

## AMİGDALİN İLE ZEHİRLENEN KOYUNLARIN KOBALT KLORÜR VE SODYUM TİYOSÜLFAT İLE TEDAVİSİ

İbrahim Pirinççi<sup>1</sup>

Sadettin Tanyıldızı<sup>1</sup>

Ahmet Ateşşahin<sup>1</sup>

Haki Kara<sup>1</sup>

Songül Özaydın<sup>1</sup>

### Treatment with Cobaltous Chloride and Sodium Thiosulfate 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 1,2,4,8,24,72. 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 cobalt chloride given in the doses of 5,10 and 15 mg/kg at thirty minutes decreased the level of cyanide from 0,210 ug/ml to 0.079, 0.039 and 0.068 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 cobaltous chloride + sodium thiosulfate given in the dose of 10+600 mg/kg at thirty minutes decreased the level of cyanide from 0.210 ug/ml to 0.103 ug/ml at first hour. Cobaltous chloride used in the treatment of the cyanide poisoning was found to be more effective than sodium thiosulfate.

**Key words :** Cyanide, sodium thiosulfate, cobaltous chloride.

**Özet :** Bu çalışma, amigdalin ile zehirlenen koyunların tedavisinde kullanılan kobalt klorür 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 16 adet dişi koyun kullanıldı. Üzerinde deneme yapılacak hayvan 1 gün önce akşam saat 17.00'den ertesi gün uygulamalar tamamlanıncaya 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 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 kobalt klorür 30. dakikada 5,10 ve 15 mg/kg dozlarında verildiğinde 1 saatte siyanürü 0.210'dan dozlara göre 0.079,0.039 ve 0.068 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 0.103 ug/ml düzeyine düşürdü. Siyanür zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan kobalt klorürün sodyum tiyosülfattan daha etkili olduğu görüldü.

**Anahtar kelimeler :** Siyanür, sodyum tiyosülfat, kobalt klorür.

### Giriş

Çeşitli kaynaklardan siyanür alınmasına bağlı olarak canlılarda zehirlenmeler görülmektedir. Siyanür; amino asitler, pirinler ve pirimidinler gibi bir-

çok organik maddenin yapısında bulunur. Ayrıca tabiattaki siyanür kaynaklarının önemli bir kısmını siyanojenik bitkiler oluşturmaktadır. İnsan ve hayvanlar tarafından siyanojenik bitkilerin çoğu besin maddesi olarak kullanılmaktadır. Siyanojenik bitkiler siyanür prekürsörleri durumunda olan si-

yanojenik glikozit ve lipitleri ihtiva ederler (Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Faroqui, Diaz ve Deleon, 1992; Krishna ve Katoch, 1989; Rao ve ark., 1991).

Solunum, sindirim ve deri yolu ile kana geçen siyanür organizmada az oranda mevcut olan methemoglobinle birleşerek siyanmethemoglobin oluşturur (Isom ve Way, 1973; Kiese ve Weger, 1969; Mengel ve ark., 1989; Vesey ve Wilson, 1978; Vesey ve ark., 1979). Serbest kalan siyanür iyonları ise solunum görevli bir enzim olan sitokrom oksidazın yapısındaki üç değerlikli demir ( $Fe^{+3}$ ) ile birleşip bu enzimi inaktive ederler. Sonuçta enzim oksijenle birleşmez ve elektron taşınması durur. Hasta kanda bulunan oksijeni kullanamaz ve histotoksik bir anoksiya sonucunda ölüm görülür (Burrows ve Way, 1979; Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Faroqui Diaz ve Deleon, 1992; Isom ve Way, 1973; Stewart, 1974; Vesey ve ark. 1985; Zerbe ve Wagner, 1993).

Siyanürle akut zehirlenmelerde terleme, baş dönmesi, baş ağrısı, bel ağrısı, aşırı yorgunluk, hipotemi, uyuşukluk, titreme, konvulsiyonlar, felçler, koma ve ölüm görülür. Kronik zehirlenmelerde ise kusma, ağızda acı badem tadı, ses kısıklığı, konjiktivitis, çarpıntı, göğüs ağrısı, zayıflama, güçsüzlük, uykusuzluk, zihinsel faaliyetlerde anormallikler, optik nöropati, sağırılık, taşikardi ve fibrilasyon gibi semptomlar oluşur (Atkinson ve ark., 1974; Berlin, 1970; Buzaleh ve ark., 1989; Faroqui ve ark., 1992; Fernando ve Busuttil, 1991; Rao ve ark., 1991; Vesey ve Cole, 1985; Zerbe ve Wagner, 1993).

Sodyum tiyosülfat ve kobalt bileşikleri (hidroksikobalamin, kobalt klorür gibi antidotlar) siyanür zehirlenmesinde profilaktik olarak kullanılırlar. Özellikle itfaiyeciler yangın sırasında bu antidotları profilaktik olarak alırlar. Poliüretan, poliakrilonitril, yün ve ipek gibi azot içeren maddelerin yanması ile HCN oluşur. Bundan dolayı itfaiyeciler deri yolu ve kalitesiz gaz maskelerini kullanmalarına bağlı olarak siyanürü alabilirler (Blanc ve ark., 1985; Burrows ve Way, 1979; Faroqui ve ark., 1992; Vesey ve ark., 1985).

Genel olarak siyanür zehirlenmesinin tedavisi için iki yol mevcuttur. Bunlardan ilki si-

yanürün methemoglobin ve hidroksikobalamin gibi bileşiklerin yapısında bulunan üç değerlikli demir ( $Fe^{+3}$ ) ve iki değerlikli kobalta bağlanmasıdır. İkincisi ise rodenaz reaksiyonunda tiyosülfatın sülfür vericisi olarak kullanılması sonucu siyanürün tiyosiyanaata dönüştürülmesi ve bu reaksiyona bağlı olarak metabolizmasının ve eliminasyonunun hızlandırılmasıdır (Burrows ve Way, 1979; Dulaney ve ark., 1990; Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Isom ve Way, 1973; Mengel ve ark., 1989; Sylvester ve ark., 1983; Zerbe ve Wagner, 1993). Sodyum tiyosülfat ve hidroksikobalamin gibi antidotlar düşük toksisitelerinden dolayı yüksek dozlarda kullanılabilirler. Sodyum tiyosülfatın ratlarda i.v. olarak LD 50'si 2.5 g/kg'dır. Hidroksikobalaminin farelerde i.v. olarak LD 50'si 2 g/kg'dır. Aynı zamanda bu iki antidot fizyolojik olarak da vucutta bulunurlar (Atkinson ve ark., 1974; Burrows ve Way, 1979; Isom ve Way, 1973; Mengel ve ark., 1989).

Canlılarda meydana gelen siyanür zehirlenmelerinde kobalt klorür, sodyum tiyosülfat tek başına kullanıldığı gibi kobalt klorür+sodyum tiyosülfat gibi kombinasyonlarda uygulanabilir. Siyanür zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılan kobalt klorür tek başına kullanılan sodyum nitritten daha etkilidir (Burrows ve Way, 1979; Mengel ve ark., 1989; Zerbe ve Wagner, 1993). Kobalt klorür sodyum nitritle beraber verildiğinde antidotal etkide additif bir etki oluşur. Buna karşın kobalt klorür sodyum tiyosülfatla beraber verildiğinde ise antidotal etkide önemli bir artış görülmez. Çünkü sodyum tiyosülfat kobalt bileşiklerinin antidotal etkisini azaltır. Serbest kobalt iyonları vasıtası ile rodenaz reaksiyonundan tiyosiyanat uzaklaştırılması muhtemelen siyanürün tiyosiyanaata dönüşümünü azaltabilir. Bunun yanısıra tiyosiyanat iyonlarının uzaklaştırılması tiyosiyanat oksidaz ile katalize edilen tiyosiyanatın siyanüre dönüşümü inhibe edilebilir (Burrows ve Way, 1979; Mengel ve ark., 1989; Vesey ve ark., 1985).

Bu çalışma siyanür zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan kobalt klorür ve sodyum tiyosülfatın karşılaştırılması, kanda siyanür ve tiyosiyanat yönünden meydana gelebilecek değişikliklerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

### Materyal ve Metot

Uygulamalarda 2 yaşında, ağırlıkları 40-50 kg arasında olan sağlıklı ve sütten kesilmiş 16 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. Önerinde 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 Ünitesine getirilerek ferdi padoklara 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 ileri gelebilecek siyanür kontaminasyonları önlendi.

b) Kobalt klorür verilmesi : Deney gruplarına 1.5 mg/kg dozunda amigdalın verilmesini takiben 30. dakikada, 5,10 ve 15 mg/kg dozlarında kobalt klorür distile su içinde çözündürülüp i.v. olarak verildi.

c) Sodyum tiyosülfat verilmesi : Deney gruplarına, 1.5 mg/kg dozunda amigdalın verilmesini takiben 30. dakikada 50, 400 ve 600 mg/kg doz-

larında sodyum tiyosülfat distile su içinde çözündürülüp i.v. olarak verildi.

d) Kobalt klorür + sodyum tiyosülfat verilmesi : Deney gruplarına 1.5 mg/kg dozunda amigdalın verilmesini takiben 30. dakikada, 10 mg/kg kobalt klorür ve 600 mg/kg sodyum tiyosülfat 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 (Gelman Hawksley, 760 mm Hg)
3. 25x200 mm'lik cam tüpler
4. 20x150 mm'lik tüpler
5. Kauçuk hortum ve tıplar
6. Kıvrımlar 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 u/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 : Piridin % 60'lık çözeltisi distile su içinde hazırlandı. Bu solusyonun bir litresine 100 ml konsantre HCL katıldı.
13. Triklorasetik asit solusyonu : 20 g trik-

lorasetik asit, 100 ml distile su içinde çözdürülerek 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<sub>4</sub>SCN solusyonu hazırlandı. Tiyosiyanatın tam konsantrasyonu demir (Fe<sup>+3</sup>) 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 ferriyanür (K<sub>3</sub>F(CN)<sub>6</sub>), 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. (4) tarafından önerilen metod kullanılarak gerçekleştirildi. Kanda methemoglobin miktarının belirlenmesinde Evelyn ve Malloy (9) 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 ve

rildikten 30 dakika sonra 5,10 ve 15 mg/kg dozlarında kobalt klorür, 50,400 ve 600 mg/kg dozlarında sodyum tiyosülfat ve 10 mg/kg kobalt klorür + 600 mg/kg sodyum tiyosülfat 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 verildiği 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 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 2,3,4 ve şekil 3,6'de görülmektedir. Tablo 1,2,3,4, ve şekil 3,6 incelendiğinde 5,10 ve 15 mg/kg dozlarında kobalt klorür verilen koyunların kan siyanür düzeylerinin 1 saatten itibaren sadece amigdalin uygulanan deneme gruplarına göre hızla 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 göstererek 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 amigdalin verilen deneme gruplarınıninkine yakın düzeylerde olduğu görüldü.

Amigdalin 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 azal-

maya 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 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 gruplarınıninkine yakın düzeylerde olduğu görüldü.

Amigdalin uygulanan deneme gruplarına 30. dakikada 10 mg/kg kobalt klorür + 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, 0.075 ug/ml değeriyle minimum düzeye indiği belirlendi. Daha sonra tedrici bir artış göstererek, 24. saatte 0.128 ug/ml değeriyle 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 gruplarınıninkine yakın düzeylerde olduğu görüldü.

Tablo 2,3,4,5,6,7 ve 8 incelendiğinde sodyum tiyosülfat 50, 400 ve 600 mg/kg dozlarında, kobalt klorür ise 5,10 ve 15 mg/kg dozlarında verildiğinde kan örneklerinde hemoglobin ve met-hemoglobin düzeylerinde herhangi bir değişikliğin oluşmadığı ve elde edilen değerlerin kontrol grupları ile aynı olduğu belirlendi.

### Tartışma ve Sonuç

Siyanür hızla etki eden öldürücü bir zehirdir. Bu madde solunum, sindirim, deri ve mukozalardan hızlı bir şekilde emilir. Canlılar tarafından bu bileşiklerin alınmasına bağlı olarak akut ve kronik zehirlenmeler oluşur. Tabiatteki siyanür kaynaklarının önemli bir kısmını siyanojenik bitkiler oluşturur. Bu bitkilerin çoğu canlılarda gıda maddesi olarak kullanılmaktadır. Tabii halde zehirli ol-

mayan siyanojenik glikozidler sindirim sisteminde bulunan beta-glikozidazlar vasıtası ile hidroliz sonucunda siyanür oluşturarak toksik etkilerini gösterirler.

Hayvanlarda verilen siyanojenik bitkiler sindirim kanalında bulunan beta-glikozidazlar tarafından hidrolize edilerek siyanür açığa çıkarılır. Sonuçta rumende amigdalin 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 (Ellenhorn ve Barcelou, 1988; Krisha ve Katoch, 1989; Rao ve ark., 1991; Vesey ve ark., 1985; Vesey ve Cole, 1985). Tablo 1 değerlendirildiğinde kandaki siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin amigdalin verilmesinden 30 dakika sonra yükselmeye başladığı ve 1. saatte kan siyanür 2. saatte 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 sağıtımda kullanılan sodyum tiyosülfat ve kobalt klorürün kan siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri üzerine olan etkileri görülmektedir. Deneysel olarak oluşturulan siyanür zehirlenmesinde sodyum tiyosülfat 50, 400 ve 600 mg/kg, kobalt klorür 5, 10-15 mg/kg dozlarında kullanıldı. Sodyum tiyosülfat 30. dakikada verildiğinde 0.210 ve 0.056 ug/ml olan kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerini ilk 30 dakika içinde 1. saatte) sırasıyla 0.139, 0.165, 0.179 ve 0.016, 0.020, 0.032 ug/ml düzeylerine düşürdüğü, bu düşüş oranının tek başına kobalt klorür verilen deneme gruplarınıninkinden daha az olduğu ve 4 saat içerisinde sırasıyla 0.074, 0.074, ve 0.072 ug/ml değerleriyle siyanürü minimum seviyeye düşürdüğü ve kan tiyosiyanat düzeylerinin ise tek başına amigdalin uygulanan deneme gruplarınıninkine yakın düzeylerde olduğu belirlendi. Kullanılan sodyum tiyosülfatın 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 ug/ml olan siyanür düzeylerini ilk 30 dakikada içerisinde 1. saatte) sırasıyla 0.079, 0.039 ve 0.068 ug/ml düzeylerine düşürdüğü ve bu düşüş oranının tek başına sodyum tiyosülfat verilen deneme gruplarınınkinden daha çok olduğu, kan tiyosiyanat düzeylerinin ise tek başına amigdalin uygulanan deneme gruplarınınkine yakın düzeylerde olduğu ve 8 saat içerisinde sırasıyla 0.031, 0.037 ve 0.056 ug/ml değerleriyle siyanürü minimum seviyeye düşürdüğü belirlendi. Kullanılan kobalt klorürün etkisinin 8. saatten sonra azalmaya başladığı kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin tedrici bir artış gösterdiği, bu değerlerin 24. saatte maksimum düzeye ulaştığı ve 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi.

Sodyum tiyosülfat ve kobalt klorür (600 mg/kg + 10 mg/kg) birlikte 30. dakikada 1. saatte) verildiğinde 0.210 ve 0.056 ug/ml olan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerini sırasıyla 0.103 ve 0.036 ug/ml düzeylerine düşürdüğü ve bu düşüş oranının tek başına kobalt klorür uygulanan deneme gruplarınınkinden daha az olduğu ve 8 saat içerisinde sırasıyla 0.075 ug/ml değeri ile siyanürü, 0.016 ug/ml değeri ile de tiyosiyanatı minimum seviyeye düşürdüğü belirlendi. Kullanılan bu kombinasyonun etkisinin 8. saatten sonra azalmaya başladığı kan siyanür düzeylerinin tedrici bir artış gösterdiği ve 24. saatte maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra 72. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi.

Eskiden sodyum tiyosülfat ve hidrokoksikobalamin akut siyanür zehirlenmelerinde birlikte aynı solusyon içinde çözdürülerek kullanılırdı. Ancak tiyosülfat hidrokoksikobalaminle inaktif bir kompleks oluşturduğundan dolayı bu iki bileşiğin ayrı olarak verilmesi gerekir. Sodyum tiyosülfat antidotal etkisini yavaş olarak gösterir ve bu etkisi birkaç saat devam eder. Bunun nedeni sodyum tiyosülfat iyonlarının mitokondrilere yavaş olarak geçmesidir. Vücuda alınan sodyum tiyosülfatın bir kısmı karaciğerde metabolize edilir. Diğer bir kısmında değişmemiş şekilde böbrekler yolu ile atılır. Böbrekler yolu ile eliminasyonu insan ve köpeklerde glomerular filtrasyon şeklindedir ve süzülen tiyosülfatın bir kısmında tübüllerden tekrar geri emilir. Kedi ve tavşanlarda ise hem glomeruler filtrasyon hem tubuler sekresyon yolu ile elimine edilir (Blanc ve ark., 1985; Burrows ve Way, 1979; Kiese ve Weger, 1969; Rao ve ark., 1991; Vesey ve Cole 1985; Zerbe ve Wagner, 1993). Böylece çalışmamızdan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Yukarıdaki açıklamaların ışığı altında canlılarda görülen siyanür zehirlenmesinin sağıtımı için kobalt klorür tek başına kullanılan sodyum tiyosülfat ile kobalt klorür + sodyum tiyosülfat kombinasyonuna tercih edilmesi gerekir. Bundan dolayı çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan siyanür zehirlenmelerinin tedavisinde kobalt klorürün tek başına kullanılmasının daha uygun olacağı görüşündeyiz.

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



Tablo 2. Damar içi yolla 5 mg/kg dozda Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemogloblin ve methemoglobin düzeyleri.

	Kontrol	Zaman (Saat)						
		1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.079 ±0.011	0.068 ±0.009	0.051 ±0.008	0.051 ±0.006	0.120 ±0.015	0.060 ±0.013	0.018 ±0.003
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.022 ±0.004	0.028 ±0.006	0.026 ±0.008	0.024 ±0.007	0.016 ±0.002	0.024 ±0.013	0.020 ±0.002
Hemogloblin (g/dl)	12.6 ±4.0	10.8 ±0.72	13.4 ±1.6	12.1 ±1.8	11.6 ±0.9	11.8 ±0.6	15.6 ±2.5	12.6 ±1.9
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	2.46 ±1.2	2.24 ±0.5	1.84 ±0.2	1.62 ±0.8	1.78 ±0.6	2.36 ±1.4	2.48 ±0.6

Tablo 3. Damar içi yolla 10 mg/kg dozda Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemogloblin ve methemoglobin düzeyleri.

	Kontrol	Zaman (Saat)						
		1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.038 ±0.012	0.062 ±0.015	0.081 ±0.014	0.037 ±0.006	0.124 ±0.018	0.037 ±0.006	0.017 ±0.003
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.018 ±0.006	0.036 ±0.004	0.018 ±0.002	0.020 ±0.005	0.024 ±0.008	0.024 ±0.004	0.020 ±0.003
Hemogloblin (g/dl)	12.6 ±4.0	11.8 ±0.8	13.6 ±1.3	14.4 ±2.5	12.8 ±2.3	13.8 ±1.2	14.1 ±1.3	12.6 ±0.8
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	2.01 ±0.6	2.14 ±1.5	2.82 ±1.3	1.96 ±0.6	2.12 ±0.8	1.60 ±0.3	1.42 ±0.8

Tablo 4. Damar içi yolla 15 mg/kg dozda kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda siyanür, tiyosiyanat, hemogloblin ve methemoglobin düzeyleri.

	Kontrol	Zaman (Saat)						
		1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.088 ±0.004	0.68 ±0.011	0.060 ±0.010	0.067 ±0.013	0.056 ±0.009	0.128 ±0.018	0.043 ±0.05	0.015 ±0.002
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.032 ±0.007	0.008 ±0.002	0.022 ±0.006	0.012 ±0.004	0.026 ±0.003	0.011 ±0.003	0.012 ±0.001
Hemogloblin (g/dl)	12.6 ±4.0	10.24 ±1.3	12.06 ±0.8	15.1 ±1.9	13.4 ±2.3	12.9 ±2.2	11.7 ±0.6	12.5 ±3.5
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	3.2 ±1.2	2.8 ±2.2	2.66 ±2.3	2.74 ±0.9	1.82 ±0.5	1.58 ±0.8	1.84 ±1.2

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

	Kontrol	Zaman (Saat)						
		1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.088 +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
Hemogloblin (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 +0.3	1.46 +0.5	1.32 +0.7	1.08 +1.7

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

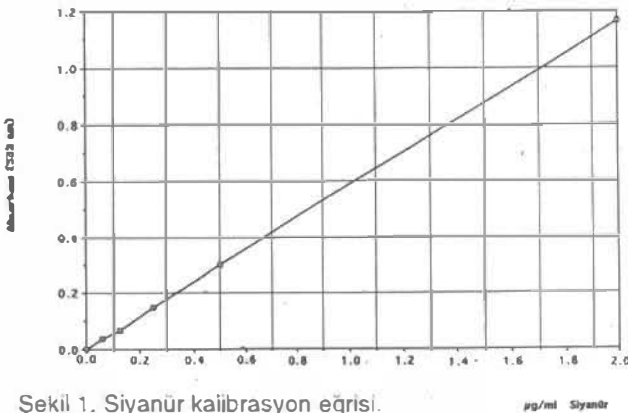
	Zaman (Saat)							
	Kontrol	1	2	4	8	24	48	72
Kan Siyanür (ug/ml)	0.008 ±0.004	0.165 ±0.021	0.096 ±0.011	0.074 ±0.012	0.086 ±0.010	0.134 ±0.021	0.187 ±0.026	0.050 ±0.006
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.002	0.020 ±0.006	0.036 ±0.003	0.040 ±0.005	0.034 ±0.008	0.020 ±0.002	0.020 ±0.005	0.011 ±0.001
Hemoglobin (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	1.84 ±0.6	0.72 ±0.8	2.01 ±1.1	1.36 ±0.3	1.48 ±1.7	1.16 ±0.4	1.12 ±1.1

Tablo 8. Damar içi yolla 600 mg/kg sodyum tiyosülfat + 10 mg/kg 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	0.103 ±0.015	0.100 ±0.010	0.096 ±0.013	0.075 ±0.008	0.128 ±0.024	0.125 ±0.023	0.025 ±0.003
Kan Tiyosiyanat (ug/ml)	0.003 ±0.007	0.036 ±0.005	0.016 ±0.002	0.032 ±0.004	0.020 ±0.003	0.016 ±0.005	0.014 ±0.003	0.014 ±0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ±4.0	13.6 ±2.3	11.3 ±1.1	14.3 ±2.2	14.4 ±1.6	14.2 ±0.8	14.1 ±2.3	15.2 ±0.8
Methemoglobin (%)	2.12 ±1.8	2.6 ±1.1	2.4 ±0.8	1.8 ±0.4	1.6 ±0.7	1.2 ±0.3	1.1 ±1.2	0.84 ±0.3

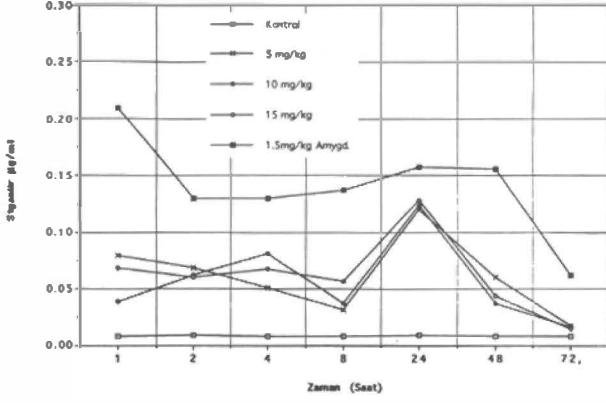


Şekil 1. Siyanür kalibrasyon eğrisi.

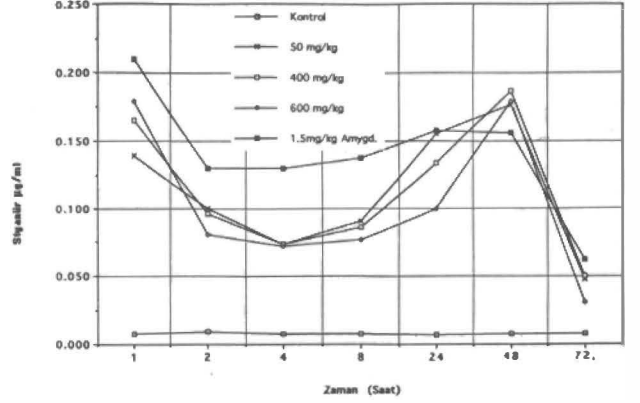


Şekil 2. Tiyosiyanat kalibrasyon eğrisi.

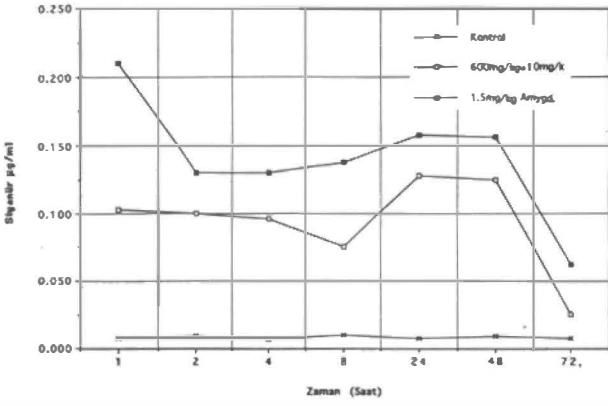




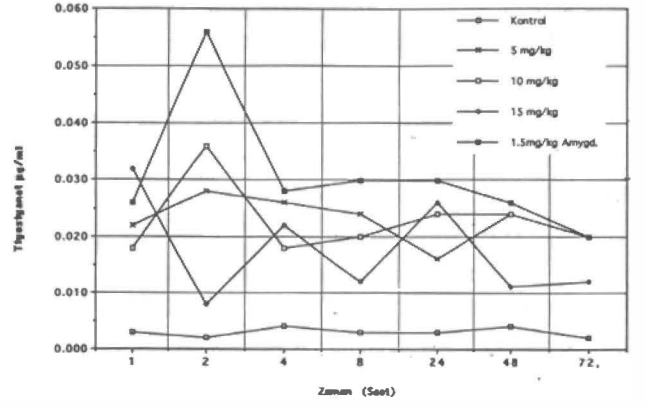
Şekil 3. Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



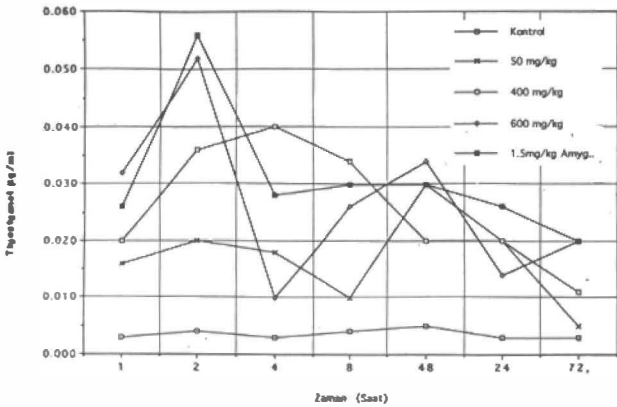
Şekil 4. Sodyum tiyosülfat ile tedavi edilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



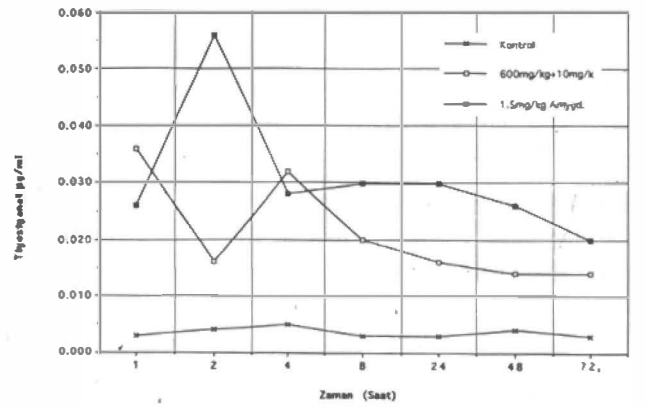
Şekil 5. 600 mg/kg sodyum tiyosülfat + 10 mg/kg Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda kan siyanür düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



Şekil 6. Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda kan tiyosiyanat düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



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



Şekil 8. 600 mg/kg sodyum tiyosülfat + 10 mg/kg Kobalt klorür ile tedavi edilen koyunlarda kan tiyosiyanat düzeylerinin zamana bağlı değişimi.

### Kaynaklar

- 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, O., 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. (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). Cyanide intoxication-I. An oral chronic animal model. *Gen. Pharmacol.*, 3 (20), 323-327.
- 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 Elsevier, 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.
- Isom, G. and Way, J.L. (1973). Cyanide Intoxication : Protection with cobaltous chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 24, 449-456.
- Kiese, M. and Weger, N. (1969). Formation of ferrihaemoglobin with aminophenols in the treatment of cyanide poisoning. 71), 97-105.
- Krishna, L. and Katoch, R.C. (1989). Investigation of "mysterious" disease in livestock : Hydrocyanic acid poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.*, 31(6), 566-567.
- Mangel, 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.
- Rao, V.N.A., Palanishwami, K.S., Rahamathulla, G.A., Gnanobaranom, J.F. and Krishnaswami, K. (1991). Hydrocyanic acid poisoning in cattle. *Indian Vet. J.* 68, 887-888.
- 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.
- Vesey, C.J. and Wilson, J. (1978). Red cell cyanide. *J. Pharm. Pharmacol.*, 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.
- Vesey, C.J. and Cole, P.V. (1985). Blood cyanide and thiocyanate concentration produced by long-term therapy with sodium nitroprusside. *British J. anaesth.*, 57,148-155.
- 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.