgusu 31 hastada sinüs bradikardisi iken, 6 hastada nodal ritm, bir hastada ise AV tam blok tespit etmişlerdir (23). Yılmaz ve ark. yaptığı çalışmaya ise deli bal zehirlenmesine maruz kalan 66 hasta alınmıştır. Hastaların tamamında baş dönmesi ve halsizlik mevcut iken ayrıca bulanık görme, bulantı, kusma, senkop ve salivasyon artışı da başvuru şikayetleri arasında yer almaktadır. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmalarında da en sık EKG bulgusu sinüs bradikardisidir (18). Bizim çalışmamızda grayanotoksin zehirlenmesiyle başvuran 36 hasta değerlendirilmiştir. En sık başvuru şikayeti bulantı (%75) ve baş dönmesi (%69) olarak saptanmıştır. Diğer başvuru şikayetleri arasında fenalaşma hissi, halsizlik, kusma, boğazda yanma ve karın ağrısı yer almaktadır. Hastaların hastaneye giriş EKG’leri incelendiğinde; 36 hastadan 19

hastada sinüs bradikardisi, 15 hastada normal sinüs ritmi, bir hastada Anterior Miyokart İnfarktüsü (MI), bir hastada Ventriküler Taşikardi (VT) görülmüştür.

Elektrokardiyografik olarak daha önce yapılmış çalışmalar ve on iki farklı olgu serisi incelendiğinde hiçbirinde MI ve VT olgularına rastlanılmamıştır. Çalışmamız bu açıdan farklılık göstermektedir. Literatür de deli bal yenmesi sonucu oluşan hipotansiyon ve bradikardinin, koroner perfüzyonu bozup miyokart infarktüsü oluşturabileceği bilgisi bulunsada bizim çalışmamıza kadar, GTX zehirlenmesine bağlı miyokart infarktüsü olgusuna rastlanılmamıştır (20).

GTX zehirlenmesinde semptomların başlama süresi ve zehirlenmeye sebep olabilecek miktar değerlendirildiğinde, genellikle deli bal alımından sonra 1 ile 3 saat içerisinde semptomlar ortaya çıkmaktadır. Gündüz ve ark. semptomların bal alımından sonra 0,5 ile 9 saat sonra, ortalama 3 saat içerisinde başlayabileceğini bildirmiştir (22). Zonguldak bölgesinde Hancı ve ark.tarafından yapılan çalışmada hastaların bal alımından sonra ortalama 45 ile 200 dakika içerisinde acil servise başvurduğu belirtilmiştir (34). Demircan ve ark. olgularında semptomların bal alımı sonrası 0.5 ile 1 saat içerisinde başladığını vurgulamışlardır (33). Bizim çalışmamızda da semptomlar deli bal alımından sonra minimum 1 saat, maksimum 8 saat sonra ortaya çıkmıştır. Ortalama 3 saat içerisinde semptomlar ortaya çıkmış hasta acil servise başvurmuştur. Çalışmamızda semptomların ortaya çıkış süresi önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Deli bal alımıyla oluşan zehirlenmelerde toksisite semptomları az miktarda bal alımı ile oluşabilmektedir. Literatürde bir çay kaşığı balın dahi intoksikasyon yapabileceği gösterilmiştir (1). Bununla birlikte değişik çalışmalarda, farklı miktarda bal (5-180 g) alımı ile semptomların başlayabileceği bildirilmiştir (1,25). Bizim çalışmamızda da bir çay kaşığı bal alımı ile zehirlenme bulgularının ortaya çıktığı hastalar mevcuttur . Ancak çalışmamızda alınan bal miktarı ile semptomların başlangıç süreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Yine burada da alınan bal miktarı ile balın içerdiği toksin arasında bir ilişki saptanmaması nedeniyle alınan bal miktarı ile semptomların başlama süresi arasında da bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeninin yalnızca alınan miktar olmadığı genetik faktörlerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca balın içerdiği toksin miktarının, arının bal topladığı çiçeğin türüne ve mevsimine göre farklılık gösterdiği düşünülmektedir.

Literatürde grayanotoksin zehirlenmesi olgularında balın alım amacının değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur (39,40). Bunların başında Yaylacı ve ark.'ın 82 hastada yaptığı çalışma gelmektedir. Yaylacı ve ark.'ın yaptığı bu çalışmada deli balın besinsel tüketimi yanında, 18 hastanın gastrointestinal şikayetleri için, 11 hastanın hipertansiyon için, bir hastanın diyabet için, bir hastanın da kanseri önlediği için kullanıldığı görülmüştür (39,40). Ayrıca seksüel performans artırıcı olarak hiçbir hastada kullanım olmadığı belirlenmiştir (41). Bizim çalışmamıza baktığımızda ise deli bal alan 36 hastadan 33 hasta şifa amaçlı, alternatif tıp olarak kendilerine iyi geldiği için aldığını, diğer 3 hasta ise sadece balı sevdiği için besinsel tüketim olarak aldığını belirtmiştir. Diğer çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da hiçbir hasta seksüel performansı artırıcı olarak kullandığını belirtmemiştir. Toplumumuzun kültürel yapısı nedeniyle hastaların deli balı, seksüel performans artırıcı etkisi nedeniyle aldıklarını dile getiremedikleri düşünülmektedir.

Çalışmamızda GTX zehirlenmesi olgularında, böbrek fonksiyon testleri (üre, BUN, kreatin) ile kardiyak biyobelirteçler (troponin, kontrol troponin) arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Üre ile troponin ve kontrol troponin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. BUN ile troponin ve kontrol troponin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Kreatin ile kontrol troponin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Daha önce yapılan yayınlarda böyle bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Deli bal zehirlenmesi, belirgin bradikardinin eşlik ettiği hipotansiyona neden olduğu için böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Bunun sonucunda böbrekten troponin atımı da bozulabilir ve aslında bir kardiyak hasar gelişme bile kanda troponin düzeyinde yükselme görülebilir, dolayısıyla bu hastalardaki troponin yüksekliği değerlendirilirken diğer parametrelerle (EKG ve ekokardiyografi bulguları vb.) birlikte dikkatlice değerlendirilmelidir.

GTX zehirlenmelerinde gözlem süresi değerlendirildiğinde, yapılan çalışmalarda, GTX zehirlenmesiyle başvuran hastaların, ne kadar süre gözlem altında tutulacağı konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Gündüz ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada GTX zehirlenmesi olgularının 2 ile 6 saat arasında kardiyak monitörizasyon sonrasında güvenle taburcu edilebileceği belirtilmiştir (4). Gündüz ve ark. bir diğer çalışmalarında, hastaların kalp atım hızları ve kan basıncı değerleri normale döndükten

sonra 6 saat süre ile izlenmesinin gerektiğini belirtmiştir (24). Yaylacı ve ark. ise hastalarını ortalama 27 ± 7 saat monitörize vaziyatte takip etmiş ve takip süresinin uzunluğunu vurgulamışlardır (40). Bizim çalışmamıza baktığımızda, bütün hastalar hastaneye başvurdıkları andan itibaren 6 saat kardiyak monitörizasyon altında takip edilmiştir. Altı saatlik takip sonunda, bir hasta dışında hastaların hepsi güvenle taburcu edilmiştir. Bir hasta anterior MI nedeniyle kardiyoloji servisine yatırılmıştır. Takip süremiz Yaylacı ve ark. yaptığı çalışmaya göre kısa süreli olsa da, Gündüz ve ark. yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir.

GTX zehirlenmelerinde tedavi ve prognoz değerlendirildiğinde, literatürde GTX zehirlenmelerine bağlı mortal seyreden vaka saptanmamıştır. GTX zehirlenmesi olgularında semptomlar ciddi ve tehlikeli olmasına rağmen, olguların çoğunda kardiyak monitörizasyon, sıvı tedavisi ve intravenöz atropin tedavisi semptomların düzelmesi için yeterli olmaktadır (40,41). Yapılan bir çalışmada ortalama 0.78 mg atropin ve 841 ± 332 ml %0.9 izotonik sıvı tedavisi sonrası normal sinüs ritmi ve normal kan basıncı değerlerinin sağlandığı görülmüştür. Aynı çalışmada yoğun bakım gereksinimi ve geçici kardiyak pacemaker uygulanması ihtiyacı doğan hasta da olmadığı görülmüştür (41).

Bizim çalışmamızda da atropin ve izotonik sıvı tedavisi ile hastalarda normal sinüs ritmi ve normal kan basıncı değerleri sağlanmıştır. Hiçbir hastamızda yoğun bakım gereksinimi ve geçici kardiyak pacemaker uygulaması olmamıştır. Mortal seyreden vakamız olmamıştır.

6. SINIRLILIKLAR

Çalışmamızdaki sınırlılıkların başında çalışmaya dâhil edilen hastaların sayısı gelmektedir. Daha fazla sayıda hastanın dâhil edilebileceği bir çalışmada daha sağlıklı sonuçlara erişilmesi beklenebilir. Çalışmaya alınacak hasta sayısını arttırmak için çalışma çok merkezli olarak yapılabilir. Bu sayede daha çok hastaya erişim sağlanabilecektir. Bizim çalışmamız, bir uzmanlık tezi çalışması olduğu ve belli bir süre içerisinde tamamlanması gerektiği için bir senelik bir dönemi kapsamaktadır, daha uzun bir dönemi kapsayan çalışmalarla daha çok hasta sayısına ulaşılabilir.

Çalışmamızda GTX düzeyleri venöz kan örneklerinde araştırılmıştır. Bu değerler yanında alınan bal numunesinde laboratuvar şartlarında incelenmesi daha ayrıntılı sonuçlara ulaşmamıza yardımcı olacaktır.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz deli bal hastalarında ek hastalıklar (KKY, KAH, Astım, KOAH) olması klinik ve sonuç değişkenliklerine neden olmuş olabilir.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda deli bal zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran olguların ayrıntılı analizi yapılmıştır. Çalışmamız hasta grubu ve incelenen değerler göz önüne alındığında GTX düzeyini araştıran nadir çalışmalardandır. Acil servise başvurusunda deli bal zehirlenmesi olarak çalışmaya dâhil edilen hastalarda GTX düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Deli bal alan hastalarda semptomlar ile balın miktarı ve GTX düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Deli bal alan hastalarda, üre ve BUN ile troponin ve kontrol troponin arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Kreatinin ile kontrol troponin arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Deli bal alan hastalarda semptomlar ile balın ne kadar önce alındığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışmada, deli balın gerek besin maddesi olarak gerekse de alternatif tedavi yöntemlerinde kullanılmasından dolayı, deli bal zehirlenmesi sonucu belirgin kan basıncı ve nabız düşüşlerine bağlı çok tehlikeli sonuçlarla acil servise başvuran olgulara rastlanılmaktadır. Belirgin kan basıncı ve nabız düşüşleri ile acil servise başvuran hastalarda, acil hekimleri tarafından mutlaka deli bal yeme öyküsü sorgulanmalıdır. Alınan balın miktarı ile semptomlar ilişkilendirilmemeli, çok az miktarda alınan balın ciddi sıkıntılar doğurabileceği unutulmamalıdır. Balın toksik etkisinin, arının beslendiği bitki türüne ve mevsime de bağlı olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle semptomlar ve GTX ilişkisini daha doğru ortaya koymak üzere çalışmamızdaki sınırlılıkların da giderildiği daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu güne kadar acı balın bilimsel olarak kanıtlanmış bir faydası olmadığına göre toplum sağlığı açısından bu balın tüketilmemesinin uygun olacağını düşünüyoruz. Deli balın içerisindeki toksin, tüm ilaç geliştirme aşamalarından geçtikten sonra hipertansiyonun eşlik ettiği taşikardili hastalarda kullanılabilecek bir ilaç geliştirmede kullanılabileceğini düşünüyoruz.

8. KAYNAKLAR

1. Viccellio P. Systemic poisonous plant intoxication. Handbook of Medical Toxicology. Washington: Library of Congress Cataloging, 1993:718.
2. Koca İ, Koca F.A. Poisoning by mad honey: A brief review. Food and Chem. Toxicol. (2007), doi:10.1016/j.fct.2007.04.006.
3. Maejima H, Kinoshita E, Seyama I, Yamaoka K. Distinct sites regulating grayanotoxin binding and unbinding to D4S6 of Na(v) 1,4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity. J Biol Chem 2003;278:9464-71.
4. Gunduz A, Turedi S, Russell R.M, Ayaz F.A. Clinical Review of Grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. Clinical toxicology (2008) 46,437-442.
5. Başgöl A. Deli Bal Zehirlenmesi. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3(1):33-36.
6. 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.
7. Gökçel T, Xenophon: Anabasis, Onbinlerin Dönüşü Sosyal. Yayınlar ikinci baskı, Sena Ofset. sayfa:143-4.
8. Kebler LF. Poisonous honey. Am Pharm Assoc proc 1896;44:167-174.
9. Biberoglu S, Biberoglu K, Komsuoglu B. Mad honey. JAMA. 1988;259:1943.
10. Onat FY, Yegen BC, Lawrence R. Mad honey poisoning in man and rat. Rev Environ Health 1991;9,3-92.
11. Ozhan H, Akdemir R, Yazici M, Cardiac emergencies caused by honey ingestion: a single centre experience. Emerg Med J. 2004; 21:742-4.
12. Durmus I, Turedi S, Gündüz A, Öztürk S. Mad honey poisoning related asystole. Emerg Med 2007; 24: 592-3.
13. Anşin R, Terzioğlu S. Mor Çiçekli Orman Gülünün Yeni Bir Varyetesi, Turkish Journal of Agriculture and Forestry 1994;18: 137-40.
14. Dehnen-Schmutz K, Perrings C, Williamson M, Controlling Rhododendron ponticum in the British Isles: an economic analysis, Journal of Environmental Management 2004;70(4): 323-32.
15. 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.

16. Merskey H, Bogduk N, editors. International association for the study of pain. IASP pain terminology. Classification of chronic pain. 2nd ed. IASP Press; 1994.
17. Katakawa J, Tetsumi T, Terai T, Katai M Crystal and molecular structure of iso grayanotoxin Journal of Chemical Crystallography 2000;30: 139-41.
18. Yilmaz O, Eser M, Sahiner A, et al. Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning. Resuscitation. 2006;68:405–8.
19. Yavuz H, Ozel A, Akkus I, et al. Honey poisoning in Turkey. Lancet. 1991;337:789 790.
20. 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. 2008; 26:108.
21. Eddleston M, Buckley NA Medical Management of Acute Organophosphorus Pesticide Self-Poisoning. Lancet. 2008;16;597–607.
22. Yavuz H, Ozel A, Akkus I, et al. Honey poisoning in Turkey. Lancet. 1991;337:789 790.
23. Gunduz A, Meriç ES, Baydin A, Topbaş M, Uzun H, Türedi S, Kalkan A. Does mad honey poisoning require hospital admission? Am J Emerg Med. 2009;27(4):424-7.
24. Puschner B, Holstege DM, Lamberski N. Grayanotoksin poisoning in three goats. J Am Vet Med Assoc 2001;218:573-5.
25. Olson K. Specific Poisons and Drugs: Diagnosis and Treatment. Poisoning & Drug Overdose. Connecticut: Apleton & Lange Pub, 1990:246.
26. Biberoğlu K, Biberoğlu S, Komşuoğlu B. Transient WPW syndrome during honey intoxication. Israel Journal of Medical Sciences 1988;14:253-4.
27. Çalangu S. Acil Dahiliye. İstanbul: Güzel Sanatlar Matbaası, 1995:613.
28. Geroulanos S, Attinger B, Çakmakçı M. Honey-induced poisoning. Schweiz Rundsch Med Prax 1992; 81:535-40.
29. Dökmeci İ. Gıda Zehirlenmeleri. Toksikoloji/Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:563.
30. Akpir K, Dilmener M. İlaç, Besin ve Gaz Zehirlenmesi. İTF Yayını, 1984.

31. Köseoğlu Z, Kösenli O. Güney Bölgesinde Kuzeyli Bir Toksin: Deli Bal Zehirlenmesi. Akademik Acil Tıp Dergisi 2009;8(1):57-59.
32. Gunduz A, Turedi S, Uzun H, Topbas M. Mad honey poisoning. Am J Emerg Med 2006; 24:595–598.
33. Demircan A, Keleş A, Bildik F, Aygencel G, Doğan ON, Gómez HF. Mad honey sex: therapeutic misadventures from an ancient biological weapon. Ann Emerg Med 2009;54:824-829.
34. Hancı V, Bilir S, Kırtaç N ve ark. Zonguldak Bölgesinde Deli Bal Zehirlenmesi: Yetmiş İki Olgunun Analizi Türk Anest Rean Der Dergisi 2010;38(4):278-284.
35. Gündüz A, Tatlı Ö, Türedi S. Geçmişten günümüze deli bal zehirlenmesi. Turk J Emerg Med 2008;8:46-49.
36. Fenn JB, Mann M, Meng CK, Wong SF, Whitehouse CM. Electrospray ionization for mass spectrometry of large biomolecules. Science. 1989;246:64–71.
37. Want EJ, Cravatt BF, Siuzdak G. The expanding role of mass spectrometry in metabolite profiling and characterization. Chembiochem. 2005;6:1941–51.
38. Uzun H, Narci H, Tayfur I, Karabulut KU, Karcioğlu O. Mad honey intoxication: what is wrong with the blood glucose? a study on 46 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Oct;17(20):2728-31.
39. Yaylaci S, Kocayigit I, Aydın E, Osken A, Genc AB, Cakar MA, Tamer A. Clinical and laboratory findings in mad honey poisoning: a single center experience. Niger J Clin Pract. 2014 Sep-Oct;17(5):589-93.
40. S. Yaylacı, O. Ayyıldız, E. Aydın, A. Osken, F. Karahalil, C. Varım, M.V. Demir, A.B. Genç, S. Sahinkus, Y. Can, İ. Kocayigit, C. Bilir. Is there a difference in mad honey poisoning between geriatric and non-geriatric patient groups? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19 (23):4647-4653.
41. Aygun A, Gündüz A, Türedi S, Karaca Y, Ayaz FA, Ahn SY, Kim S Z, Examination using LC-MS/MC determination grayanotoksin Ann Saudi Med 2015 Mar-Apr 35(2):161-4 doi: 10.5144/0256-4947.2015.161.
42. 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.

EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Acı Bal(grayanotoksin) Olgularının Analizi 'dir.

Bu araştırmanın amacı, bu çalışmayla alınan bal ile ortaya çıkan rahatsızlıklar arasındaki ilişki, tanı ve tedavinin önemi, bu semptomların ortaya çıkış nedeni, bu bölgedeki yaygın acı bal kullanımı konusunda halkımızı bilinçlendirmektir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 6 saat olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı yaklaşık 50-60 civarındadır.

Bu araştırma sırasında sizin için beklenen herhangi bir yarar ya da risk ve zarar bulunmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05370210890 no.lu telefondan Dr.Ahmet TEKİNSOY 'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma BABP (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 2. Hasta takip formu

DELİ (ACI) BAL ZEHİRLENMESİ SONUCU ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN ARAŞTIRILMASI

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ:

Olgu Sayısı:
Adı Soyadı:
Yaşı:
Cinsiyeti:
Medeni Hali:
Giriş Tarihi ve Saati:
Çıkış Tarihi ve Saat:
Adres:
Telefon:
Alınan Bal Çeşiti:
Nekadar Miktar Aldığı:
Nekadar Süre Önce Aldığı:
Ne Amaçla Aldığı:

Semptom ve Bulgular:

Baş Dönmesi () Bulantı () Kusma() Halsizlik ()
Fenalaşma Hiss () Karın Ağrısı() Boğazda Yanma hissi ()
Deride ve Gözlerde Kızarıklık() Ağızda ve Burunda Kaşıntı()
Baş Ağrısı() Diğer:

Akciğer Hastalığı:
Kalp hastalığı:
Atopi Hikayesi:
Sigara Öyküsü:

Kullandığı İlaçlar:

Vital Bulgular: TA: Nb: Ateş: SS:
Genel Durum: Şuur: GKS:

Elektrokardiyografi: Giriş:

Çıkış:

Laboratuar Sonuçları: Glukoz: Üre: Bun: Kr: CK: CKMB: Trop:

Tedavi Yöntemi:
Takip ve Hastaneye Yatış:

Ek 3. Etik kurul onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Acı Bal(grayanotoksin) Olgularının Analizi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hayati KANDİŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
	Diğer ise belirtiniz Laboratuvar Materyali Araştırması				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.11.2014	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	27.11.2014	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Acı Bal(grayanotoksin) Olgularının Analizi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	13.500
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/92	Tarih: 13.01.2015	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. İlhan MAVİOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Handan ANKARALI	Biyoistatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Erol AYAZ	Tıbbi Parazitoloji	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Mehmet YAŞAR	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Seyit ANKARALI	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Yrd. Doç. Dr. Mete ÇAĞLAR	Kadın Doğum	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Uzm. Dr. Nuran PARLAK	Farmakoloji	İzzet Baysal Devlet Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Mustafa Salih EROL	Elektronik Mühendisi Biyomedikal Teknikeri	Düzce Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Sultan Ahmet DURDU	Sivil Üye	İş Adamı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Şerife SÜLEK	Avukat		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

*:Toplantıda Bulunmadı.

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

