

SIYANÜR ve TIYOSİYANATIN TOKSİKOKİNETİK ÜZERİNE SODYUM TIYOSÜLFATIN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İbrahim Pirinççi¹

Sadettin Tanyıldızı¹

Sezai Kaya²

Büyüamin Traş³

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

Summary: This study was made to determine the some toxicokinetic parameters of cyanide and thiocyanate in sheep experimentally poisoned with amygdalin In this study, 24 sheep 50 - 60 kg weights were used. Amygdalin and sodium thiosulfate 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 72 th hours were established. The sodium thiosulfate were given intravenously in doses 50 and 600 mg/kg and then the distribution half-lives of blood cyanide levels were respectively, 0.57 ± 0.05 and 3.24 ± 0.16 hours; the elimination half-lives were respectively, 172.93 ± 11.4 and 77.08 ± 15.26 hours; mean residence times were respectively, 250.37 ± 25.2 and 102.10 ± 8.12 hours; the duration of maximal concentration were respectively, 48th hour; the maximal blood levels respectively, 0.177 and $0.186 \mu\text{g/ml}$ were determined. Besides, area under the curve values according to doses were respectively, 26.68 ± 2.18 and $14.20 \pm 1.94 \mu\text{g}\cdot\text{hour/ml}$; volume of distribution at steady state were respectively, 0.371 ± 0.01 and $4.312 \pm 0.77 \text{ l/kg}$; clearance values were respectively, 1.87 ± 1.10 and $42.23 \pm 5.64 \text{ ml/hour}\cdot\text{kg}$ were calculated. The distribution half-lives of blood thiocyanate levels according to doses were respectively, 0.44 ± 0.03 and 0.48 ± 0.05 hour; the elimination half-lives were respectively, 56.17 ± 5.34 and 128.24 ± 8.43 hours; mean residence times were respectively, 81.69 ± 4.47 and 152.11 ± 11.6 hours; the duration of maximal concentration respectively, 24 and 2th hours; the maximal blood levels were respectively, 0.03 and $0.05 \mu\text{g/ml}$ were determined. Besides, area under the curve values according to doses were respectively, 2.10 ± 0.05 and $4.31 \pm 0.04 \mu\text{g}\cdot\text{hour/ml}$; volume of distribution at steady state were respectively, 1.89 ± 0.03 and $21.278 \pm 1.88 \text{ l/kg}$; clearance values were respectively, 23.75 ± 6.40 and $139.16 \pm 51.7 \text{ ml/hour}\cdot\text{kg}$ were established.

Key Words: Cyanide, thiocyanate, cobalt chloride, toxicokinetic, sheep

Özet: Bu çalışma deneysel olarak amigdalin ile zehirlenen koyunlarda kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler üzerine sodyum tiyosülfatın etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. Bu çalışmada, ağırlıkları 50-60 kg arasında olan 24 koyun kullanıldı. Amigdalin ve sodyum tiyosülfatın verilmesinden sonra, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72. saatlerde alınan kan örneklerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler belirlendi. Sodyum tiyosülfat 50 ve 600 mg/kg dozlarında damar içi yolla verildi. Daha sonra kan siyanür düzeylerinin dağılım dönemi yani ömürlerinin dozlara göre sırasıyla, 0.57 ± 0.05 ve 3.24 ± 0.16 saat; atılım dönemi yani ömürlerinin sırasıyla, 172.93 ± 11.4 ve 77.08 ± 15.26 saat; ortalama kalış sürelerinin sırasıyla, 250.37 ± 25.2 ve 102.10 ± 8.12 saat; doruk siyanür yoğunluğuna ulaşma süresinin 48.saatler; doruk siyanür düzeylerinin ise sırasıyla, 0.177 ve $0.186 \mu\text{g/ml}$ olduğu tespit edildi. Bunun yanında siyanür düzeylerine ait eğri altında kalan alan değerleri sırasıyla, 26.68 ± 2.18 ve $14.20 \pm 1.94 \mu\text{g}\cdot\text{saat/ml}$; kararlı durumda dağılım hacmi değerlerinin sırasıyla, 0.371 ± 0.01 ve $4.312 \pm 0.77 \text{ l/kg}$ ve klirens değerlerinin yine sırasıyla 1.87 ± 1.10 ve $42.23 \pm 5.64 \text{ ml/saat kg}$ olduğu belirlendi. Kan tiyosiyanat düzeylerine ait dağılım dönemi yarı ömürleri dozlara göre sırasıyla 0.44 ± 0.03 ve 0.48 ± 0.05 saat; atılım dönemi yarı ömürleri sırasıyla, 56.17 ± 5.34 ve 128.24 ± 8.43 saat; ortalama kalış süreleri sırasıyla, 81.69 ± 4.47 ve 152.11 ± 11.6 saat; doruk siyanür yoğunluğuna ulaşma süreleri sırasıyla, 24 ve 2. saat; doruk siyanür düzeyleri ise sırasıyla, 0.03 ve $0.05 \mu\text{g/ml}$ olarak belirlendi. Buna ilaveten kan siyanür düzeylerine ait eğri altında kalan alan değerlerinin sırasıyla, 2.10 ± 0.05 ve $4.31 \pm 0.04 \mu\text{g}\cdot\text{saat/ml}$; kararlı durumda dağılım hacmi değerlerinin sırasıyla, 1.89 ± 0.03 ve $21.278 \pm 1.88 \text{ l/kg}$ ve klirens değerlerinin ise sırasıyla, 23.75 ± 6.40 ve $139.16 \pm 51.7 \text{ ml/saat kg}$ olduğu tespit edildi.

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

Geliş Tarihi: 30.12.1997

1. F.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ.
2. A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı, ANKARA.
3. S.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı, KONYA.

Giriş

Canlılarda, siyanürlü bileşikler alınan doza göre akut, subakut ve kronik zehirlenmeler oluşturur. Bu madde solunum sindirim, deri ve mukozalar yoluyla hızla emilirler. Siyanür zehirlenmelerinde semptomların oluşması alınan siyanürün dozuna ve alınış yoluna bağlı olarak değişir. Siyanojenik bitkiler doğada bol miktarda bulunurlar (Conn, 1973; Ibebunjo ve ark., 1992; Ikediobi ve ark., 1980; Levin ve ark., 1990). Canlılar tarafından besin maddesi olarak kullanılan siyanojenik bitkilerin fazla miktarda ve uzun süre tüketilmesi durumunda tütün ambliyopisi, retrobulbar nöritis, leberin kalıtsal optik atrofisi ve sinirlerde meydana gelen dejenerasyon sonucu tropikal ataksik nöropati gibi hastalıklar oluşur (Salkowski ve Penny, 1994; Leuschner ve Wingler, 1991). Fiğ, burçak, bazı fasulye türleri ve acı badem gibi siyanojenik glikozit içeren besinlerin yenmeden önce kurutulması ve pişirilmesi gerekir. Zira kaynatma ve pişirme gibi işlemler enzim ve glikozitleri parçalayacağı için zehirlenme riskini azaltır (Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Majak, W., 1992).

Bu çalışmada, siyanür zehirlenmesinin sağaltımında kullanılan sodyum tiyosülfatın kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait A_1 , A_2 , α , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, C_{doruk} , T_{doruk} , EAA, V_{dss} ve CI gibi toksikokinetik parametreler üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvan ve Yem Materyali: Deneylerde ağırlıkları 50-60 kg arasında değişen 24 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. Deneyde kullanılacak hayvanlar her grupta 8 koyun olmak üzere 3 gruba ayrıldı; bu gruplardan birincisi kontrol, diğer ikisi ise

deney grubu olarak kullanıldı.

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

Sodyum tiyosülfatın verilmesi: Deney gruplarına amigdalin verilmesinden 0.5 saat sonra sodyum tiyosülfatın 50 ve 600 mg/kg dozlarında 5 ml distile su içinde çözdürülerek damar içi yolla verildi.

Kan Örneklerinin alınması: Amigdalin ve sodyum tiyosülfat 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 °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 dağılma dönemi hız sabitesi (α), kan siyanür yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi (β), α -dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), b-dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), klirens (CI), 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 μ g/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 \pm 2.51, 58.47 \pm 9.74 ve 88.13 \pm 11.33 saat olduğu belirlenmiştir. Ayrıca siyanür düzeyine ait EAA değerinin 25.40 \pm 2.55 μ g.saat/ml, V_{dss} değerinin 0.032 \pm 0.005 L/kg ve CI değerinin ise 0.19 \pm 0.01ml/saat. kg olduğu görülmüştür. Tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ ve MRT değerleri sırasıyla, 2.26 \pm 0.18, 184.02 \pm 24.30 ve 263.98 \pm 31.4 saat olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, kan tiyosiyanat düzeyine ait EAA değerinin 34 \pm 4.41 μ g.saat/ml; V_{dss} değerinin 0.17 \pm 0.01 L/kg ve CI değerinin ise 0.14 \pm 0.03 ml/saat..kg olduğu hesaplanmıştır.

Amigdalınle zehirlenen koyunlara sodyum tiyosülfat, 50 ve 600 mg/kg dozunda damar içi yolla verildikten sonra elde edilen kan siyanür düzeylerinin doruk noktaya 48. saatte sırasıyla 0.177 μ g /ml ve 0.186 μ g /ml değerleriyle ulaştığı belirlenmiştir. Diğer yandan, kan siyanür düzeylerinin $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin dozlara göre sırasıyla, 0.57 \pm 0.05 ve 3.24 \pm 0.16 saat, $t_{1/2\beta}$ değerlerinin sırasıyla, 172.93 \pm 11.4 ve 77.08 \pm 15.26 saat ve MRT değerlerinin sırasıyla, 250.37 \pm 25.2 ve 102.10 \pm 8.12 saat olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, siyanür düzeylerine ait EAA değerlerinin dozlara göre sırasıyla, 26.68 \pm 2.18 ve 14.20 \pm 1.94 μ g.saat/ml, V_{dss} değerlerinin sırasıyla, 0.371 \pm 0.01 ve 4.312 \pm 0.77 L/kg ve CI değerlerinin ise sırasıyla, 1.87 \pm 1.10 ve 42.23 \pm 5.64 ml/saat kg olduğu görülmüştür (Tablo 2 ve Şekil 1). Sodyum tiyosülfatın 50 mg/kg dozunda verilmesinden sonra hesaplanan kan siyanür düzeylerine ait a, a, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ MRT, EAA, V_{dss} ve CI değişkenleri ile 600 mg/kg'lık dozdan elde edilen aynı değişkenler arasında önemli (P<0.05) bir ilişkinin olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Sodyum tiyosülfatın 50 ve 600 mg/kg dozlarında verilmesinden sonra elde edilen kan tiyosiyanat. düzeylerinin 24 ve 2. saatlerde dozlara göre sırasıyla, 0.03 ve 0.05 μ g /ml değerleriyle doruk noktaya ulaştığı tespit edilmiştir. Buna ila-

veten kan tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin sırasıyla, 0.44 \pm 0.03 ve 0.48 \pm 0.05 saat, $t_{1/2\beta}$ sürelerinin sırasıyla, 56.17 \pm 5.34 ve 128.24 \pm 8.43 saat ve MRT değerlerinin ise sırasıyla, 81.69 \pm 4.47 ve 152.11 \pm 11.6 saat olduğu görülmüştür (Tablo 2,3 ve Şekil 2,3). Ayrıca, kan tiyosiyanat düzeylerine ait EAA değerleri dozlara göre sırasıyla, 2.10 \pm 0.05 ve 4.31 \pm 0.04 μ g.saat/ml, V_{dss} değerleri sırasıyla, 1.89 \pm 0.03 ve 21.278 \pm 1.88 L/kg ve CI değerleri ise sırasıyla, 23.75 \pm 6.40 ve 139.16 \pm 51.7 ml/saat kg olarak hesaplanmıştır (Tablo 3 ve Şekil 2). Sodyum tiyosülfatın 50 mg/kg dozunda verilmesinden sonra hesaplanan kan tiyosiyanat düzeylerine ait A_1 , A_2 , a, $t_{1/2\alpha}$, MRT, EAA, V_{dss} ve CI değişkenlerinin ile 600 mg/kg dozundaki aynı değişkenler arasında önemli (P<0.05) bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

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

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

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

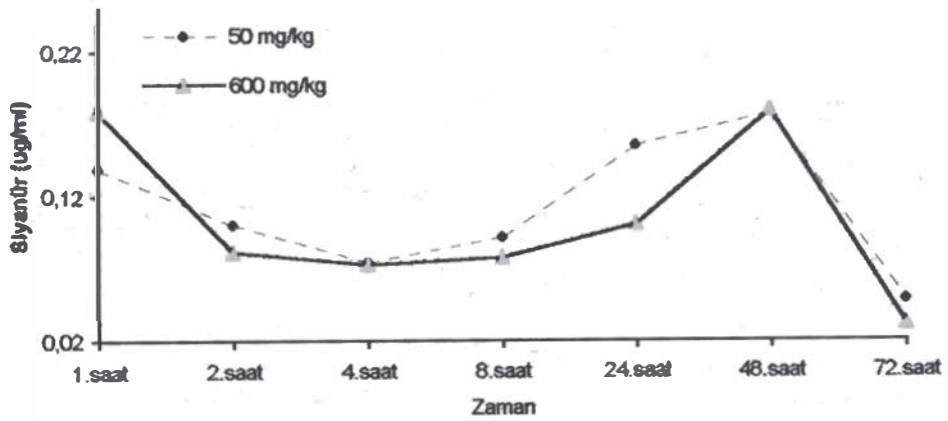
Dozlar Değişkenler	50mg/kg	600mg/kg	Önemlilik
A ₁ µg/ml	-0.11±0.03	-0.12±0.02	-
A ₂ µg/ml	0.11±0.03	0.12±0.02	-
α saat	1.21±0.32	0.21±0.05	*
β saat	4.00±0.15	1.11±0.10	*
t _{1/2α} saat	0.57±0.05	3.24±0.16	*
t _{1/2β} saat	172.93±11.4	77.08±15.26	*
MRT saat	250.37±25.2	102.10±8.12	*
C _{dörük} µg/ml	0.177±0	0.186±0	-
T _{dörük} saat	48±0	48±0	-
EAAµg. s/ml	26.68±2.18	14.20±1.94	*
V _{dss} L/kg	0.371±0.01	4.312±0.77	*
Cl ml/saat kg	1.87±1.10	42.23±5.64	*

P<0.05 *: Önemli -: Önemli Değil

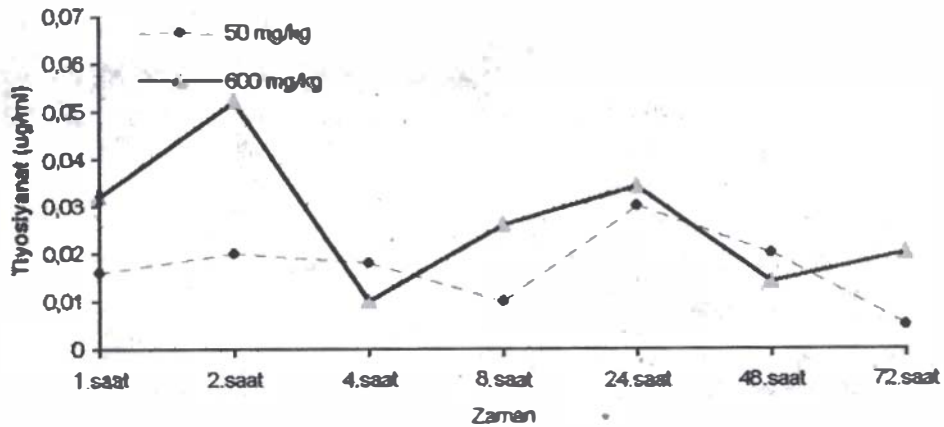
Tablo 3. Amigdalınle zehirlenen koyunlara sodyum tiyosülfat uygulanması ile elde edilen kan tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler.

Dozlar Değişkenler	50 mg/kg	600 mg/kg	Önemlilik
A ₁ µg/ml	-2.05±0.51	-0.025±0.01	*
A ₂ µg/ml	2.05±0.51	0.025±0.01	*
α saat	1.56±0.17	1.42±0.15	-
β saat	1.23±0.23	5.40±0.84	*
t _{1/2α} saat	0.44±0.03	0.48±0.05	-
t _{1/2β} saat	56.17±5.34	128.24±8.43	*
MRT saat	81.69±4.47	152.11±11.6	*
C _{dörük} µg/ml	0.03±0	0.05±0	-
T _{dörük} saat	24±0	2±0	-
EAAµg. s/ml	2.10±0.05	4.31±0.04	*
V _{dss} L/kg	1.89±0.03	21.28±1.88	*
Cl ml/s.kg	23.75±6.40	139.16±51.7	*

P<0.05 *: Önemli -: Önemli Değil



Şekil 1. Sodyum Tiyosülfat Verilen Koyunlarda Kan Siyanür Düzeylerinin Zamana Bağlı Olarak Değişimi (µg/ml).



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

Tartışma ve Sonuç

Siyanür zehirlenmesinin tedavisinde bir çok antidot kullanılmaktadır. Bu antidotlardan biride sodyum tiyosülfattır. (Pirinççi, ve ark. 1995) Siyanürün detoksifikasyon yollarından en önemlisi rodanaz katalizörlüğünde tiyosülfatın sülfür vericisi olarak kullanılmasıyla siyanürün tiyosiyanata dönüştürülmesidir. Ancak, sodyum tiyosülfatın in-vitro şartlarda rodanaz tarafından kullanımı hızlı iken in-vivo ortamlarda oldukça yavaştır. Zira, bu maddenin lipid membrandan geçişi çok yavaş olduğundan mitokondrilerde bulunan rodanaz tarafından kullanımı oldukça sınırlıdır (Mengel ve ark. 1989; Vesey ve ark., 1985; Christel ve ark., 1977).

Slyvester ve ark (1983) tarafından yapılan bir çalışmada, damar içi olarak sodyum siyanürle zehirlenen köpeklere 0.388 mmol/kg dozunda sodyum tiyosülfat verildikten sonra elde edilen kan tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerinin 25 saat olduğu belirtilmiştir. Tablo 2 incelendiğinde koyunlara damar içi yolla 50 ve 600 mg/kg dozlarında sodyum tiyosülfat verilen koyunların kan tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\beta}$ değerlerinin dozlara göre sırasıyla, 56.17±5.34 ve 128.24±8.43 saat olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada tiyosiyanat düzeyine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin yüksek olmasının nedeni amigdalininden oluşan siyanürün uzun bir sürede kan dolaşımına geçmesi ve kullanılan sodyum tiyosülfat dozunun oldukça yüksek olmasıyla açıklanabilir

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 50 ve 600 mg/kg dozlarında sodyum tiyosülfat uygulanan gruplarda ise kan siyanür düzeylerinin 48. saatte sırasıyla, 0.177 ve 0.186 µg/ml, kan tiyosiyanat düzeylerinin ise 24 ve 2. saatlerde sırasıyla, 0.03 ve 0.05 µg/ml değerleriyle doruk noktaya ulaştığı ve bu değerlerin kontrol grubundaki aynı değerlere göre

düşük olduğu görülmüştür (Tablo 2,3 ve Şekil 1,2). Bazı araştırmacılar (Pirinççi ve ark.,1996; Sylvester ve ark.1983) tarafından yapılan çalışmalarda, siyanür zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan en önemli yollardan birinin rodanaz katalizörlüğünde tiyosülfatın sülfür vericisi olarak kullanılmasıyla, siyanürün tiyosiyanata dönüştürülmesi olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlar değerlendirildiğinde sodyum tiyosülfat uygulanan hayvanlarda kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait C_{doruk} ve T_{doruk} değerlerinin kontrol grubundaki aynı değişkenlerin değerlerine göre düşük olması yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini desteklemektedir.

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 25.40±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 0.17±0.01 L/kg ve CI değerinin 0.14±0.03 ml/saat.kg olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, siyanür zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan 50 ve 600 mg/kg dozlarındaki sodyum tiyosülfatın kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerini dozlara göre sırasıyla, 172.93±11.4 ve 77.08±15.26 saat, MRT değerlerini sırasıyla, 250.37±25.2 ve 102.10±8.12 saat, V_{dss} değerlerini sırasıyla, 0.371±0.01 ve 4.312±0.77 L/kg ve CI değerlerini ise sırasıyla, 1.87±1.10 ve 42.23±5.64 ml/saat.kg; kan tiyosiyanat düzeylerine ait V_{dss} değerlerini sırasıyla, 1.89±0.03 ve 21.278±1.88 L/kg ve CI değerlerini ise sırasıyla, 23.75±6.40 ve 139.16±51.7 ml/saat.kg'a yükselttiği; kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerini dozlara göre sırasıyla, 0.57±0.05 ve 3.24±0.16 saat; kan tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\beta}$ değerlerini dozlara göre sırasıyla, 0.44±0.03 ve 0.48±0.05 saat, $t_{1/2\beta}$ değerlerini sırasıyla, 56.17±5.34 ve 128.24±8.43 saat, MRT değerlerini sırasıyla, 81.69±4.47 ve 152.11±11.6 saat ve EAA değerlerini sırasıyla, 2.10±0.05 ve 4.31±0.04 µ.saat/ml'ye düşürdüğü belirlenmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde kan siyanür düzeylerine ait atılım dönemi yarı ömrü ve ortalama kalış sürelerinin uzun olması amigdalinden oluşan siyanürün belirli bir süre için sürekli olarak kana geçmesine ve tiyosiyanat düzeylerine ait dağılım dönemi yarı ömrü, atılım dönemi yarı ömrü, ortalama kalış süresi ve eğri altında kalan alan değerlerinin yüksek olması ise antidot olarak kullanılan sodyum tiyosülfatın etki mekanizmasına bağlı olmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine A1, A2, a, b, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, C_{doruk} , T_{doruk} , EAA, V_{dss} ve Cl gibi toksikokinetik parametrelerin antidot olarak kullanılan sodyum tiyosülfat 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.
- 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. (1973). Cyanogenic Glycosides: Their Occurrence, Biosynthesis and Function. p. 55-63. In "Chronic Cassava Toxicity, Proceedings of and Inter Disciplinary Narkshop" London.
- 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.
- Ikediobi, 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 .
- Ellenhorn, M.J., Barceloux, D.G. (1988). Cyanide. In "Medical Toxicology" Published by Elsevier, London.
- Leuschner, J. and Wingler, A. (1991). Toxicokinetic Aspects of Chronic Exposure in The Rat. *Toxicol. Lett.* 57 (2):195-201.
- 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. (1992). Biotransformation of Toxic Glycosides by Ruminant 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.
- 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
- Pirinçci, İ., Tanyıldızı, S., Ateşşahin, A., Kara, H. ve Özyayın, S. (1996). Amigdalin ile Zehirlenen Koyunların Kobalt Klorür ve Sodyum Tiyosülfat ile Tedavisi, *Vet. Bil. Derg.* 12(2), 43-52
- Salkowski, A. A. and Penney, D.G. (1994). Cyanide Poisoning in Animals and Humans: A Review. *Vet. Hum. Toxicol.* 36(5), 455-466.
- Slyvester, D.M., William, L.H., Morgan, R.L. and Way, J.L. (1983) Effects of Thiosulfate on Cyanide Pharmacokinetic in Dog. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69(2), 265-271.
- 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.
- Wagner, J.G. (1975). Fundamentals of Chemical Pharmacokinetics. 1st. Ed. Drug Intelligence Publ. Inc. Hanilton, Illinois.