

SİYANÜR ve TİYOSİYANATIN TOKSİKOKİNETİĞİ ÜZERİNE SODYUM NİTRİTİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sadettin Tanyıldızı¹ İbrahim Pirinççi¹ Sezai Kaya² Emine Baydan²

The Investigation of Sodium Nitrite Effects on The Toxicokinetics of Cyanide and Thiocyanate

Summary: This study was carried out to determine the effects of sodium nitrites on some toxicokinetic parameters of cyanide and thiocyanate in sheep experimentally poisoned with amygdalin. In this study, 18 sheep 50 — 60 kg weights were used. Amygdalin and sodium nitrite were given and the cyanide and thiocyanate levels in samples were determined. Then some toxicokinetic parameters of the cyanide and thiocyanate in the blood samples taken at 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 and 72th hours were established. The sodium nitrite was given intravenously in doses 5 and 25 mg/kg and then the distribution half-lives of blood cyanide levels according to doses were respectively, 0.23 ± 0.01 and 3.14 ± 1.65 hours; the elimination half-lives were respectively, 60.80 ± 13.41 and 126 ± 24.33 hours; mean residence times were respectively, 88 ± 10.04 and 185 ± 25.21 hours; the duration of maximal concentration were respectively, 48th hour; the maximal blood levels were respectively, 0.151 and 0.148 $\mu\text{g/ml}$ were determined. Besides, area under the curve values were according to doses were respectively, 11.28 ± 1.24 and 9 ± 5.62 $\mu\text{g}\cdot\text{hour/ml}$; volume of distribution at steady state were respectively, 0.03 ± 0.001 and 0.2 ± 0.03 L/kg; clearance values were respectively, 0.44 ± 0.12 and 0.16 ± 0.09 ml/hour.kg were calculated. The distribution half-lives of blood thiocyanate levels according to doses were respectively, 18.30 ± 2.21 and 29.44 ± 3.41 hours; the elimination half-lives were respectively, 224.43 ± 11.40 and 42.89 ± 8.85 hours; mean residence times were respectively, 137.36 ± 24.2 and 64.38 ± 6.65 hours; the duration of maximal concentration were respectively, 24 and 48th hours; the maximal blood levels were respectively, 0.026 and 0.028 $\mu\text{g/ml}$ were determined. Besides, area under the curve values according to doses were respectively, 4.66 ± 0.21 and 9.82 ± 0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hour/ml}$; volume of distribution at steady state were respectively, 0.147 ± 0.03 and 0.162 ± 0.03 L/kg; clearance values were respectively, 1.07 ± 0.31 and 7.72 ± 2.84 ml/hour.kg were established..

Key Words: Cyanide, thiocyanate, sodium nitrite, toxicokinetic, sheep

Özet: Bu çalışma, amigdalin ile zehirlenen koyunlarda kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler üzerine sodyum nitritin etkisini araştırmak amacıyla gerçekleştirildi. Bu çalışmada, ağırlıkları 50-60 kg arasında olan 18 koyun kullanıldı. Amigdalin ve sodyum nitritin verilmesinden sonra 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72. saatlerde alınan kan örneklerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri ile bunlara ait bazı toksikokinetik parametreler belirlendi. Sodyum nitritin 5 ve 25 mg/kg dozlarında damar içi yolla uygulanmasından sonra alınan kan siyanür düzeylerine ait dağılım dönemi yarı ömürlerinin dozlara göre sırasıyla, 0.23 ± 0.01 ve 3.14 ± 1.65 saat; atılım dönemi yarı ömürlerinin sırasıyla, 60.80 ± 13.41 ve 126 ± 24.33 saat; ortalama kalış sürelerinin sırasıyla, 88 ± 10.04 ve 185 ± 25.21 saat; doruk yoğunluğa ulaşma sürelerinin 48. saat; doruk siyanür düzeylerinin sırasıyla, 0.151 ve 0.148 $\mu\text{g/ml}$ olduğu tespit edildi. Bunun yanında, siyanür düzeylerine ait eğri altında kalan alan değerleri sırasıyla, 11.28 ± 1.24 ve 9 ± 5.62 μg saat/ml; kararlı durumdaki dağılım hacimleri sırasıyla, 0.03 ± 0.001 ve 0.24 ± 0.03 L/kg; klirens değerleri ise sırasıyla, 0.44 ± 0.12 ve 0.16 ± 0.09 ml/saat kg olarak hesaplandı. Kan tiyosiyanat düzeylerine ait dağılım dönemi yarı ömürlerinin dozlara göre sırasıyla, 18.30 ± 2.21 ve 29.44 ± 3.41 saat; atılım dönemi yarı ömürlerinin sırasıyla, 224.43 ± 11.40 ve 42.89 ± 8.85 saat; ortalama kalış sürelerinin sırasıyla, 137.36 ± 24.2 ve 64.38 ± 6.65 saat; doruk yoğunluğa ulaşma sürelerinin sırasıyla, 24 ve 48. saat; doruk tiyosiyanat düzeylerinin ise sırasıyla, 0.026 ve 0.028 $\mu\text{g/ml}$ olduğu belirlendi. Ayrıca, tiyosiyanat düzeylerinin eğri altında kalan alan değerleri sırasıyla, 4.66 ± 0.21 ve 9.82 ± 0.8 μg saat/ml; kararlı durumdaki dağılım hacimleri sırasıyla, 0.147 ± 0.03 ve 0.162 ± 0.03 L/kg; klirens değerlerinin ise sırasıyla, 1.07 ± 0.31 ve 7.72 ± 2.84 ml/saat. kg olarak tespit edildi..

Anahtar Kelimeler: Siyanür, tiyosiyanat, sodyum nitrit, toksikokinetik, koyun

Geliş Tarihi: 30.12.1997

1. F.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı. ELAZIĞ.

2. A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı. ANKARA.

Giriş

İnsan ve hayvanların besin maddesi olarak kullandıkları çok sayıda bitki türü siyanojenik glikozit içermektedir (Conn, 1978; Tewe, 1984). Siyanür kaynaklarının önemli bir kısmını oluşturan bu bitkiler tabii halde zehirli değildirler; bu bitkiler enzimatik hidroliz sonucunda siyanür oluşturarak zehirlenmelere sebep olur (Majak, 1987; Newton ve ark., 1981). Bunun yanı sıra, siyanürlü bileşiklerin sanayi, tarım ve tıpta kullanılmasına bağlı olarak da canlılarda zehirlenmeler oluşur (Ellenhorn and Barceloux, 1988; Flora, ve ark. 1978; Vesey and Wilson, 1977).

Çeşitli yollarla emilen siyanür, solunumda görevli sitokrom oksidazın üç değerlikli demiri ile birleşip bu enzimi inaktive ederek zehirlenmelere ve ölüme sebep olur (Pirinççi ve ark., 1995). Sodyum nitrit, uzun yıllardan beri sodyum tiyosülfat ile birlikte siyanür zehirlenmesinin sağaltımında kullanılmaktadır (Ellenhorn and Barceloux, 1988, Kirk ve ark., 1993). Bu bileşiklerin antidotal etki derecesi hayvan türlerine göre farklılık arzeder. Farelerde her iki bileşiğin etki derecesi eşit olmasına karşın köpeklerde sodyum nitrit daha etkilidir; bu durum hayvan türlerine göre rodanaz miktarının farklı olmasıyla ilişkilidir (Slyvester ve ark. 1983; Westly, 1983). Sodyum nitritin antidotal etkisi, oluşturduğu methemoglobinden kaynaklanmaktadır. Zira, siyanür iyonlarının methemoglobine afinitesi oldukça fazladır ve bu iyonlar methemoglobinin yapısındaki üç değerlikli demire bağlanarak siyanmethemoglobin oluşturur. Daha sonra siyanmethemoglobinin yapısında bulunan siyanür iyonları tiyosülfatın sülfür vericisi olarak kullanılmasıyla rodanaz reaksiyonu yoluyla tiyosiyanaata dönüştürülerek idrar yoluyla atılır (Chaudhary ve ark., 1992; Sriwastava ve ark., 1988; Westly, 1983).

Bu çalışmada siyanür zehirlenmesinin sağaltımında kullanılan sodyum nitritin, siyanür ve tiyosiyanatın A_1 , A_2 , α , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, C_{doruk} , T_{doruk} , EAA, Ci ve V_{dss} gibi bazı toksikokinetik parametreleri üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvan ve Yem Materyali: Deneyleerde ağırlıkları 50-60 kg arasında değişen 18 koyun kullanıldı. Çalışma süresince koyunlar diğer hayvanlardan ayrılarak özel padoklara yerleştirildi. Uygulamalara başlamadan önce 30 gün süreyle koyunların ortama alışmaları sağlandı; yem ve su serbestçe verildi. Deneyleerde kullanılacak hayvanlar her grupta 6 koyun olmak üzere 3 gruba ayrıldı; bu gruplardan birincisi kontrol, diğer ikisi ise deney grubu olarak kullanıldı.

a) Amigdalinin verilmesi: Kontrol ve deneme gruplarına 1.5 mg/kg dozunda amigdalin fizyolojik tuzlu su içinde çözdürülerek ağız yoluyla verildi.

b) Sodyum nitritin verilmesi: Deney gruplarına amigdalin verilmesinden 0.5 saat sonra 5 ve 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit 3 ml distile su içinde çözdürülerek damar içi yolla verildi.

c) Kan Örneklerinin alınması: Amigdalin ve sodyum nitrit verilmesini takiben kontrol ve deneme gruplarından 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72. saatlerde 2'şer ml kan örnekleri alındı ve analizler yapılmaya kadar $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı.

Kandaki siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin analizinde Bruce ve ark. (1955) tarafından önerilen metot kullanıldı.

Toksikokinetik Parametreler: Kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin zamana göre eğrileri çizildiğinde 2 bölmeli açık modele uyduğu görüldü. Toksikokinetik parametrelerden matematik katsayılar (A_1 , A_2), ortalama kalış süresi (MRT), kan siyanür yoğunluğu dağılıma dönemi hız sabitesi (α), kan siyanür yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi (β), a-dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), β -dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), klirens (Cl), kararlı durumdaki dağılım hacmi (V_{dss}), eğri altında kalan alan (EAA), kan siyanür yoğunluğunun doruk düzeye ulaşma süresi (T_{doruk}) ve kandaki doruk siyanür yoğunluğu (C_{doruk}) olarak simgelenmiştir. Bu parametreler Wagner (1975) tarafından bildirilen ve standart eşitlikleri esas alan GW-BASIC 2.02 isimli bilgisayar programlarına göre hesaplandı.

Bulgular

Kontrol ve deneme gruplarının kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler Tablo 1, 2, 3 ve şekil 1, 2'de sunulmuştur.

Amigdalinin 1.5 mg/kg dozunda ağız yoluyla verilmesinden sonra kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin 1 ve 2. saatte sırasıyla, 0.210 ve 0.056 µg/ml değerleriyle doruk noktaya ulaştığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, kan siyanür düzeyine ait $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ ve MRT değerlerinin sırasıyla, 9.03±2.51, 58.47±9.74 ve 88.13±11.33 saat olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, siyanür düzeyine ait EAA değerinin 25.40±2.55 µg.saat/ml, V_{dss} değerinin 0.032±0.005 L/kg ve Cl değerinin ise 0.19±0.01ml/saat. kg olduğu görülmüştür. Tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ ve MRT değerleri sırasıyla, 2.26±0.18, 184.02±24.30 ve 263.98±31.4 saat olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, kan tiyosiyanat düzeyine ait EAA değerinin 34±4.41µg.saat/ml; V_{dss} değerinin 0.17±0.01 L/kg ve Cl değerinin ise 0.14±0.03 ml/saat.kg olduğu hesaplanmıştır (Tablo 1).

Amigdalınle zehirlenen koyunlara sodyum nitrit 5 ve 25 mg/kg dozunda damar içi yolla verildikten sonra elde edilen kan siyanür düzeylerinin doruk noktaya 48. saatte sırasıyla, 0.151 ve 0.148 µg /ml değerleriyle ulaştığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin dozlara göre sırasıyla, 0.23±0.01 ve 3.14±1.65 saat, $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin sırasıyla, 60.80±13.41 ve 126±24.33 saat, MRT değerlerinin ise sırasıyla, 88±10.04 ve 185±25.21 saat olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, siyanür düzeylerine ait EAA değerleri dozlara göre sırasıyla, 11.28±1.24 ve 9±5.62 µg.saat/ml, V_{dss} değerleri sırasıyla, 0.03±0.001 ve 0.2±0.03L/kg ve Cl değerleri ise sırasıyla, 0.44±0.12 ve 0.16±0.09 ml/saat kg olarak hesaplanmıştır (Tablo 2 ve Şekil 1). Sodyum nitritin 5 mg/kg dozda verilmesiyle belirlenen A_1 , A_2 , α , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, V_{dss} ve Cl değişkenlerinin 25 mg/kg dozundaki aynı

değişkenlerle aralarındaki ilişkinin önemli ($P<0.05$) olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 3 ve şekil 2 incelendiğinde sodyum nitritin 5 ve 25 mg/kg dozlarında verilmesinden sonra elde edilen kan tiyosiyanat. düzeylerinin 24 ve 48. saatlerde dozlara göre sırasıyla, 0.026 ve 0.028 µg /ml değerleriyle doruk noktaya ulaştığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, kan tiyosiyanat düzeylerinin $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin sırasıyla, 18.30±2.21 ve 29.44±3.41 saat, $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin sırasıyla, 224.43±11.46 ve 42.89±8.85 saat ve MRT değerlerinin ise sırasıyla, 137.36±24.2 ve 64.38±6.65 saat olduğu görülmüştür. Diğer yandan, kan tiyosiyanat düzeylerine ait, EAA değerleri sırasıyla, 4.66±0.21 ve 9.82±0.8 µg.saat/ml, V_{dss} değerleri sırasıyla, 0.147±0.03 ve 0.162±0.03 L/kg ve Cl değerleri ise sırasıyla, 1.07±0.31 ve 7.72±2.84 ml/saat. kg olarak hesaplanmıştır. Sodyum nitritin 5 mg/kg dozda verilmesinden sonra elde edilen kan tiyosiyanat düzeylerine ait α , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, EAA, V_{dss} , ve Cl değişkenleri ile 25 mg/kg dozundaki aynı değişkenler arasında önemli ($P<0.05$) bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Amigdalınle zehirlenen koyunlarda kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler.

Dozlar Değişkenler	Siyanür	Tiyosiyanat
A_1 µg/ml	-6.12±1.32	-1.53±0.39
A_2 µg/ml	0.18±0.05	3.16±1.32
α saat	7.67±1.41	0.30±0.04
β saat	1.18±0.22	3.76±1.24
$t_{1/2\alpha}$ saat	9.03±2.51	2.26±0.18
$t_{1/2\beta}$ saat	58.47±9.74	184.02±24.3
MRTsaat	88.13±11.33	263.98±31.4
C_{doruk} µg/ml	0.210±0	0.056±0
T_{doruk} saat	1±0	2±0
EAAµg. s/ml	25.40±2.55	34±4.41
V_{dss} L/kg	0.032±0.005	0.17±0.01
Cl ml/saat kg	0.19±0.01	0.14±0.03

Tablo 2. Amigdalınle zehirlenen koyunlara sodyum nitrit uygulanması ile elde edilen kan siyanür düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler.

Dozlar	5mg/kg	25mg/kg	Önemlilik
A ₁ µg/ml	-8.75±0.23	-6.39±0.36	*
A ₂ µg/ml	8.75±0.23	7.35±0.29	*
α saat	2.94±0.61	0.22±0.01	*
β saat	1.13±0.12	5.49±0.92	*
t _{1/2α} saat	0.23±0.01	3.14±1.65	*
t _{1/2β} saat	60.80±13.41	126±24.33	*
MRTsaat	88±10.04	185±25.21	*
C _{dönük} µg/ml	0.151±0	0.148±0	-
T _{dönük} saat	48±0	48±0	-
EAA µg.s/ml	11.28±1.24	9±5.62	-
V _{dss} L/kg	0.03±0.001	0.2±0.03	*
Cl ml/s.kg	0.44±0.12	0.16±0.09	*

P<0.05

*: Önemli

-: Önemli Değil

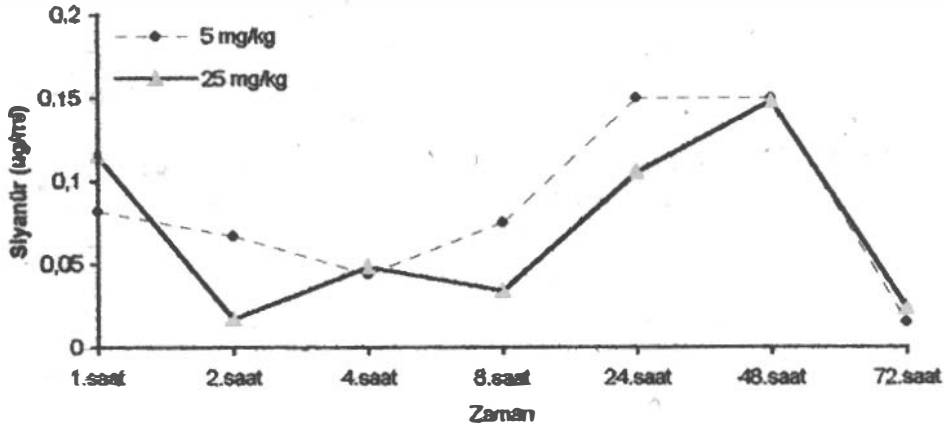
Tablo 3 Amigdalınle zehirlenen koyunlara sodyum nitrit uygulanması ile elde edilen kan tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler.

Dozlar	5mg/kg	25mg/kg	Önemlilik
A ₁ µg/ml	-0.030±0.01	-0.060±0.01	-
A ₂ µg/ml	0.030±0.01	0.06±0.01	-
α saat	3.78±1.21	2.35±0.93	*
β saat	3.08±0.65	1.61±1.11	*
t _{1/2α} saat	18.30±2.21	29.44±3.41	*
t _{1/2β} saat	224.43±11.4	42.89±8.85	*
MRTsaat	137.36±24.2	64.38±6.65	*
C _{dönük} µg/ml	0.026±0	0.028±0	-
T _{dönük} saat	24±0	48±0	-
EAA µg.s/ml	4.66±0.21	9.82±0.8	*
V _{dss} L/kg	0.147±0.03	0.162±0.03	*
Cl ml/s.kg	1.07±0.31	7.72±2.84	*

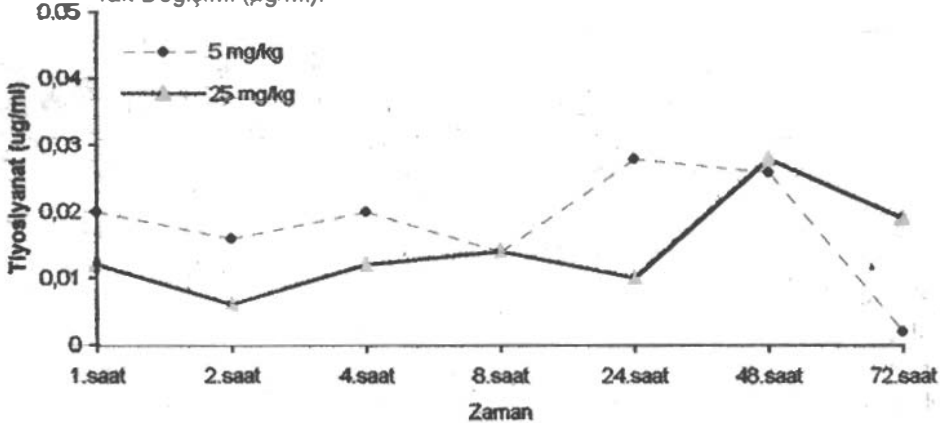
P<0.05

*: Önemli

-: Önemli Değil



Şekil 1: Sodyum Nitrit Verilen Koyuntarda Kan Siyanür Düzeylerinin Zamana Bağlı Olarak Değişimi (µg/ml).



Şekil 2: Sodyum Nitrit Verilen Koyunlarda Kan Tiyosiyanat Düzeylerinin Zamana Bağlı Olarak Değişimi (µg/ml).

Tartışma ve Sonuç

Canlılar tarafından çeşitli yollarla alınan siyanürlü bileşikler sitokrom oksidazın yapısındaki üç değerlikli demire bağlanarak bu enzimi inaktive eder. Bu inaktivasyona bağlı olarak da elektron taşınması ve hücre solunum durur; oluşan histotoksik anoksi sonucu zehirlenme semptomları veya ölüm meydana gelir (Ellenhorn and Barceloux, 1988, Pirinççi ve ark., 1995). Siyanür zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan antidotlardan biri de sodyum nitrittir; bu madde verilen doza bağlı olarak değişik düzeylerde methemoglobin oluşturur. Siyanür iyonlarının methemoglobine ilgisi oldukça fazladır; siyanürün bu yapıyla birleşmesi sonucu zehirsiz olan siyanmethemoglobin meydana gelir (Chaudhary ve ark., 1992; Sriwastava ve ark., 1988).

Sodyum nitrit siyanür zehirlenmelerinde tek başına kullanıldığı gibi sodyum tiyosülfat ve kobalt klorür ile kombine olarak da kullanılabilir; zehirlenmelerde kullanılan sodyum nitrit tek başına kullanılan kobalt klorürden daha az etkilidir (Burrows ve Way, 1979; Slyvester ve ark. 1983). Tablo 1 incelendiğinde siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin 1.5 mg/kg dozunda amigdalinin verilmesinden sonra yükselmeye başladığı, 1 ve 2. saatte sırasıyla, 0.210 ve 0.056 µg/ml değerleriyle doruk noktaya ulaştığı belirlenmiştir. Buna karşın, damar içi yolla 5 ve 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit uygulanan gruplarda ise kan siyanür düzeylerinin 48. saatte sırasıyla, 0.151 ve 0.148 µg/ml, kan tiyosiyanat düzeylerinin ise 24 ve 48. saatlerde sırasıyla, 0.026 ve 0.028 µg/ml değerleriyle doruk noktaya ulaştığı ve bu değerlerin kontrol grubundaki aynı değerlere göre düşük olduğu görülmüştür (Tablo 2,3 ve Şekil 2,3). Bazı araştırmacılar (Kirk ve ark., 1993; Pirinççi ve ark., 1995) tarafından yapılan çalışmalarda, siyanür zehirlenmesinde kullanılan sodyum nitritin methemoglobin oluşturarak kandaki siyanür iyonlarını bağladığı belirtilmiştir. Tablo ve şekiller incelendiğinde bu çalışmada elde edilen sonuçların yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini desteklediği

görülmektedir.

Bazı araştırmacılar (Burrows ve Way, 1979; Sriwastava ve ark., 1988) yaptıkları çalışmalarda, damar içi yolla verilen sodyum nitritin methemoglobin düzeyini verilen doza bağlı olarak değişik derecelerde yükselttiğini ve siyanür iyonlarının bu yapıya bağlanarak siyanmethemoglobin oluşturduğunu belirtmişlerdir. Tablo 2 incelendiğinde 25 mg/kg dozunda sodyum nitrit uygulanan hayvanlarda kan siyanür düzeylerine ait MRT ve T_{doruk} değerlerinin kontrol grubundaki aynı parametrelere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, kandaki siyanür iyonlarının sodyum nitrit verilmesi sonucu oluşan methemoglobine bağlanması ve metabolizmasının uzaması ile açıklanabilir.

Kontrol grubuna ait kan siyanür düzeyinin $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ ve MRT değerlerinin sırasıyla, 9.03±2.51, 58.47±9.74 ve 88.13±11.33 saat, EAA değerinin 25.4±2.55 µg.saat/ml, V_{dss} değerinin 0.032±0.005 L/kg ve CI değerinin 0.19±0.01 ml/saat.Kg; kan tiyosiyanat düzeyine ait $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ ve MRT değerlerinin sırasıyla, 2.26±0.18, 184.02±24.3 ve 263.98±31.4 saat, EAA değerinin 34±4.41 µg.saat/ml, V_{dss} değerinin 0.170±0.01 L/kg ve CI değerinin 0.14±0.03 ml/saat.kg olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Buna karşılık, siyanür zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan sodyum nitritin 5 ve 25 mg/kg dozlarında verilmesinden sonra elde edilen kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerini dozlara göre sırasıyla, 0.23±0.01 ve 3.14±1.65 saat ve EAA değerlerini dozlara göre sırasıyla, 11.28±1.24 ve 9±5.62 µg.saat/ml; kan tiyosiyanat düzeylerine ait MRT değerlerini dozlara göre sırasıyla, 137.36±24.2 ve 64.38±6.65 saat ve EAA değerlerini sırasıyla, 4.66±0.21 ve 9.82±0.8 µg.saat/ml ve V_{dss} değerlerini sırasıyla, 0.147±0.03 ve 0.162±0.03 l/kg'a düşürdüğü görülmüştür. Bunun yanı sıra, kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerini dozlara göre sırasıyla, 60.80±13.41 ve 126±24.33 saat, MRT değerlerini sırasıyla, 88±10.04 ve 185±25.21 saat ve CI değerlerini ise sadece 5mg/kg dozunda 0.44±0.12 ml./saat.kg; kan tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerini dozlara göre sırasıyla,

18.30±2.21 ve 29.44±3.41 saat ve CI değerlerini ise sırasıyla, 1.07±0.31 ve 7.72±2.84 ml/saat.kg'a yükselttiği belirlenmiştir (Tablo 2,3 ve Şekil 1,2). Bazı araştırmacılar (Burrows ve Way, 1979) yaptıkları çalışmalarda, siyanürün metabolizması ile ilgili birkaç yolun olduğunu ve bu yollardan özellikle ikisinin önemli olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, önemli metabolizma yollarından ilkinin, siyanürün organizmada bulunan met-hemoglobin ve hidroskobalamin gibi bileşiklere bağlanması ve ikincisinin ise rodanaz reaksiyonunda sodyum tiyosülatın kullanılması sonucu, siyanürün tiyosiyana dönüştürülerek vücuttan atılması olduğu belirtilmiştir. Tablo ve şekiller incelendiğinde kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ ve EAA değerlerinin kontrol grubundaki aynı parametrelere göre düşük olduğu, buna karşın, kan tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ ve CI değerlerinin ise kontrol grubundaki aynı değişkenlere göre yüksek olduğu görülmektedir. Kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ ve EAA değerlerinin azalması ile kan tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin yükselmesi, siyanürün diğer metabolizma yollarıyla atılmasına bağlıdır. Kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ ve MRT değerlerinin artması, siyanürün methemoglobine bağlanması sonucu dokulara geçişinin uzaması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait A_1 , A_2 , a , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, C_{doru} , T_{doru} , EAA, V_{dss} ve CI gibi toksikokinetik parametrelerin antidot olarak kullanılan sodyum nitrit tarafından değiştirilme derecesinin değerlendirilmesinin siyanür zehirlenmesinde kullanılacak antidotların seçiminde yararlı olacağı görüşündeyiz.

Kaynaklar

- Bruce, R.B., Haword, J.W. and Hanzal, R.F.(1955). Determination of Cyanide, Thiocyanate and Alpha-Hydroxynitriles in Plasma or Serum. *Analytical Chem.* 27 (8), 1346-1347.
- Burrows, G. E. and Way, J. L. (1979). Cyanide Intoxication in Sheep : Enhancement of Efficacy of Sodium Nitrite, Sodium Thiosulfate and Cobalt Chloride. *Am. J. Vet. Res.* 5, 613 - 617.
- Conn, E.E. (1978). Cyanogenic Compounds. *Ann. Rev. Plant. Physiol.*31, 433-451.
- Chaudhary, R.K., Khasla, R. and Dnablonia, D.C. (1992). Disposition Kinetics of Nitrite in Dogs Following Single Intravenous Administration, *Ind. Vet. Med. J.* 16 (1), 54-56
- Ellenhorn, M.J., Barceloux, D.G. (1988). Cyanide .In "Medical Toxicology " Published by Elseiver, London.
- Flora, K.P., Craddock, J.G. and Ames, M.M. (1978). A Simple Method for The Estimation of Amygdalin in Urine . *Res. Commun . Pathol. Pharmacol.* 20 (2), 367 - 379.
- Kirk,M.A.,Geroce, R. and Kulig, K.W.(1993). Cyanide and Methemoglobine Kinetics in Smoke Inhalation Victims Treated with The Cyanide Antidote Kit. *Ann.Emergency Med.* 22 (9), 1413-8
- Majak, W. (1987). Hydrolysis of Cyanogenic Glycosides Amygdalin, Prunasin and Linamarin by Ruminal Microorganisms, *Can. J. Anim. Sci.* 67, 1133-1137.
- Newton, G. W., Schmidt, E. S., Lewis, J. P., Conn, E. E. and Lawrence, R. (1981). Amygdalin Toxicity Studies in Rats Predict Chronic Cyanide Poisoning in Humans. *Westy. J. Med.* 134, 97-103.
- Pirinçci, İ., Tanyıldızı, S., Servi, K., Özyayın, S. ve Güler, O. (1995). Amigdalin ile Zehirlenen Koyunlarda Sodyum Nitrit ve Sodyum Tiyosülfat ile Tedavi, *Vet. Bil. Derg.* 11 (2), 41-52
- Slyvester, D.M., Hayton, W.L., Morgan, R.L. and Way, J.L. (1983) Effects of Thiosulfate on Cyanide Pharmacokinetic in Dog. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69 (2), 265-271.
- Sriwastava, A.K., Prosad, B. And Malik, J.K. 1988. Kinetics Disposition Urinary Excretion and Biochemical Effects of Nitrite in Calves Following Intravenous Administration. *Ind. J. Of Anim. Scien.* 58 (2), 189-194.
- Tewe, O. O. (1964). Serum and Tissue Thiocyanate Concentrations in Growing Pigs Fed Cassava Peel or Corn Based Diets Containing Graded Protein Levels. *Toxicology Lett.*, 23, 169- 176.
- Vesey, C. J. and Wilson, J. (1977). Red Cell Cyanide. *J. Pharm. Pharmac.*, 30, 20 -24
- Wagner, I.G. (1975). Fundamentals of Chemical Pharmacokinetics. 1. st. Ed. Drug Intelligence Publ. Inc. Hanilton, Illinois.
- Westly, J. (1983). Rhodanase and The Sulfane Pool. In *Enzymatic Basis of Detoxification.* Ed.W.B. Jacoby, Vol.II, P. 245-262.