

AMİGDALİN İLE ZEHİRLENEN KOYUNLARIN SODYUM NİTRİT VE KOBALT KLORÜR İLE TEDAVİSİ

İbrahim Pirinççi¹

Kadir Servi¹

Sadettin Tanyıldızı¹

Ahmet Ateşşahin¹

Osman Güler¹

Treatment With Cobaltous Chloride and Sodium Sodium Nitrite in Sheep Poisoned with Amygdalin

Summary: The present experiment was carried out to compare the effects of cobaltous chloride 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, sixteen 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 and 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 cobatous chloride given in doses of 5, 10 and 15 mg/kg at thirty minutes decreased the level of cyanide from 0.210 ug/ml to 0.031, 0.037 and 0.056 ug/ml at first hour, respectively. It was established that cobaltous chloride + sodium nitrit given in the dose of 15+25 mg/kg at thirty minutes decreased the level of cyanide from 0.210 ug/ml to 0.075 ug/ml at first hour. Cobaltous chloride used in the treatment of the cyanide poisoning was determined to be more effective than sodium nitrit.

Key words : Cyanide, sodium nitrit, cobaltous chloride.

Özet : Bu çalışma, hayvanlarda siyanür zehirlenmelerinde kullanılan sodyum nitrit ve kobalt klorürün 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 10 adet koyun kullanıldı. Üzerinde deneme yapılacak hayvan 1 gün önce akşam saat 17.00'den ertesi gün uygulamalar tamamlanincaya kadar aç bırakıldı. Böylece yemden ve sudan ileri gelebilecek olan siyanür kontaminasyonları önlendi. Amigdalın rumen sondası ile 1.5 mg/kg dozunda verildi. Amigdalın verilmesini takiben 1,2,4,8,24,48 ve 72. saatlerde kan ve rumen 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 kobalt klorür 30. dakikada 5, 10 ve 15 mg/kg dozlarında verildiğinde ise 1. saatte dozlara göre siyanürü 0.210'dan 0.079, 0.039 ve 0.068 ug/ml değerlerine düşürdü. Sodyum nitrit + kobalt klorür 25 mg/kg+10 mg/kg dozlarında birlikte verildiğinde 1 saat içerisinde siyanürü 0.210 ug/ml den 0.075 ug/ml düzeyine düşürdü. Siyanür zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan kobalt klorürün sodyum nitritten daha etkili olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler : Siyanür, sodyum nitrit, kobalt klorür.

Giriş

Siyanürün çeşitli kaynaklardan alınmasına bağlı olarak insan ve hayvanlarda zehirlenme olaylarının meydana geldiği çok eskilerden beri bi-

linmektedir. Siyanür hızla etki eden öldürücü bir zehirdir. Bu bileşik aminoasitler, pürinler pirimidinler gibi birçok organik maddenin yapısında bulunmaktadır. Siyanürün bileşikler insan ve hayvanlarda alınan doza göre akut, subakut ve kronik

zehirlenmeler oluşturur. Akut siyanür zehirlenmesi insanlarda 0.5 - 3.5 mg/kg, sığır ve koyunlarda ise 2 - 2.3 mg/kg düzeyinde siyanür alımına bağlı olarak oluşur. Subakut zehirlenmeler sodyum nitroprusidin (SNP) ilaç olarak uzun süre kullanılması, kronik zehirlenmeler ise siyanojenik glikozid içeren bitkilerin tüketimi ve sigara alışkanlığı gibi faktörlerin etkisi ile oluşur. Siyanürün peros yolla 4 mg/kg dozunda alınması tüm canlılarda ölüme neden olur (Coop ve Blakley, 1950; Fernando ve Busuttil, 1991; Haishman ve Knight, 1967; Lundquist, Rosling ve ark., 1988; Newton Schmidt ve ark., 1981; Olusi ve ark., 1979; Vesey ve Wilson, 1978; Vesey ve ark., 1985).

Tabiatta bol miktarda bulunan siyanojenik bitkiler siyanojenik glikozit ve lipidleri ihtiva eder (Conn, 1979; Flora ve ark., 1978; Kamalu, 1991; Majak, 1992; Stewart, 1974; Tewe, 1984). Bu bitkilerin çoğu insan ve hayvanlar tarafından gıda maddesi olarak kullanılmaktadır. Bu besin maddelerinin fazla miktarda ve uzun süre tüketilmesi durumunda tütün ambliyopisi, retrobulber nöritis, leberin kalıtsal optik atrofisi ve sinirlerde meydana gelen dejenerasyon sonucu tropikal ataksik nöropati gibi hastalıklar oluşur. Bundan dolayı siyanojenik glikozit içeren fiğ, burçak, bazı fasülye türleri ve acı badem gibi besinlerin yenmeden önce kurutulması ve pişirilmesi gerekir. Kaynatma ve pişirme gibi işlemler enzim ve glikozitleri parçalayacağı için zehirlenme riskini azaltır (Coop ve Blakley, 1950; Flora ve ark., 1978; Haishman ve Knight, 1967; Hambright ve Longley, 1988; Isom ve Way, 1973; Kamalu, 1991; Krishna ve Katoch, 1989; Newton ve ark., 1981; Tewe, 1984).

Bazı araştırmacılar (Zerbe ve Wagner, 1993) SNP ile zehirlenmelerde antidot olarak hidrosikobalamin verdiklerinde kan siyanür düzeylerinin % 60 oranında azaldığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada 4 g hidrosikobalamin 80 mg siyanürü etkisiz hale getirdiği bildirilmiştir.

Siyanür zehirlenmesinde kullanılan hidrosikobalamin güvenilir ve etkili bir antidottur. Hidrosikobalaminin aksine siyanokobalamin siyanür zehirlenmesinde kullanılan uygun bir antidot değildir. Siyanokobalaminin yapısında bulunan hidrosil grupları siyanürle yer değiştirerek dayanıksız bir kompleks oluştururlar. Sonuçta da-

yanıksız olan bu kompleksten siyanür tekrar ayrılarak toksik etkisini gösterir (Burrows ve Way, 1979; Marquez ve ark., 1988; Mengel ve ark., 1989). Siyanür zehirlenmelerinde metabolize olmayan siyanür iyonları sitokrom oksidazın yapısındaki üç değerlikli demire bağlanarak bu enzimi inaktive ederler. Buna bağlı olarakta elektron taşınması ve hücre solunum durur. Bunun sonucunda baş ağrısı, yorgunluk, taşipne, dispne, taşikardi, konvülsiyonlar gibi zehirlenme semptomları veya ölüm görülür (Arnold ve ark., 1984; Atkinson ve ark., 1974; Berlin, 1970; Blanc ve ark., 1985; Buzaleh ve ark., 1989; Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Uitti, 1985).

Siyanür zehirlenmesinde kullanılan hidrosikobalamin kandaki siyanür iyonlarını tutarak bu iyonların eritrositlerden ve plazmadan dokulara geçişine engel olur. Hidrosikobalaminin plazmadaki konsantrasyonu 20 ug/ml olduğunda siyanürün atılımı 30 kat artar. Bunun yanısıra kullanılan hidrosikobalamin solunum sistemi bozuklukları ile konvülsiyonların oluşmasına engel olur (Burrows ve Way, 1977; Burrows ve Way, 1979; Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Yamamoto, 1990). Kobalt bileşiklerinin antidotal etkisindeki artış kobalt iyonlarının kandaki siyanür ve tiyosiyanat ile şelasyon yapmasına bağlıdır. Kobalt klorür + sodyum nitrit + sodyum tiyosülfat birlikte verildiklerinde antidotal etkide az oranda bir artış görülür. Kobalt klorür siyanür zehirlenmesinde tek başına kullanılan en etkili antidotlardan biridir. Çünkü kobalt iyonlarının siyanür iyonlarına olan afinitesi methemoglobin ve sitokrom oksidazdan daha fazladır ve kobalt iyonlarının siyanür iyonları ile olan şelasyonu oldukça dayanıklıdır. Ayrıca kobalt iyonları nitritin oluşturduğu methemoglobinden daha fazla siyanürün lokalize olduğu bölgelere geçebilme özelliğine sahiptir (Burrows ve Way, 1977; Burrows ve Way, 1979; Ibejunjo ve ark., 1992; Marquez ve ark., 1988).

Sonuç olarak siyanür zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan sodyum nitrit ve kobalt klorürün karşılaştırılması ve kanda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin yönünden meydana gelebilecek değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Uygulamalarda 2 yaşında, ağırlıkları 40-50 kg arasında olan sağlıklı ve sütten kesilmiş 10 adet koyun kullanıldı. Çalışma süresince koyunlar diğer hayvanlardan ayrılarak özel paddoklara 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. Önlendirme sürekli olarak temiz içme suyu bulundu.

Yem Maddeleri	% Konsantrasyonu
Arpa	40
Kepük	15
Melas	24.4
Soya Fas. Küsp.	15
Kernik 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 Ünitesine gelirilerek ferdi paddoklara yerleştirildi. Paraziter hastalıklara karşı gerekli ilaçlar verildi ve enterotoksemi, şap gibi hastalıklara karşıda gerekli aşı uygulamaları yapıldı.

a) Amigdalinin verilmesi : Deneme grubunu oluşturan hayvanlara 1.5 mg/kg dozlarında 100 ml distile su içerisinde % 95 oranında saf olan amigdalın glikozidi rumen sondası yardımıyla verildi. Üzerinde deneme yapılacak olan hayvan bir gün önce akşam saat 17.00'den ertesi gün uygulamalar tamamlanincaya kadar aç bırakıldı. Böylece yem ve sudan ile gelebilecek siyanür kontaminasyonları önlenildi.

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

c) Kobalt klorür verilmesi : Deney gruplarına, 1.5 mg/kg dozunda amigdalın verilmesini takiben 30. dakikada 5, 10 ve 15 mg/kg dozlarında kobalt

klorür, 5 ml distile su içinde çözündürülüp i.v. olarak verildi.

d) Kobalt klorür + sodyum nitrit verilmesi : Deney gruplarına 1.5 mg/kg dozunda amigdalın verilmesini takiben 30. dakikada, 10 mg/kg kobalt klorür ve 25 mg/kg sodyum nitrit, 5'er ml distile su içinde çözündürülüp i.v. olarak verildi.

e) Kan örneklerinin alınması : Akşamdan aç bırakılan hayvanın rumenine ertesi sabah saat 8.00'de 1.5 mg/kg dozda amigdalın glikozidi verildi. İlacın 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 (Geiman Hawksley, 760 mm Hg)
3. 25x200 mm'lik cam tüpler
4. 20x150 mm'lik tüpler
5. Kauçuk hortum ve tıplar
6. Kıvrımlı cam borular
7. Santinifüj (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 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 solusyonunun bir litresine 100 ml konsantre HCL katıldı.
13. Trikorasetik asit solusyonu : 20 g trikorasetik asit, 100 ml distile su içinde çözündürülerek hazırlandı.
14. Benzidin solusyonu : 1 g benzidin 15 ml

alkol ve 10 ml su içinde çözdürülerek 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 NH_4SCN solusyonu hazırlandı. Tiyosiyanatın tam konsantrasyonu demir (Fe^{+3}) alum indikatörünün 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 ayırıcı: 1 g Sodyum bikarbonat, 50 mg KCN ve 200 mg potasyum ferrisiyanür ($K_3F(CN)_6$), 1 litre distile suda çözdürülerek 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.

Analizlerin yapılması

Kan ve rumen sıvı örneklerinde siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin tayini Bruce ve ark. (5) tarafından önerilen metodlar kullanılarak gerçekleştirildi. Bu metodlara göre hazırlanan siyanür ve tiyosiyanat kalibrasyon eğrileri sırasıyla şekil 1 ve 2'de görülmektedir. Kanda methemoglobin miktarının belirlenmesinde Evelyn ve Malloy (12) tarafından önerilen metot 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, 5,10 ve 15 mg/kg doz-

larında kobalt klorür, 25 mg/kg sodyum nitrit +10 mg/kg kobalt klorür distile su içinde çözdürülüp 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 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 tesbit edildi.

Amigdalin uygulanan deneme gruplarına 30. dakikada 5,15 ve 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit verilmesini takiben elde edilen kan örneklerindeki 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, 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 düzeylerinde ise önemli bir değişikliğin olmadığı ve sadece amigdalin verilen deneme gruplarınınınine yakın düzeylerde olduğu görüldü.

Amigdalin uygulanan deneme gruplarına 30. dakikada 5,10 ve 15 mg/kg dozlarında kobalt klorür 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 5,10 ve 15 mg/kg dozlarında kobalt klorür verilen koyunların kan siyanür düzeylerinin 1. saatten itibaren sadece amigdalin uygulanan deneme gruplarına göre azalmaya başladığı ve 8. saatte sırasıyla 0.031 ug/ml, 0.037 ug/ml ve 0.056 ug/ml değerleriyle minimum düzeylere indiği görüldü. Daha sonra tedrici bir artış gös-

tererek 24. saatte sırasıyla 0.120 ug/ml, 0.124 ug/ml ve 0.128 ug/ml değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve tedrici bir şekilde azalarak 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi. Kan tiyosiyanat düzeylerinde ise önemli bir değişikliğin olmadığı ve sadece amıgdalin verilen deneme gruplarınıninkine yakın düzeylerde olduğu görüldü.

Amıgdalin uygulanan deneme gruplarına 30. dakikada 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit + 10 mg/kg kobalt klorür birlikte verildiğinde elde edilen kan örneklerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri tablo 8 ve şekil 5.8'de görülmektedir. Tablo 8 ve şekil 5.8 incelendiğinde kan siyanür düzeylerinin 1. saatten itibaren sadece amıgdalin verilen deneme gruplarına göre hızla azalmaya başladığı ve 24. saatte sırasıyla 0.048 ug/ml, değerleriyle minimum düzeye ulaştığı belirtildi. Daha sonra tedrici bir artış göstererek 48. saatte 0.118 ug/ml değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi. Kan tiyosiyanat düzeylerinde ise önemli bir değişikliğin olmadığı ve sadece amıgdalin verilen deneme gruplarınıninkine yakın düzeylerde olduğu görüldü.

Sodyum nitrit 5, 15 ve 25 mg/kg dozlarında uygulandığında kan örneklerinde hemoglobın 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 amıgdalin verilmesini takiben 5,15 ve 25 mg/kg dozlarında sodyum nitrit verilen koyunların kan hemoglobın düzeylerinin 10-16 g/dl arasında olduğu ve kontrol gruplarına göre herhangi bir değişiklik göstermediği belirlendi. Kan 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.

Amıgdalin uygulanan deneme gruplarına 30. dakikada 25 mg/kg sodyum nitrit + 10 mg/kg kobalt klorür birlikte verildiğinde kan örneklerinde hemoglobın ve methemoglobin düzeylerinin değişimi tablo 8 ve şekil 10,12'de görülmektedir. Tablo 8 ve şekil 10,12 incelendiğinde hemoglobın düzeylerinin 9.4 - 14.8 g/dl arasında olduğu ve kontrol gruplarına göre herhangi bir değişiklik göstermediği belirlendi. Kan methemoglobin düzeylerinin ise 1. sa-

atte % 46.57 değeriyle maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra ise tedrici bir şekilde azalarak kontrol grupları düzeyine indiği belirlendi.

Kobalt klorür, 5,10 ve 15 mg/kg dozlarında verildiğinde kan örneklerinin hemoglobın ve methemoglobin düzeylerinde herhangi bir değişikliğin oluşmadığı ve elde edilen değerlerin kontrol grupları ile aynı olduğu belirlendi.

Tartışma ve Sonuç

Ülkemizde siyanürlü bileşiklerle oluşturulan zehirlenmelerin tedavisi ile ilgili herhangi bir deneysel çalışmaya rastlanılmamıştır. Siyanojenik bitkiler insan ve hayvanlar tarafından besin maddesi olarak kullanılmaktadır. Canlılar tarafından bu besin maddelerinin fazla miktarda ve uzun süre tüketilmesine bağlı olarak siyanür zehirlenmesi oluşmaktadır.

Canlıların gıdalarla birlikte almış oldukları siyanojenik glikozidler sindirim kanalında bulunan beta-glikozidazlar aracılığı ile hidrolize edilerek siyanür açığa çıkar (Conn, 1979; Kamalu, 1991; Newton ve ark. 1981; Olusi ve ark., 1979). Açığa çıkan siyanür sindirim kanalından kana geçer ve kandaki methemoglobinle birleşerek siyanmethemoglobin oluşturur (Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Olusi ve ark., 1979). Tablo 1 ve şekil 3,4,5,6,7,8 incelendiğinde rumendeki siyanür düzeylerinin 1.5 mg/kg dozunda amıgdalin verilmesinden 30 dk. sonra yükselmeye başladığı ve 8. saatte 1.225 ug/ml değeri ile maksimum noktaya ulaştığı görüldü. Buna karşın kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin 30. dk'dan sonra yükselmeye başladığı, 1. saatte 0.210 ug/ml değeri ile siyanür ve 2. saatte 0.056 ug/ml değeri ile tiyosiyanatın maksimum noktaya ulaştığı görüldü. Bazı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda (Coop ve Blakley, 1950; Haishman ve Knight, 1967; Newton ve ark., 1981) rumendeki amıgdalin düzeyinin hızla azaldığı, rumendeki siyanür ile kandaki siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin ise hızla arttığı belirtilmiştir. Tablo ve şekillerdeki sonuçlar değerlendirildiğinde yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile paralellik olduğu görülmektedir.

Rumendeki amigdalinin siyanüre indirgenme hızı bir çok faktörün etkisi altındadır. Bunlar arasında; glikozidin miktarı, kimyasal yapısı ve glikozitlerin siyanüre indirgenmesinden sorumlu mikroorganizmaların sayısı başlıca öneme sahiptir. Bunun yanısıra rumen pH'sı, ihtiva ettiği gıdanın cinsi ve süre de indirgenme hızı üzerine etkili olmaktadır (Haishman ve Knight, 1967; Newton ve ark., 1981). Bu nedenle araştırmada denemeye alınacak hayvan bir gün önceden ertesi gün örnek alma işlemi sonuçlanıncaya kadar aç bırakılarak yem ile sudan ilen gelebilecek ve glikozidin siyanüre indirgenme hızını etkileyebilecek olan bu faktörlerin elimine edilmesine çalışılmıştır.

Tablo 2,3,4,5,6,7 ve şekil 3,4,6,7 incelendiğinde siyanür zehirlenmesinin sağıtımında kullanılan sodyum nitrit ve kobalt klorürün kan siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri üzerine olan etkileri görülmektedir. Deneysel olarak oluşturulan siyanür zehirlenmesinde sodyum nitrit 5,15 ve 25 mg/kg dozlarında, kobalt klorür 5,10 ve 15 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 içerisinde (1. saat) sırasıyla 0.082, 0.108, 0.115 ve 0.020, 0.018, 0.012 ug/ml düzeylerine düşürdüğü, bu düşüş oranının tek başına kobalt klorür verilen deneme gruplarınıninkinden daha az olduğu ve 4 saat içerisinde sırasıyla 0.044, 0.031, ve 0.017 ug/ml değerleriyle siyanürü ve 0.016, 0.018 ve 0.006 ug/ml değerleri ile tiyosiyanatı minimum seviyeye düşürdüğü belirtildi. Kullanılan sodyum nitritin etkisinin 4. saatten 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 kobalt klorür 30. dk'da uygulandığında 0.210 ve 0.056 ug/ml olan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerini ilk 30 dakika içerisinde sırasıyla 0.079, 0.039, 0.068 ve 0.022, 0.018, 0.032 ug/ml düzeylerine düşürdüğü, bu düşüş oranının tek başına sodyum nitrit verilen deneme gruplarınıninkinden daha fazla olduğu ve 8 saat içerisinde sırasıyla 0.031, 0.037 ve 0.056 ug/ml değerleriyle siyanürü ve 0.016 ve 0.018 ve 0.008 ug/ml değerleri ile tiyosiyanatı minimum seviyeye düşürdüğü belirtildi. Kullanılan kobalt klorürün etkisinin 8. saatten sonra azalmaya baş-

ladığı kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin tedrici bir artış gösterdiği, bu değerlerin 24. saatte maksimum düzeye ulaştığı ve 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeye indiği belirtildi.

Sodyum nitrit ve kobalt klorür (25 mg/kg + 10 mg/kg) birlikte 30. dakikada verildiğinde 0.210 ve 0.056 ug/ml olan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerini sırasıyla 0.075 ve 0.022 ug/ml düzeylerine düşürdüğü ve bu düşüş oranının tek başına sodyum nitrit uygulanan deneme gruplarınıninkinden daha fazla olduğu ve 24 saat içerisinde sırasıyla 0.048 ug/ml değerleriyle siyanürü, 0.012 ug/ml değeri ile de tiyosiyanatı minimum seviyeye düşürdüğü belirtildi. 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 düzeye indiği belirtildi.

Yukarıdaki açıklamaların ışığı altında, canlılarda görülen siyanür zehirlenmelerinin tedavisi için kobalt klorürün sodyum nitrite ve sodyum nitrit + kobalt klorür kombinasyonunda tek başına sodyum nitrit verilmesine tercih edilmesi gerekir. Bazı araştırmacılar (Bruce ve ark., 1955; Burrows ve Way, 1977; Hambricht ve Longley, 1988; Marquez ve ark., 1988; Mengel ve ark., 1989; Zerbe ve Wagner, 1993) siyanür zehirlenmesinin tedavisi ile ilgili yaptıkları çalışmalarda sodyum nitritin met-hemoglobinin oluşturduktan sonra kandaki siyanür iyonlarını bu yapıda bulunan Fe^{+3} 'e bağladıklarını, buna karşın kobalt bileşiklerinin kanda bulunan siyanür iyonlarına direk olarak bağlandığını, etkisinin çabuk görüldüğünü ve bu nedenle siyanür zehirlenmelerinin ilk dönemlerinde tercih edildiğini belirlemişlerdir. Çalışmamızdan elde edilen değerler yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Sonuç olarak çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelen siyanür zehirlenmelerinin en iyi şekilde tedavi edilebilmeleri için sodyum nitrit ve sodyum nitrit + kobalt klorür kombinasyonunun verilmesi yerine tek başına kobalt klorürün tercih edilmesinin tedavi şansını arttıracığı görülmüştür.

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

	Kontrol	Zaman (Saat)							
		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

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

	Kontrol	Zaman (Saat)							
		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.

	Kontrol	Zaman (Saat)							
		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 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	0.115 ±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 (%)	2.12 ±1.8	29.96 ±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 5 mg/kg dozda kobalt klorür 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	0.079 ±0.011	0.068 ±0.010	0.051 ±0.009	0.031 ±0.006	0.120 ±0.014	0.060 ±0.017	0.018 ±0.002
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.022 ±0.004	0.028 ±0.006	0.026 ±0.008	0.024 ±0.004	0.016 ±0.002	0.024 ±0.008	0.020 ±0.008
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	10.8 ±1.2	13.4 ±2.3	12.1 ±2.6	11.6 ±1.8	11.8 ±1.4	15.6 ±3.6	12.6 ±1.6
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	2.46 ±1.4	2.24 ±1.6	1.84 ±0.8	1.62 ±0.6	1.78 ±0.8	2.36 ±0.6	2.48 ±0.7

Tablo 6. Damar içi yolla 10 mg/kg dozunda kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri.

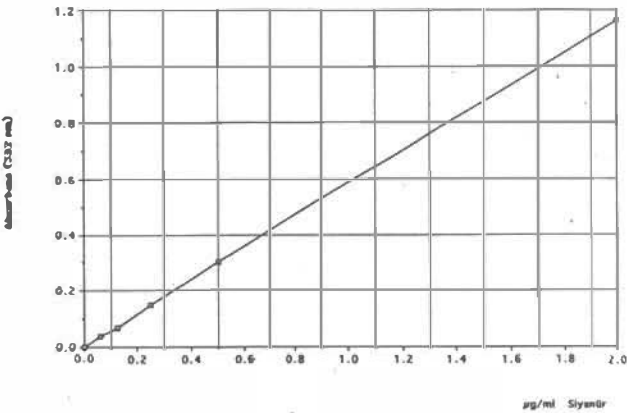
	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.039 ±0.011	0.062 ±0.014	0.081 ±0.012	0.037 ±0.009	0.124 ±0.016	0.037 ±0.006	0.017 ±0.004
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.018 ±0.006	0.036 ±0.008	0.018 ±0.006	0.020 ±0.005	0.024 ±0.004	0.024 ±0.008	0.020 ±0.002
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	11.8 ±1.6	13.6 ±2.1	14.4 ±3.4	12.8 ±2.8	13.8 ±2.2	14.1 ±1.8	2.6 ±1.2
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	2.01 ±0.9	2.14 ±1.1	2.82 ±1.4	1.96 ±0.6	2.12 ±1.3	1.60 ±0.4	1.42 ±0.6

Tablo 7. Damar içi yolla 15 mg/kg dozda kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri.

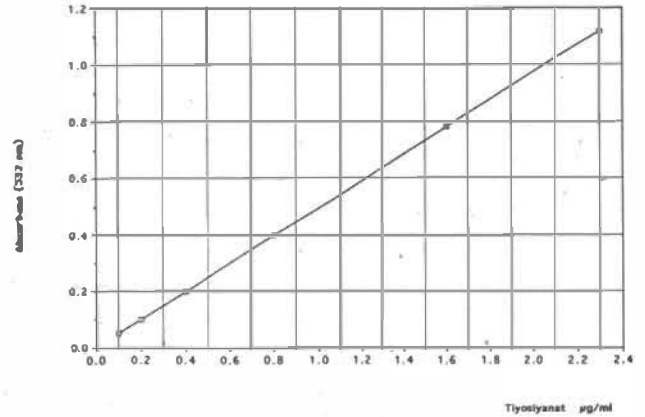
	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.068 ±0.012	0.060 ±0.011	0.067 ±0.008	0.056 ±0.007	0.128 ±0.014	0.043 ±0.006	0.015 ±0.004
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.032 ±0.006	0.008 ±0.001	0.022 ±0.004	0.012 ±0.003	0.026 ±0.006	0.011 ±0.002	0.012 ±0.002
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	10.24 ±2.2	12.06 ±2.6	15.1 ±3.1	13.4 ±3.2	12.9 ±2.6	11.7 ±1.7	12.5 ±0.8
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	3.2 ±1.2	2.8 ±1.4	2.66 ±1.2	2.74 ±0.7	1.82 ±0.6	1.58 ±0.9	1.84 ±0.3

Tablo 8. Damar içi yolla 25 mg/kg sodyum nitrit + 10 mg/kg kobalt klorür ile kombine tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemoglobin ve methemoglobin düzeyleri.

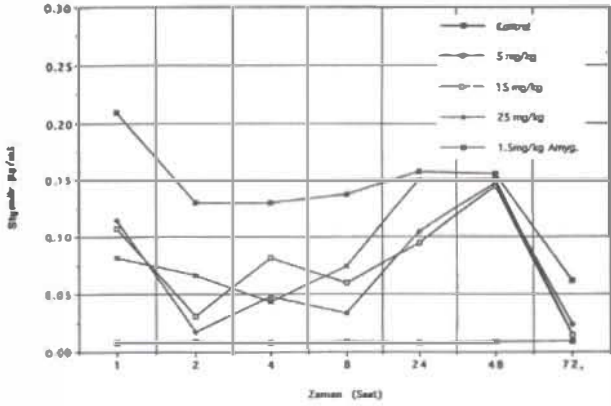
	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.075 ±0.008	0.068 ±0.006	0.075 ±0.011	0.065 ±0.006	0.048 ±0.005	0.118 ±0.012	0.024 ±0.003
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.022 ±0.004	0.012 ±0.004	0.028 ±0.002	0.019 ±0.006	0.018 ±0.005	0.020 ±0.003	0.010 ±0.002
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	9.4 ±0.3	13.0 ±2.1	14.8 ±2.2	10.0 ±1.4	12.4 ±1.8	13.2 ±1.6	13.3 ±0.8
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	46.57 ±1.4	28.88 ±1.2	14.07 ±1.6	0.36 ±0.01	0.36 ±0.02	10.10 ±1.4	0.72 ±0.2



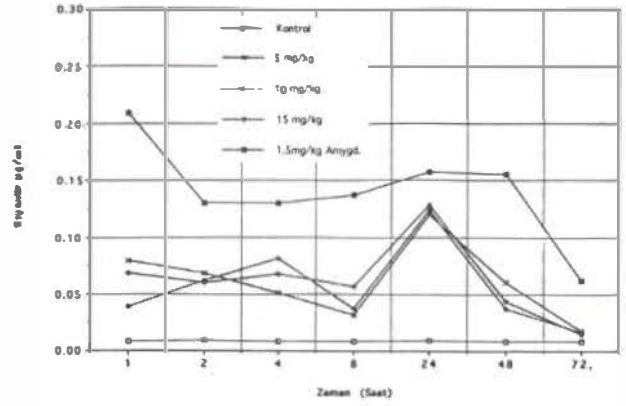
Şekil 1. Siyanür kalibrasyon eğrisi.



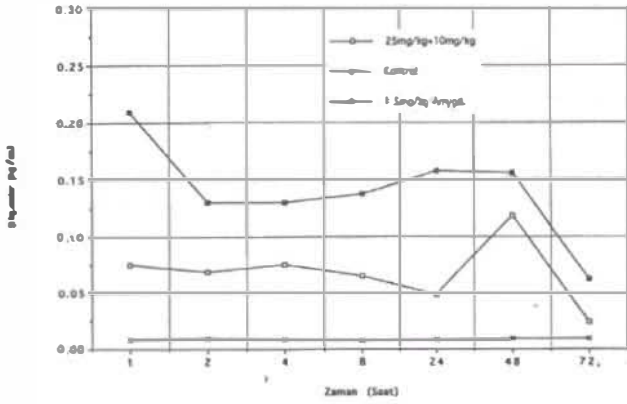
Şekil 2. Tiyosiyanat kalibrasyon eğrisi.



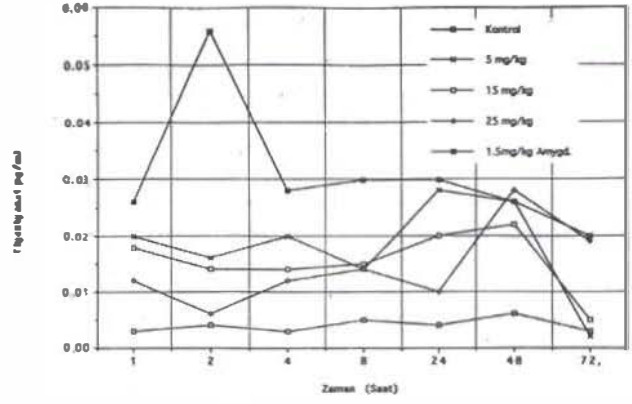
Şekil 3. Sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



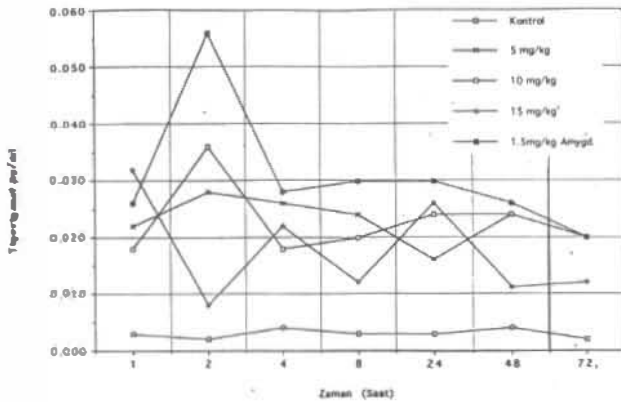
Şekil 4. Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



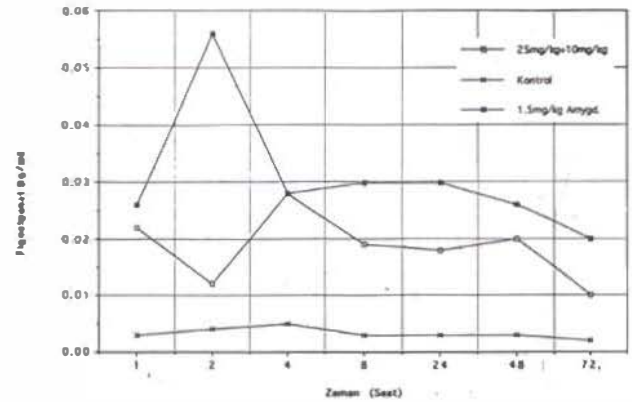
Şekil 5. 25 mg/kg Sodyum nitrit + 10 mg/kg Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



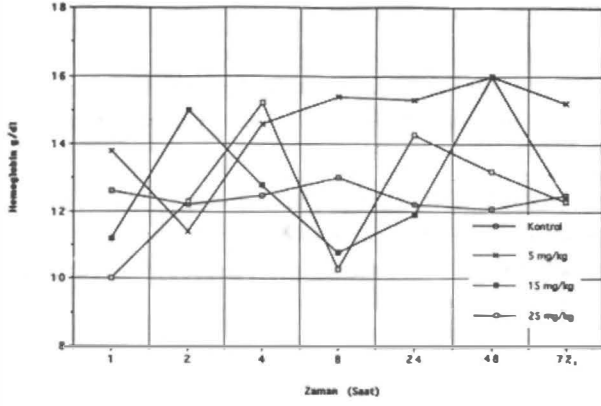
Şekil 6. Sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda kan tiyosiyanat düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



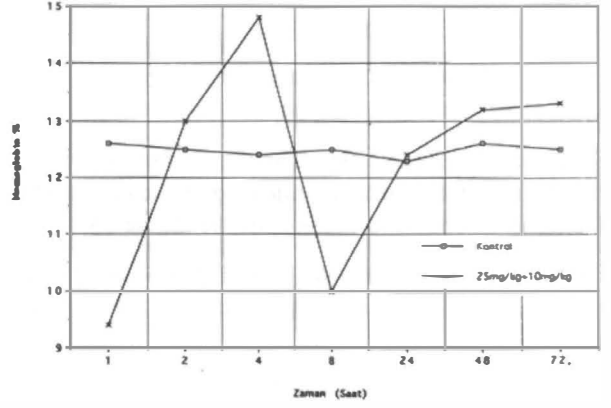
Şekil 7. Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda kan tiyosiyanat düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



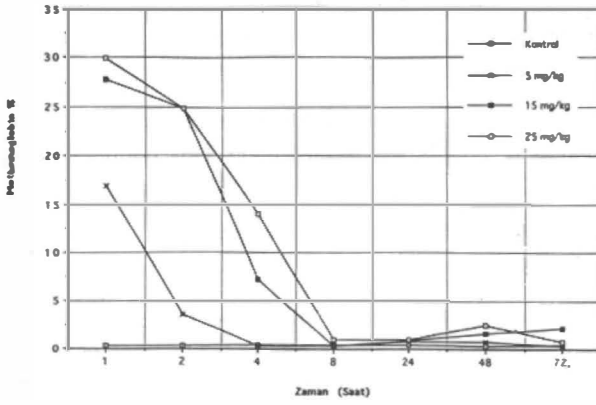
Şekil 8. 25 mg/kg Sodyum nitrit + 10 mg/kg Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda kan tiyosiyanat düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



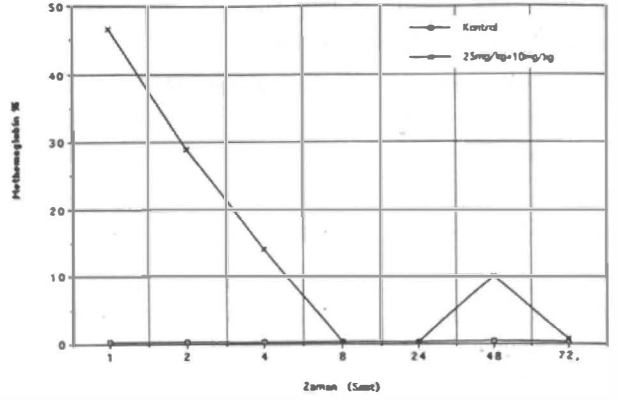
Şekil 9. Sodyum nitrit ile tedavi edilen koyunlarda kan hemoglobin düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



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



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



Şekil 12. 25 mg/kg Sodyum nitrit + 10 mg/kg Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda kan methemoglobin düzeylerinin zamana bağlı değişimi.

Kaynaklar

Arnold, W.P., Longnecker, D.E. and Epstein, R.M. (1984). Photodegradation of sodium nitroprusside : Biologic activity and cyanide release. *Anaesthesiology*, 61 : 254-260.

Atkinson, A., Rutter, D.A. and Sorgeant, 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.

Buzaleh, A.M., Vazquez, E.S. and Bottle, A.M.C. (1989).

- Cynadie intoxication-I. An oral chronic animal model. *Gen. Pharmacol.*, 3 (20), 323-327.
- Conn, E.E. (1979). Biosynthesis of cyanogenic glycosides. *Naturwissenschaften*. 66, 28 - 34.
- Coop, I.E. and Blakley, R.L. (1950). The metabolism and toxicity of cyanides and cyanogenic glycosides in sheep. *Journal of Science and Technology*, 31 (5), 44-58.
- 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.
- 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, P.K. Cradock, J.C. and Ames, M.M. (1978). A simple method for the estimation of amygdalin in urine. *Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 20 (2), 367-368.
- Haishman, D.R. and Knight, D.J. (1967). The enzymic hydrolysis of amygdalin. *Biochem. J.* 103, 528-534.
- Hambright, P. and Longley, R. (1988). Cyanide scavengers : Kinetics of the reactions of cyanide with a water soluble cobalt (III) porphyrin. *J. Inorg. Biochem.*, 32, (3), 197-205.
- Ibebunjo, C.O., Kamalu, B.P. and Ihemetandu, 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.
- Isom, G. and Way, J.L. (1973). Cyanide intoxication : Protection with cobaltous chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 24, 449-456.
- Kamalu, B.P., (1991). Digestibility of a nutritionally-balanced cassava diet and its effect on growth in young male dogs. *British Journal of Nutrition*, 66, 199-208.
- Krishna, L. and Katoch, R.C. (1989). Investigation of "mysterious" disease in livestock : Hydrocyanic acid poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.*, 31(6), 566-567.
- Lundquist, P., Rosling, H. and Sörbo, B. (1988). The origin of hydrogen cyanide in breath. *Arch. Toxicol.*, 61 (4), 270-274.
- 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.
- Marquez, H.M., Brown, K.L. and Jacobsen, D.W. (1988). Kinetics and activation parameters of the reaction of cyanide with free aquocobalamin and aquocobalamin bound to a haptocorrin from chicken serum. *J. Biol. Chem.*, 263 (25), 12378-12383.
- 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.
- Newton, G.W., Schmidt, E.S., Lewis, J.P., Conn, E.E. and Lawrance, 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.
- 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.
- Uitti, R.J., Raiput, A.H., Ashenurst, E.M. and Rozdilsky, B. (1985). Cyanide - Induced parkinsonism : A Clinicopathologic report. *Neurology*, 35, 921-925.2.
- Vesey, C.J. and Wilson, J. (1978). Red cell cyanide. *J. Pharm. Pharmacol.*, 30.20-26.
- 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.
- Yamamoto, H. (1990). Protection against cyanide induced convulsions with alpha - ketoglutarate. *Toxicology*, 30;61 (3), 221-228.
- Zerbe, N.F. and Wagner, B.K. (1993). Use of vit. B12 in the treatment and prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity. *Crit. Care Med.*, 21 (3), 465-467.