

SİYANÜR ve TİYOSİYANATIN BAZI TOKSİKOKİNETİK PARAMETRELERİ ÜZERİNE KOBALT KLORÜRÜN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ibrahim Piriñçi¹

Sadettin Tanyıldızı¹

Sezai Kaya²

Bünyamin Traş³

The Investigation of Cobalt Chloride effects on Some Toxicokinetic Parameters 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, 15 sheep 50 - 60 kg weights were used. Amygdalin and cobalt chloride 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 cobalt chloride was given intravenously in doses 5 and 15 mg/kg and then the distribution half-lives of blood cyanide levels according to doses were respectively, 3.17±0.35 and 4.03±0.65 hours; the elimination half-lives were respectively, 27.62±3.16 and 39.53±5.35 hours; mean residence times were respectively, 44.44±2.76 and 109.29±8.43 hours; the duration of maximal concentration were respectively, 24th hours; the maximal blood levels were respectively, 0.120 and 0.128 µg/ml were determined. Besides, area under the curve values according to doses were respectively, 7.09±1.24 and 5.93±0.64 µg. hour/ml; volumes of distribution at steady state were respectively, 0.099±0.005 and 0.125±0.01 L/kg; clearance values were respectively, 1.21±0.44 and 2.52±1.21 ml/hour. kg were calculated. The distribution half-lives of blood thiocyanate levels according to doses were respectively, 0.30±0.02 and 2.49±1.12 hours; the elimination half-lives were respectively, 213.89±11.21 and 96.56±9.35 hours; mean residence times were respectively, 309.09±25.76 and 142.95±15.66 hours; the duration of maximal concentration were respectively, 2 and 1th hours; the maximal blood levels were respectively, 0.028 and 0.032 µg/ml were determined. Besides, area under the curve values according to doses were respectively, 8.77±1.44 and 3.26±1.55 µg. hour/ml; volumes of distribution at steady state were respectively, 0.211±0.01 and 1.333±0.05 L/kg; clearance values were respectively, 0.56±0.23 and 7.66±1.55 ml/hour. kg were established.

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

Özet: Bu çalışma deneysel olarak amigdalinle zehirlenen koyunlarda kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler üzerine kobalt klorürün etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. Bu çalışmada, ağırlıkları 50-60 kg arasında olan 15 koyun kullanıldı. Amigdalin ve kobalt klorür verildikten sonra 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 ve 72. saatlerde alınan kan örneklerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler belirtildi. Kobalt klorür, 5 ve 15 mg/kg dozlarında damar içi yolla verildi. Daha sonra kan siyanür düzeylerine ait dağılım dönemi yarı ömürlerinin dozlara göre sırasıyla, 3.17±0.35 ve 4.03±0.65 saat; atılım dönemi yarı ömürlerinin sırasıyla, 27.62±3.16 ve 39.53±5.35 saat; ortalama kalış sürelerinin sırasıyla, 44.44±2.76 ve 109.29±8.43 saat; doruk yoğunluğa ulaşma sürelerinin 24. saat; doruk siyanür düzeylerinin ise sırasıyla, 0.120 ve 0.128 µg/ml olduğu tespit edildi. Bunun yanında, siyanür düzeylerine ait eğri altında kalan alan değerleri sırasıyla, 7.09±1.24 ve 5.93±0.64 µg saat/ml; kararlı durumdaki dağılım hacimleri sırasıyla, 0.099±0.005 ve 0.125±0.01 L/kg; klirens değerleri ise sırasıyla, 1.21±0.44 ve 2.52±1.21 ml/saat. kg olarak hesaplandı. Kan tiyosiyanat düzeylerine ait dağılım dönemi yarı ömürlerinin dozlara göre sırasıyla, 0.30±0.02 ve 2.49±1.12 saat; atılım dönemi yarı ömürlerinin sırasıyla, 213.89±11.21 ve 96.56±9.35 saat; ortalama kalış sürelerinin sırasıyla, 309.09±25.76 ve 142.95±15.66 saat; doruk yoğunluğa ulaşma sürelerinin sırasıyla, 2 ve 1. saat; doruk tiyosiyanat düzeylerinin ise sırasıyla, düzeylerinin eğri altında kalan alan değerleri sırasıyla, 8.77±1.44 ve 3.26±1.55 µg. saat/ml; kararlı durumdaki dağılım hacimleri sırasıyla, 0.211±0.01 ve 1.333±0.05 L/kg; klirens değerlerinin ise sırasıyla 0.56±0.23 ve 7.66±1.55 ml/saat. kg olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Siyanür, tiyosiyanat, kobalt klorür, 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

İnsan ve hayvanlarda çeşitli kaynaklardan siyanür alınmasına bağlı olarak zehirlenmeler oluşmaktadır. Siyanojenik bitkilerin çoğu canlılar tarafından besin maddesi olarak kullanılır ve bu bitkiler siyanür prekürsörleri durumunda olan siyanojenik glikozit ve lipitleri ihtiva ederler (Conn, 1973; Ibebunjo ve ark., 1992; Leuschner ve Wingers, 1991; Majak ve ark., 1990). Kobalt bileşikleri 75 yıldan beri siyanür zehirlenmesinde antidot olarak kullanılmaktadır; özellikle itfaiyeciler, bu bileşikleri yangınlar sırasında profilaktik olarak alırlar (Levin ve ark., 1990; Mengel ve ark., 1989; Salkowski ve Penney, 1994).

Siyanürün toksik etkisi, sitokrom oksidazı inaktive etmesine ve buna bağlı olarak histotoksik anoksiya oluşturmasına bağlıdır (Christel ve ark., 1977; Slyvester ve ark., 1983). Siyanür zehirlenmesinde kullanılan kobalt klorür güvenilir ve etkili bir antidottur (Pirinçci ve ark., 1996). Bu bileşik kandaki siyanür iyonlarını tutarak bu iyonların eritrositlerden ve plazmadan dokulara geçişine engel olur (Isom ve Way, 1973). Ayrıca, siyanür zehirlenmelerinde kobalt klorür kullanımı, solunum sistemi bozuklukları ile konvulsiyonların oluşmasına da engel olur; bu etkisi kobalt iyonlarının kandaki siyanür ve tiyosiyanat ile şelasyon yapmasından kaynaklanır (Burrows ve Way, 1979; Forsyth ve ark., 1993; Haueto ve ark., 1996)

Bazı araştırmacılar (De-La Coussage ve ark., 1994) tarafından yapılan bir çalışmada, siyanürle zehirlenen köpeklere 70 mg/kg dozunda hidroksokobalamin verildikten sonra alınan kan örneklerindeki kobalt düzeylerine ait dağılım dönemi yarı ömrünün 7.36 ± 0.79 saat, kararlı durumdaki dağılım hacminin 0.49 ± 0.11 L/kg ve klirens değerinin ise 0.58 ± 0.11 L/saat. kg olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada, siyanür zehirlenmesinin sağaltımında kullanılan kobalt klorürün kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine ait A_1 , A_2 , a , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, C_{doruk} , T_{doruk} , EAA, V_{dss} ve Cl

gibi bazı toksikokinetik parametreler üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvan ve Yem Materyali: Deneylede ağırlıkları 50-60 kg arasında değişen 15 koyun kullanıldı. Çalışma süresince koyunlar diğer hayvanlardan ayrılarak özel padoklara yerleştirildi. Uygulamalara başlamadan önce 20 gün süreyle koyunların ortama alışmaları sağlandı; yem ve su serbestçe verildi. Deneylede kullanılacak hayvanlar her grupta 5 koyun olmak üzere 3 gruba ayrıldı; bu gruplardan birincisi kontrol, diğer ikisi ise deney grubu olarak kullanıldı.

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

Kobalt klorürün verilmesi: Deney gruplarına amigdalin verilmesinden 0.5 saat sonra kobalt klorür 5 ve 15 mg/kg dozlarında 2 ml distile su içinde çözdürülerek damar içi yolla verildi.

Kan örneklerinin alınması: Amigdalin 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 dağılım dönemi hız sabitesi (α), kan siyanür yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi (β), α -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 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g. saat/ml}$, V_{dss} değerinin 0.032 \pm 0.005 l/kg ve Cl değerinin ise 0.19 \pm 0.01 ml/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 $\mu\text{g. saat/ml}$; V_{dss} değerinin 0.17 \pm 0.01 l/kg ve Cl değerinin ise 0.14 \pm 0.03 ml/saat. kg olduğu hesaplanmıştır.

Amigdaline zehirlenen koyunlara kobalt klorür 5 ve 15 mg/kg dozlarında damar içi yolla verildikten sonra elde edilen kan siyanür düzeylerinin doruk noktaya 24. saatte sırasıyla, 0.120 ve 0.128 $\mu\text{g /ml}$ değerleriyle ulaştığı belirlenmiştir. Diğer yandan, kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin dozlara göre sırasıyla, 3.17 \pm 0.35 ve 4.03 \pm 0.65 saat, $t_{1/2\beta}$ değerlerinin sırasıyla, 27.62 \pm 3.16 ve 39.53 \pm 5.35 saat ve MRT değerlerinin ise sırasıyla, 44.44 \pm 2.76 ve 109.29 \pm 8.43 saat olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, siyanür düzeylerine ait EAA değerlerinin dozlara göre sırasıyla, 7.09 \pm 1.24 ve 5.93 \pm 0.64 $\mu\text{g. saat/ml}$, V_{dss} değerlerinin sırasıyla, 0.099 \pm 0.005 ve 0.125 \pm 0.01 l/kg ve Cl değerlerinin ise sırasıyla, 1.21 \pm 0.44 ve 2.52 \pm 1.21 ml/saat. kg olduğu

görülmüştür (Tablo 2 ve Şekil 1). Kobalt klorürün 5 mg/kg dozunda verilmesinden sonra hesaplanan A_1 , A_2 , β , $t_{1/2\beta}$, MRT, EAA, V_{dss} , Cl değerlerinin 15 mg/kg'lık dozundaki aynı değişkenler ile arasında önemli ($P<0.05$) bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Kobalt klorürün 5 ve 15 mg/kg dozlarında verilmesinden sonra elde edilen kan tiyosiyanat düzeylerinin 2 ve 1. saatlerde dozlara göre sırasıyla, 0.028 ve 0.032 $\mu\text{g /ml}$ değerleriyle doruk noktaya ulaştığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, kan tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin sırasıyla, 0.3 \pm 0.02 ve 2.49 \pm 1.12 saat, $t_{1/2\beta}$ değerlerinin sırasıyla, 213.89 \pm 11.21 ve 96.56 \pm 9.35 saat ve MRT değerlerinin ise sırasıyla, 309.09 \pm 25.7 ve 142.95 \pm 15.6 saat olduğu görülmüştür. Bunun yanında, kan tiyosiyanat düzeylerine ait EAA değerleri dozlara göre sırasıyla, 8.77 \pm 1.44 ve 3.26 \pm 1.55 $\mu\text{g. saat/ml}$, V_{dss} değerleri sırasıyla, 0.211 \pm 0.01 ve 1.333 \pm 0.05 l/kg ve Cl değerleri ise sırasıyla, 0.56 \pm 0.23 ve 7.66 \pm 1.55 ml/saat. kg olarak hesaplanmıştır (Tablo 3 ve Şekil 2). Kobalt klorürün 5 mg/kg dozunda verilmesinden sonra hesaplanan kan tiyosiyanat düzeylerine ait A_1 , A_2 , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, EAA, V_{dss} , Cl değişkenleri ile 15 mg/kg dozundaki aynı değişkenler arasında önemli ($P<0.05$) bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir (Tablo 3)

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

Dozlar Değişkenler	Siyanür	Tiyosiyanat
A_1 $\mu\text{g/ml}$	-6.12 \pm 1.32	-1.53 \pm 0.39
A_2 $\mu\text{g/ml}$	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_{doruk} $\mu\text{g/ml}$	0.210 \pm 0	0.056 \pm 0
T_{doruk} saat	1 \pm 0	2 \pm 0
EAA $\mu\text{g. s/ml}$	25.40 \pm 2.55	34 \pm 4.41
V_{dss} l./kg	0.032 \pm 0.005	0.17 \pm 0.01
Cl ml/saat kg	0.19 \pm 0.01	0.14 \pm 0.03

P*: Önemli Ö:Önemli ÖD:Önemli Değil

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

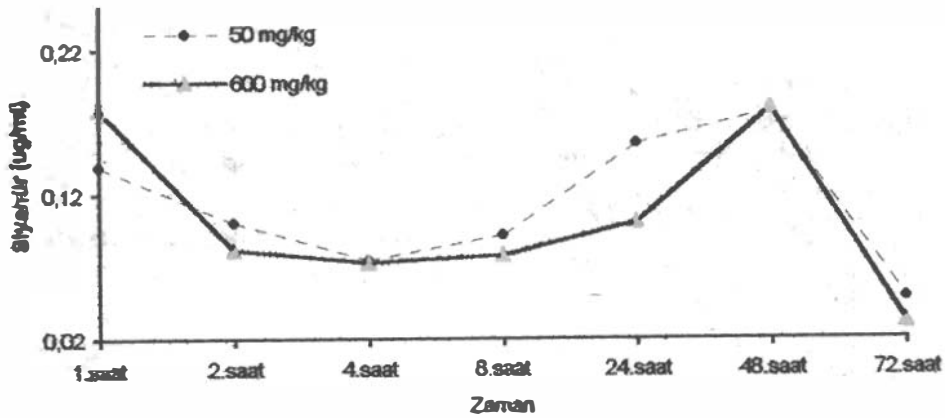
Dozlar Değişkenler	Siyanür	Tiyosiyanat	Önemlilik
A ₁ µg/ml	-0.12±0.01	-4.31±1.30	*
A ₂ µg/ml	0.12±0.01	4.31±1.30	*
α saat	0.21±0.02	0.17±0.03	-
β saat	2.50±1.11	0.009±0.001	*
t _{1/2α} saat	3.17±0.35	4.03±0.65	-
t _{1/2β} saat	27.62±3.16	39.53±5.35	*
MRT saat	44.44±2.76	109.29±8.43	*
C _{doruk} µg/ml	0.120±0	0.128±0	-
T _{doruk} saat	24±0	24±0	-
EAA µg. s/ml	7.09±1.24	5.93±0.64	*
V _{dss} L/kg	0.099±0.005	0.125±0.01	*
Cl ml/saat kg	1.21±0.44	2.52±1.21	*

P<0.05
 *: Önemli
 -: Önemli Değil

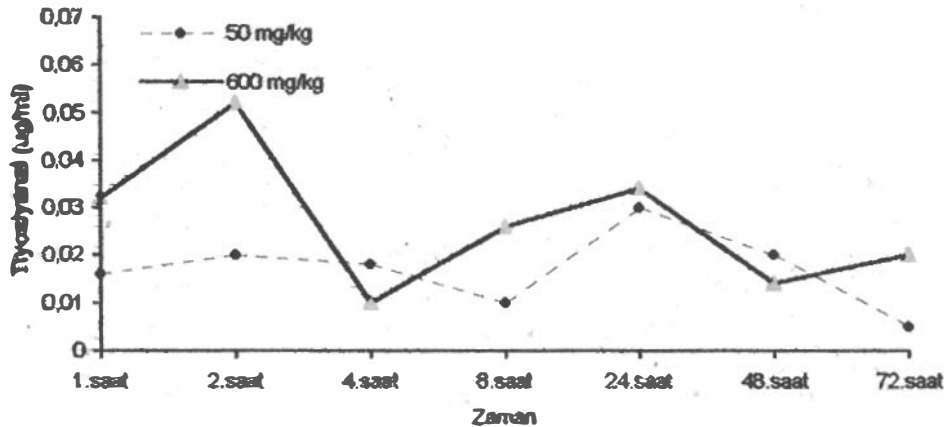
Tablo 3. Amigdalınle zehirlenen koyunlara kobalt klorür uygulanması ile elde edilen kan tiyosiyanat düzeylerine ait bazı toksikokinetik parametreler.

Dozlar Değişkenler	Siyanür	Tiyosiyanat	Önemlilik
A ₁ µg/ml	-2.46±0.45	-1.94±0.84	*
A ₂ µg/ml	2.46±0.45	1.94±0.66	*
α saat	2.26±0.94	0.27±0.04	*
β saat	3.23±0.94	7.17±1.22	*
t _{1/2α} saat	0.30±0.02	2.49±1.12	*
t _{1/2β} saat	213.89±11.2	96.56±9.35	*
MRT saat	309.09±25.7	142.95±15.6	*
C _{doruk} µg/ml	0.028±0	0.032±0	-
T _{doruk} saat	2±0	1±0	-
EAA µg. s/ml	8.7±1.44	3.26±1.55	*
V _{dss} L/kg	0.211±0.01	1.333±0.05	*
Cl ml/saat kg	0.56±0.23	7.66±1.55	*

P<0.05
 *: Önemli
 -: Önemli Değil



Şekil 1. Kan Siyanür Düzeylerinin Zamana Bağlı Olarak Değişimi (µg/ml).



Şekil 2. Kan Tiyosiyanat Düzeylerinin Zamana Bağlı Olarak Değişimi (µg/ml).

Tartışma ve Sonuç

Siyanür zehirlenmesinin sağaltımında temelde iki yol mevcuttur. Bunlardan ilki siyanürün organizmada bulunan methemoglobin ve hidroskobalamin gibi bileşiklerin yapısında bulunan üç değerlikli demir ve iki değerlikli kobalta bağlanmasıdır. İkincisi ise sülfür vericilerinin varlığında rodanaz reaksiyonu ile siyanürün tiyosiyanata dönüştürülmesi ve bu reaksiyona bağlı olarak metabolizmasının ve eliminasyonunun hızlandırılmasıdır (Coussage ve ark., 1994; Burrows ve Way, 1979).

Kobalt klorür, siyanür zehirlenmelerinde tek başına kullanıldığı gibi sodyum nitrit ve sodyum tiyosülfat ile kombine olarak da kullanılabilir; zehirlenmelerde kullanılan kobalt klorür tek başına kullanılan diğer iki antidottan daha etkilidir. Kobalt klorür, sodyum nitritle beraber verildiğinde antidotal etkide additif etki oluşurken, sodyum tiyosülfatla birlikte verildiğinde ise antidotal etkide artış görülmez; zira, bu madde kobalt klorürün antidotal etkisini azaltır (Burrows ve Way, 1979; Mengel ve ark., 1989; Pirinçci ve ark., 1996). Tablo 1 ve şekil 1 incelendiğinde siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin 1.5 mg/kg dozunda amigdalinin verilmesinden 30 dk. 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 15 mg/kg dozlarında kobalt klorür uygulanan gruplarda ise kan siyanür düzeylerinin 24. saatte sırasıyla, 0.120 ve 0.128 µg/ml, kan tiyosiyanat düzeylerinin ise 2 ve 1. saatlerde sırasıyla, 0.028 ve 0.032 µg/ml değerleriyle doruk noktaya ulaştığı ve bu değerlerin kontrol grubundaki aynı değerlere göre oldukça düşük olduğu görülmüştür. Bazı araştırmacılar (Isom ve Way, 1973; Rosenberg, 1993) tarafından yapılan çalışmalarda, kobalt bileşiklerinin kandaki siyanür iyonları ile şelasyon yaparak bu iyonların plazma ve eritrositlerden dokulara geçişine engel olduğu belirtilmiştir. Tablo ve şekillerdeki sonuçlar değerlendirildiğinde yukarıdaki araştırmacıların

görüşleri ile paralellik olduğu görülmektedir.

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, Vdss 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 ± 24.30 ve 263.98 ± 31.4 saat, EAA değerinin 34 ± 4.41 µg. saat/ml, Vdss 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 5 ve 15 mg/kg dozlarındaki kobalt klorür kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$ değerlerini dozlara göre sırasıyla, 3.17 ± 0.35 ve 4.03 ± 0.65 saat, $t_{1/2\beta}$ değerlerini ise sırasıyla, 27.62 ± 3.16 ve 39.53 ± 5.35 saat ve MRT değerlerini sırasıyla, 44.44 ± 2.76 ve 109.29 ± 8.43 saat; EAA değerlerini sırasıyla, 7.09 ± 1.24 ve 5.93 ± 0.64 µg. saat/ml; kan tiyosiyanat düzeylerine ait EAA değerlerini, sırasıyla, 8.77 ± 1.44 ve 3.26 ± 1.55 µg. saat/ml'ye düşürdüğü görülmüştür. Kobalt klorür 15 mg/kg dozunda verildiğinde ise $t_{1/2\alpha}$ MRT ve EAA parametrelerini sırasıyla, 96.56 ± 9.35 ve 142.95 ± 15.16 saat, 3.26 ± 1.55 µg. saat/ml değerleriyle kontrol grubundaki aynı değişkenlere göre düşürdüğü tespit edilmiştir. Nitelikim kullanılan kobalt klorürün etkisinin 30 dakika içinde görüldüğü ve oluşan antidotal etkinin bu maddenin kandaki siyanür ve tiyosiyanat iyonları ile şelasyon yapmasına bağlı olduğu yapılan çalışmalarda (Forsyth ve ark., 1993; Isom ve Way, 1973; Pirinçci ve ark., 1996) ortaya konulmuştur. Buna karşılık kobalt klorür 5 mg/kg dozunda verildiğinde kan tiyosiyanat düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$, MRT, V_{dss} ve Ci parametrelerini sırasıyla, 213.89 ± 11.21 saat, 309.09 ± 25.76 saat, 0.211 ± 0.01 L/kg ve 0.56 ± 0.23 ml. saat/kg değerleriyle kontrol grubundaki aynı değişkenlere göre artırdığı belirlenmiştir.

Tablo 2 ve şekil 1 incelendiğinde 5 ve 15 mg/kg dozlarında verilen kobalt klorürün kan siyanür düzeylerine ait A_1 , A_2 , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, C_{doruk} , T_{doruk} , EAA, V_{dss} ve Ci gibi toksikokinetik parametreleri değiştirdiği görülmektedir. Ancak, 5mg/

kg dozundaki kobalt klorür, kan siyanür düzeylerine ait $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, Vdss ve Cl gibi parametrelerin değerlerini 15 mg/kg dozundaki aynı değişkenlerin değerlerine göre daha fazla azalttığından dolayı siyanür zehirlenmesinde 5 mg/kg'lık dozunda kobalt klorür kullanımının daha uygun olacağı görüşündeyiz.

Sonuç olarak kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerine A_1 , A_2 , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, C_{dortuk} , T_{dortuk} , EAA, V_{dss} ve Cl gibi toksikokinetik parametrelerin antidot olarak kullanılan kobalt klorür 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-Hydroxynitrites 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. (1973). Cyanogenic Glycosides: Their Occurrence, Biosynthesis and Function. p.55-63. In "Chronic Cassava Toxicity, Proceedings of and interdisciplinary Narkshop" London.

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.

De-La-Coussage, J. E. Houeto, P. ve Sandouk, P. (1994). Pharmacokinetics of Hydroxycobalamin in Dogs. *J. Neur. Surg. Anesthesiol.* 6(2), 111-5.

Forsyth, J. C., Mueller, P. D. and Becker, C. E. (1993). Hydroxycobalamin as a Cyanide Antidote: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics in Heavily Smoking Normal Volunteers. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 31(2), 277-94.

Haueto, P, Borron, S. W. and Sandouk, P. (1996). Pharmacokinetics of Hydroxycobalamin in Smoke In-

halation Victims. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 34(4), 397-404.

Ibejunjo, 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 Nutr.* 68, 483 - 491.

Isom, G. and Way, J. L. (1973). Cyanide Intoxication : Protection with Cobalt chloride. *Toxicology and Applied Pharm.* 24, 449 - 456.

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 Scien.* 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 Ruminant Fluid In vitro. *J. Anim. Sci.* 68, 1648-1655.

Mengel, K., Kramer, W., Isert, B. and Friedberg, K. D. (1989). Thiosulfate and Hydroxocobalamin Prophylaxis in Progressive Cyanide Poisoning in Guinea - pigs. *Toxicology*

Pirinççi, I., Tanyıldızı, S. ve servi, K. (1996). Amigdalın ile Zehirlenen Koyunların Kobalt Klorür ve Sodyum Tiyosülfat ile Tedavisi, *Vet. Bil. Derg.* 12, 2: 43-52

Rosenberg, D. W. (1993). Pharmacokinetics of Cobalt Chloride and Cobalt Protoporphyrin. *Drug. Metab. Disp.* 21(5), 846-9

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., 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.

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