

## AMİGDALİN İLE ZEHİRLENEN KOYUNLARDA SODYUM NİTRİT VE SODYUM TİYOSÜLFAT İLE TEDAVİ

İbrahim Pirinççi<sup>1</sup>

Sadettin Tanyıldızı<sup>1</sup>

Kadir Servi<sup>1</sup>

Songül Özaydın<sup>1</sup>

Osman Güler<sup>1</sup>

### Treatment with Sodium Nitrite and Sodium Thiosulfate in Sheep Poisoned with Amygdalin

**Summary:** The present experiment was carried out to compare the effects of sodium nitrite and sodium thiosulfate used in the treatment of sheep poisoned with amygdalin. In the study, changes occurring levels of cyanide in the rumen liquor and levels of cyanide, thiocyanate, hemoglobin and methemoglobin in the blood, were determined. In the study, twenty ewes, aged approximately two years old, were used. The animal on which the experiment was made was fasted from 5 p.m. a day ago to the complement of experiment the next day. Thus, cyanide contaminations due to feed and water were prevented. Amygdalin was given through the rumen probe in the doses of 1.5 mg/kg. Samples of rumen and blood were collected at 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72. hours after amygdalin was given. Samples of the rumen were analysed in terms of the levels cyanide, samples of the blood were analysed in terms of the levels cyanide, thiocyanate, hemoglobin and methemoglobin. It was observed that sodium nitrite given in the doses of 5, 15 and 25 mg/kg at thirty minutes decreased the level of cyanide from 0.210 ug/ml to 0.082, 0.108 and 0.115 ug/ml at first hour, respectively. On the other hand, it was defined that sodium thiosulfate given in doses of 50, 400 and 600 mg/kg at thirty minutes decreased the level of cyanide from 0.210 ug/ml to 0.139, 0.165 and 0.179 ug/ml at first hour, respectively. It was established that sodium nitrite + sodium thiosulfate given in the dose of 25 + 600 mg/kg at thirty minutes decreased the level of cyanide from 0.210 ug/ml to 0.158 ug/ml at first hour. Sodium nitrite used in the treatment of the cyanide poisoning was found to be more effective than sodium thiosulfate.

**Key words :** Cyanide, sodium nitrite, sodium thiosulfate.

**Özet :** Bu çalışma amigdalin ile zehirlenen koyunların tedavisinde kullanılan sodyum nitrit ve sodyum tiyosülfatın etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı. Araştırmada rumende siyanür ile kan örneklerinde siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeylerinde meydana gelen değişiklikler belirlendi. Araştırmada yaklaşık olarak 2 yaşında 20 adet dişi koyun kullanıldı. Üzerinde deneme yapılacak hayvan 1 gün önce akşam saat 17 ' den ertesi gün uygulamalar tamamlanincaya kadar aç bırakıldı. Böylece yemden ve sudan ileri gelebilecek olan siyanür kontaminasyonları önlendi. Amigdalin rumen sondası ile 1.5 mg/kg dozunda verildi. Amigdalin verilmesini takiben 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72. saatlerde rumen ve kan örnekleri alındı. Rumen örnekleri siyanür düzeyleri, kan örnekleri ise siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri yönünden incelendiler. Deneysel olarak oluşturulan siyanür zehirlenmesinde sodyum nitrit 30. dakikada 5, 15 ve 25 mg/kg dozlarında verildiğinde 1 saatte siyanürü 0.210 'dan dozlara göre 0.082, 0.108 ve 0.115 ug/ml değerlerine düşürdü. Buna karşın 30. dakikada verilen sodyum tiyosülfat ise 1. saatte dozlara göre siyanürü 0.210 ' dan 0.139, 0.165 ve 0.179 ug/ml değerlerine düşürdü. Sodyum nitrit + sodyum tiyosülfat birlikte verildiğinde 1 saat içerisinde siyanürü 0.210 ug/ml den 0.158 ug/ml düzeyine düşürdü. Siyanürle zehirlenmelerin tedavisinde kullanılan sodyum nitritin sodyum tiyosülfattan daha etkili olduğu görüldü.

**Anahtar kelimeler :** Siyanür, sodyum nitrit, sodyum tiyosülfat

### Giriş

Siyanürlü bileşikler sanayide, tarımda ve tıp sahasında çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Özellikle sanayide akrilonitril, kauçuk ve plastik gibi maddelerin üretiminde, altın ve gümüş gibi bazı madenlerin aranmasında kullanılan bir maddedir (Blanc ve ark., 1985; Clark ve Hothem, 1991; Faroqui ve ark., 1992; Michenfelder, 1977b; Stewart,

1974). Ayrıca magnezyum siyanür tuzunun som balığı avcılığında kullanılması denizlerin kirlenmesine neden olmaktadır. Yangınlar sırasında çıkan dumanlar ve egzoz gazlarında önemli siyanür kaynaklarını oluşturur (Faroqui ve ark., 1992; Levin ve ark. 1990; Milvy ve Wolf, 1977).

Geliş Tarihi : 11.11.1995

1. F.Ü. Vet. Fak., Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ.

Tabiatta bol miktarda bulunan siyanojenik bitkiler önemli siyanür kaynaklarını oluştururlar. Siyanojenik bitkiler siyanojenik glikozit ve lipitleri ihtiva ederler (Flora ve ark., 1978; Newton ve ark., 1981; Olusi ve ark., 1979; Tewe, 1984). Bu bitkilerde bulunan glikozitlerden en önemlileri amigdalin, prunasın, linamarin, lotaustralin, durrin, tak-sifilin, visianin, proteasin, ginokardindir (Akintonwa ve Tunwashe, 1992; Conn, 1973; Conn, 1979a; Conn, 1979b; Flora ve ark., 1978; Haishman ve Knight, 1967; Ikediobi ve ark., 1980; Majak ve ark., 1990; Majak, 1992).

Siyanür solunum, sindirim, deri ve mukozalar yolu ile hızla emilen bir maddedir. Siyanür zehirlenmelerinde semptomların oluşması, alınan siyanürün dozuna ve alış yoluna bağlı olarak değişir. Siyanürle zehirlenme semptomları solunum yolu ile alındığında 1-2 saniye, peros yolla tuz halinde alındığında 1-2 dakika ve peros yolla glikozit şeklinde alındığında ise 12 saat sonra görülür (Hattori ve ark., 1986; Milvy ve Wolf, 1977; Stewart, 1974).

Siyanürün detoksifikasyonu ile ilgili birkaç yol mevcuttur. Bu yollardan en önemlisi siyanürün rodenaz enziminin katalizatörlüğü ile sülfür iyonlarının mevcudiyetinde tiyosiyanata dönüştürülerek böbrekler yolu ile elimine edilmesidir (Atkinson ve ark., 1974; Hattori ve ark., 1986; Ibebunjo ve ark., 1992; Michenfelder, 1977a; Michenfelder, 1977b; Vesey ve ark., 1976). Canlı organizmada siyanürden oluşan tiyosiyanat iyonlarının bir kısmı eritrositlerde bulunan tiyosiyanat oksidaz, nötrofillerde bulunan miyeloperoksidaz, salyada mevcut laktoperoksidaz ve tiroid bezinde bulunan tiroid peroksidaz enzimlerinin etkisi ile 1000/1 oranında tekrar siyanüre dönüşürler (Chung ve Wood, 1970; Vesey ve Wilson, 1977; Zgliczynski ve Stelmazynska, 1979). Alyuvarlarda bulunan siyanürün bir kısmı ise beta-merkaptopurivat-sülfürtransferaz enzimi tarafından tiyosiyanata dönüştürülerek idrar yolu ile elimine edilir (Michenfelder, 1977a; Vesey ve ark., 1985). Kanda bulunan siyanürün küçük bir kısmında hidrosikobalamin ve sistin ile reaksiyona girerek sırasıyla siyanokobalamin ve iminotiyazolidin -4- karboksilik asidi oluşturur. Toksik olmayan bu bileşikler idrar yolu ile elimine edilirler (Michenfelder, 1977a; Vesey ve ark., 1979).

Sodyum nitrit 6.7 mg/kg dozunda verildiğinde methemoglobin düzeyi 2 dakika sonra, 22 mg/kg

dozunda verildiğinde ise 45 dakika sonra maksimum düzeye ulaşır. Sodyum nitrit 22 mg/kg dozunda verildiğinde yaklaşık % 40 oranında methemoglobin şekillenmesi sağlayarak düşük dozdaki uygulamaya göre iki kat daha etkili olur. Bu durum kandaki siyanür iyonlarının yüksek oranda oluşmuş methemoglobine bağlanması ile ilgilidir. Sodyum nitrit 35 mg/kg dozlarında verildiğinde % 75-80 oranında methemoglobin şekillenmesini sağlayarak belirgin derecede solunum yetmezliği oluşturur ve ölüme neden olur (Berlin, 1970; Burrows ve Way, 1979; Fernando ve Busutil, 1991).

Sodyum tiyosülfat siyanür zehirlenmesinde antidot olarak kullanılan maddelerden biridir. Bu bileşik rodenazın katalize ettiği reaksiyonda sülfür verici olarak kullanılır. Sodyum tiyosülfatın etkisi invivo şartlarda invitro şartlardakinden daha azdır. Bunun nedeni rodenaz enziminin mitokondrilerde bağlı olmasından dolayı sodyum tiyosülfatın invivo şartlarda yeterli bir sülfür kaynağı oluşturmamasıdır (Burrow ve Way, 1977; Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Sylvester ve ark., 1983).

Sodyum nitrit ve sodyum tiyosülfatın antidotal etki derecesi hayvan türlerine göre farklılık arz eder. Farelerde her iki bileşiğin etki derecesi eşit olmasına karşın köpeklerde sodyum nitrit daha etkilidir. Bu durum hayvan türlerine göre rodenaz miktarının farklı olması ile ilişkilidir. Sığır ve laboratuvar hayvanlarında rodenaz miktarı oldukça yüksek olmasına karşın köpeklerde daha düşük düzeylerde bulunur (Mengel ve ark., 1989; Sylvester ve ark., 1983).

Siyanürlü bileşiklerin endüstri, tarım ve tıp sahasında kullanılmasına bağlı olarak insan ve hayvanlarda zehirlenmeler görülmektedir. Bu çalışmada, hayvanlarda görülen siyanür zehirlenmesinin daha rasyonel bir şekilde tedavi edilmesi ile kanda siyanür ve tiyosiyanat yönünden meydana gelebilecek değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Uygulamalarda 2 yaşında, ağırlıkları 40-50 kg arasında olan sağlıklı ve süten kesilmiş 20 adet koyun kullanıldı. Çalışma süresince koyunlar diğer hayvanlardan ayrılarak özel padoklara yerleştirildi. Araştırma Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deneme Hayvanları ünitesinde yürütüldü.

Araştırma süresince koyunlara kaba yem olarak iyi kalite kuru ot, kesif yem olarak aşağıda bileşimi verilen karma yem ad libitum olarak verildi. Önlendirilerek sürekli olarak temiz içme suyu bulunduruldu.

Yem Maddeleri	% Konsantrasyonu
Arpa	40
Kepek	15
Melas	24.4
Soya Fas.Küsp.	15
Kemik Unu	2
Kireç Taşı	2
Tuz	1
Mineral Karması	0.1
Vitamin	0.5

Araştırmada kullanılan hayvanlar sağlık kontrolleri yapıldıktan sonra Veteriner Fakültesi Deneme Hayvanları İhtisasına getirilerek ferdi paddoklara yerleştirildi. Paraziter hastalıklara karşı gerekli ilaçlar verildi ve enterotoksemi, şap gibi hastalıklara karşıda gerekli aşı uygulamaları yapıldı.

a) Amigdalinin verilmesi : Deneme grubundaki koyunlara 1.5 mg/kg dozlarında amigdalin glikozidi rumen sondası yardımıyla verildi. İzerinde deneme yapılacak olan hayvan bir gün önce akşam saat 17.00 ' den ertesi gün uygulamalar tamamlanincaya kadar aç bırakıldı. Böylece yem ve sudan ileri gelebilecek siyanür kontaminasyonları önlemlendi.

b) Sodyum nitrit verilmesi : Deney gruplarına, 1.5 mg/kg dozunda amigdalin verilmesinin ardından 30. dakikada 5, 15 ve 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit, distile su içinde çözündürülüp i.v. olarak verildi.

c) Sodyum tiyosülfat verilmesi : Deney gruplarına 1.5 mg/kg dozunda amigdalin verilmesini takiben 30. dakikada, 50, 400 ve 600 mg/kg dozlarında sodyum tiyosülfat, distile su içinde çözündürülüp i.v. olarak uygulandı.

d) Sodyum nitrit + Sodyum tiyosülfat verilmesi : Deney gruplarına 1.5 mg/kg dozunda amigdalin verilmesini takiben 30. dakikada, 25 mg/kg sodyum nitrit ve 600 mg/kg sodyum tiyosülfat, distile su içinde çözündürülüp i.v. olarak verildi.

e) Kan örneklerinin alınması: Oral yolla amig-

dalin verilmesini takiben 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72. saatlerde yeterli miktarlarda kan örnekleri V. Jugularisten alındı.

Aygıtlar ve Reaktifler:

1. Spektrofotometre (Spectronic 21 D Milton Roy)
2. Vakum Pompası (Gelman Hawksley, 760 mm Hg)
3. 25 x 200 mm' lik cam tüpler
4. 20 x 150 mm' lik tüpler
5. Kauçuk hortum ve tıplar
6. Kıvrımlı cam borular
7. Santrifüj (1000 devir/dk)
8. Stok siyanür solusyonu : 50 mg NaCN, 100 ml 1N NaOH içinde çözündürüldü.Siyanürün tam konsantrasyonu, % 20' lik potasyum iyodür indikatörünün 0.02 N gümüş nitrat çözeltisi ile titre edilmesi suretiyle belirlendi.
9. Çalışma solusyonları : Stok solusyonu; 0, 0.06, 0.125, 0.250, 0.500, 1 ve 2 ug/ml düzeylerinde sulandırıldı. Bu solusyonlar taze olarak hazırlanmalıdır.
10. Arseniyöz asit solusyonu : 2 g arseniyöz asit bir miktar distile su içinde çözündürülerek hazırlandı. Daha sonra 100 ml 'ye tamamlandı.
11. Bromlu su : Bir kısım brom distile su içinde doyurulana kadar çözündürülerek hazırlandı.
12. Pridin solusyonu : Pridinin % 60' lık çözeltisi distile su içinde hazırlandı. Bu solusyonun bir litresine 100 ml konsantre HCL katıldı.
13. Triklorasetik asit solusyonu : 20 g triklorasetik asit, 100 ml distile su içinde çözündürülerek hazırlandı.
14. Benzidin solusyonu : 1 g benzidin 15 ml alkol ve 10 ml su içinde çözündürülerek hazırlandı. Bu solusyon taze olarak hazırlanmalıdır.
15. Piridin-Benzidin Solusyonu : 1 kısım benzidin solusyonu, 5 kısım piridin solusyonu içinde karıştırılarak hazırlandı. Bu solusyon hazırlandıktan sonra, hemen kullanılmalıdır.
16. Stok tiyosiyanat solusyonu : 0.02 N amonyum tiyosiyanat (NH<sub>4</sub>SCN) solusyonu hazırlandı. Tiyosiyanatın tam konsantrasyonu demir (Fe<sup>+3</sup>)

alum indikatörününün 0.02 N gümüş nitrat çözeltisi ile titre edilmesi suretiyle belirlendi.

17. Tiyosiyanat çalışma solusyonları : Stok tiyosiyanat solusyonu ; 0.1 ug/ml ve 2.3 ug/ml arasında sulandırılarak hazırlandı.

18. Drabkin's ayıracağı : 1g sodyum bikarbonat, 50 mg KCN ve 200 mg potasyum ferrisiyanür (K<sub>3</sub>F(CN)<sub>6</sub>), 1 litre distile suda çözündürülerek hazırlandı.

19. M/60 ' lık fosfat tamponu hazırlandı.

20. % 10 ' luk sodyum siyanür solusyonu hazırlandı.

21. % 12 ' lik asetik asit Solusyonu hazırlandı.

22. % 20 ' lik sodyum hidroksit solusyonu hazırlandı.

23. 0.1 N Sodyum hidroksit solusyonu hazırlandı.

c) Analizlerin yapılması

Kan ve rumen sıvı örneklerinde siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin tayini Bruce ve ark. (1955) tarafından önerilen metod kullanılarak gerçekleştirildi. Bu metota göre hazırlanan siyanür ve tiyosiyanat kalibrasyon eğrileri sırasıyla şekil 1 ve 2 ' de görülmektedir. Kanda methemoglobin miktarının belirlenmesinde Evelyn ve Malloy (1938) tarafından önerilen metod kullanıldı. Kanda hemoglobin miktarı ise siyanmethemoglobin yöntemiyle kolorimetrik olarak belirlendi.

**Bulgular**

Şekil 1 ve 2 ' de görüldüğü gibi siyanür ve tiyosiyanat için kalibrasyon eğrisi hazırlandı. Koyunlara 1.5 mg/kg dozunda amigdalin glikozidi verildikten 30 dakika sonra 5, 15 ve 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit, 50, 400 ve 600 mg /kg dozlarında sodyum tiyosülfat ve 25 mg/kg sodyum nitrit + 600 mg/kg sodyum tiyosülfat distile su içinde çözündürülüp i.v. olarak verildi. Daha sonra 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72. saatlerde alınan kan örneklerinde siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri belirlendi.

Amigdalin glikozidi 1.5 mg/kg dozunda verildiğinde rumen sıvısı ve kan örneklerinde belirlenen siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri tablo 1' de görülmektedir. Tablo 1 incelendiğinde kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin 30. dakikada yükselmeye başladığı ve kan siyanür düzeylerinin 1. saatte 0.210 ug/ml, kan tiyosiyanat değerlerinin ise 2. saatte 0.056 ug/ml değeriyle maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği görüldü.

Amigdalin uygulanan deneme gruplarına 30. dakikada 5, 15 ve 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit verilmesini takiben elde edilen kan ör-

Tablo 1. Oral yolla 1.5 mg/kg dozlarında amigdalin verilen koyunlarda hemoglobin, methemoglobin, siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri.

	Zaman (Saat)								
	Kontrol	1/2	1	2	4	8	24	48	72
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	12.8 ±0.68	13.0 ±0.85	14.6 ±0.92	12.2 ±0.84	12.6 ±0.66	13.0 ±0.71	13.8 ±0.77	13.4 ±0.83
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	2.08 ±0.14	2.16 ±0.18	2.18 ±0.13	3.24 ±0.21	2.52 ±0.23	1.80 ±0.017	2.88 ±0.18	1.46 ±0.15
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.064 ±0.014	0.210 ±0.024	0.130 ±0.019	0.130 ±0.023	0.138 ±0.017	0.158 ±0.015	0.156 ±0.018	0.062 ±0.011
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.012 ±0.006	0.026 ±0.005	0.056 ±0.006	0.028 ±0.008	0.030 ±0.007	0.030 ±0.008	0.026 ±0.008	0.020 ±0.004
Rumen Siyanür (ug/ml)	0.009 ±0.003	0.096 ±0.024	1.113 ±0.031	0.855 ±0.029	0.843 ±0.022	1.225 ±0.028	0.933 ±0.016	0.096 ±0.014	0.030 ±0.009

**Amigdalın İle Zehirlenen Koyunlarda Sodyum Nitrit ve**

**Tablo 2. Damar içi yolla 5 mg/kg dozda sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri.**

	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.082 ±0.020	0.067 ±0.018	0.044 ±0.015	0.075 ±0.015	0.150 ±0.012	0.151 ±0.014	0.015 ±0.008
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.020 ±0.010	0.016 ±0.011	0.020 ±0.009	0.014 ±0.006	0.028 ±0.005	0.026 ±0.007	0.002 ±0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	13.8 ±2.6	11.4 ±1.8	14.6 ±1.2	15.4 ±2.4	15.3 ±4.3	16.0 ±4.2	15.2 ±3.6
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	16.96 ±0.26	3.6 ±0.20	0.36 ±0.18	0.36 ±0.12	0.72 ±0.14	0.72 ±0.11	0.36 ±0.14

**Tablo 3. Damar içi yolla 15 mg/kg dozunda sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri.**

	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.108 ±0.015	0.031 ±0.006	0.082 ±0.008	0.060 ±0.009	0.095 ±0.008	0.145 ±0.014	0.015 ±0.002
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.018 ±0.003	0.014 ±0.003	0.014 ±0.006	0.015 ±0.005	0.020 ±0.004	0.022 ±0.003	0.005 ±0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	11.2 ±1.4	15 ±1.3	12.8 ±2.4	10.8 ±1.2	11.9 ±1.5	16.0 ±3.6	12.4 ±2.4
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	27.79 ±1.3	24.90 ±1.6	7.2 ±0.8	0.36 ±0.01	0.84 ±0.04	1.6 ±0.6	2.18 ±1.4

**Tablo 4. Damar içi yolla 25 mg/kg dozunda Sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri.**

	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.115 ±0.028	0.017 ±0.024	0.048 ±0.012	0.034 ±0.016	0.105 ±0.030	0.148 ±0.041	0.024 ±0.009
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.012 ±0.009	0.006 ±0.002	0.012 ±0.004	0.014 ±0.005	0.010 ±0.003	0.028 ±0.006	0.019 ±0.002
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	10 ±2.1	12.3 ±1.8	15.2 ±1.4	10.3 ±0.8	14.3 ±3.1	13.2 ±3.4	12.3 ±2.3
Methemoglobin (%)	2.122 ±1.8	9.96 ±1.2	24.9 ±0.8	14.0 ±0.6	1.0 ±0.3	1.0 ±0.4	2.52 ±1.1	0.72 ±0.1

Tablo 5. Damar içi yolla 50 mg/kg dozda Sodyum tiyosülfat ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri

	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.139 ±0.021	0.100 ±0.015	0.074 ±0.011	0.091 ±0.012	0.155 ±0.020	0.177 ±0.023	0.048 ±0.006
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.016 ±0.006	0.020 ±0.005	0.018 ±0.003	0.010 ±0.002	0.030 ±0.005	0.020 ±0.004	0.005 ±0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	14.0 ±0.6	12.6 ±2.3	13.9 ±1.5	15.9 ±1.2	12.3 ±2.6	12.4 ±4.2	15.6 ±0.6
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	2.20 ±1.2	1.82 ±0.6	2.08 ±1.2	2.74 ±1.3	1.46 ±0.5	1.32 ±0.7	1.08 ±0.7

Tablo 6. Damar içi yolla 400 mg/kg dozunda sodyum tiyosülfat ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri

	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.165 ±0.021	0.096 ±0.011	0.074 ±0.012	0.086 ±0.010	0.134 ±0.021	0.187 ±0.026	0.050 ±0.006
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.020 ±0.006	0.036 ±0.003	0.040 ±0.005	0.034 ±0.008	0.020 ±0.002	0.020 ±0.005	0.011 ±0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	14.8 ±0.9	13.0 ±1.2	14.6 ±2.2	15.0 ±1.6	13.0 ±0.5	13.3 ±0.8	15.0 ±1.0
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	1.92 ±0.8	0.87 ±0.6	2.3 ±1.1	1.9 ±0.9	1.65 ±1.2	1.72 ±0.8	1.06 ±1.0

Tablo 7. Damar içi yolla 600 mg/kg dozda sodyum tiyosülfat ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri

	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.179 ±0.021	0.081 ±0.011	0.072 ±0.012	0.077 ±0.013	0.100 ±0.015	0.179 ±0.023	0.031 ±0.006
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.032 ±0.009	0.052 ±0.005	0.010 ±0.004	0.026 ±0.008	0.034 ±0.002	0.014 ±0.004	0.020 ±0.002
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	11.8 ±1.3	14.0 ±0.6	16.3 ±0.4	11.4 ±1.2	14.8 ±0.2	14.6 ±0.8	14.1 ±1.2
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	2.84 ±0.6	1.72 ±0.8	2.01 ±1.1	1.36 ±0.3	1.48 ±0.7	1.16 ±0.4	1.12 ±1.1

Tablo 8. Damar içi yolla 25 mg/kg sodyum nitrit ± 600 mg/kg sodyum tiyosülfat ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri

	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.158 ±0.015	0.108 ±0.011	0.075 ±0.011	0.051 ±0.006	0.070 ±0.008	0.182 ±0.026	0.025 ±0.005
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.024 ±0.005	0.036 ±0.003	0.020 ±0.005	0.028 ±0.007	0.030 ±0.008	0.036 ±0.004	0.014 ±0.002
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	14.0 ±2.1	13.8 ±1.6	14.3 ±2.3	14.4 ±2.2	14.8 ±1.3	12.8 ±0.8±	14.2 0.7
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	31.76 ±4.8	29.24 ±3.6	18.05 ±3.2	1.44 ±0.6	1.44 ±1.0	0.36 ±0.03	0.36 ±0.05

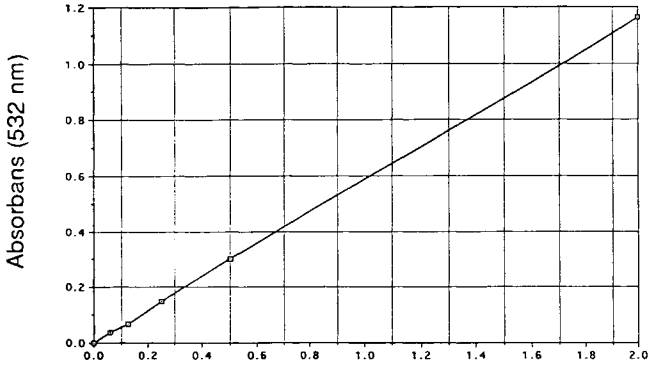
neklerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri tablo 2, 3, 4 ve şekil 3, 6 ' da görülmektedir. Tablo 1, 2, 3, 4 ve şekil 3, 6 incelendiğinde 5, 15 ve 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit verilen deneme gruplarındaki kan siyanür düzeylerinin 1. saatten itibaren sadece amigdalin uygulanan deneme gruplarına göre hızla azalmaya başladığı, 5 mg/kg ' lık dozda 4. saatte 0.044 ug/ml, 15 ve 25 mg/kg dozlarında ise 2. saatte sırasıyla 0.031 ug/ml ve 0.017 ug/ml değerleriyle minimum düzeylere indiği görüldü. Daha sonra tedrici bir artış göstererek 48. saatte sırasıyla 0.151 ug/ml, 0.145 ug/ml ve 0.148 ug/ml değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve tedrici bir şekilde azalarak 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi. Kan tiyosiyanat düzeylerin ise önemli bir değişikliğin olmadığı ve sadece amigdalin verilen deneme gruplarınıninkine yakın düzeylerde olduğu görüldü.

Amigdalın uygulanan deneme gruplarına 30. dakikada 50, 400 ve 600 mg/kg dozlarında sodyum tiyosülfat verilmesini takiben elde edilen kan örneklerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri tablo 5, 6, 7 ve şekil 4, 7 ' de görülmektedir. Tablo 1, 5, 6, 7 ve şekil 4, 7 incelendiğinde 50, 400 ve 600 mg/kg dozlarında sodyum tiyosülfat verilen koyunların kan siyanür düzeylerinin 1. saatten itibaren sadece amigdalin uygulanan deneme gruplarına göre azalmaya başladığı ve 4. saatte sırasıyla 0.074 ug/ml, 0.074 ug/ml ve 0.072 ug/ml değerleriyle minimum düzeylere indiği görüldü. Daha sonra tedrici bir artış göstererek 48. saatte sırasıyla 0.177 ug/ml, 0.187 ug/ml ve 0.179 ug/ml de-

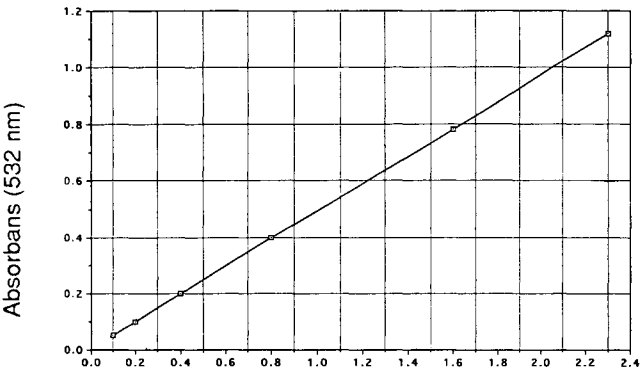
ğerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve tedrici bir şekilde azalarak 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi. Kan tiyosiyanat düzeylerin ise önemli bir değişikliğin olmadığı ve sadece amigdalin verilen deneme gruplarınıninkine yakın düzeylerde olduğu görüldü.

Amigdalın uygulanan deneme gruplarına 30. dakikada 25 mg/kg sodyum nitrit + 600 mg/kg sodyum tiyosülfat birlikte verildiğinde elde edilen kan örneklerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri tablo 8 ve şekil 5, 8 ' de görülmektedir. Tablo 1, 8 ve şekil 5, 8 incelendiğinde kan siyanür düzeylerinin 1. saatten itibaren sadece amigdalin verilen deneme gruplarına göre azalmaya başladığı ve 8. saatte, 0.051 ug/ml değeriyle minimum düzeye indiği belirlendi. Daha sonra tedrici bir artış göstererek, 48. saatte 0.182 ug/ml değeriyle maksimum düzeye ulaştığı ve 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi. Kan tiyosiyanat düzeylerinde ise önemli bir değişikliğin olmadığı ve sadece amigdalin verilen deneme gruplarınıninkine yakın düzeylerde olduğu görüldü.

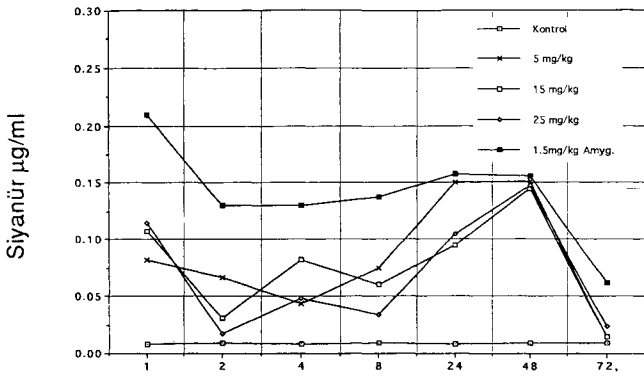
Sodyum nitrit 5, 15 ve 25 mg/kg dozlarında uygulandığında kan örneklerinde hemoglobin ve methemoglobin düzeylerinin değişimi tablo 2, 3, 4 ve şekil 9, 11 ' de görülmektedir. Tablo 2, 3, 4 ve şekil 9, 11 incelendiğinde koyunlara oral yolla 1.5 mg/kg dozda amigdalin verilmesini takiben 5, 15 ve 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit verilen koyunların kan hemoglobin düzeylerinin 10-16 g/dl arasında olduğu ve kontrol gruplarına göre herhangi bir değişiklik göstermediği belirlendi. Kan



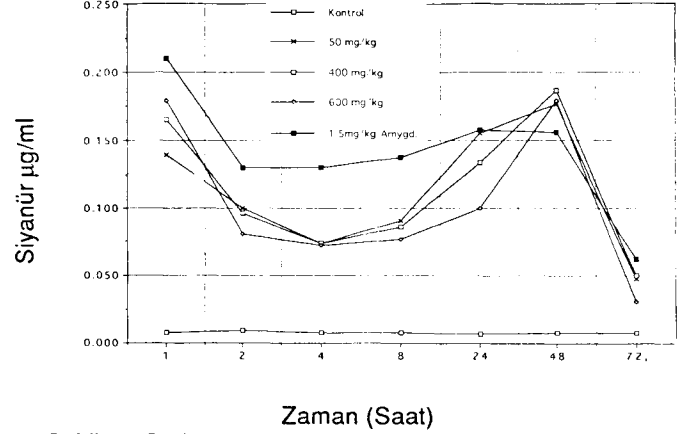
Şekil 1. Siyanür kalibrasyon eğrisi



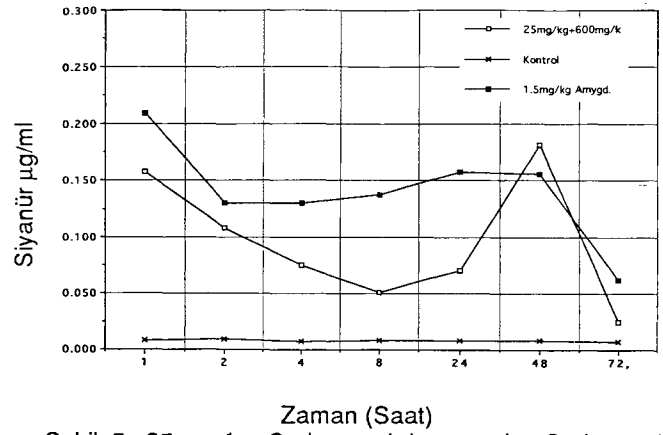
Şekil 2. Tiyosiyanat kalibrasyon eğrisi.



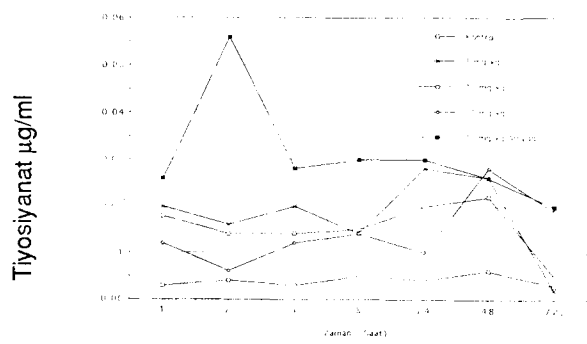
Şekil 3. Sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana bağlı değişimi



Şekil 4. Sodyum tiyosulfat ile tedavi edilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana bağlı değişimi

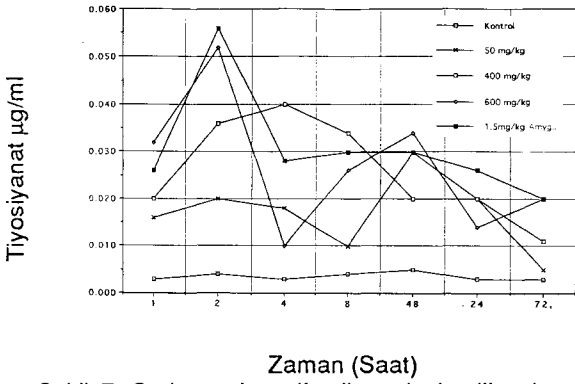


Şekil 5. 25 mg/kg Sodyum nitrit + mg/kg Sodyum tiyosulfat ile tedavi edilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana bağlı değişimi

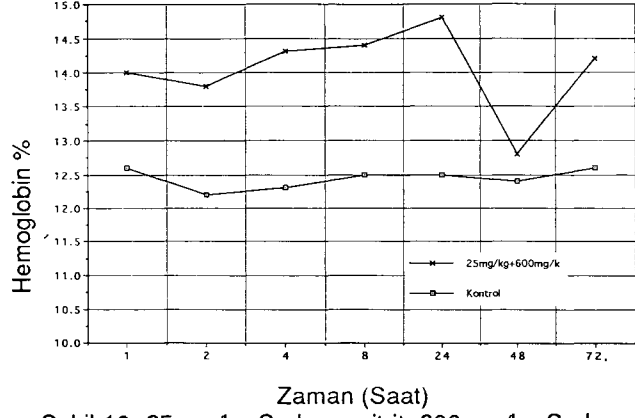


Şekil 6. Sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda kan tiyosiyanat düzeylerinin zamana bağlı değişimi.

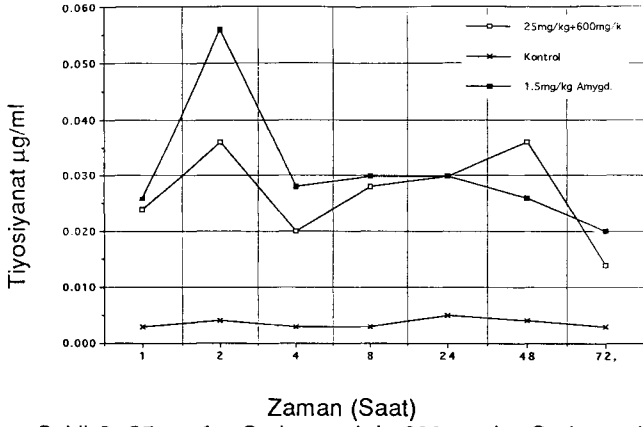




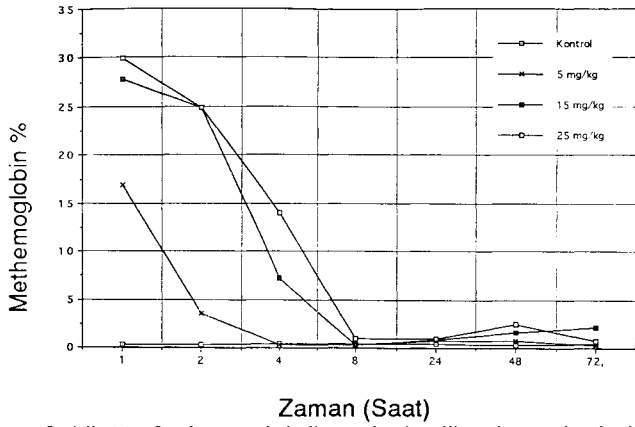
Şekil 7. Sodyum tiyosulfat ile tedavi edilen koyunlarda kan tiyosiyanat düzeylerinin zamana bağlı değişimi



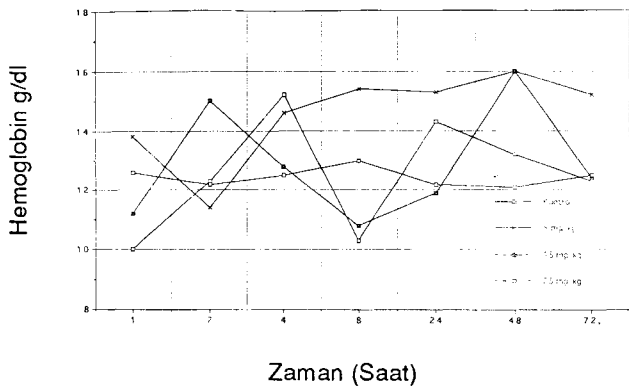
Şekil 10. 25 mg/kg Sodyum nitrit+600 mg/kg Sodyum tiyosulfat ile tedavi edilen koyunlarda kan hemoglobin düzeylerinin zamana bağlı değişimi



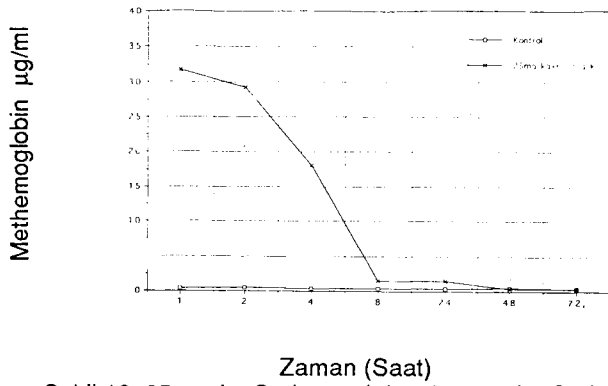
Şekil 8. 25 mg/kg Sodyum nitrit+600 mg/kg Sodyum tiyosulfat ile tedavi edilen koyunlarda kan tiyosiyanat düzeylerinin zamana bağlı değişimi



Şekil 11. Sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda kan methemoglobin düzeylerinin zamana bağlı değişimi



Şekil 9. Sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda kan hemoglobin düzeylerinin zamana bağlı değişimi



Şekil 12. 25 mg/kg Sodyum nitrit + 600 mg/kg Sodyum tiyosulfat ile tedavi edilen koyunlarda kan methemoglobin düzeylerinin zamana bağlı değişimi

methemoglobin düzeylerinin ise 1. saatte sırasıyla % 16.96, % 27.79 ve % 29.96 değerleriyle maksimum düzeylere ulaştığı görüldü. Daha sonra ise tedrici bir şekilde azalarak kontrol grupları düzeyine indiği belirlendi.

Sodyum tiyosülfat 50, 400 ve 600 mg/kg dozlarında verildiğinde kan örneklerinde hemoglobin ve methemoglobin düzeylerinde herhangi bir değişimin oluşmadığı ve elde edilen değerlerin kontrol grupları ile aynı olduğu belirlendi (Tablo 5, 6, 7).

Amigdalın uygulanan deneme gruplarına 30. dakikada 25 mg/kg sodyum nitrit + 600 mg/kg sodyum tiyosülfat birlikte verildiğinde kan örneklerinde hemoglobin ve methemoglobin düzeylerinin değişimi tablo 8 ve şekil 10, 12 ' de görülmektedir. Tablo 8 ve şekil 10, 12 incelendiğinde hemoglobin düzeylerinin 12.8-14.8 g/dl arasında olduğu ve kontrol gruplarına göre herhangi bir değişiklik göstermediği belirlendi. Kan methemoglobin düzeylerinin ise 1. saatte % 31.76 değeriyle maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra ise tedrici bir şekilde azalarak kontrol grupları düzeyine indiği belirlendi.

### Tartışma ve Sonuç

Uzun yıllardan beri insan ve hayvanlarda siyanür zehirlenmesi görülmektedir. Siyanür, amino asitler, purinler ve pirimidinler gibi birçok organik maddenin yapısında bulunur. Siyanojenik bitkiler siyanür kaynaklarının en önemli kısmını oluştururlar. Bu bitkilerin çoğu canlılarda gıda maddesi olarak kullanılmaktadır. Siyanojenik bitkiler siyanür prekürsörleri durumunda olan siyanojenik glikozidler ve lipitleri içerirler. Tabii halde zehirli olmayan siyanojenik glikozidler enzimatik hidroliz sonucunda siyanür oluşturarak zehirlenmelere neden olurlar.

Hayvanlara verilen siyanojenik bitkiler sindirim kanalında bulunan beta-glikozidazlar tarafından hidrolize edilerek siyanür açığa çıkarılırlar. Sonuçta rumende amigdalın düzeyi azalır, siyanür düzeyi ise artar. Açığa çıkan siyanürün hızla emilmesi sonucu kan siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri artar. Kandaki siyanür iyonlarının sitokrom oksidaz enzimini inaktive etmesi sonucu zehirlenme oluşur (Atkinson ve ark., 1974; Ellenhorn ve Barcelaux, 1988; Majak ve ark., 1990; Newton ve ark., 1981; Stewart, 1974;

Tewe, 1984). Tablo 1 değerlendirildiğinde siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin amigdalın verilmesinden 30 dakika sonra yükselmeye başladığı ve 1. saatte kan siyanür, 2. saatte ise kan tiyosiyanat düzeylerinin maksimum noktaya ulaştığı görüldü. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde yukardaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Tablo 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve şekil 3, 4, 6, 7 değerlendirildiğinde siyanür zehirlenmesinin sağıtımında kullanılan sodyum nitrit ve sodyum tiyosülfatın kan siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri üzerine olan etkileri görülmektedir. Deneysel olarak oluşturulan siyanür zehirlenmesinde sodyum nitrit 5, 10 ve 25 mg/kg dozlarında, sodyum tiyosülfat 50, 400 ve 600 mg/kg dozlarında kullanıldı. Sodyum nitrit 30. dakikada verildiğinde 0.210 ve 0.056 ug/ml olan kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerini ilk 30 dakika içinde (1. saatte) sırasıyla 0.082, 0.108, 0.115 ve 0.020, 0.012, 0.016 ug/ml düzeylerine düşürdüğü, bu düşüş oranının tek başına sodyum tiyosülfat verilen deneme gruplarınınkinden daha çok olduğu ve 4 saat içerisinde sırasıyla 0.044, 0.031, ve 0.017 ug/ml değerleriyle siyanürü minimum seviyeye düşürdüğü ve kan tiyosiyanat düzeylerinin ise tek başına amigdalın uygulanan deneme gruplarınınki ile yakın düzeylerde olduğu belirlendi. Kullanılan sodyum nitritin etkisinin 4. saatte sonra azalmaya başladığı, kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin tedrici bir artış gösterdiği, bu değerlerin 48. saatte maksimum düzeye ulaştığı ve 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeye indiği görüldü. Buna karşın sodyum tiyosülfat 30. dakikada uygulandığında 0.210 ug/ml olan siyanür düzeylerini ilk 30 dakika içerisinde (1. saatte) sırasıyla 0.139, 0.165 ve 0.179 ug/ml düzeylerine düşürdüğü, ve bu düşüş oranının tek başına sodyum nitrit verilen deneme gruplarınınkinden daha az olduğu, kan tiyosiyanat düzeylerinin ise tek başına amigdalın uygulanan deneme gruplarınınkine yakın düzeylerde olduğu ve 4 saat içerisinde sırasıyla 0.074, 0.074 ve 0.072 ug/ml değerleriyle siyanürü minimum seviyeye düşürdüğü belirlendi. Kullanılan sodyum tiyosülfatın etkisinin 4. saatten sonra azalmaya başladığı, kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin tedrici bir artış gösterdiği, bu değerlerin dozlara göre 24 ve 48. saatlerde maksimum düzeye ulaştığı ve 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi.

Sodyum nitrit ve sodyumtiyosülfat (25 mg/kg + 600 mg/kg) birlikte 30. dakikada verildiğinde 0.210 ve 0.056 ug/ml olan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerini sırasıyla 0.158 ve 0.024 ug/ml düzeylerine düşürdüğü ve bu düşüş oranının tek başına sodyum nitrit uygulanan deneme gruplarınıninkinden daha az olduğu ve 8 saat içerisinde sırasıyla 0.051 ug/ml değeriyle siyanürü, 0.020 ug/ml değeri ile de tiyosiyanatı minimum seviyeye düşürdüğü belirlendi. Kullanılan bu kombinasyonun etkisinin 24. saatten sonra azalmaya başladığı kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin tedrici bir artış gösterdiği, bu değerlerin 48. saatte maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi. Bazı araştırmacılar (Atkinson ve ark., 1974; Burrows ve Way, 1977; Burrows ve Way, 1979; Dulaney ve ark., 1990; Mengel ve ark., 1989; Sylvester ve ark., 1983; Vesey ve ark., 1985) yaptıkları çalışmalarda siyanür zehirlenmesinin tedavisinde klasik antidot olarak nitelendirilen sodyum nitrit + sodyum tiyosülfatın kırk yıldan beridir kullanıldığı, verilen sodyum nitritin methemoglobin oluşturarak siyanür iyonlarının bu yapıda bulunan 3 değerlikli demire ( $Fe^{+3}$ ) bağlandığını ve uygulanan sodyum tiyosülfatın ise siyanürün tiyosiyanata dönüşmesinde sülfür verici olarak kullanıldığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmalarda, organizmada normal olarak bulunan sülfür vericilerinin eksikliğinin hem siyanüre karşı duyarlılığa ve hemde eksojen tiyosülfatın etkisinde artışa neden olduğu ve bu klasik antidotun kobalt klorür ile birlikte kullanılmasının siyanür zehirlenmelerinde antidotal etkide pek fazla bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir. Böylece çalışmamızda elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Yukardaki açıklamaların ışığı altında canlılarda görülen siyanür zehirlenmesinin sağitımı için sodyum tiyosülfat ve sodyum nitrit + sodyum tiyosülfat kombinasyonun verilmesi yerine tek başına sodyum nitritin tercih edilmesinin tedavi şansını artıracığı görüşündeyiz.

#### Kaynaklar

Akintonwa, A. and Tunwashe, O.L. (1992). Fatal cyanide poisoning from cassava-based meal. *Hum. Exper. Toxicol.*, (1), 47-49.

Atkinson, A., Rutter, D.A. and Sargeant, K. (1974). Enzyme antidote for experimental cyanide poisoning. *Lancet.*, 14 ; 2 (7894), 1446.

Berlin, C.M. (1970). The treatment of cyanide poisoning in children. *Pediatrics*, 46 (5), 793-796.

Blanc, P. Hogan, M., Mallin, K., Hryorczuk, D., Hessel, S., Bernard, B. (1985). Cyanide intoxication among silver reclaiming workers. *Jama*, 3, 367-371.

Bruce, R. B., Howard, J. W. and Hanzal, R. F. (1955). Determination of cyanide, thiocyanate and alpha-hydroxynitriles in plasma or serum. *Analytical Chemistry*, 8, 1346-1347.

Burrows, G. E. and Way, J. L. (1977). Cyanide intoxication in sheep : Therapeutic value of oxygen or cobalt. *Am. J. Vet. Res.*, 2, 223-227.

Burrows, G. E. and Way, J. L. (1979). Cyanide intoxication in sheep : Enhancement of efficacy of sodium nitrite, sodium thiosulfate and cobaltous chloride. *Am. J. Vet. Res.*, 5, 613-617.

Chung, J. and Wood, J. L. (1970). Oxidation of thiocyanate to cyanide and sulfate by lactoperoxidase-hydrogen peroxide system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 141, 73-78.

Clark, D.R. and Hothem, R.L. (1991). Mammal mortality at Arizona, California and Nevada gold mines using cyanide extraction. *Cali. Fish and Game*, 77 (2), 61-69.

Conn, E. E. (1973). Chronic cassava toxicity p. 55-63. In: "Cyanogenic glycosides : Their occurrence, biosynthesis and function." University Of California, Davis-California.

Conn, E. E. (1979a). Biosynthesis of cyanogenic glycosides. *Naturwissenschaften*, 66, 28-34.

Conn, E. E. (1979b). Cyanogenic glycosides. p. 21-41. Ed. A. Neuberger and T. H. Jukes. In: "Biochemistry of Nutrition". University Park Press, Baltimore.

Dulaney, M.D., Brumley, M., Willis, J.T. and Hume, A.S. (1990). Protection against cyanide toxicity by oral alpha-ketoglutaric acid. *Vet. Hum. Toxicol.*, 33 (6), 571-575.

Ellenhorn, M. J., Barceloux, D. G. (1988). Cyanide. p. 829-835. "Medical Toxicology". Published by Elseiver, London.

Evelyn, K. A. and Malloy, H. T. (1938). Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfahemoglobin in a single sample of blood. *J. Biol. Chem.*, 126 : 655-662.

Faroqui, M.Y.H., Diaz, R.G. and Deleon, J.H. (1992). Methacrylonitrile : In vivo metabolism to cyanide in rats, mice and gerbils. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, 20 (2), 156-160.

Fernando, G. C. and Busuttill, A. (1991). Cyanide ingestion case studies of four suicides. *Am. J. Forensic Med. and Pathol.*, 12 (3), 241-246.

Flora, K.P., Cradock, 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.

Haishman, D. R. and Knight, D. J. (1967). The enzymic

- hydrolysis of amygdalin. *Biochem.J.*, 103, 528-534.
- Hattori, H., Suzuki, Y., Fujiyama, T., Yamamoto, K. and Ueda, M. (1986). Acute effects of carbon monoxide and cyanide on hepatic mitochondrial function. *Z. Rechtsmed.*, 96, 1-10.
- Ibebunjo, C. O., Kamalu, B. P. and Ihemelandu, E. C. (1992). Comparison of the effects of cassava. organic cyanide and inorganic cyanide on muscle and bone development in a Nigerian breed of dog. *British Journal of Nutrition*, 68, 483-491.
- Ikediodi, C. O., Onyia, G. O. C. and Eluwah, C. E. (1980). A rapid and inexpensive enzymatic assay for total cyanide in cassava and cassava products. *Agric. Biol. Chem.*, 44 (12), 2803-2809.
- Levin, B.V., Rechani, P.R.R., Gurman, J.L., Landron, F., Clark, H.M., Yoklavich, M.L., Rodriguez, J.R., Droz, L. Cabrera, F.M. and Kaye, S. (1990). Analyses of carboxyhemoglobin and cyanide in blood from victims of the Dupont Plaza Hotel fire in Puerto Rico. *J. Forensic Science.*, 35 (1), 151-168.
- Majak, W., McDiarmid, R.E., Hall, J.W. and Cheng, K.J. (1990). Factors that determine rates of cyanogenesis in bovine ruminal fluid invitro. *J. Anim. Sci.*, 68 : 1648-1655.
- Majak, W. (1992). Biotransformation of toxic glycosides by ruminal microorganisms. p. 85-103. Ed. R. F. Keeler, N. B. Mandava and A. T. Tu. "Natural Toxins". Printed in U. S. A.
- Mengel, K., Kramer, W., Isert, B. and Friedberg, K. D. (1989). Thiosulfate and hydroxocobalamin prophylaxis in progressive cyanide poisoning in Guinea-pigs. *Toxicology*, 54, 335-342.
- Michenfelder, J.D. (1977a). Cyanide release from SNP in the dog. *Anesthesiology*, 46, 196- 201.
- Michenfelder ; J.D. (1977b). Cyanide toxicity and thio-sulfate protection during chronic administration of sodium nitroprusside in the dog. *Anesthesiology*, 47, 441-448.
- Milvy, P. and Wolf, M. (1977). Mutagenic studies with acrylnitrile. *Mutation Research*, 48, 271-278.
- 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.
- Olusi, S. O. Oke, O., I. and Odusate, A. (1979). Effects of cyanogenic agents on reproduction and neonatal development in rats. *Biol. Neonate.* 36, 233-243.
- Stewart, R. (1974). Cyanide poisoning. *Clin. Toxicol.*, 7 (5), 561-564.
- Sylvester, D. M., Hayton, W. L., Morgan, R. L. and Way, J. L. (1983). Effects of thiosulfate on cyanide pharmacokinetics in dogs. *Toxic. App. Pharmacology*, 69, 265-271.
- Tewe, O. O. (1984). 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., Cole, P. V. and Simpson, P. J. (1976). Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man. *Br. J. Anaesth.*, 48, 651-660.
- Vesey, C. J. and Wilson, J. (1977). Red cell cyanide. *J. Pharm. Pharmac.*, 30, 20-26.
- Vesey, C. J., Simpson, P. J., Adams, L. and Cole, P. V. (1979). Metabolism of sodium nitroprusside and cyanide in the dog. *Br. J. Anaesth.*, 51, 89-97.
- Vesey, C. J., Krapez, J. R., Varley, J. G. and Cole, P. V. (1985). The antidotal action of thiosulfate following acute nitroprusside infusion in dogs. *Anesthesiology*, 62, 415-421.
- Zgliczynski, J.M. and Stelmazynska, T. (1979). Hydrogen cyanide and cyanogen chloride formation by the myeloperoxidase H<sub>2</sub> O<sub>2</sub> system. *Biochemica et Biophysica Acta.* 567, 309-314.