

## AMİGDALİN İLE ZEHİRLENEN KOYUNLARDA SİYANÜR VE TİYOSİYANATIN RUMEN SIVISI ve KANDAKİ BAZI TOKSİKOKİNETİK PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

İbrahim Pirinççi<sup>1</sup> Sadettin Tanyıldızı<sup>1</sup> Sezai Kaya<sup>2</sup> Ender Yarsan<sup>2</sup> Songül Özaydın<sup>1</sup>

### The Investigation of Some Toxicokinetic Parameters of Cyanide and Thiocyanate in Rumen Liquor and Blood in Sheep Poisoned with Amygdalin

**Summary:** This investigation was carried out to establish some toxicokinetic parameters of the cyanide in rumen liquor and cyanide and thiocyanate in blood of the sheep experimentally poisoned with amygdalin. In this study, 20 sheep 40 - 50g weights were used. Amygdalin was given orally in doses of 0.25, 0.5, 1 and 1.5 mg/kg. The cyanide and thiocyanate levels in samples were determined. Then some toxicokinetic parameters of the cyanide and thiocyanate like as the distribution half-life, the elimination half-life, mean residence times and area under the curve (AUC) in rumen liquor and the blood samples taken at 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 and 72 th hours were established. The distribution half-lives of cyanide levels in rumen liquor were respectively,  $0.18 \pm 0.009$ ,  $0.14 \pm 0.01$ ,  $4.66 \pm 0.11$  and  $4.82 \pm 0.17$  hours; the elimination half-lives were respectively,  $17.22 \pm 0.66$ ,  $14.80 \pm 0.43$ ,  $9.21 \pm 0.16$  and  $9.66 \pm 0.40$  hours; AUC values according to doses were respectively,  $30.68 \pm 0.65$ ,  $30.04 \pm 0.24$ ,  $38.57 \pm 0.22$  and  $39.29 \pm 0.17$   $\mu\text{g}\cdot\text{hour}/\text{ml}$  were observed. Besides mean residence times were respectively,  $26.52 \pm 1.01$ ,  $23.66 \pm 0.33$ ,  $19.55 \pm 0.12$  and  $19.72 \pm 0.35$  hours; the duration of maximal cyanide concentration were respectively, 2, 1, 8 and 8th hour; and the maximal cyanide levels according to were respectively, 0.983, 1.025, 1.241 and 1.225  $\mu\text{g}/\text{ml}$  were determined. The distribution half-lives of blood cyanide levels were respectively,  $0.15 \pm 0.05$ ,  $0.42 \pm 0.04$ ,  $1.45 \pm 2.05$  and  $9.73 \pm 3.74$  hours; the elimination half-lives were respectively,  $59.48 \pm 4.40$ ,  $55.12 \pm 42.66$ ,  $70.77 \pm 4.10$  and  $48.05 \pm 19.27$  hours; and AUC values according to doses were respectively,  $18.45 \pm 0.85$ ,  $45.10 \pm 21.14$ ,  $27.45 \pm 2.02$  and  $25.76 \pm 2.77$   $\mu\text{g}\cdot\text{hour}/\text{ml}$  were established. Besides mean residence times of cyanide levels in blood were respectively,  $87.56 \pm 5.93$ ,  $86.94 \pm 54.02$ ,  $105.93 \pm 7.25$  and  $75.21 \pm 23.10$  hours; the duration of maximal concentration 1 hours; and the maximal blood levels according to doses were respectively, 0.165, 0.173, 0.166 and 0.210  $\mu\text{g}/\text{ml}$  were determined. The distribution half-lives of blood thiocyanate levels were respectively,  $2.05 \pm 1.45$ ,  $0.16 \pm 0.05$ ,  $0.17 \pm 0.04$  and  $0.29 \pm 0.13$  hours; the elimination half-lives were respectively,  $88.93 \pm 25.08$ ,  $73.21 \pm 19.44$ ,  $80.28 \pm 10.41$  and  $80.81 \pm 15.26$  hours; AUC values were respectively,  $8.60 \pm 6.42$ ,  $7.47 \pm 2.40$ ,  $7.14 \pm 1.02$  and  $10.67 \pm 3.55$   $\mu\text{g}\cdot\text{hour}/\text{ml}$ ; and mean residence times according to doses were respectively,  $130.56 \pm 36.48$ ,  $107.20 \pm 27.54$ ,  $117.23 \pm 14.65$  and  $117.67 \pm 22.01$  hours were calculated. Besides, the duration of maximal concentration 1, 2, 2 and 2 hours; and the maximal blood levels according to doses were respectively, 0.064, 0.056, 0.066 and 0.056  $\mu\text{g}/\text{ml}$  were determined.

**Key Words:** Cyanide, Thiocyanate, Toxicokinetic, Sheep

**Özet:** Bu araştırma amıgdalin ile zehirlenen koyunlarda rumen siyanür ve kan siyanür ile tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametrelerin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Bu çalışmada, ağırlıkları 35-45 kg arasında olan 32 koyun kullanıldı. Amıgdalin 0.25, 0.5, 1 ve 1.5 mg/kg dozlarında ağız yoluyla verildikten sonra 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72. saatlerde alınan rumen sıvısı ve kan örneklerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri belirlenerek, bunların dağılım dönemi yarı ömrü, atılım dönemi yarı ömrü, ortalama

parametreler belirlendi. Kullanılan dozlara göre rumen sıvısındaki siyanür düzeylerinin dağılım dönemi yarı ömürleri sırasıyla,  $0.18 \pm 0.009$ ,  $0.14 \pm 0.01$ ,  $4.66 \pm 0.11$  ve  $4.82 \pm 0.1$  saat; atılım dönemi yarı ömürlerinin sırasıyla  $17.22 \pm 0.66$ ,  $14.80 \pm 0.43$ ,  $9.21 \pm 0.16$  ve  $9.66 \pm 0.40$ . saat; ve eğri altında kalan alan (EAA) değerlerinin sırasıyla,  $30.68 \pm 0.65$ ,

Geliş Tarihi: 05.01.1998

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

2. AÜ Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ANKARA.

30.04±0.24, 38.57±0.22 ve 39.29±0.17 µg.saat/ml olduğu görüldü. Bunun yanında siyanürün ortalama kalış sürelerinin sırasıyla, 26.52±1.01, 23.66±0.33, 19.55±0.12 ve 19.72±0.35.saate; siyanürün doruk noktaya ulaşma süresinin sırasıyla 2, 1, 8 ve 8.saate; ve doruk siyanür düzeylerinin sırasıyla 0.983, 1.025, 1.241 ve 1.245 µg/ml olduğu belirlendi. Kullanılan dozlara göre kan siyanür düzeylerinin, dağılım dönemi yarı ömürlerinin sırasıyla, 0.15±0.05, 0.42±0.04, 1.45±2.05 ve 9.73±3.74 saat; atılım dönemi yarı ömürlerinin sırasıyla, 59.48±4.40, 55.12±42.66, 70.77±4.10 ve 48.05±19.27 saat; ve eğri altında kalan alan (EAA) değerlerinin sırasıyla, 18.45±0.85, 45.10±21.14, 27.45±2.02 ve 25.76±2.77 µg.saate/ml olduğu tespit edildi. Kandaki siyanürün ortalama kalış sürelerinin ise sırasıyla, 87.56±5.93, 86.94±54.02, 105.93±7.25 ve 75.21±23.10 saat; doruk yoğunluğa ulaşma süresinin 1 saat; ve doruk siyanür düzeylerinin sırasıyla 0.165, 0.173, 0.166 ve 0.210 µg/ml olduğu belirlendi. Kullanılan dozlara göre kan tiyosiyanat düzeylerinin dağılım dönemi yarı ömürlerinin sırasıyla, 2.05±1.45, 0.16±0.05, 0.17±0.04 ve 0.29±0.13. saat; atılma dönemi yarı ömürlerinin sırasıyla 88.93±25.08, 73.21±19.44, 80.28±10.41 ve 80.81±15.26. saat; EAA değerlerinin sırasıyla 8.60±6.42, 7.47±2.40, 7.14±1.02 ve 10.67±3.55 µg saat/ml; ve kandaki ortalama kalış sürelerinin sırasıyla 130.56±36.48, 107.20±27.54, 117.23±14.65 ve 117.67±22.01. saat olduğu hesaplandı. Ayrıca doruk konsantrasyon sürelerinin sırasıyla, 1, 2, 2 ve 2.saate; ve doruk tiyosiyanat değerlerinin ise sırasıyla 0.064, 0.056, 0.066 ve 0.056 µg/ml olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Siyanür, Tiyosiyanat, Toksikokinetik, Koyun

## Giriş

Tabiatta yaygın olarak bulunan 2000 bitki türünde 23 çeşit siyanojenik glikozit belirlenmiştir (Maduagwu,1989; Pirinçci ve Tanyıldızı,1994). Amigdalin, siyanojenik glikozitlerden en sık görülenidir ve ağız yoluyla alındığında rumen ve barsak florasının etkisiyle siyanüre dönüşür (Chadha ve ark.1995; Wull,1995). Açığa çıkan siyanür hızla kana geçer ve alınan miktara bağlı olarak canlılarda zehirlenmelere neden olur (Conn,1978; Olusi ve ark.1979). Kandaki siyanür vücutta yaygın olarak bulunan rodanaz enziminin etkisiyle tiyosiyanata dönüştürülür. Tiyosiyanatın çoğunluğu idrar yoluyla, az bir kısmı da karbondioksit dönüştürülerek akciğerler yoluyla atılır (Ellenhorn ve Barceloux 1988; Tewe,1984).

Siyanojenik glikozitlerin sindirim sisteminde hidrolize edilmelerinden sorumlu olan enzim, bakteriler tarafından üretilen β-glikozidazlardır. Bu enzimin ideal pH'sı :6-7 arasındadır ve bu sınırlar dışında olduğunda (özellikle pH < 5 gibi) sindirim sistemindeki bakterilerin aktivitesinin azalmasına bağlı olarak siyanojenik glikozitlerin yıkılma oranları da azalır (Christei ve ark.1977; Kirk ve ark.1993).

Siyanür zehirlenmesinin asıl kaynağını siyanojenik bitkiler oluşturur; zira canlılar bu bitkileri temel gıda maddesi olarak kullanırlar. Bu çalışmada, insan ve hayvanlarda zehirlenmelere

neden olan bu bitkilerin içerdęi amigdalinin ağız yoluyla alınmasına bağlı olarak açığa çıkan rumen sıvısındaki siyanür ile kandaki siyanür ve tiyosiyanata ait bazı toksikokinetik parametrelerin hesaplanması amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metot

Deneylerde, ağırlıkları 35-45 kg arasında olan 32 adet koyun kullanıldı. Deneyde kullanılacak hayvanlar önce sağlık kontrolünden geçirildi sonra deneme hayvanları ünitesindeki padoklara yerleştirildi ve her grupta 8 koyun olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Araştırma süresince koyunlara yem ve su serbest bir şekilde verildi.

Rumen sıvısı ve kan örneklerinin alınması: Fizyolojik tuzlu su (100 ml) ile hazırlanan amigdalin sabah saat sekizde 0.25, 0.5, 1 ve 1.5 mg/kg dozlarında ağız yoluyla verildi. Amigdalin verilmesini takiben 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72. saatlerde yeterli miktarda kan ve rumen sıvısı alınarak analizler gerçekleştirildi. Analizlerde Bruce ve ark. (1955) ile Lambert ve ark. (1975) tarafından önerilen metotlar esas alındı.

Toksikokinetik Parametreler: Rumen sıvısında siyanür ile kandaki siyanür ve tiyosiyanat yoğunluklarının zamana göre eğrileri çizildiğinde iki bölmeli dışa açık modele uyduğu görülmüştür. Toksikokinetik parametrelerden ortalama kalış sü-

resi (MRT), dağılma dönemi hız sabitesi ( $\alpha$ ), atılma dönemi hız sabitesi ( $\beta$ ),  $\alpha$  dönemi yarı ömrü ( $t_{1/2\alpha}$ ),  $\beta$  dönemi yarı ömrü ( $t_{1/2\beta}$ ), rumen siyanür ve kandaki siyanür ile tiyosiyanat yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi ( $t_{\text{dorum}}$ ), rumen siyanür ve kandaki siyanür ile tiyosiyanatın doruk yoğunluğu ( $C_{\text{dorum}}$ ), eğri altında kalan alan (EAA), rumen siyanür ve kandaki siyanür ile tiyosiyanat yoğunluğunun yarıya inme süresi ( $t_{1/2}$ ) gibi parametreler hesaplanmıştır. Bu parametreler Wagner (1975) tarafından bildirilen standart eşitlikleri esas alan, G.W.-BASIC 2.02 isimli bilgisayar programına göre tayin edilmiştir.

### Bulgular

Deneye alınan koyunlara ağız yoluyla 0.25, 0.5, 1 ve 1.5 mg/kg dozlarında amigdalin verilmesinden 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72 saat sonra alınan rumen sıvısı siyanür düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler Tablo 1 ve Şekil 1'de, kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait parametreler ise Tablo 2, 3 ve Şekil 2, 3'de verilmiştir.

Amigdalin 0.25, 0.5, 1 ve 1.5 mg/kg dozlarında verildikten sonra rumen sıvısındaki siyanür düzeylerinin doruk noktaya 2, 1, 8 ve 8. saatlerde sırasıyla 0.983, 1.025, 1.241 ve 1.225 g/ml değerleriyle ulaştığı belirlenmiştir. Diğer yandan, kullanılan dozlara göre  $t_{1/2\alpha}$  değerlerinin sırasıyla, 0.18±0.009, 0.14±0.01, 4.66±0.11 ve 4.82±0.17 saat,  $t_{1/2\beta}$  değerlerinin sırasıyla, 17.22±0.66, 14.80±0.43, 9.21±0.16 ve 9.66±0.40 saat ve MRT değerlerinin ise yine sırasıyla, 26.52±1.01, 23.66±0.33, 19.55±0.12 ve 19.72±0.35 saat olduğu tespit edilmiştir.

Amigdalin 0.25 mg/kg dozunda verilmesinden sonra belirlenen rumen siyanür değerlerine ait  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $t_{1/2\beta}$ , EAA ve MRT değişkenleri ile 0.5, 1 ve 1.5mg/kg dozlarda verilmesini takiben ölçülen aynı değişkenler arasında önemli ( $P<0.05$ ) bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Aynı dozda  $t_{1/2\alpha}$  ve  $t_{1/2}$  değişkenleri ise 1 ve 1.5mg/kg dozlardakine göre önemli ( $P<0.05$ ) bir farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Amigdalin 0.5 mg/kg dozda

verildiğinde rumen sıvısı siyanür düzeylerine ait  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$ , EAA, MRT ve  $t_{1/2}$  değişkenlerinin 1 ve 1.5 mg/kg dozundakilerle; 1mg/kg dozda verildiğinde rumen sıvısındaki siyanür düzeylerine ait  $\beta$ ,  $t_{1/2\alpha}$  ve EAA değişkenlerinin, 1.5 mg/kg dozundaki aynı değişkenlerle arasındaki ilişkinin önemli ( $P<0.05$ ) olduğu görülmüştür (Tablo1 ve Şekil 1).

Koyunlara ağız yoluyla 0.25, 0.5, 1 ve 1.5 mg/kg dozlarında amigdalin verildikten sonra kandaki siyanür düzeylerinin doruk noktaya 1. saatte sırasıyla 0.165, 0.173, 0.166 ve 0.210  $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle ulaştığı görülmüştür. Bunun yanında, kullanılan dozlara göre siyanürün  $t_{1/2\alpha}$  değerlerinin sırasıyla, 0.15±0.05, 0.42±0.04, 1.45±2.05 ve 9.73±3.74 saat,  $t_{1/2\beta}$  değerlerinin yine sırasıyla, 59.48±4.40, 55.12±42.66, 70.77±4.10 ve 48.05±19.27 saat ve MRT değerlerinin ise sırasıyla, 87.56±5.93, 86.94±54.02, 105.93±7.25 ve 75.21±23.10 saat olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3 ve Şekil 3 incelendiğinde 0.25, 0.5, 1 ve 1.5 mg/kg dozlarında amigdalin verilmesini takiben kandaki tiyosiyanat düzeylerinin doruk noktaya 1 ve 2. saatlerde sırasıyla 0.064, 0.056, 0.066 ve 0.056  $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle ulaştığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, kullanılan dozlara göre  $t_{1/2\alpha}$  değerlerinin sırasıyla 2.05±1.45, 0.16±0.05, 0.17±0.04 ve 0.29±0.13 saat,  $t_{1/2\beta}$  değerlerinin sırasıyla 88.93±25.08, 73.21±19.44, 80.28±10.41 ve 80.81±15.26 saat; ve MRT değerlerinin ise yine sırasıyla 130.56±36.48, 107.20±27.54, 117.23±14.65 ve 117.67±22.01 saat olduğu hesaplanmıştır.

Siyanojenik glikozitlerden amigdalinin 0.25 mg/kg dozda verilmesinden sonra belirlenen kan siyanür değerlerine ait  $\beta$  ve EAA değişkenleri ile 0.5 mg/kg dozda verilmesini takiben ölçülen aynı değişkenler arasında önemli ( $P<0.05$ ) bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Aynı dozda,  $t_{1/2\alpha}$  değişkeninin 1.5mg/kg dozdakine göre; yine aynı dozda  $\beta$  değişkeninin 1 mg/kg dozdakine göre önemli ( $P<0.05$ ) bir farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Amigdalin 0.25 mg/kg dozda verildiğinde kan tiyosiyanat düzeylerine ait  $t_{1/2\alpha}$  değişkeninin 0.5, 1 ve 1.5mg/kg dozlarındaki aynı değişkenlerle arasındaki ilişkinin önemli ( $P<0.05$ ) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2,3 ve Şekil 2,3).

Tablo 1. Ağız Yoluyla Amigdalin Uygulanan Koyunlarda Rumen HCN düzeyleri (µg/ml).

Değişkenler	Dozlar			
	0.25 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	1.5 mg/kg
α saat	3.67±0.17a	4.76±0.41c	0.14±0.005b	0.13±0.009b
β saat	4.02±0.15a	4.67±0.13b	7.51±0.13c	7.17±0.30d
t <sub>1/2</sub> α saat	0.18±0.009a	0.14±0.01a	4.66±0.11b	4.82±0.17c
t <sub>1/2</sub> β saat	17.22±0.66a	14.80±0.43c	9.21±0.16b	9.66±0.40b
EAA µg.saat/ml	3.68±0.65a	30.04±0.24b	19.55±0.22c	39.29±0.17d
MRT	26.52±1.01a	23.66±0.33c	26.52±0.12b	19.72±0.35b
t <sub>1/2</sub> saat	0.16±0.009a	0.14±0.005a	6.95±4.58b	7.23±4.76b
t <sub>doruk</sub> dk	2	1	8	8
C <sub>doruk</sub> µg/ml	0.983	1.025	1.241	1.225

a, b, c, d: Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen gruplar arasındaki fark önemlidir. (P<0.05)

Tablo 2. Ağız Yoluyla Amigdalin uygulanan koyunlarda kan siyanür düzeyleri (µg/ml).

Değişkenler	Dozlar			
	0.25 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	1.5 mg/kg
α saat	4.59±1.36	3.15±1.93	6.99±1.96	3.60±4.29
β saat	0.86±0.57a	5.66±2.20b	7.40±4.23c	1.78±1.16a
t <sub>1/2</sub> α saat	0.15±0.05a	0.42±0.04a	1.45±2.05a	9.73±3.74b
t <sub>1/2</sub> β saat	59.48±4.40	55.12±42.66	70.77±4.10	48.05±19.27
EAA µg.saat/ml	18.45±0.85a	45.10±21.14b	27.45±2.02a	25.66±2.77a
MRT	87.56±5.93	86.94±54.02	105.93±7.25	75.21±23.10b
t <sub>1/2</sub> saat	0.62±0.04	4.68±5.21	4.99±3.09	0.55±0.04
t <sub>doruk</sub> dk	1	1	1	1
C <sub>doruk</sub> µg/ml	0.165	0.173	0.166	0.210

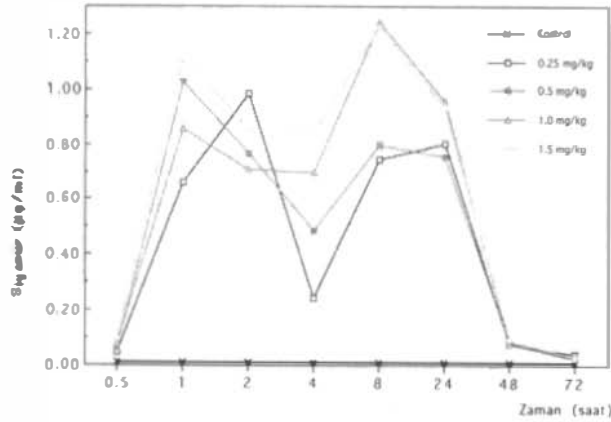
a, b, c : Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen gruplar arasındaki fark önemlidir. (P<0.05)

Tablo 3. Ağız Yoluyla Amigdalin uygulanan koyunlarda kan tiyosiyanat düzeyleri (µg/ml).

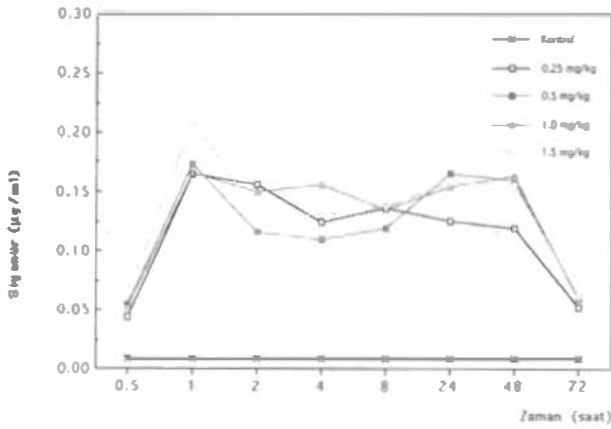
Değişkenler	Dozlar			
	0.25 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	1.5 mg/kg
α saat	1.89±2.93	4.36±1.38	4.09±1.20	1.67±0.81b
β saat	5.60±3.08	4.69±4.22	8.72±1.01	6.32±3.60
t <sub>1/2</sub> α saat	2.05±1.45a	0.16±0.05b	0.17±0.04b	0.29±0.13b
t <sub>1/2</sub> β saat	88.93±25.08	73.21±19.44	80.28±10.41	80.81±15.26
EAA µg.saat/ml	8.60±6.42	7.47±2.40	7.14±1.02	10.67±3.55
MRT	130.56±36.48	107.20±27.54	117.23±14.65	117.67±22.01
t <sub>1/2</sub> saat	2.24±3.98	2.14±3.41	6.21±4.20	6.78±4.22
t <sub>1/2</sub> β saat	88.93±25.08	73.21±19.44	80.28±10.41	80.81±15.26
T <sub>doruk</sub> saat	1	2	2	2
C <sub>doruk</sub> µg/ml	0.064	0.056	0.066	0.058

a, b : Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen gruplar arasındaki fark önemlidir. (P<0.05)

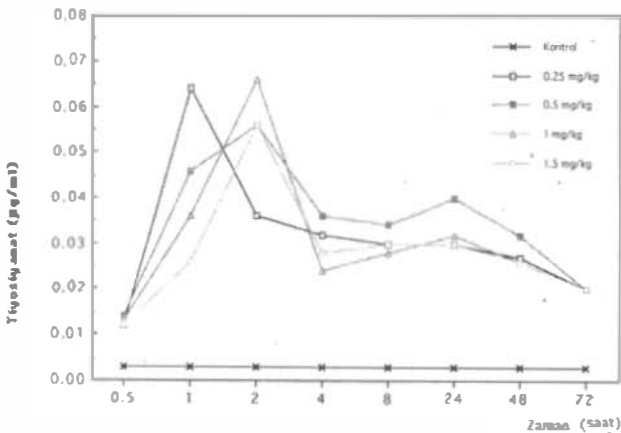
## Tartışma ve Sonuç



Şekil 1. Amigdalin verilen koyunlarda rumen siyanür düzeylerinin zamana göre değişimi.



Şekil 2. Amigdalin verilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana göre değişimi.



Şekil 3. Amigdalin verilen koyunlarda kan tiyosiyanat düzeylerinin zamana göre değişimi.

Tablo ve Şekiller incelendiğinde amigdalinin 0.25, 0.5, 1 ve 1.5 mg/kg dozlarında verildiğinde rumendeki siyanürün MRT değerlerinin sırasıyla  $26.52 \pm 1.01$ ,  $23.66 \pm 0.33$ ,  $19.55 \pm 0.12$  ve  $19.72 \pm 0.35$  saat, kan siyanürünün MRT değerlerinin ise  $87.56 \pm 5.93$ ,  $86.94 \pm 54.02$ ,  $105.93 \pm 7.25$  ve  $75.21 \pm 23.10$  saat olduğu görülmektedir. Rumen sıvısındaki siyanüre ait MRT değerlerinin kandaki siyanürün MRT değerlerine göre oldukça düşük olmasının sebebi; amigdalinin ideal pH'sı olan 6-7 arasında,  $\beta$ -glükosidazlar aracılığıyla hızlı bir şekilde hidrolize edilerek emilmesi ile açıklanabilir.

Kandaki siyanürün MRT değerlerinin dozlarına göre sırasıyla  $87.56 \pm 5.93$ ,  $86.94 \pm 54.02$ ,  $105.93 \pm 7.25$  ve  $75.21 \pm 23.10$  saat, kan tiyosiyanat düzeylerinin MRT değerlerinin ise  $130.56 \pm 36.48$ ,  $107.20 \pm 27.54$ ,  $117.23 \pm 14.65$  ve  $117.67 \pm 22.01$  saat olduğu belirlenmiştir (Tablo 2,3). Kan tiyosiyanat düzeylerinin MRT değerlerinin, siyanürün MRT değerlerinden daha yüksek olması; siyanürün, dokulardaki rodanaz ve eritrositlerde bulunan  $\beta$ -merkaptopiruvat sülfür transferaz enzimleri tarafından hızla tiyosiyanata dönüştürülmesi ve tiyosiyanata göre dokulara daha hızlı geçmesiyle açıklanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda (Conn,1978; Maduagwu,1989; Pirinççi ve Tanyıldızı,1994) siyanürün rodanaz ve  $\beta$ -merkaptopiruvat sülfür transferaz enzimleri vasıtasıyla hızla tiyosiyanata dönüştürüldüğü ve tiyosiyanata göre daha hızlı bir şekilde dokulara geçtiği belirtilmiştir.

Tablo ve Şekiller incelendiğinde amigdalinin verilmesiyle elde edilen rumen siyanür  $t_{1/2\beta}$  değerlerinin dozlarına göre sırasıyla  $17.22 \pm 0.66$ ,  $14.80 \pm 0.43$ ,  $9.21 \pm 0.16$  ve  $9.66 \pm 0.40$  saat, kan siyanür  $t_1$   $55.12 \pm 42.66$ ,  $70.77 \pm 4.10$  ve  $48.05 \pm 19.27$  saat ve kan tiyosiyanat düzeylerine ait  $t_{1/2\beta}$  değerlerinin yine sırasıyla  $88.93 \pm 25.08$ ,  $73.21 \pm 19.44$ ,  $80.28 \pm 10.41$  ve  $80.81 \pm 15.26$  saat olduğu görülmektedir. Kan tiyosiyanat düzeylerinin  $t_{1/2\beta}$  de-

ğerlerinin rumen ve kan siyanür düzeylerine ait  $t_{1/2\beta}$  değerlerine göre daha yüksek olması; tiyosiyanatın siyanürden oluşan son metabolit olması ve dokulara yavaşça geçtikten sonra birikim yapmasıyla açıklanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda (Kirk ve ark.1993; Majak, 1987) siyanür tuzlarının verilmesiyle açığa çıkan kandaki siyanürün atılım dönemi yarılanma ömrü  $t_{1/2\beta}$ 'nin  $3.06\pm 0.6$  saat olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde kandaki siyanüre ait  $t_{1/2\beta}$  değerlerinin yukarıdaki araştırmacıların sonuçlarından daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun sebebi amigdalinin barsak florasının etkisiyle hidrolize edildikten sonra siyanür açığa çıkarması ve bu olay için daha uzun bir süre gerekmesiyle açıklanabilir.

Tablo 1,2 ve 3 incelendiğinde amigdalin uygulanan tüm dozlarda rumendeki siyanürün dağılım dönemi  $t_{1/2\alpha}$  değerlerinin sırasıyla  $0.18\pm 0.009$ ,  $0.14\pm 0.01$ ,  $4.66\pm 0.11$  ve  $4.82\pm 0.17$  saat, kan siyanür düzeylerine ait  $t_{1/2\alpha}$  değerlerinin  $0.15\pm 0.05$ ,  $0.42\pm 0.04$ ,  $1.45\pm 2.05$  ve  $9.73\pm 3.74$  saat ve kan tiyosiyanat düzeylerinin  $t_{1/2\alpha}$  değerlerinin ise  $2.05\pm 1.45$ ,  $0.16\pm 0.05$ ,  $0.17\pm 0.04$  ve  $0.29\pm 0.13$  saat olduğu görülmektedir. Kandaki tiyosiyanatın  $t_{1/2\alpha}$  değerlerinin, rumen ve kandaki siyanüre ait  $t_{1/2\alpha}$  değerlerine göre daha kısa olması; siyanürün plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması ve eritrositlerde birikmesiyle, bunun yanında tiyosiyanatın da kolayca atılmasıyla açıklanabilir. Nitekim yapılan bazı çalışmalarda (Christel ve ark.1997; Ellenhom ve Barceloux, 1988) kana geçen siyanürün hızla eritrositlerde biriktiği ve % 60 oranında plazma proteinlerine bağlandığı belirtilmiştir. Bu çalışmamızdan elde edilen sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini desteklemektedir.

Christel ve ark. (1997) yaptıkları bir çalışmada kas içi olarak potasyum siyanür uygulanan koyunlarda kan siyanür düzeylerinin  $1.46 \mu\text{g/ml}$  olduğunda koyunların öldüğünü bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada kullanılan dozlara göre elde edilen rumen siyanür düzeylerinin 2, 1, 8 ve 8. saatlerde sırasıyla  $0.983$ ,  $1.025$ ,  $1.241$  ve  $1.225 \mu\text{g/ml}$  değerleriyle, kan siyanür dü-

zeylerinin ise 1. saatte  $0.165$ ,  $0.173$ ,  $0.166$  ve  $0.210 \mu\text{g/ml}$  değerleriyle ve kan tiyosiyanat düzeylerinin ise 1 ve 2. saatlerde,  $0.064$ ,  $0.056$ ,  $0.066$  ve  $0.056 \mu\text{g/ml}$  değerleriyle doruk noktaya ulaştığı belirlenmiştir (Tablo 1, 2 ve 3). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde amigdalinin artan dozuna bağlı olarak açığa çıkan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin yükselmesine rağmen, yukarıdaki araştırmacıların belirttikleri değerden ( $1.46 \mu\text{g/ml}$ ) düşük olduğundan koyunlarda ölüm görülmemiştir.

Bu çalışmadan, elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde rumen siyanür düzeylerine ait  $t_{1/2\alpha}$  değerlerinin kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin  $t_{1/2\alpha}$  değerlerine göre daha uzun ve kan tiyosiyanat düzeylerine ait  $t_{1/2\beta}$  ile MRT değerlerinin rumen ve kan siyanür düzeylerinin aynı parametrelerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada, koyunlara ağız yoluyla verilen amigdalinde elde edilen siyanür ve tiyosiyanata ait bazı farmakokinetik parametrelerin tespit edilmesinin, siyanür zehirlenmelerinde kullanılacak ilaçların seçiminde yardımcı olacağından tedavi şansını artıracakı görüşünderiz.

### 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.
- Chadha,R.K.,Kawrence,J.F. and Ratnayake, W.M. (1995). Ion Chromographic Determination of Cyanide Released from Flaxseed Under Autohydrolysis conditions. Food Addit. Contam. 12, 4, 527-533.
- Christel , D. , Eyer , P. , Hegeman , M. , Krese , M. , Lorcher , W. and Weger , N. (1977) , Pharmacokinetic of Cyanide in Poisoning of Dogs and the Effect of 4-Dimethyl Aminophenol or Thiosulfate , Arch. of Toxicol. 38, 3, 177-189.
- Conn, E. E. (1978). Cyanogenic Compounds. Ann. Rev. Plant. Physiol., 31,433-451.
- Ellenhom, M.J., Barceloux,D.G. (1988). Cyanide.In

"Medical Toxicology " Ppublished by Elseiver, London.

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

Lambert, J.L. Ramasamy, J. and Paukstelis, J.V.(1975). Stable Reagents for the Colorimetric Determination of Cyanide , Anal. Chem. 47, 6, 916-918.

Majak, W. (1987). Hydrolysis of Cyanogenic Glycosides Amygdalin,Prunasin and Linamarin by Ruminal Microorganisms, Can. J. Anim. Sci. 67, 1133-1137.

Maduagwu, E.N.(1989). Metabolism of Linamarin in Rats. Food Chem. Toxic., 7,451-454.

Olusi,S.O., Oke, O.L. and Odusate, A. (1979). Effects Cyanogenic agents on Reproduction and Neonatal De-

velopment in Rats. Biol. Neonate, 36, 233-243.

Pirinçi,İ. ve Tanyıldızı ,S.(1994). Yemlerdeki HCN Düzeylerinin Belirlenmesi. Vet. Bil. Derg., 10, 1-2, 84-89.

Tewe, O.O. (1984). Serum and Tissue Thiocyanate Concentrations in Growing Pigs Fed Cassava Peel or Com Based Diet Containing Graded Protein Levels. Toxicology Lett. 23, 169-176.

Wagner, I.G. (1975). Fundemantals of Chemical Pharmacokinetics.1.st. Ed. Drug Intelligence Publ. Inc.Hanilton,Illinois.

Wull,C.R. and Wilson, D.B. (1995). Claining Saquencing and Characterization of A Membrane Associated Prevotella Ruminolica B (1) 4  $\beta$ -Glucosidase with Cellodextrinase and Cyanoglycosidase Activities. J. Bacteriol., 177,20, 5884-890.