

## Deli Balın İçindeki Zehir: Grayanotoxin

### The Poisonous Content of "Mad Honey": Grayanotoxin

Abdülkadir Gündüz<sup>1</sup>, Süleyman Türedi<sup>1</sup>, Faik Ahmet Ayaz<sup>2</sup>

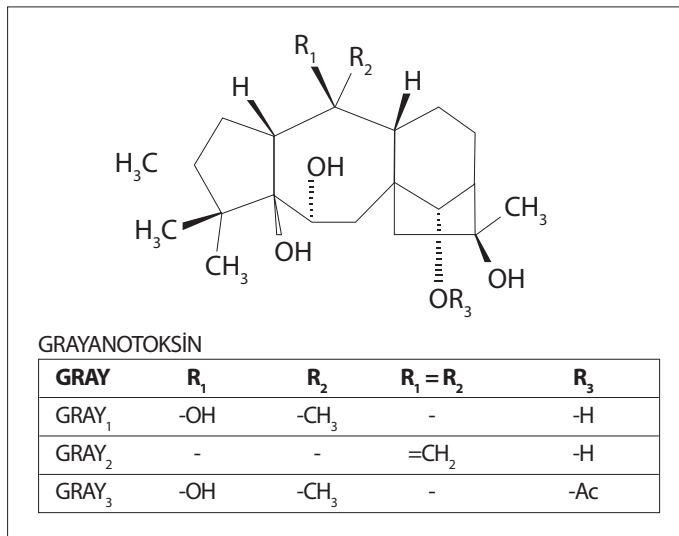
<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Trabzon, Türkiye

Sayın Editör,

Deli bal 2400 yıldan beri bilinmektedir. Atinalı tarihçi Ksenophon; Pers prensi Kayros'un ordusu ile Anadolu'da seferde iken yazdığı savaş günlüklerinde; Trabzon yakınlarında askerlerin yedikleri baldan nasıl zehirlendiklerini tarif etmiştir (1). O tarihten buyana deli bal hakkında bir çok yazı ve anonim bilgisi kayıtlara geçmiştir. Fakat deli balı deli yapan toksin olan grayanotoksin hakkındaki bilgiler çok dağınıktır. Konu hakkında araştırma yapanların ilk sordukları soru şudur. Nedir bu grayanotoxin?

Toksik diterpenlerin bir grubunu oluşturan grayanotoksinler (GTXs), *Rhododendron* L. (Ericaceae familyası) gibi bazı bitkilerin nektar, polen ve yaprak kısımlarında görülebilirler (2). Grayanotoksinler (andromedotoksin, asetillandrometol, and rodotoksin), grayanotoksin-1'den türevlenirler (Şekil 1). Bu moleküllerin her biri dört izopren birimin ( $C_5$ )'nin bir araya gelmesiyle meydana gelen yirmi karbonlu



Şekil 1. Grayanotoksin I, II ve III'ün genel kimyasal yapısı

( $C_{20}$ ) azot içermeyen polihidroksilli siklikhidrokarbonlardır (3). Grayanotoksin zehirlenmesi daha ziyade bu toksinlerin içerildiği nektarlardan üretilen ballarla olmaktadır. Nektarın içermiş olduğu grayanotoksinin tipi ve miktarı türden türe değişiklik gösterir. Türkiye'de sık görülen toksik rhododendronlar; *Rhododendron luteum* ve *R. ponticum*'dur (4). Amerika'nın batısındaki toksik rhododendronlar batı açelyası (*R. occidentale*), Californiya gülü (*R. macrophyllum*) ve *R. albiflorum*'dur. Kuzey Amerika'nın doğusunda yayılış gösteren dağ defnesi (*Kalmia latifolia*) ve koyun defnesi (*Kalmia angustifolia*)'de grayanotoksin içerirler. Grayanotoksinleri bitkisel yapılarında az veya çok bulunduran türler Tablo 1'de verilmiştir (5, 6). En son 60 farklı grayanotoksin çeşidi tespit edilmiş olup bunlardan primer toksik içeriklere sahip olanlar grayanotoxin I, -II ve VI'tür (4, 7). Primer toksisite gösteren bazı grayanotoksinlerin kimyasal yapıları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Grayanotoxinin hücre üzerindeki toksik etkileri sodyum kanalları üzerinden meydana gelir. Bu konuda yapılmış birçok çalışma Maejima tarafından derlenmiştir. Bu derlemeye göre grayanotoksinin voltaj bağımlı Na kanalları üzerine etkisi 3 aşamalıdır. İlk olarak grayanotoksin voltaj bağımlı kanalların açılma fazında bu kanallara bağlanır. Sonra kanallar modifiye olur. En son olarak da modifiye Na kanallarının aktivasyon potansiyeli hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu durum hücre membranında voltaj bağımlı aktivasyon veya inaktivasyona neden olur (8).

Onat ve arkadaşları, hayvan çalışmalarında grayanotoksinin respiratuar ve kardiyak etkilerini ve bunlarla beraber santral sinir sistemi ve periferik etkilerini incelemiştir. Onat, farelerde grayanotoksinin bradikardi ve respiratuar depresyona sebep olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada grayanotoksinin bradikardik etkisinin bileteral vagotomi ile ortadan kalktığı gösterilmiş ve grayanotoksinin bradikardik etkilerinin, N. vagus ile periferik yoldan oluştuğunu ispatlamıştır. Bir başka fare deneyinde Onat, non-spesifik antimuskarinik bir ajan olan atropin ile grayanotoksinin indüklediği bradikardinin ve respiratuar depresyonun düzeldiğini göstermiştir. Selektif  $M_2$ -Muscorinik reseptör antagonistisi olan AF-DX116 uyguladıkları farelerde ise bradikardi

**Tablo 1.** İnsana toksik grayanotoksin kaynakları (5, 6)

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

\*Bulunma oranı (spektroskopik veri); "+, az", "++ orta" ve "+++ çok"

düzelmiş fakat reparatuar sistem üzerine bir etkisi olmamış ve solunum depresyonu düzelmemiştir. Onat, bu bulgulara dayanarak, grayanotoksinin kardiotoksik etkisinin M<sub>2</sub>-Muscorinik reseptörler üzerinden geliştiği sonucuna varmıştır (9).

Aşçıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yüksek doz grayanotoksin-1 verilen farelerde proteinüri ve hematüri gelişmiş fakat renal parankimde herhangi bir histolojik değişiklik meydana gelmemiştir. Bu çalışmada grayanotoksinin karaciğer üzerine etkileride araştırılmıştır. Sonuç olarak transaminazlarda yükseklik, hepatik santral vende, portal alanda ve parankimde konjesyon, fokal nekroz ve belirgin inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (10).

Öztaşan ve arkadaşları farelere streptozosin vererek diyabetik hale getirmiş, sonra bu diyabetik farelere grayanotoksin vererek kan şekeri düzeyinin normal düzeye geldiğini göstermişlerdir (11).

### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

- Gökçel T. Xenophon: Anabasis, Onbinlerin Dönüşü. Sosyal Yayınlar ikinci baskı, Sena Ofset, sayfa: 143-4.
- Stevens PF. Rhododendron L. In: Davis PF ed. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh University Pres. 1978; 6: 90-4.
- Teraï T, Osakabe K, Katai M, Sakaguchi K, Narama I, Matsuura T, et al. Preparation of 9-hydroxy grayanotoxin derivatives and their acute toxicity in mice. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2003; 51: 351-3.
- Gunduz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA. Clinical Review of Grayanotoxin/Mad Honey poisoning Past and Present. Clin Toxicol 2008; 46: 437-42.
- Tallent WH, Riethof ML, Horning EC. Studies on the occurrence and acetylandromedol (andromedotoxin). Journal of the American Chemical Society 1957; 79: 4548-54.
- Adler LS. The ecologic significance of toxic nectar. Oikos 2000; 91: 409-20.
- Zhang PH, Wang BH, Wang QL, Bao HG, Qin WG. A new 1,5- seco grayanotoxin from Rhododendron decorum. Journal of Asian Natural Products Research.2005; 7: 87-90
- Maejima H, Kinoshita E, Seyama I. Distinct site regulating Grayanotoxin binding and unbinding to D4S6 of Nav1.4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity. J Biological Chemistry 2003; 278: 9464-71.
- Onat FY, Yegen BC, Lawrence R. Mad honey poisoning in man and rat. Rev Environ Health 1991; 9: 3-9.
- Ascioglu M, Ozesmi C, Dogan P. Effects of acute grayanotoxin-1 administration on hepatic and renal functions in rats. Turk J Med Sci 2000; 30: 23-7.
- Oztasan N, Altinkaynak K, Akcay F. Effect of Mad Honey on Blood glucose and lipid levels in rat with streptozocin-induced diabetes. Turk J Vet Anim Sci 2005; 29: 1093-6.