

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

40471

**DENEYSEL OLARAK SİYANÜRLE ZEHİRLENMİŞ
FARELERDE HCN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Sadettin TANYILDIZI

F.Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. İbrahim PİRİNÇCI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ELAZIĞ - 1995

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
GİRİŞ.....	1
MATERYAL VE METOT.....	11
BULGULAR.....	17
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
ÖZET.....	53
SUMMARY.....	54
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	65
TEŞEKKÜR.....	66

ÖNSÖZ

Siyanür hızla etki eden öldürücü zehirlerden biridir. Bu madde aminoasitler , pürinler ve pirimidinler gibi bir çok organik maddenin sentezinde görev almaktadır. Tabiattaki siyanür kaynaklarının önemli bir kısmını siyanojenik bitkiler oluştururlar. Bu bitkilerin çoğu canlılarda gıda maddesi olarak kullanılmaktadır. Siyanojenik bitkiler siyanür prekürsörleri durumunda olan siyanojenik glikozitler ve lipitleri içerirler. Tabii halde zehirli olmayan siyanojenik glikozitler enzimatik hidroliz sonucunda siyanür oluşturarak toksik etkilerini gösterirler. Bu olaya siyanogenezis adı verilir.

İnsan ve hayvanlar tarafından siyanürlü bileşiklerin alınmasına bağlı olarak akut , subakut ve kronik zehirlenmeler meydana gelir. Hipertansiyon ve tedavisinde kullanılan Ayrıca siyanürlü bileşiklerin endüstri ve tarım alanında kullanımına bağlı olarak hava , toprak ve suya geçmeleri sonucunda çevre kirlenmesi oluşur. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan sodyum nitroprussitin her molekülünde 5 adet siyanür grubu mevcuttur. Bu gruplar invivo olarak sodyum nitroprussitten ayrılarak eritrositlere , plazmaya ve dokulara geçerek zehirlenmelere neden olabilirler.

Siyanürün altın ve gümüş gibi madenlerin aranmasında ve tarımda pestisit olarak kullanılmasına bağlı olarak bitki ve sulardaki siyanür düzeyleri hızla artmaktadır. Ayrıca siyanürün organizmada sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu bir ara ürün olan kanserojenik etkili nitrozaminlerin teşekkülü bu konunun önemini dahada arttırmaktadır. Bu durum göz önünde tutularak sodyum siyanürle zehirlenen farelerde kan , idrar ve dokulardaki siyanür düzeylerinin belirlenmesi ile hızlı , duyarlı ve pratik bir metotla teşhis edilmesinin siyanür zehirlenmesinde tedavi şansını arttıracığı görüşünderiz.

GİRİŞ

İnsan ve hayvanlarda çeşitli kaynaklardan siyanür alınmasına bağlı olarak zehirlenme olaylarının meydana geldiği çok eskilerden beri bilinen bir gerçektir. Siyanür hızla etki eden öldürücü bir zehirdir. Bu bileşik aminoasitler , pürinler ve pirimidinler gibi bir çok organik maddenin sentezinde görev almaktadır (1 , 2 , 4 , 21 , 22 , 59 , 66 , 70). Siyanürün temel endüstriyel kullanım yerleri olarak ; asiril nitril , sentetik kauçuk ve plastik gibi endüstriyel hammaddelerin üretimi , elektroliz usulü ile kaplama işlemleri , fotoğrafçılık , tekstil sanayisi , kağıt üretimi , altın ve gümüş gibi bazı madenlerin aranması ile pestisit amacıyla kullanılması sayılabilir. Ayrıca siyanür yasa dışı fenisiklidin üretiminde de kullanılmaktadır (21). Siyanürlü bileşikler yukarıdaki amaçlar için veya cymag (MgCN) tuzu şeklinde som balığı avcılığında kullanıldıklarında çevre ve deniz kirlenmesine neden olurlar (1 , 2 , 4 , 11 , 15 , 21 , 22 , 40 , 53). Bunun yanı sıra yangınlar sırasında açığa çıkan dumanlar ve egzoz gazları da siyanür oluşmasını sağlayarak çevre kirlenmesine sebep olurlar (1 , 4 , 21).

Tabiattaki siyanür kaynaklarının önemli bir kısmını siyanojenik bitkiler oluşturmaktadır. Bu bitkilerin çoğu insan ve hayvanlar tarafından temel gıda maddeleri olarak kullanılmaktadır. Siyanojenik bitkiler siyanür prekürsörleri durumunda olan siyanojenik glikozit ve lipidleri ihtiva ederler (4 , 5 , 7 , 12 , 13 , 14 , 16 , 19 , 24 , 30 , 42 , 43 , 50 , 56 , 57 , 58 , 59 , 60 , 76). Siyanojenik bitkilerde bulunan glikozitlerden en fazla görülenleri Amigdalın , Prunasın , Linamarin , Lotaustralin , Dhurrin , Taksifilin ve Proteasin gibi bileşiklerdir (12 , 13 , 14 , 16 , 17 , 21 , 26). Bu bileşikler bitkilerin yaprakları , filizleri ve tohumlarında yüksek oranda bulunurken , meyvelerin etli kısımlarında bulunmazlar (12 , 13 , 17 , 19). Bitkilerdeki glikozit miktarları çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Genç bitkiler olgun olanlara göre daha fazla glikozit içerirken , donma , çürüme , kokuşma ve fitohormonların kullanılması bitkilerdeki glikozit miktarının artmasına neden olur (15 , 17 , 19 , 60).

Tabii halde zehirli olmayan siyanojenik glikozitler enzimatik hidroliz sonucunda hidrosiyanik asit (HCN) oluşturarak toksik etkilerini gösterirler. Bu olaya siyanogenezis adı verilir (1 , 5 , 7 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 , 18 , 19 , 24 , 26 , 39 , 42 , 43 , 53 , 56 , 59 , 72 , 76). Hidrolize neden olan bu enzimler glikozitlerle birlikte birarada bulunabildikleri gibi bazende glikozit bir bitkide enzim ise başka bir bitkide bulunabilir. Canlılar , glikozit ve enzim içeren bu bitkileri aynı anda aldıklarında , çiğneme , öğütme ve ezme işlemleri sırasında enzim ile glikozit temas haline geçer ve HCN , benzaldehit ve bir miktar hidrolize edilemeyen glikozit açığa çıkar. Kaynatma ve pişirme gibi işlemler enzim ve glikozitleri parçalayarak zehirlenme riskini azaltırlar (4 , 12 , 14 , 16 , 17 , 21 , 29 , 30 , 45 , 56 , 57 , 58).

Son yıllarda siyanojenik glikozitlerden amigdalin içeren " Laetrile " adlı ilaç kanser tedavisinde kullanılmaktadır. B₁₇ olarak bilinen bu bileşik oral yolla , uzun süre ve yüksek dozda alındığında zehirlenmelere neden olmaktadır (13 , 21 , 26 , 54 , 56). Yine hipertansiyon tedavisinde kullanılan sodyum nitroprussidin (SNP) her molekülünde 5 adet siyanür grubu mevcuttur. Bu gruplar invivo olarak SNP ' den ayrılarak eritrositlere , plazmaya ve dokulara geçerek zehirlenmelere neden olabilirler (1 , 48 , 49 , 50 , 61 , 62 , 63 , 71 , 73 , 74 , 75 , 79).

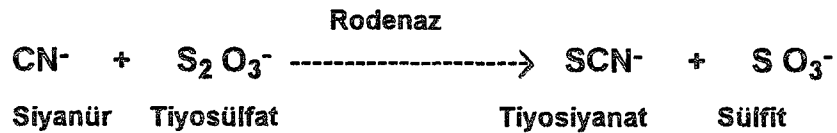
Siyanür kaynaklarından biride sigaradır. İçilen her bir sigara 250 - 10.000 ug kadar siyanürün atmosfere yayılmasına neden olur. Yapılan araştırmalarda sigara içenlerin kan siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin içmeyenlere oranla iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1 , 21 , 22 , 44 , 72 , 73). Sigara içenlerde tütün ambliyopisi , retrobulbar nöritis ve rodenaz metabolizmasındaki aksaklıklara bağlı olarak şekillenen " leberin kalıtsal optik atrofisi " gibi hastalıklar oldukça sık görülmektedir (1 , 3 , 7 , 9 21). Makler ve ark.(44) yaptıkları bir çalışmada sigara dumanında bulunan siyanürün sperm motilitesinde önemli azalmalara neden olduğunu belirlemişlerdir.

İnsan ve hayvanlar tarafından siyanürlü bileşiklerin alınmasına bağlı olarak akut , subakut ve kronik zehirlenmeler oluşur. Akut siyanür zehirlenmesi insanlarda 0.5 - 3.5 mg/kg , sığır ve koyunlarda ise 2 - 2.3 mg/kg düzeylerinde siyanür alımına bağlı olarak oluşur (1 , 2 , 14 , 15 , 18 , 21 , 70 , 71). Subakut zehirlenmeler sodyum nitroprussidin ilaç olarak kullanılmasına , kronik zehirlenmeler ise siyanojenik glikozit içeren bitkilerin tüketimi (tropikal ataksik nöropati) ve sigara alışkanlığı gibi faktörlerin etkisiyle meydana gelir (8 , 15 , 18 , 54 , 60 , 71). Bitkiler 200 ppm ve daha fazla düzeylerde HCN içermeleri durumunda toksik kabul edilirler. Tüm canlılarda peros yolla 4 mg/kg dozunda siyanür alınması ölüme neden olur (15 , 18 , 19).

Siyanür solunum , sindirim , deri ve mukozalar yolu ile hızla emilen bir zehirdir. Zehirlenme semptomlarının oluşması siyanürün dozuna ve alış yoluna bağlı olarak değişir. Siyanür solunum yoluyla alındığında 1 - 2 saniye , peros yolla tuz halinde alındığında 1 - 2 dakika ve peros yolla glikozit halinde alındığında ise 12 saat sonra zehirlenme semptomları ortaya çıkar. Siyanürlü bileşiklerin barsaklardan emilme oranı ortamın PH 'sına ve bileşiğin çözünürlüğüne bağlı olarak değişir (1 , 2 , 4 , 18 , 21 , 22 , 54).

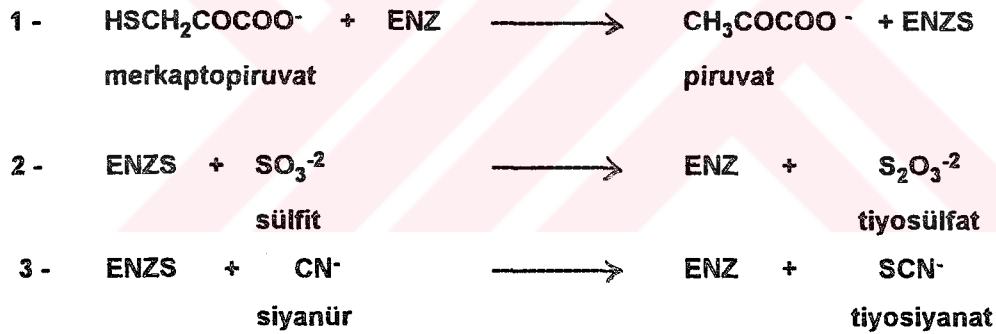
Vücuda alınan siyanürün % 98 ' i eritrositlerde , % 1 -2 ' si ise plazmada birikir. Plazmadaki siyanürün % 60 ' ı plazma proteinlerine bağlıdır. Eritrositlerde biriken siyanürün önemli bir kısmı plazmaya difuze olur ve buradan dokulara geçer (2 , 21 , 61 , 63 , 71 , 72 , 77)

Siyanürün metabolize edilmesi ile ilgili bir kaç yol mevcuttur. Bu yollardan en önemlisi siyanürün mitokondriyal bir enzim olan rodenaz enzimi vasıtasıyla sülfür iyonlarının mevcudiyetinde tiyosiyanata dönüştürülmesidir (Şek. 1).



Şekil 1. Siyanürden Tiyosiyanat Oluşumu.

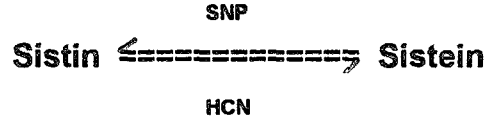
Oluşan tiyosiyanat ekstra sellüler sıvıya dağılır ve yavaş bir şekilde idrar yoluyla elimine edilir. Organizmada oluşan tiyosiyanat iyonlarının bir kısmı , eritrositlerde bulunan tiyosiyanat oksidaz , nötrofillerde bulunan miyeloperoksidaz , salyada mevcut laktoperoksidaz ve tiroid peroksidaz enzimlerinin etkisiyle tekrar HCN ' ye dönüşürler. Eritrositlerde bulunan tiyosiyanat iyonlarının siyanüre dönüşme oranı ; 1000 / 1 kadardır (7 , 10 ,14 ,15 ,19 , 31 , 42 , 45 , 48 , 49 , 50 , 60 , 62 , 66 , 73 , 77 , 79). Eritrositlerdeki siyanürün bir kısmı ise beta - merkaptopiruvat - sülfürtransferaz enzimi tarafından tiyosiyanata dönüştürülerek böbrekler yoluyla atılır. Sistinin bir metaboliti olan beta - merkaptopiruvat substratı bu enzimin etkisiyle sülfür iyonlarını sülfid ve siyanüre transfer ederek tiyosülfat ve tiyosiyanat oluşturur (Şek. 2). Tiyosülfat konsantrasyonu yükseldiği zaman 2. reaksiyon tersine döner (15 , 21 , 71 , 74 , 75) .



Şekil 2. Beta - Merkaptopiruvattan Tiyosiyanat Oluşumu.

Kandaki siyanürün küçük bir kısmı da hidrokobalamin ile birleşerek toksik olmayan siyanokobalamin (CNB_{12}) oluşturur ve idrar yoluyla atılır (1, 2, 4, 7, 8, 21, 31, 45, 54, 74, 75, 79). Kanda bulunan siyanürün diğer bir kısmı ise sistin ile reaksiyona girerek inert bir bileşik olan imino-tiyozolidin-4-

karboksilik (ITC) asiti oluşturur. Bu bileşikte idrar yolu ile elimine edilir. Ara ürün olarak sistein meydana gelir. Plazmadaki HCN sistin ile reaksiyona girerek sistein , sisteinde SNP ile reaksiyona girerek sistin oluşturur (Şek.3) , (68). Plazmada bulunan HCN'nin kalan kısmı ise akciğerler ve ter yoluyla atılır (1 , 21 , 66 , 74).



Şekil 3. Sistinden Sistein , Sisteinden Sistin Oluşumu.

Bazı araştırmacılar (8 , 14 , 19 , 45 , 73 , 74 , 79) , siyanürün kandaki methemoglobin üzerinde bulunan ferri (Fe^{+3}) değerlikli demirle birleşip siyanmethemoglobin oluşturduğunu belirtmektedirler. Metabolize edilmeyen siyanür , solunumda görevli temel enzim olan , sitokrom oksidazın yapısındaki ferri değerlikli demirle birleşip bu enzimi inaktive eder (1 , 3 , 14 , 15 , 19 , 42 , 60 , 70 , 75 , 77). Sitokrom oksidaz enzimi oksidatif fosforilasyonun son basamağını katalize eden bir enzimdir. Oluşan siyanür - enzim kompleksi bu görevin yerine getirilmesini engeller. Sonuçta enzim , oksijenle birleşemez ve elektron taşınması durur. Hasta kanda bulunan oksijeni kullanamaz ve histotoksik bir anoksiya neticesinde koma ve ölüm meydana gelir (1 , 2 , 19 , 51 , 55).

Siyanür zehirlenmesinde sitokrom oksidazın dışında bir kısım metalo - enzimler de dönüşümsüz olarak inhibe edilirler. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucu piruvatlardan laktat üretimi artar ve laktik asidoz oluşur (1 , 21 , 36 , 42 , 60 , 63 , 71 , 75 , 78). Siyanürle zehirlenen canlılarda aneorobik metabolizmanın devreye girmesi ile ATP / ADP oranında azalma oluşur (1 , 9 , 21 , 67 , 70).

Bazı araştırcılar tarafından yapılan çalışmalarda (1 , 9 , 68) akut siyanür zehirlenmesi geçiren hastalarda parkinson benzeri semptomların görüldüğü belirlenmiştir.

Stelmazynska ve ark. (62 , 63) yaptıkları çalışmalarda stafilokokus epidermidis ve E. colinin nötrofiller tarafından fagosite edilmesi sırasında HCN oluştuğu belirlemişlerdir. Aynı çalışmalarda bu bakterilerin penisilinlerle yok edilmesi sırasında nötrofillerde bulunan miyeloperoksidaz enzim sistemi tarafından bakterilerin klorlanmasına bağlı olarak daha fazla HCN 'nin oluştuğu gösterilmiştir. Aynı araştırcılar miyeloperoksidaz enzim inhibitörü olan 3 - amino - 1 , 2 , 4 - triazolun HCN oluşumunu azalttığını bildirmişlerdir.

Bazı araştırcılar (9 , 21 , 34 , 40 , 59 , 67) tarafından fare ve alabalıklarda siyanürün hormonal denge üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda bu hayvanların kan tirozin ve beyin dopamin düzeylerinin yükseldiği , buna karşın noradrenalin seviyelerinde ise önemli bir artışın olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmalarda beyin dopamin seviyelerinin yükselmesine bağlı olarak GTH salgılanmasının azaldığı ve ovaryumda yapısal değişikliklerin oluştuğu gösterilmiştir.

Yamamoto ve ark (77 , 78) yaptıkları çalışmalarda siyanürün adrenal bez üzerine direk etki ederek adrenal salgınmasına neden olduğunu ve sempato adrenal sistemi uyararak plazma katekolamin düzeylerini arttırdığını belirlemişlerdir. Ayrıca aynı çalışmalarda siyanürle zehirlenmelerde plazma histamin düzeylerinde artışın meydana geldiği bildirilmiştir.

Bazı araştırcılar tarafından (1 , 4 , 21 , 29 , 59 , 60 , 76) yapılan çalışmalarda siyanojenik gıdalarla beslenen canlılarda , tiroid ve tiroksin hormonu düzeylerinin azaldığı , kretenizm ve tiroid bezlerinde büyümenin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmalarda bu bezlerdeki büyümenin nedeninin siyanürün detoksifiye edilmesi sonucu oluşan tiyosiyanaata bağlı olarak , iyodun tiroid bezine geçişinin engellenmesi olduğu bildirilmiştir.

Bazı araştırcılar yaptıkları çalışmalarda (1 , 9 , 20 , 21 , 27 , 36 , 59 , 68 , 75 , 78) siyanürle zehirlenen canlılarda , kan asetat ve ATP düzeylerinin azalmasına karşın , laktat , ADP , AMP , iyot ve tiyosiyanat düzeylerinin yükseldiğini belirlemişlerdir.

Gallagher ve ark. (25) yaptıkları çalışmada ratlara intra peritoneal olarak 2.5 - 4 mg / kg / gün , dozlarında siyanür verildiğinde vücut ağırlıklarında ve karaciğer bakır düzeylerinde önemli azalmaların meydana geldiğini belirlemişlerdir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmalarda (32 , 59) ise siyanürle zehirlenen köpek ve ratların karaciğer mitokondriyal membranlarının adenin nükleotidi bağlama kapasitelerinde % 24 oranında azalma oluştuğu bildirilmiştir.

Mitra ve ark. (49 , 50) yaptıkları çalışmalarda kedilere intra medullar olarak NaCN verildiğinde histotoksik hipoksiya oluştuğu ve yükselmiş olan sempatik tonus ile kan basıncının azaldığını belirlemişlerdir. Yine aynı çalışmalarda solunumun azalması ile vazomotor eksitasyonun nedeni olarak merkezi sinir sisteminde oluşan hipoksiya gösterilmiştir.

Kamalu ve ark (32 , 33) yaptıkları çalışmalarda pişmiş cassava yiyeceğinin 10.8 mg / kg oranında HCN ürettiğini ve bu yiyecekten hayvanlara 100 mg / kg oranında verildiğinde , plazma elektrolitleri ile metiyonin , löysin , izolöysin , valin düzeylerinin yükseldiğini , plazma aminoasitleri ve enzimleri ile serum ve idrar protein düzeylerinde değişikliklerin olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca bu konu ile ilgili yapılan başka çalışmalarda (29 , 59 , 69) ise karaciğer , böbrek , miyokard , testis , adrenal medulla gibi dokularda histolojik değişikliklerin oluştuğu , kan ile idrar siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir.

Zerbe ve ark. (79) tarafından insan ve hayvanlarda sodyum nitroprussid ile zehirlenmelere karşı B₁₂ vitaminin etkileri araştırılmıştır.

Yapılan

çalışmalarda yüksek dozlarda ve uzun süreli sodyum nitroprusit verildiğinde karaciğer ve böbreklerde fonksiyon bozukluğunun olduğu ve bu duruma açığa çıkan siyanür ve tiyosiyanatın neden olduğu ifade edilmiştir. Yine bu çalışmada siyankobalamin (B₁₂) ' nin siyanür zehirlenmesinin tedavisinde yetersiz bir antidot olduğu bildirilmiştir.

Yamamoto ve ark. (77 , 78) farelerde yaptıkları çalışmalarda siyanürden kaynaklanan konvulsiyonlara NG - nitro - L - arjininin etkili olduğunu ve bu etkisinin hücrelerdeki guanilat siklazı inhibe etmesine bağlı olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca aynı çalışmalarda kan tirozin düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak karaciğer aminotransferaz aktivitesinin inhibe edildiği bildirilmiştir.

Karzel ve ark. (35) tarafından yapılan bir çalışmada sodyum siyanür 8 mg / kg dozunda verildiğinde kalp kasının potasyum düzeyinde azalmaya ,sodyum düzeyinde ise artmaya neden olduğu ve buna bağlı olarak kardiyovaskuler bozukluklar olduğu belirtilmiştir.

Michenfelder ve ark. (46 , 47) tarafından köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda siyanürün kandaki düzeyi 2 ug/ml 'den küçük olduğunda zehirlenmenin oluşmadığı , 2 ug/ml 'den büyük olduğunda zehirlenmenin görüldüğü , 7 ug/ml 'den büyük olduğunda ise ani ölümlere neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmalarda kan siyanür düzeyinin % 25' inin 3 saat içerisinde tiyosiyanata dönüştüğünü , siyanürün en çok iskelet kaslarında biriktiğini ve dokulardaki tiyosiyanat düzeylerinin ise ölçülemediğini bildirmişlerdir.

Tewe ve ark (67) yaptıkları bir çalışmada domuzlara 158.2 - 280.6 mg/kg HCN içeren cassava kökleri verildiğinde alınan siyanürün dozuna bağlı olarak kan tiyosiyanat düzeylerinin önemli oranda arttığı , buna karşılık dalak tiyosiyanat düzeylerinde ise az oranda bir artışın olduğunu belirlemişlerdir. Yine aynı çalışmada diyetteki protein düzeyi % 5 - 10 arasında olduğunda serum tiyosiyanat düzeyinin azaldığını , % 15 - 20 arasında serum tiyosiyanat

düzeşinin değişmediğini , % 20 ' den fazla olduğunda ise serum tiyosiyanat düzeylerinin yükseldiğini belirtmişlerdir.

Yapılan bazı çalışmalarda (1 , 21 , 57) siyanürle zehirlenmelerde semptomların görülmesi siyanürün alınış yoluna ve sitokrom oksidaz bağlarındaki intrasellüler konsantrasyonuna bağlı olduğu ve intrasellüler siyanür konsantrasyonu 0.2 ug / ml ' den az olduğunda zehirlenme semptomlarının görülmediği belirtilmiştir. Buna karşın intrasellüler siyanür konsantrasyonu 0.5 - 1 ug / ml arasında olduğunda deride kızarıklık ve taşikardinin , 1 - 2.5 ug / ml arasında olduğunda ise heyecan ve şursuzluğun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada siyanür düzeyi 2.5 ug/ml ' den daha yüksek olduğunda ise koma ve ölümün meydana geldiği belirtilmiştir (1 , 4 , 21 , 73).

Siyanürle akut zehirlenmelerde kızarıklık , heyecan , terleme , baş dönmesi , baş ağrısı , bel ağrısı , uyuşukluk , hipotermi , aşırı yorgunluk , opistotonus , çene kilitlemesi , titreme , baygınlık , konvulsiyonlar , felçler , koma ve ölüm gibi semptomlar görülür (2 , 4 , 15 , 18 , 20 , 36 , 52 , 57 , 58). Kronik zehirlenmelerde ise kusma , ağızda acı badem tadı , ses kısıklığı , konjunktivitis , çarpıntı , göğüs ağrısı , ağırlık kaybı , güçsüzlük , uykusuzluk , zihinsel faaliyetlerde anormallikler , optik nöropati , sağırılık , taşikardi , fibrilasyon ve asistoli gibi semptomlar oluşur (1 , 3 , 7 , 9 , 21 , 22 , 29 , 39 , 58). Siyanürle akut zehirlenmelerde hayvanlarda solunum sistemi ile ilgili başlangıçta taşipnea sonra dispnea ve apnea gelişir (21 , 28 , 53 , 54 , 62 , 77 , 78 , 79). Dolaşım sistemi ile ilgili olarak önce hipertansiyon , refleks bradikardi ve aritmi daha sonra ise taşikardi, miyokart depresyonu hipotansiyon ve kollaps görülür. Ayrıca akut siyanür zehirlenmesinde deride soğukluk , ağızda bol köpük ve salya mevcuttur (1 , 19 , 20 , 23 , 28 , 36 , 51 , 52 , 57 , 77).

Olusi ve ark. (55) yaptıkları bir çalışmada 5 - 10 g KCN / 100 g , oranında siyanür içeren yemlerle beslenen ratların 3 aydan fazla yaşadıkları

gebe kalmadıklarını , kalın barsakta tümörlerin oluştuğunu ve ağırlık kaybına uğradıklarını belirlemişlerdir. Aynı çalışmalarda ratlarda karaciğerde renk verici madde olan PAS oranında artış ve merkez lobuler hücrelerin nekroze olduğu bildirilmiştir.

Wilhite ve ark. (76) tarafından yapılan bir çalışmada siyanürlü bileşiklerin gebe farelere verilmesi ile egzensefali , ensafalocoeles ve kostal kemiklerde sakatlıklar gibi teratojenik etkilerin oluştuğu bildirilmiştir.

Günümüzde siyanürlü bileşiklerin sanayi , beslenme , tarım ve tıp gibi alanlarda kullanılmasına bağlı olarak insan ve hayvanlarda zehirlenmeler görülür. Bu durum göz önünde bulundurularak bu çalışmada , sodyum siyanür ile zehirlenen farelerde kan , idrar ve dokulardaki siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin belirlenmesi , uygun eliminasyon yolları ve zamanının tesbiti ile hızlı , duyarlı ve pratik bir metotla teşhis edilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT**MATERYAL****Hayvan Materyali**

Uygulamalarda cinsiyetleri göz önünde bulundurulmayan ağırlıkları 40 - 50 g arasında olan 200 adet fare kullanıldı. Araştırma Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deneme Hastalıkları ünitesinde yürütüldü.

Yem Materyali

Araştırma süresince farelere aşağıda bileşimi verilen karma yem ve temiz içme suyu ad libitum olarak sunuldu.

Hammadde Adı	Formül (%)
Arpa	31
Buğday	27
Soya	23.8
Melas	5
Balık Unu	4
Et - Kemik Unu	8
Tuz	0.8
Vit.- Min.	0.2
Metionin	0.2

METOT

Araştırmada kullanılan hayvanlar Veteriner Fakóltesi Deneme Hayvanları Ünitesine getirilerek özel yaptırılan kafeslere yerleştirildi.

Sodyum siyanürün verilmesi

Deneme grubunu oluşturan hayvanlara 0.1, 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg/kg dozlarında 1 ml distile su içerisinde % 99 oranında saf olan sodyum siyanür intra peritoneal olarak verildi.

İdrar ve kan örneklerinin alınması

Farelere sabah saat 8.00 ' de belirlenen dozlarda (0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg) sodyum siyanür , periton içi (i.p.) olarak verildi. İlacın verilmesini takiben 6 , 12 , 30 , 60 , 120 , 240 , 360 ve 720. dakikalarda yeterli miktarlarda kan örnekleri hayvanların boyunları kesilmek suretiyle alındı. İdrar örnekleri ise farelerin idrar alma kaplarına konmasından sonra 4 , 8 , 12 , 24 , 48 ve 96. saatlerde biriktirilmek suretiyle temin edildi.

Doku örneklerinin elde edilmesi

Deney guruplarına 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında sodyum siyanür i.p. olarak verildi. İlacın verilmesini takiben 1 , 2 , 4 , 8 , 12 , 24 , 48 ve 96. saatlerde karaciğer , dalak , böbrek ve kas örnekleri farelerin kloroformla öldürülmesinden sonra laparotomi yapılarak 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. Kıvrımlı cam borular
7. Santrifüj (1000 dev / dk)

8. Stok Siyanür Solusyonu : 50 mg NaCN , 100 ml NaOH içinde çözdürüldü. Siyanürün tam konsantrasyonu , % 20' lik potasyum iyodür indikatörünün 0.02 N gümüş nitrat çözeltisi ile titre edilmesi suretiyle belirlendi.

9. Siyanür 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. 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.

11. Tiyosiyanat çalışma solusyonları : Stok tiyosiyanat solusyonu ; 0.1 - 2.3 ug / ml arasında sulandırılarak hazırlanır.

12. Arseniyöz Asit Solusyonu : 2 g arseniyöz asit bir miktar distile su içinde çözülmeye kadar ısıtıldı ve 100 ml 'ye tamamlandı.

13. Bromlu Su : Bir kısım brom distile su içinde doyurulana kadar çözdürülerek hazırlandı.

14. Pridin Solusyonu : Piridinin % 60 ' lık çözeltisi distile su içinde hazırlandı. Bu solusyonunun bir litresine 100 ml konsantre HCL katıldı.

15. Triklorasetik Asit Solusyonu : 20 g triklorasetik asit , 100 ml distile su içinde çözdürülerek hazırlandı.

16. Benzidin Solusyonu : 1 g benzidin 15 ml alkol ve 10 ml su içinde çözdürülerek hazırlandı. Bu solusyon taze olarak hazırlanmalıdır.

17. Piridin - Benzidin Solusyonu : 1 kısım benzidin solusyonu , 5 kısım piridin solusyonu içinde karıştırılarak hazırlandı. Bu solusyon hazırlandıktan sonra , hemen kullanılmalıdır.

18. NaCN Solusyonu : 50 mg NaCN , 100 ml fizyolojik serum içinde çözdürüldü. Bu solusyon 4 , 8 ,16 , 32 ve 56 ug / ml düzeylerinde sulandırılarak hazırlandı.

19. % 20 ' lik NaOH solusyonu hazırlandı.

20. 0.1 N NaOH solusyonu hazırlandı.

Kan , doku ve idrar numunelerinin analizinde Bruce ve ark.(6) ile Lambert ve ark. (38) kullandıkları metodlar esas alındı.

Siyanür Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması

Hazırlanan çalışma solusyonlarından 1'er ml alınıp düzenekteki ilgili tüpe aktarıldı. Düzenekte kullanılacak 25 x 200 ml ' lik tüplerden ilkinde (A) % 20 ' lik NaOH solusyonundan 25 ml , ikincisine (B) % 20 ' lik triklorasetik asitten 5 ml ve 1 ml çalışma solusyonu konuldu. 20 x 150 ml ' lik üçüncü tüpe (C) ise 0.1 N NaOH çözeltisinden 1 ml kadar konulduktan sonra cam tüpler kapatılıp kıvrımlı cam borular vasıtası ile birbirine bağlandı. Son tüpe bir vakum pompası bağlanarak, düzenekten 15 dakika süreyle hava geçirildi. İşlem bittikten sonra 3.tüp alındı. 0.5 ml , % 20 triklor- asetik asit ile tüpün iç kenarı yıkandı ve üzerine 1 damla bromlu su damlatıldı. Daha sonra bromun fazlasını almak için % 2 ' lik arseniyöz asit solusyonundan 0.2 ml ilave edildi. Daha sonra 3.6 ml piridin-benzidin solusyonu ilave edildi. 15 dakika sonra absorbanları 532 nm'de ölçüldü. Okunan değerlere göre kalibrasyon eğrisi hazırlandı (Şekil 4).

Tiyosiyanat Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması

Tiyosiyanat çalışma solusyonlarından 1 ml alınıp deney tüplerine konuldu. Üzerine 1 damla bromlu su ile 0.2 ml arseniyöz asit çözeltisi ilave edildi. Daha sonra 3.6 ml piridin-benzidin solusyonu katıldı , 15 dakika beklendikten sonra 532 nm ' de absorbanları okundu. Okunan değerlere göre tiyosiyanat kalibrasyon eğrisi hazırlandı (Şekil 5).

Kan Siyanür Tayini

Intra peritoneal olarak , 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 , 1.4 mg / kg dozlarda siyanür uygulanan farelerin 6 , 12 , 30 , 60 ,120 , 240 ve 360. dakikalarda boğazları kesilmek sureti ile kan örnekleri alındı. Alınan kan , düzenekteki B tüpüne konularak siyanür kalibrasyonundaki işlemler tekrar edildi.

Kan Tiyosiyanat Tayini

Siyanür işlemi bittikten sonra B tüpündeki kalıntı materyali alınarak , süzgeç kağıdı ile süzüldü. Bu süzüntünün 1 ml ' si alınarak başka bir tüpe aktarıldı. Daha sonra 1 damla bromlu su damlatılıp tiyosiyanat kalibrasyonundaki işlemler tekrar edildi.

İdrar Siyanür Tayini

Her grupta 4 adet fare olmak üzere 5 gurup fare , idrar alma kaplarına konuldu. Bu guruplardan biri kontrol , diğerleri ise deneme gurubu olarak kullanıldı. Deneme guruplarına sırayla 0.1 mg / kg , 0.2 mg / kg , 0.4 mg / kg , 0.8 mg / kg ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN fizyolojik serum içinde

çözdürülerek i.p. olarak enjekte edildi ve 4 , 8 , 12 , 24 , 48 ve 96. saatlerdeki idrar örnekleri alındı. Alınan idrarlar 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve Whatman 42. nolu süzgeç kağıdı ile süzüldü. Bu süzüntüden 1 ml alınıp düzenekteki B tüpüne aktarıldı ve kalibrasyondaki işlemler tekrar edildi.

İdrar Tiyosiyanat Tayini

İdrar numunelerindeki tiyosiyanat (SCN) düzeyleri için , siyanür işlemi bittikten sonra B tüpünde kalan kalıntı materyali alındı ve süzgeç kağıdı ile süzüldü. Bu süzüntünün 1 ml ' si başka bir tüpe aktarıldı . Bir damla bromlu su damlatılıp siyanürün tesbitinde uygulanan işlemler tekrar edildi.

Dokularda Siyanür Tayini

Intra peritoneal olarak 0.1 mg / kg , 0.2 mg / kg , 0.4 mg / kg , 0.8 mg / kg ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan fareler 1 , 2 , 4 , 8 , 12 , 24 , 48 ve 96. saatlerde kloroformla öldürüldü. Bu hayvanların karaciğer , dalak , böbrek ve kasları alındıktan sonra serum fizyolojikle yirmi misli sulandırılıp homojenize edildi. Elde edilen homojenat süzgeç kağıdı ile süzüldükten sonra santrifüj edildi. Bu sıvının berrak kısmı alınarak düzenekteki B tüpüne konuldu ve siyanür kalibrasyonundaki işlemler tekrar edildi.

Dokularda Tiyosiyanat Tayini

Doku numunelerindeki tiyosiyanat düzeylerini tayin etmek için , siyanür işlemi bittikten sonra B tüpündeki kalıntı materyali alındı ve süzgeç kağıdı ile süzüldü. Bu süzüntünün 1 ml'si başka bir tüpe aktarıldı ve üzerine 1 damla bromlu su ilave edildi. Daha sonra kalibrasyondaki işlemler tekrar edildi.

BULGULAR

Şekil 4 ve 5 ' de görüldüğü gibi siyanür ve tiyosiyanat için kalibrasyon eğrisi hazırlandı. Farelere değişik dozlarda (0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg) sodyum siyanür , i. p. olarak uygulandıktan sonra sırasıyla , 6 , 12 , 30 , 60 , 120 , 240 , 360 ve 720. dakikalarda kan ile 4 , 8 , 12 , 24 , 48 ve 96. saatlerde idrar numunelerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri belirlendi (Tablo 1 , 2 , 3 , 4). Ayrıca deney guruplarına aynı dozlarda sodyum siyanür i.p. olarak verildikten sonra 1 , 2 , 4 , 8 , 12 , 24 , 48 ve 96. saatlerde karaciğer , dalak , böbrek ve kaslardaki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri tesbit edildi (Tablo 5 , 6 , 7 , 8 , 9 ,10 ,11 ,12)

Tablo 1 ve şekil 6 , 7 incelendiğinde tüm uygulamalarda (0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg) elde edilen kan siyanür (CN) düzeylerinin 6. dakikadan itibaren hızla yükseldiği ,12. dakikada sırasıyla 0.153 , 0.308 , 0.350, 0.376 ve 0.400 ug / ml ' lik değerlerle maksimuma ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 720. dakikada kontrol gurupları ile aynı düzeye indiği görüldü.

Tablo 2 ve şekil 8 , 9 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerin kan tiyosiyanat (SCN) düzeylerinin 6. dakikadan itibaren hızlı bir artış göstererek 120. dakikada sırasıyla 0.265 , 0.246 , 0.408 , 0.444 ve 0.673 ug / ml değerleriyle maksimuma ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 12 saat sonra 0.140 , 0.166 , 0.182 , 0.264 ve 0.300 ug / ml düzeylerinde olduğu belirlendi.

Tablo 3 ve şekil 10 incelendiğinde 0.1 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerin idrar siyanür düzeylerinin 4. saatten itibaren yükselmeye başladığı ve 12. saatte sırasıyla 0.076 , 0.163 , 0.186 , 0.228 , 0.258 ug / ml değerleriyle maksimuma ulaştığı , daha sonra tedrici bir

azalma göstererek 96. saatte kontrol gurupları ile aynı düzeye indiği tesbit edildi.

Tablo 4 ve Şekil 11 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 ,0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerdeki idrar tiyosiyanat düzeylerinin 4. saatte itibaren yükselmeye başladığı ve 24. saatte sırasıyla 0.279 , 0.290 , 0.424 , 0.726 ve 1.248 ug / ml değerleriyle maksimuma ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 96. saatte kontrol gurupları ile aynı düzeye indiği belirlendi.

Tablo 5 ve Şekil 12 , 13 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerden alınan karaciğer doku numunelerindeki siyanür düzeylerinin 1. saatte itibaren yükselmeye başladığı , 0.1 ve 0.2 mg / kg dozlarında 12. saatte sırasıyla 2.84 ug / g ve 3.64 ug / g değerleriyle maksimuma , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında ise 24. saatte sırasıyla 4.13 ug / g , 6.34 ug / g ve 7.29 ug / g değerleriyle maksimuma ulaştığı tesbit edildi. Daha sonra tedrici bir azalma göstererek 96. saatte kontrol gurupları ile aynı seviyeye indiği görüldü.

Tablo 6 ve Şekil 14 , 15 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerin karaciğer doku numunelerindeki tiyosiyanat düzeylerinin 1.saatte itibaren yükselmeye başladığı , 0.1 mg / kg dozunda 12. saatte , 2.92 ug / g değerleriyle maksimuma , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında ise 24. saatte sırasıyla 2.89 ug / g , 5.20 ug / g , 5.82 ug / g ve 9.40 ug / g değerleriyle maksimuma ulaştığı tesbit edildi. Daha sonra tedrici bir azalma göstererek 96. saatte kontrol guruplarına yakın düzeylere indiği görüldü.

Tablo 7 ve Şekil 16 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerin dalak doku numunelerindeki siyanür düzeylerinin 1. saatte hızla arttığı , 0.1 , 0.2 ve 0.4 mg / kg dozlarında 12. saatte sırasıyla 12.29 ug / g , 16.34 ug / g ve 25.66 ug / g değerleriyle maksimuma , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında ise 4. saatte sırasıyla 50.33 ug / g

, ve 62.30 ug / g değerleriyle maksimuma ulaştığı tesbit edildi. Daha sonra tedrici bir azalma göstererek 48. saatte kontrol gurupları ile aynı düzeye indiği belirlendi.

Tablo 8 ve Şekil 17 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerin dalak doku numunelerindeki tiyosiyanat düzeylerinin 1. saatte hızlı bir artış göstererek 12. saatte sırasıyla 12.82 ug / g 16.74 ug / g , 48.97 ug / g , 78.44 ug / g ve 98.74 değerleriyle maksimuma ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 96. saatte kontrol gurupları ile aynı düzeye indiği tesbit edildi.

Tablo 9 ve Şekil 18 , 19 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerin böbrek doku numunelerindeki siyanür düzeylerinin 1. saatten itibaren yükselmeye başladığı , 0.1 mg / kg dozunda 8. saatte 7.97 ug / g değeriyle maksimuma , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında ise 24. saatte sırasıyla 8.7 ug / g , 13.75 ug / g ve 19.34 ug / g ve 24.82 ug / g değerleriyle maksimuma ulaştığı tesbit edildi. Daha sonra tedrici bir azalma göstererek 96. saatte kontrol gurupları ile aynı seviyeye indiği görüldü.

Tablo 10 ve Şekil 20 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerin böbrek doku numunelerindeki tiyosiyanat düzeylerinin 1. saatten itibaren hızla yükselmeye başladığı , 0.1 ve 0.2 mg / kg dozlarında 8. saatte sırasıyla 5.85 ug / g ve 7.71 ug / g değerleriyle maksimuma , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında ise 24. saatte sırasıyla 17.85 ug / g , 21.94 ug / g ve 28.82 ug / g değerleriyle maksimuma ulaştığı tesbit edildi. Daha sonra tedrici bir azalma göstererek 96. saatte sırasıyla 2.18 ug / g , 2.16 ug / g , 2.17 ug / g , 3.16 ug / g ve 3.17 ug / g düzeylerinde olduğu belirlendi.

Tablo 11 ve Şekil 21 , 22 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerin kas doku numunelerindeki siyanür

düzeylerinin 1. saatten itibaren yükselmeye başladığı , 0.1 mg / kg dozunda 8. saatte 6.45 ug / g değeriyle maksimuma , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında ise 24. saatte sırasıyla 6.62 ug / g , 8.11 ug / g , 10.24 ug / g ve 14.66 ug / g değerleriyle maksimuma ulaştığı tesbit edildi. Daha sonra tedrici bir azalma göstererek 96. saatte kontrol gurupları ile aynı düzeye indiği görüldü.

Tablo 12 ve şekil 23 , 24 incelendiğinde 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında NaCN uygulanan farelerin kas doku numunelerindeki tiyosiyanat düzeylerinin 1. saatte hızla yükseldiği , 0.1 ve 0.2 mg / kg dozlarında 12. saatte sırasıyla 8.87 ug / g ve 8.81 ug / g değerleriyle maksimuma ulaştığı , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında ise 24. saatte sırasıyla 8.97 ug / g , 12.42 ug / g ve 15.34 ug / g değerleriyle maksimuma ulaştığı tesbit edildi. Daha sonra tedrici bir azalma göstererek 96. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği görüldü.

Tüm uygulamalarda belirlenen kan siyanür ve tiyosiyanat , idrar siyanür ve tiyosiyanat ile doku siyanür ve tiyosiyanat değerleri arasındaki korelasyon tablo 13 , 14 ve 15 ' de sunulmuştur.

Tablo 13 değerlendirildiğinde 30 ve 240. dakikalardaki kan siyanür ve tiyosiyanat değerleri arasında mükemmel ($P < 0.001$) , 12 ve 60. dakikalardaki siyanür ve tiyosiyanat değerleri arasında ise önemli ($P < 0.01$) bir ilişkinin olduğu görüldü. Tablo 14 incelendiğinde 4 ve 8. saatlerdeki idrar siyanür ve tiyosiyanat değerleri arasında önemli ($P < 0.01$) bir ilişkinin olduğu belirlendi. Karaciğerde 2 ve 24. saatlerdeki siyanür ve tiyosiyanat değerleri arasında oldukça mükemmel ($P < 0.001$) bir ilişki olduğu tesbit edildi. Dalakta 1. saatteki siyanür ve tiyosiyanat değerleri arasında mükemmel ($P < 0.001$) bir ilişki , 2 ve 8. saatlerde ise önemli ($P < 0.01$) bir ilişkinin olduğu görüldü. Böbrekte 12 ve 24. saatlerdeki siyanür ve tiyosiyanat değerleri arasında mükemmel ($P < 0.001$) bir ilişkinin olduğu belirlendi. Kasta 24. saatteki siyanür ve tiyosiyanat değerleri arasında mükemmel ($P < 0.001$) bir ilişkinin bulunduğu tesbit edildi.

Tüm uygulamalarda tesbit edilen karaciğer siyanür - böbrek siyanür , karaciğer siyanür - dalak siyanür , karaciğer siyanür - kas siyanür , dalak siyanür - böbrek siyanür , dalak siyanür - kas siyanür ve böbrek siyanür - kas siyanür değerleri arasındaki ilişki tablo 15 ' de sunulmuştur. Karaciğer siyanür ve böbrek siyanür değerleri arasında 2 ve 24. saatlerdeki ilişkinin mükemmel ($P < 0.001$) , 12 ve 48. saatlerdeki ilişkinin ise önemli ($P < 0.01$) olduğu belirlendi. Karaciğer siyanür ve dalak siyanür değerleri arasında 2 ve 8. saatlerdeki ilişkinin önemli ($P < 0.01$) olduğu tesbit edildi. Karaciğer siyanür ve kas siyanür değerleri arasında 24. saatteki ilişkinin mükemmel ($P < 0.001$) olduğu belirlendi. Böbrek siyanür ve kas siyanür değerleri arasında 24 ve 48. saatlerdeki ilişkinin de yine mükemmel ($P < 0.001$) olduğu görüldü.



Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Dakika)							
	6	12	30	60	120	240	360	720
Kontrol	0.009	0.008	0.009	0.008	0.009	0.008	0.008	0.008
0.1	0.080	0.153	0.116	0.091	0.096	0.058	0.030	0.009
	± 0.021	± 0.033	± 0.022	± 0.014	± 0.012	± 0.015	± 0.010	± 0.001
0.2	0.150	0.308	0.223	0.150	0.150	0.063	0.031	0.010
	± 0.034	± 0.024	± 0.016	± 0.045	± 0.032	± 0.017	± 0.012	± 0.002
0.4	0.163	0.350	0.240	0.186	0.111	0.093	0.034	0.009
	± 0.028	± 0.022	± 0.018	± 0.062	± 0.010	± 0.013	± 0.012	± 0.002
0.8	0.166	0.376	0.258	0.215	0.150	0.113	0.036	0.009
	± 0.017	± 0.055	± 0.051	± 0.064	± 0.024	± 0.018	± 0.010	± 0.002
1.4	0.308	0.400	0.333	0.270	0.166	0.143	0.036	0.009
	± 0.046	± 0.048	± 0.053	± 0.037	± 0.019	± 0.017	± 0.008	± 0.003

Tablo 1 : İntera Peritonal Olarak , NaCN Uygulanan Farelerde Kan Siyanür Düzeyleri (ug / ml)

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Dakika)							
	6	12	30	60	120	240	360	720
Kontrol	0.010	0.009	0.010	0.009	0.010	0.009	0.009	0.010
0.1	0.102 ±0.015	0.175 ±0.017	0.126 ±0.021	0.146 ±0.019	0.265 ±0.041	0.163 ±0.027	0.160 ±0.019	0.140 ±0.011
0.2	0.114 +0.023	0.230 ±0.029	0.205 ±0.030	0.221 ±0.023	0.246 ±0.045	0.228 ±0.031	0.183 ±0.019	0.166 ±0.012
0.4	0.153 ±0.021	0.306 ±0.034	0.253 ±0.036	0.279 ±0.041	0.408 ±0.034	0.220 ±0.036	0.195 ±0.021	0.182 ±0.011
0.8	0.163 ±0.032	0.318 ±0.019	0.275 ±0.017	0.428 ±0.019	0.444 ±0.024	0.342 ±0.035	0.289 ±0.024	0.264 ±0.031
1.4	0.175 ±0.031	0.387 ±0.024	0.477 ±0.015	0.385 ±0.017	0.673 ±0.067	0.377 ±0.041	0.338 ±0.025	0.300 ±0.033

Tablo 2. İntra Peritoneal Olarak NaCN uygulanan Farelerde Kan Tiyosiyanat Düzeyleri (ug / ml)

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)					
	4	8	12	24	48	96
Kontrol	0.054	0.025	0.053	0.053	0.053	0.052
0.1	0.075	0.030	0.076	0.060	0.055	0.053
	± 0.015	± 0.008	± 0.012	± 0.018	± 0.024	± 0.014
0.2	0.085	0.046	0.163	0.068	0.059	0.052
	± 0.017	± 0.008	± 0.017	± 0.020	± 0.015	± 0.013
0.4	0.089	0.056	0.186	0.086	0.060	0.053
	± 0.024	± 0.013	± 0.021	± 0.018	± 0.010	± 0.014
0.8	0.108	0.070	0.228	0.100	0.060	0.054
	± 0.023	± 0.012	± 0.0019	± 0.016	± 0.012	± 0.009
1.4	0.130	0.116	0.258	0.128	0.061	0.053
	± 0.011	± 0.009	± 0.028	± 0.021	± 0.013	± 0.011

Tablo 3 : İntra Peritonal Olarak , NaCN uygulanan Farelerde İdrar Siyanür Düzeyleri (ug / ml)

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)					
	4	8	12	24	48	96
Kontrol	0.244	0.234	0.200	0.204	0.224	0.224
0.1	0.257 ±0.033	0.244 ±0.036	0.224 ±0.028	0.279 ±0.054	0.244 ±0.047	0.224 ±0.028
0.2	0.285 ±0.041	0.257 ±0.033	0.244 ±0.031	0.290 ±0.073	0.246 ±0.032	0.240 ±0.022
0.4	0.300 ±0.055	0.375 ±0.043	0.246 ±0.031	0.424 ±0.028	0.279 ±0.057	0.240 ±0.026
0.8	0.336 ±0.042	0.669 ±0.041	0.522 ±0.064	0.726 ±0.081	0.414 ±0.037	0.242 ±0.035
1.4	0.469 ±0.056	1.030 ±0.086	0.828 ±0.065	1.248 ±0.072	0.436 ±0.038	0.246 ±0.021

Tablo 4 : İntra Peritoneal Olarak , NaCN uygulanan Farelerde İdrar Tiyosiyanat Düzeyleri (ug / ml)

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)							
	1	2	4	8	12	24	48	96
Kontrol	0.54	0.56	0.57	0.58	0.55	0.52	0.58	0.54
0.1	1.64	0.71	2.61	1.42	2.84	0.72	0.56	0.55
	± 0.16	± 0.11	± 0.17	± 0.21	± 0.23	± 0.12	± 0.015	± 0.006
0.2	2.41	1.86	2.08	1.37	3.64	2.86	0.62	0.54
	± 0.27	± 0.21	± 0.34	± 0.16	± 0.42	± 0.28	± 0.012	± 0.009
0.4	3.41	1.70	1.19	1.57	2.06	4.13	0.88	0.57
	± 0.51	± 0.34	± 0.21	± 0.29	± 0.34	± 0.52	± 0.018	± 0.006
0.8	1.84	2.85	2.31	1.75	5.01	6.34	0.92	0.55
	± 0.21	± 0.33	± 0.26	± 0.37	± 0.58	± 0.63	± 0.054	± 0.002
1.4	2.18	4.20	2.64	1.84	5.16	7.29	0.96	0.58
	± 0.32	± 0.38	± 0.21	± 0.19	± 0.61	± 0.53	± 0.079	± 0.005

Tablo 5 : İntra Peritoneal Olarak , NaCN uygulanan farelerde Karaciğer Siyanür

Düzeyleri (ug / g)

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)							
	1	2	4	8	12	24	48	96
Kontrol	0.61	0.64	0.60	0.66	0.63	0.64	0.64	0.63
0.1	0.90 ±0.03	0.75 ±0.02	1.71 ±0.31	2.40 ±0.25	2.92 ±0.24	0.87 ±0.08	0.76 ±0.05	0.73 ±0.006
0.2	1.40 ±0.12	1.04 ±0.10	1.78 ±0.15	1.99 ±0.19	2.74 ±0.21	2.89 ±0.13	0.84 ±0.06	0.80 ±0.003
0.4	1.64 ±0.18	1.46 ±0.13	1.75 ±0.24	2.49 ±0.24	2.84 ±0.17	5.20 ±0.23	1.30 ±0.11	0.86 ±0.003
0.8	3.57 ±0.27	3.70 ±0.31	2.66 ±0.18	2.96 ±0.16	4.76 ±0.23	5.82 ±0.34	0.92 ±0.13	0.85 ±0.005
1.4	3.82 ±0.21	5.85 ±0.37	6.40 ±0.44	6.74 ±0.39	8.92 ±0.52	9.40 ±0.46	0.96 ±0.14	0.84 ±0.002

**Tablo 6 : İntera Peritonal Olarak , NaCN Uygulanan Farelerde Karaciğer
Tiyosiyanat Düzeyleri (ug / g)**

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)						
	1	2	4	8	12	24	48
Kontrol	1.15	1.15	1.12	1.11	1.13	1.14	1.12
0.1	5.89 ±0.28	4.59 ±0.32	1.66 ±0.16	6.66 ±0.45	12.29 ±0.93	10.25 ±0.70	1.08 ±0.006
0.2	6.28 ±0.32	4.74 ±0.24	5.00 ±0.14	14.13 ±0.83	16.34 ±0.87	11.42 ±0.14	1.16 ±0.008
0.4	6.50 ±0.25	4.89 ±0.32	6.54 ±0.48	24.01 ±1.24	25.66 ±1.62	9.49 ±0.56	1.13 ±0.005
0.8	6.62 ±0.46	5.24 ±0.34	50.33 ±2.91	36.00 ±2.31	23.24 ±1.59	8.46 ±1.12	1.16 ±0.005
1.4	9.98 ±0.82	6.63 ±0.61	62.30 ±2.81	39.22 ±1.73	25.52 ±1.08	10.84 ±0.98	1.17 ±0.005

Tablo 7 : İntra Peritoneal Olarak , NaCN Uygulanan Farelerde Dalak Siyanür

Düzeyleri (ug / g)

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)							
	1	2	4	8	12	24	48	96
Kontrol	1.36	1.32	1.35	1.31	1.36	1.35	1.33	1.32
0.1	2.85 ±0.08	2.37 ±0.07	5.10 ±0.21	7.28 ±0.38	12.82 ±0.86	11.22 ±0.82	1.39 ±0.11	1.33 ±0.006
0.2	3.83 ±0.06	3.24 ±0.09	5.71 ±0.31	9.79 ±0.57	16.74 ±0.93	14.30 ±0.94	1.58 ±0.18	1.34 ±0.006
0.4	5.61 ±0.22	4.18 ±0.14	2.53 ±0.05	14.88 ±0.83	48.97 ±1.17	18.93 ±1.13	1.66 ±0.17	1.32 ±0.004
0.8	6.08 ±0.31	5.91 ±0.32	6.22 ±0.42	20.40 ±1.01	78.44 ±2.84	32.81 ±1.68	1.82 ±0.28	1.35 ±0.002
1.4	11.57 ±0.96	8.00 ±0.58	8.34 ±0.69	30.42 ±0.73	98.74 ±3.85	40.10 ±2.64	1.96 ±0.13	1.32 ±0.006

**Tablo 8 : İntra Peritoneal Olarak , NaCN Uygulanan Farelerde Dalak
Tiyosiyanat Düzeyleri (ug / g)**

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)							
	1	2	4	8	12	24	48	96
Kontrol	1.23	1.24	1.26	1.22	1.24	1.25	1.25	1.23
0.1	1.66 ±0.05	1.17 ±0.03	1.00 ±0.01	7.97 ±0.25	3.65 ±0.15	2.89 ±0.06	1.38 ±0.01	1.25 ±0.005
0.2	5.00 ±0.24	4.68 ±0.18	2.14 ±0.05	5.66 ±0.31	5.16 ±0.28	8.70 ±0.39	1.38 ±0.02	1.23 ±0.002
0.4	6.15 ±0.37	3.97 ±0.28	10.19 ±0.83	7.88 ±0.41	3.33 ±0.19	13.75 ±0.09	1.48 ±0.01	1.25 ±0.004
0.8	4.50 ±0.21	5.85 ±0.19	2.44 ±0.06	6.37 ±0.30	14.72 ±0.93	19.34 ±0.90	1.51 ±0.01	1.23 ±0.002
1.4	4.69 ±0.28	8.90 ±0.40	4.63 ±0.18	9.40 ±0.38	17.76 ±1.12	24.82 ±1.8	1.61 ±0.012	1.25 ±0.001

Tablo 9 : İntra Peritoneal Olarak , NaCN Uygulanan Farelerde Böbrek Siyanür

Düzeyleri (ug / g)

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)							
	1	2	4	8	12	24	48	96
Kontrol	1.16	1.18	1.16	1.15	1.15	1.17	1.15	1.16
0.1	1.54 ±0.04	3.05 ±0.12	2.31 ±0.15	5.85 ±0.21	3.78 ±0.15	2.77 ±0.13	2.42 ±0.03	2.18 ±0.005
0.2	3.87 ±0.15	3.92 ±0.18	3.15 ±0.10	7.71 ±0.35	5.71 ±0.25	4.86 ±0.28	2.84 ±0.06	2.16 ±0.003
0.4	5.00 ±0.24	4.00 ±0.26	3.36 ±0.13	5.36 ±0.31	5.10 ±0.29	17.85 ±1.24	2.94 ±0.04	2.17 ±0.006
0.8	8.15 ±0.46	6.95 ±0.34	2.44 ±0.28	4.08 ±0.27	8.40 ±0.31	21.94 ±1.09	3.75 ±0.05	3.16 ±0.003
1.4	4.94 ±0.31	6.70 ±0.28	4.91 ±0.24	6.24 ±0.41	9.32 ±0.68	28.82 ±1.87	3.88 ±0.04	3.17 ±0.002

Tablo 10 : İntra Peritoneal Olarak , NaCN Uygulanan Farelerde Böbrek
Tiyosiyanat Düzeyleri (ug / g)

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)							
	1	2	4	8	12	24	48	96
Kontrol	1.37	1.35	1.37	1.36	1.37	1.35	1.36	1.36
0.1	3.01	3.20	4.43	6.45	5.50	3.11	1.37	1.37
	± 0.15	± 0.21	± 0.25	± 0.29	± 0.34	± 0.18	± 0.05	± 0.006
0.2	4.02	4.55	2.58	2.60	4.24	6.62	1.35	1.36
	± 0.20	± 0.25	± 0.03	± 0.02	± 0.24	± 0.30	± 0.04	± 0.004
0.4	1.85	2.35	2.59	3.56	6.54	8.11	1.46	1.35
	± 0.01	± 0.02	± 0.02	± 0.15	± 0.37	± 0.41	± 0.03	± 0.005
0.8	3.44	5.54	2.25	5.25	7.20	10.24	1.47	1.39
	± 0.15	± 0.26	± 0.05	± 0.29	± 0.37	± 0.51	± 0.05	± 0.004
1.4	3.77	7.14	4.81	8.44	9.21	14.66	1.67	1.36
	± 0.21	± 0.36	± 0.29	± 0.46	± 0.52	± 0.61	± 0.04	± 0.005

Tablo 11 : İntra Peritoneal Olarak , NaCN Uygulanan Farelerde Kas Siyanür

Düzeyleri (ug / g)

Uyg. Doz mg / kg	Zaman (Saat)							
	1	2	4	8	12	24	48	96
Kontrol	1.33	1.35	1.32	1.31	1.31	1.34	1.35	1.35
0.1	1.80	0.76	4.08	6.12	8.87	3.40	2.47	2.35
	±0.05	±0.03	±0.24	±0.37	±0.43	±0.15	±0.04	±0.005
0.2	5.77	1.62	4.08	7.82	8.81	6.32	2.54	2.32
	±0.25	±0.06	±0.31	±0.43	±0.52	±0.38	±0.03	±0.003
0.4	5.38	3.27	2.11	3.06	6.41	8.97	2.98	2.33
	±0.27	±0.13	±0.04	±0.17	±0.39	±0.36	±0.06	±0.004
0.8	4.00	5.00	1.98	4.37	8.80	12.42	3.65	3.36
	±0.21	±0.34	±0.03	±0.26	±0.41	±0.59	±0.05	±0.005
1.4	4.74	7.77	4.72	6.44	11.20	15.34	3.71	3.32
	±0.23	±0.35	±0.31	±0.43	±0.45	±0.70	±0.04	±0.003

Tablo 12 : İntra Peritoneal Olarak , NaCN Uygulanan Farelerde Kas Tiyosiyanat Düzeyleri (ug / g)

Karşılaştırılan

Değerler

(r)

	Zaman (dk)							
	6	12	30	60	120	240	360	720
Kan CN - Kan SCN	*0.81	**0.92	***0.94	**0.90	0.58	***0.94	0.74	0.22

*P 0.05 , **P 0.01 , ***P 0.001

Tablo 13 : İstatistiksel Olarak Elde Edilen Sonuçlara Göre kan Siyanür ve Tiyosiyanat Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar ve Önem Dereceleri .

Karşılaştırılan

Değerler

(r)

	Zaman (saat)							
	1	2	4	8	12	24	48	96
İdrar CN - İdrar SCN		**0.97	**0.97	0.81	**0.97	0.68	-0.04	
Karaciğ.CN-Karaciğ.SCN-0.18	***0.96	0.48	0.80	0.77	***0.96	-0.24	0.50	
Dalak CN - Dalak SCN	***0.97	**0.95	0.76	**0.94	*0.84	-0.25	*0.83	
Böbrek CN - BöbrekSCN	0.57	*0.86	0.39	-0.11	***0.96	***0.98	*0.84	0.57
Kas CN - Kas SCN	0.07	0.79	0.78	0.10	0.5	***0.98	*0.84	0.57

*P 0.05 , **P 0.01 , ***P 0.001

Tablo 14 : İstatistiksel Olarak Elde Edilen Sonuçlara Göre Dokulara Ait Siyanür (CN) ve Tiyosiyanat (SCN) Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar ve Önem Dereceleri .

Karşılaştırılan

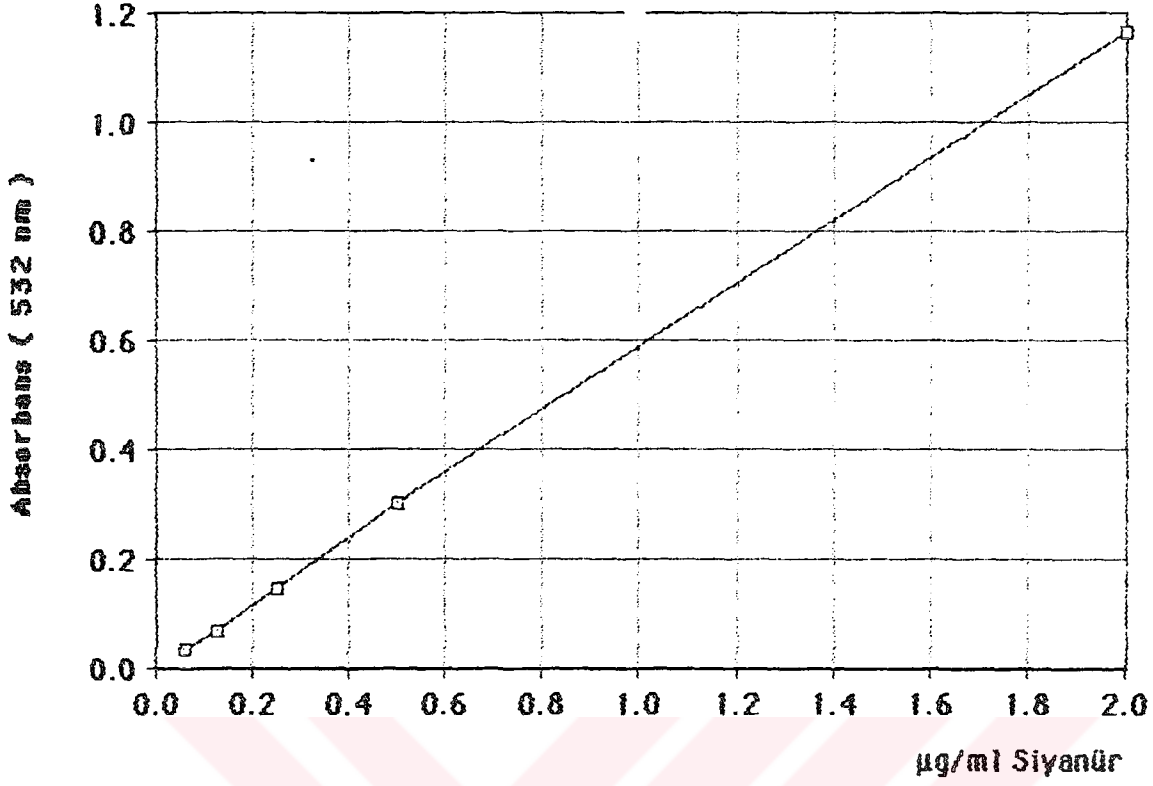
Değerler

(r)

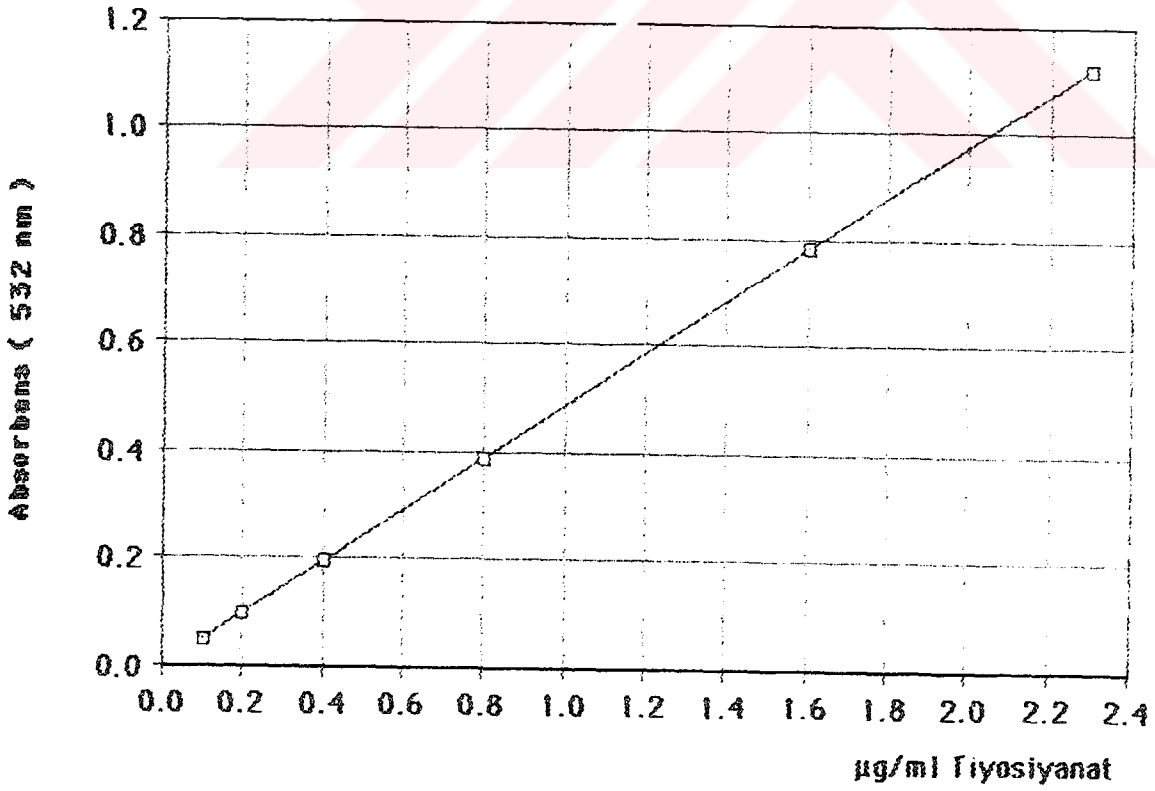
Karşılaştırılan Değerler	Zaman (saat)							
	1	2	4	8	12	24	48	96
KaraciğerCN-BöbrekCN	*0.82	***0.99	*-0.82	0.51	**0.94	***0.99	**0.92	0.72
Karaciğer CN-Dalak CN	0.02	**0.94	0.45	**0.96	0.30	-0.28	0.64	
Karaciğer CN - Kas CN	0.44	*0.83	0.46	*0.82	*0.90	***0.97	*0.82	-0.44
Dalak CN - Böbrek CN	0.23	*0.91	-0.05	0.31	0.55	-0.23	0.60	
Dalak CN - Kas CN	-0.20	*0.87	-0.22	0.80	*0.82	-0.07	0.52	
Böbrek CN - Kas CN	-0.20	*0.86	-0.22	0.80	*0.82	***0.99	***0.97	-0.54

*P 0.05 , **P 0.01 , ***P 0.001

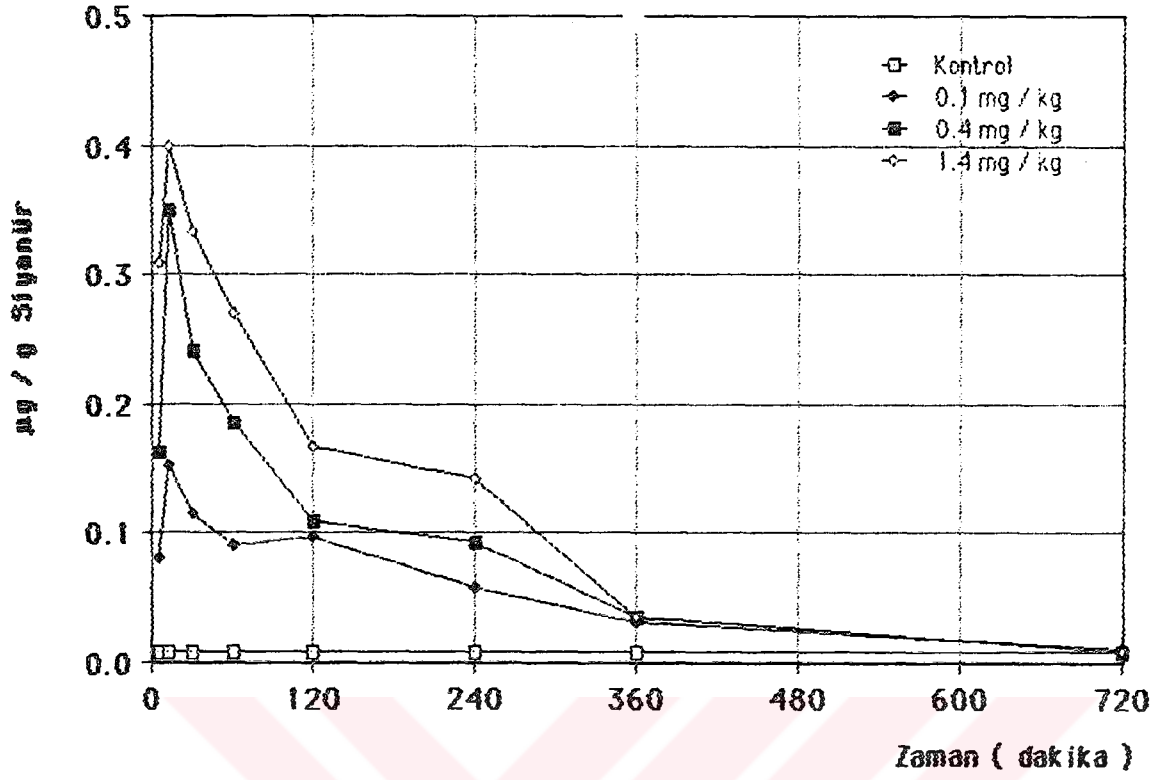
Tablo 15 : İstatistiksel Olarak Elde Edilen Sonuçlara Göre Dokulara Ait Siyanür Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar ve Önem Dereceleri .



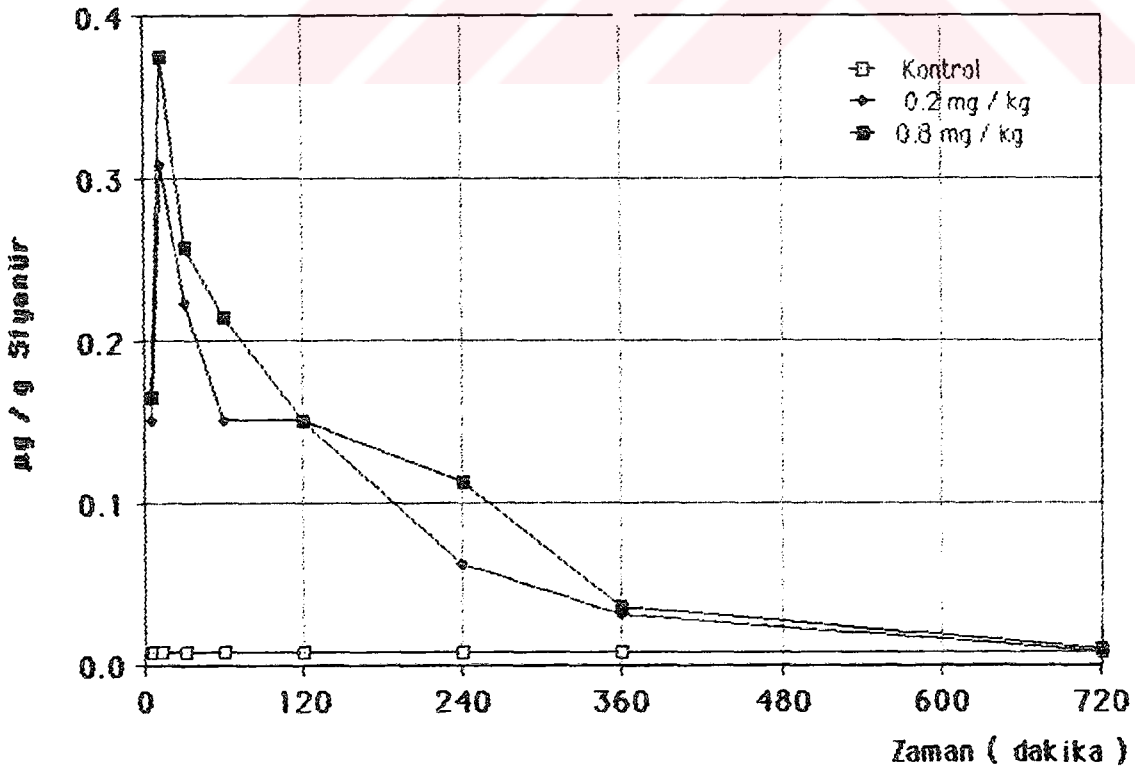
Şekil 4. Siyanür Kalibrasyon Eğrisi



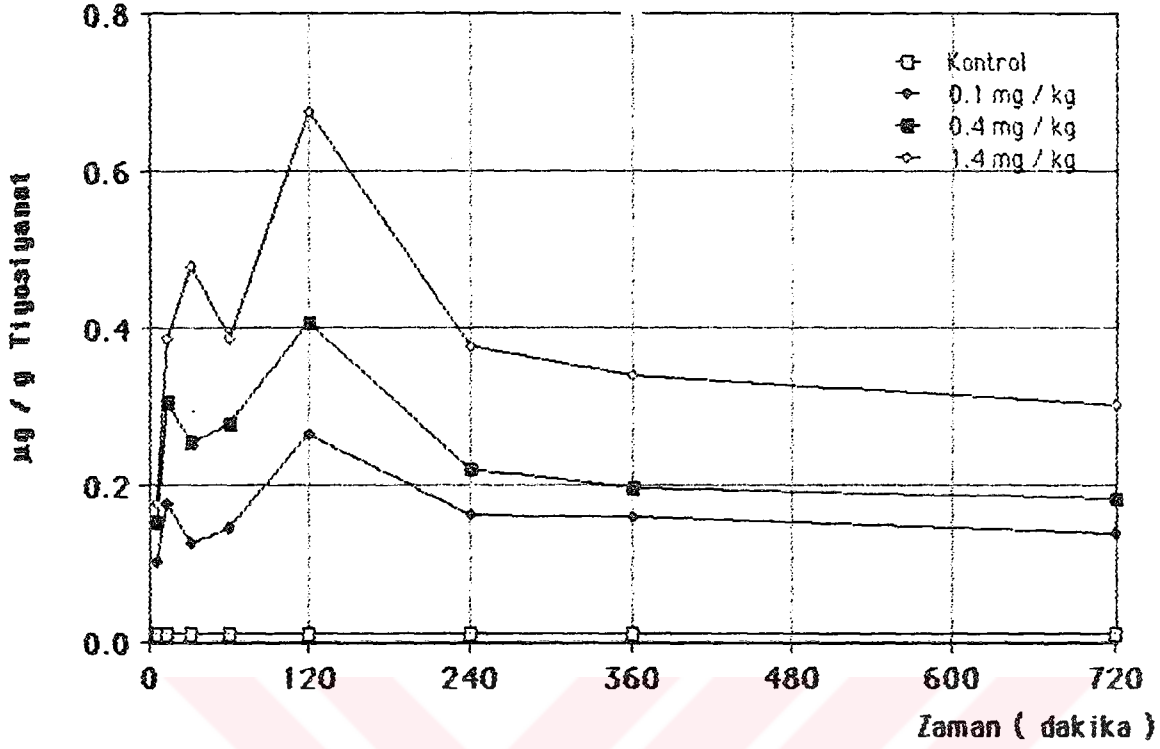
Şekil 5. Tiyosiyanat Kalibrasyon Eğrisi



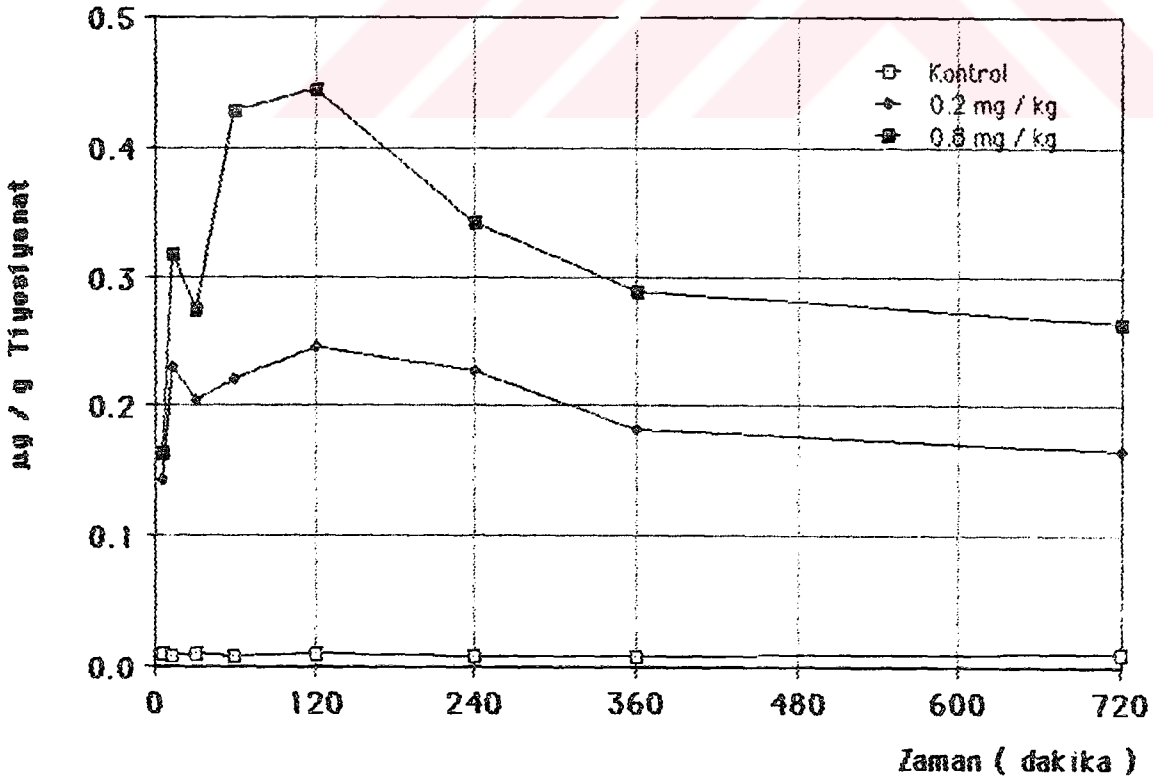
Şekil 6. İnta Peritoneal Olarak 0.1 , 0.4 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Kan Siyanür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi



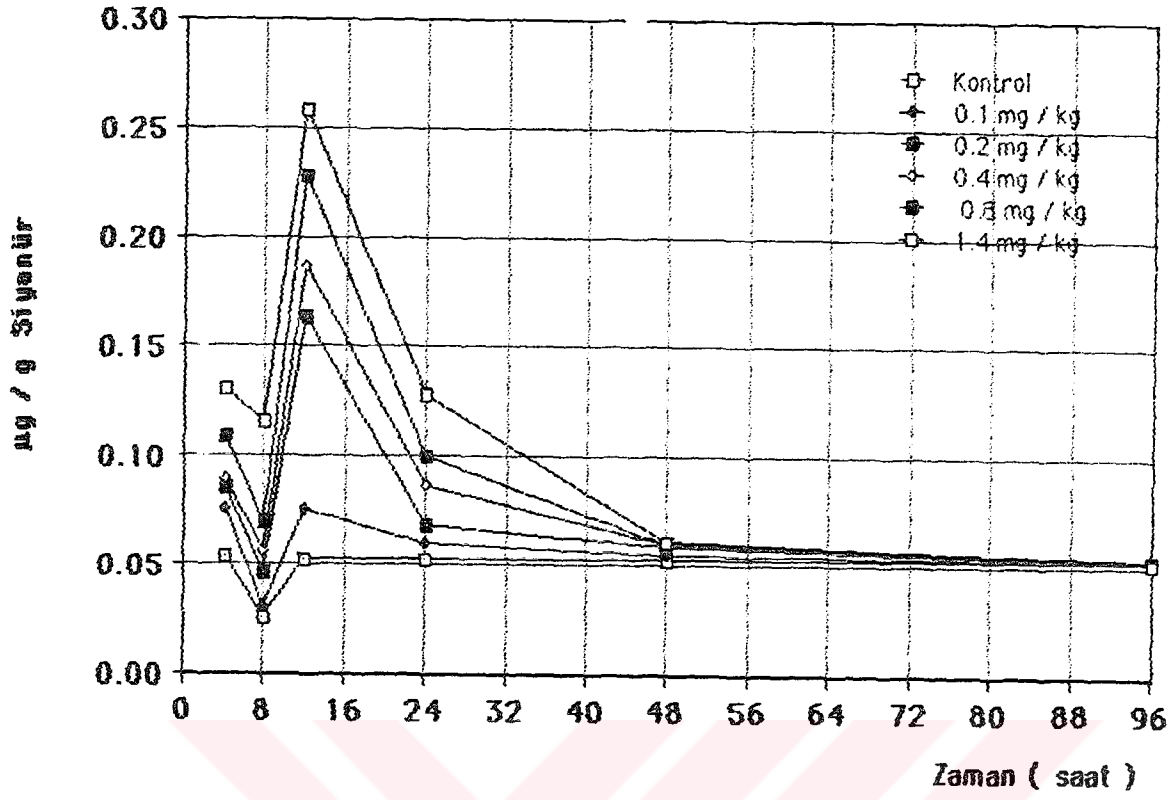
Şekil 7. İnta Peritoneal Olarak 0.2 ve 0.8 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Kan Siyanür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi



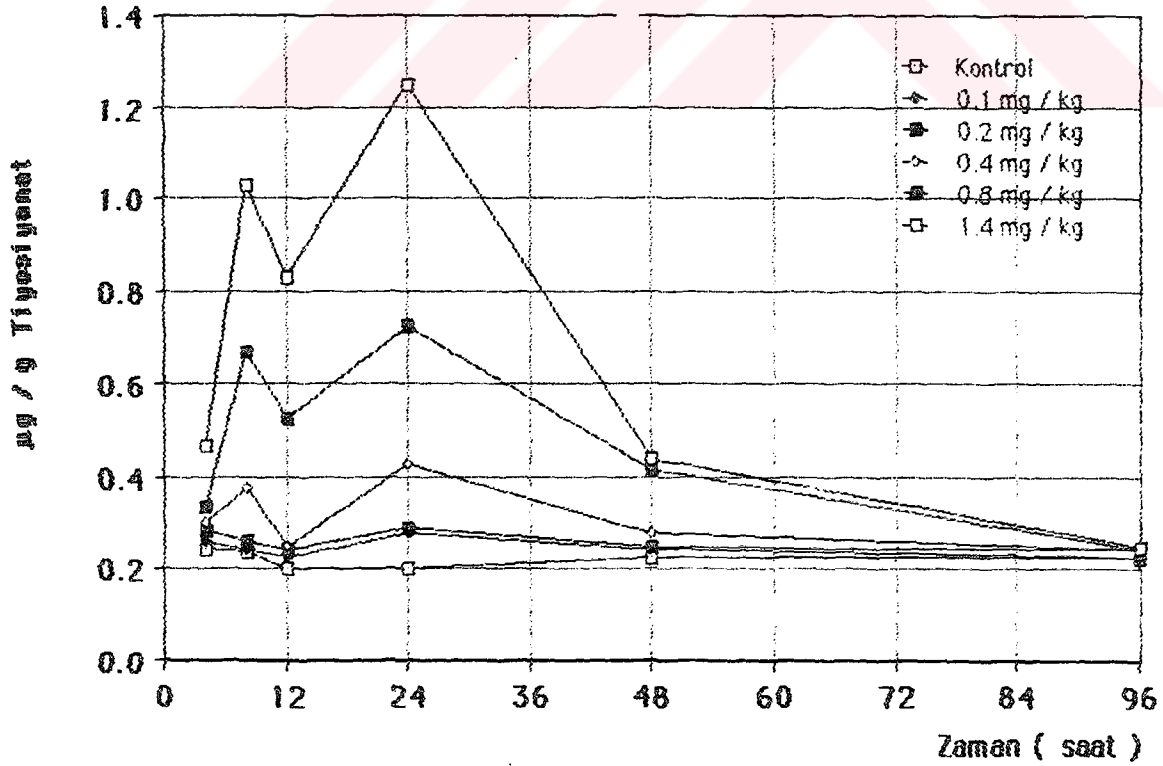
Şekil 8. Intra Peritoneal Olarak 0.1 , 0.4 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Kan Tiyoosiyanat Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



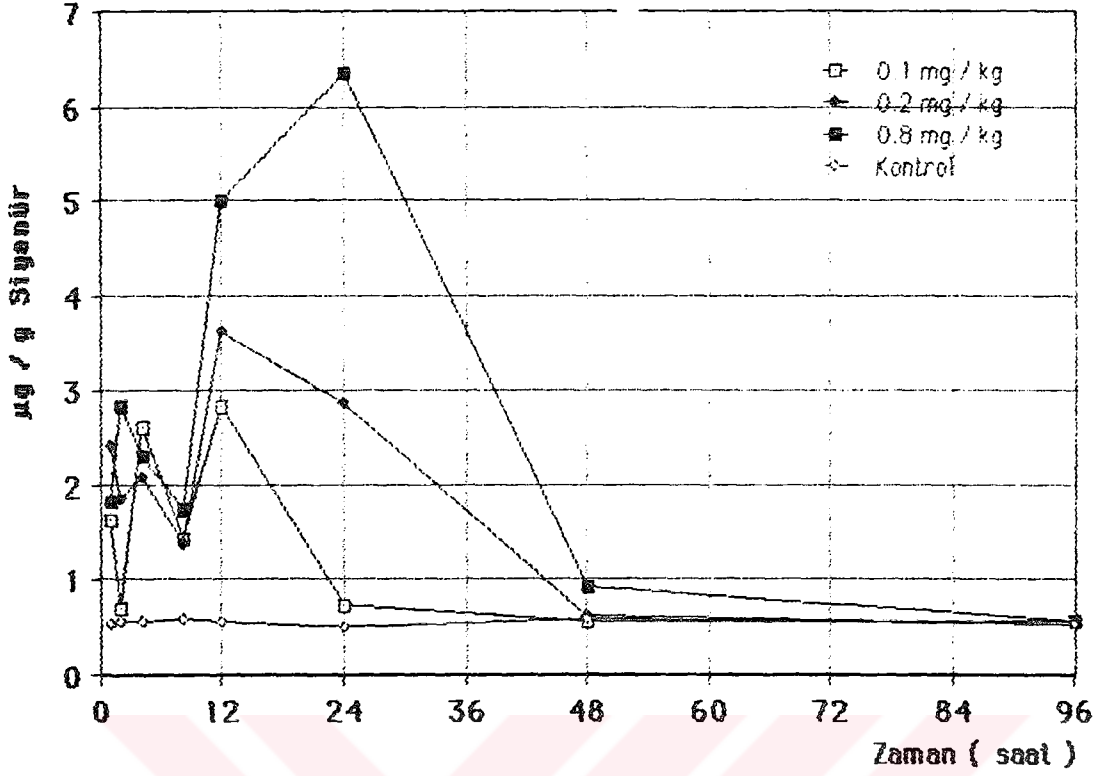
Şekil 9. Intra Peritoneal Olarak 0.2 ve 0.8 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Kan Tiyoosiyanat Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



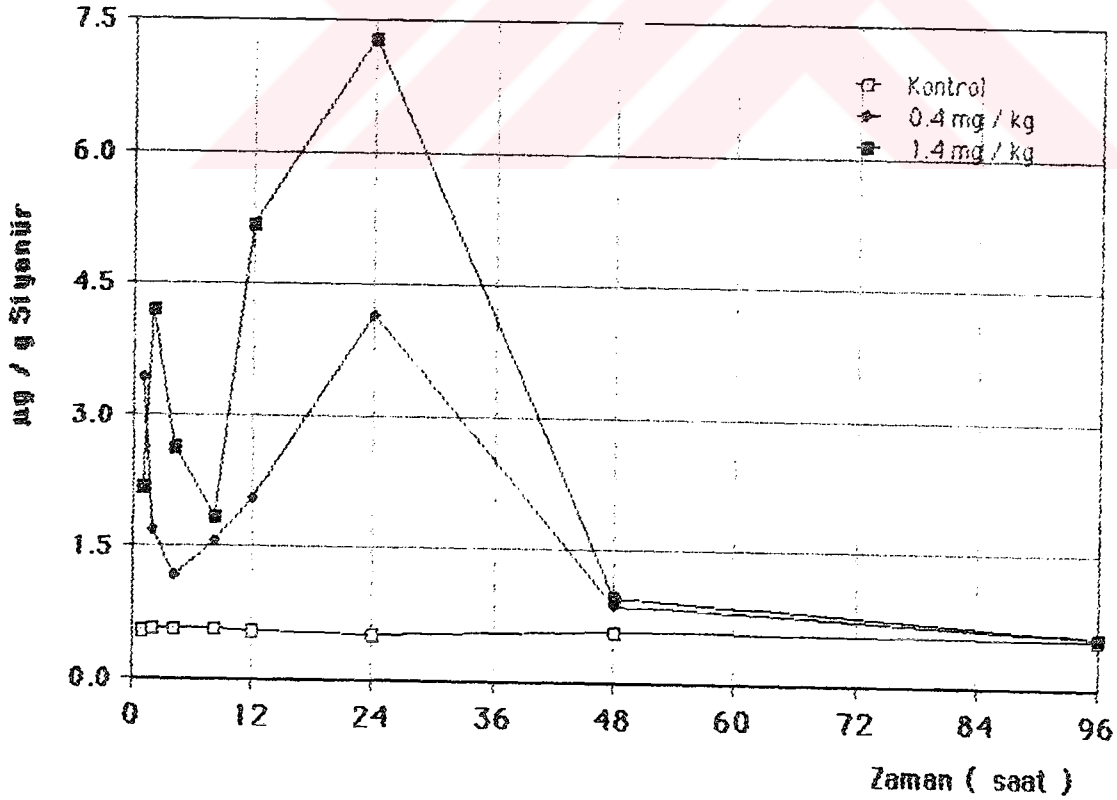
Şekil 10. İntra Peritoneal Olarak 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde İdrar Şıyanür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



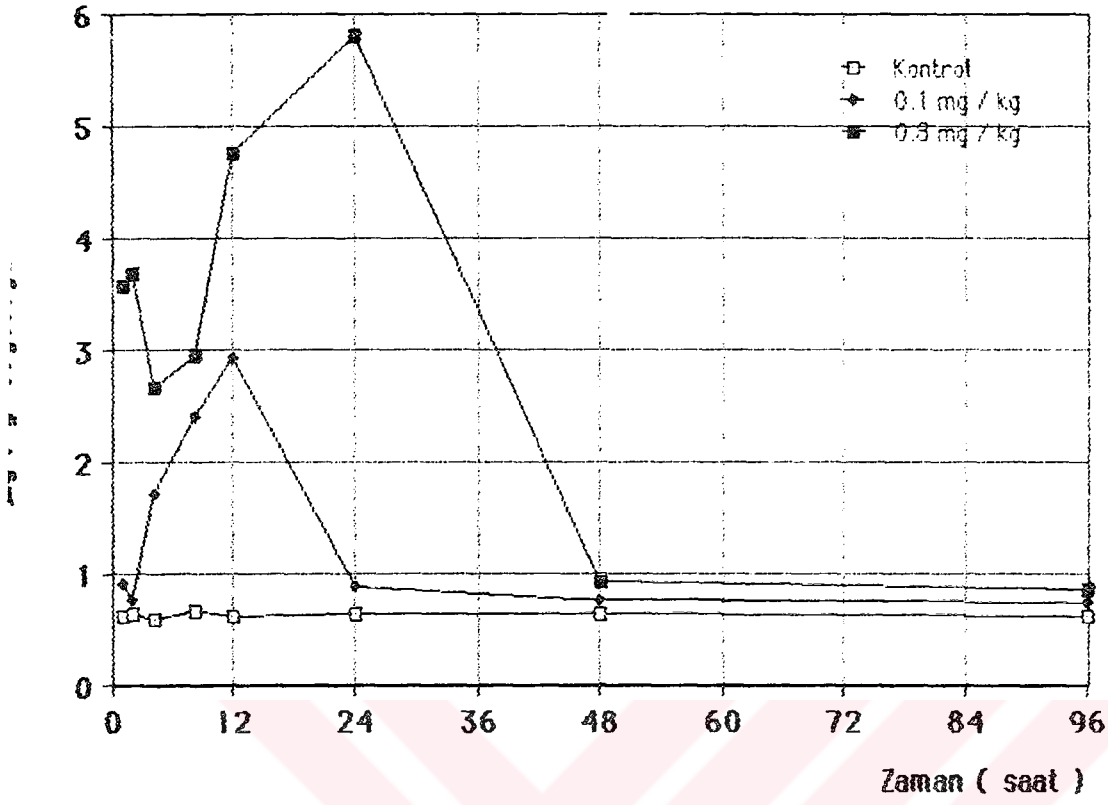
Şekil 11. İntra Peritoneal Olarak 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde İdrar Tıyosıyanat Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



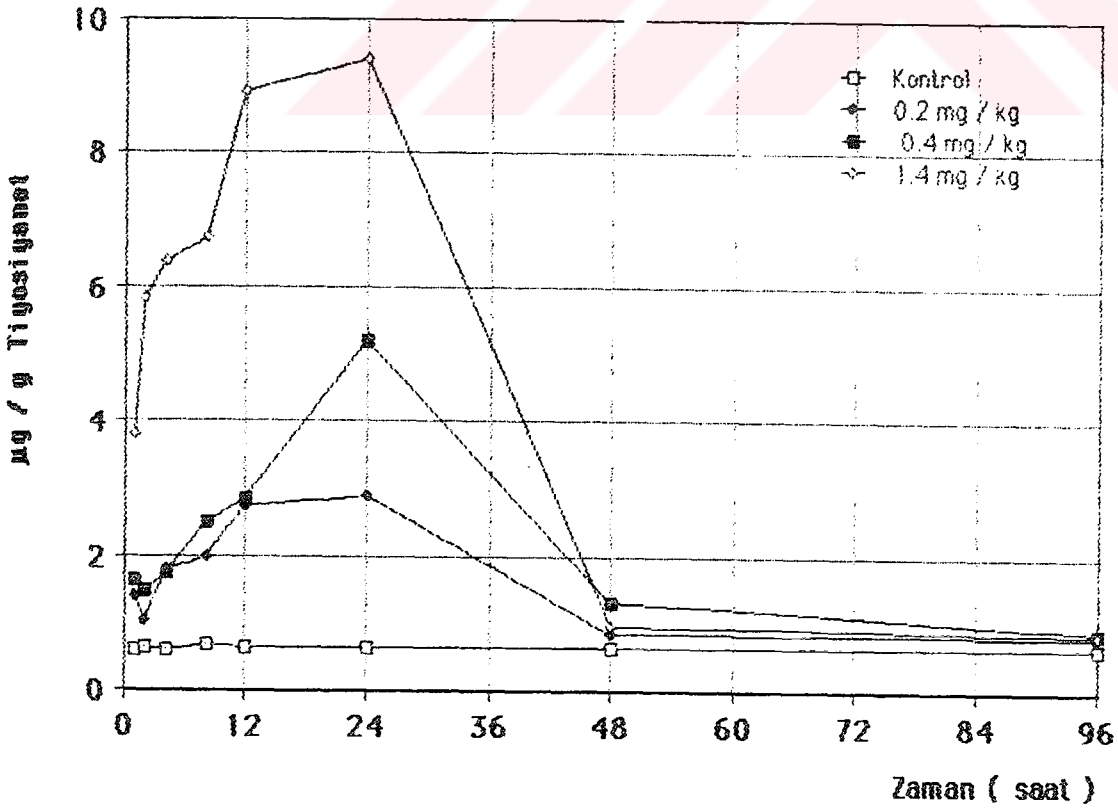
Şekil 12. İntra Peritoneal Olarak 0.1 , 0.2 ve 0.8 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Karaciğer Siyanür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



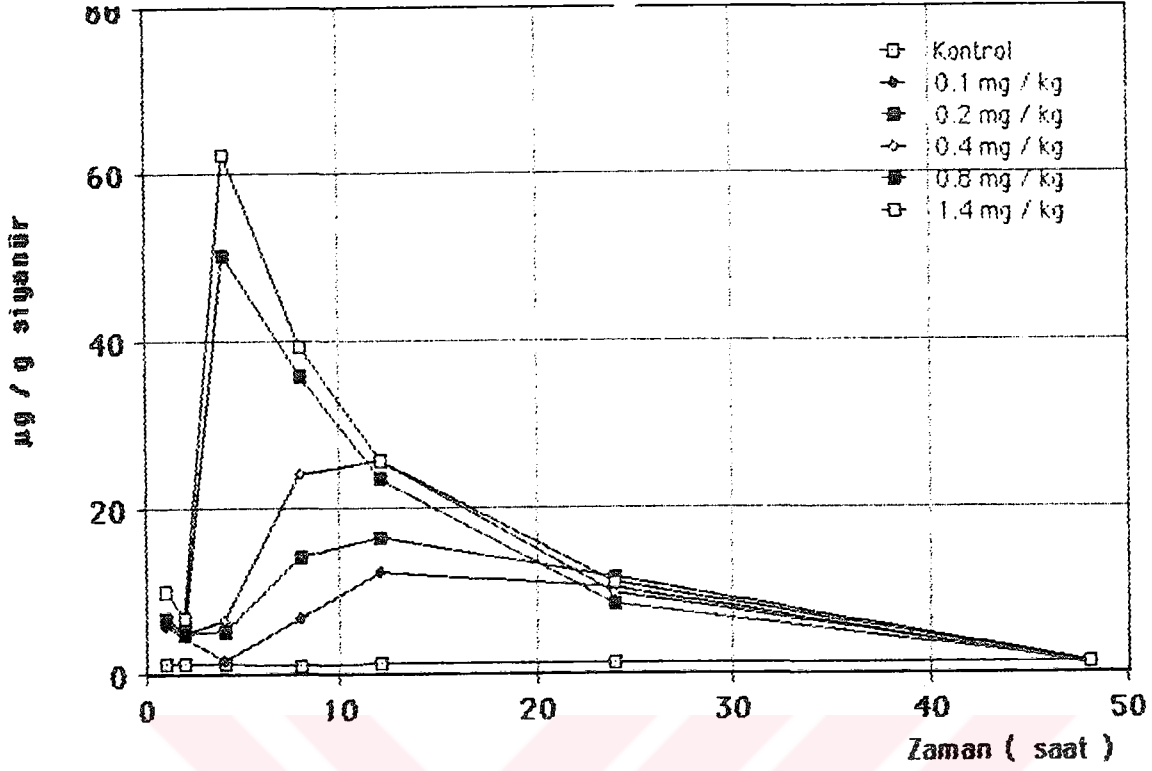
Şekil 13. İntra Peritoneal Olarak 0.4 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Karaciğer Siyanür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



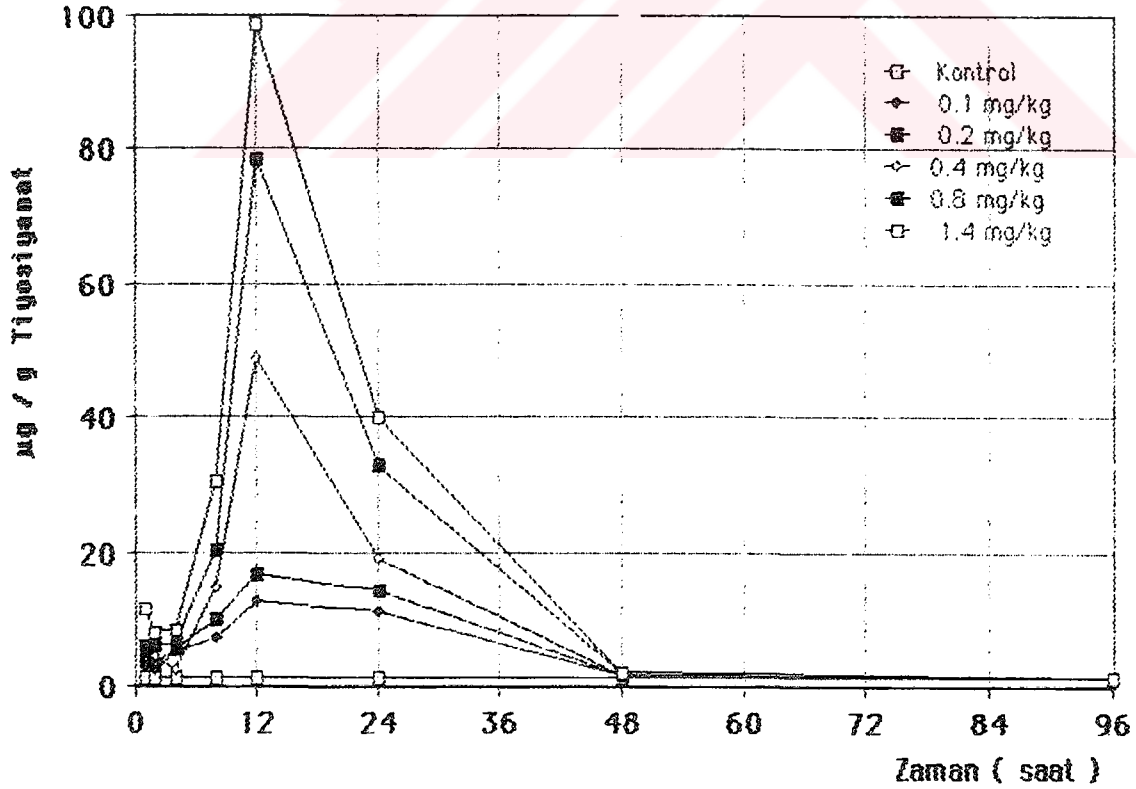
Şekil 14. Intra Peritoneal Olarak 0.1 ve 0.8 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Karaciğer Tiyosiyanat Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



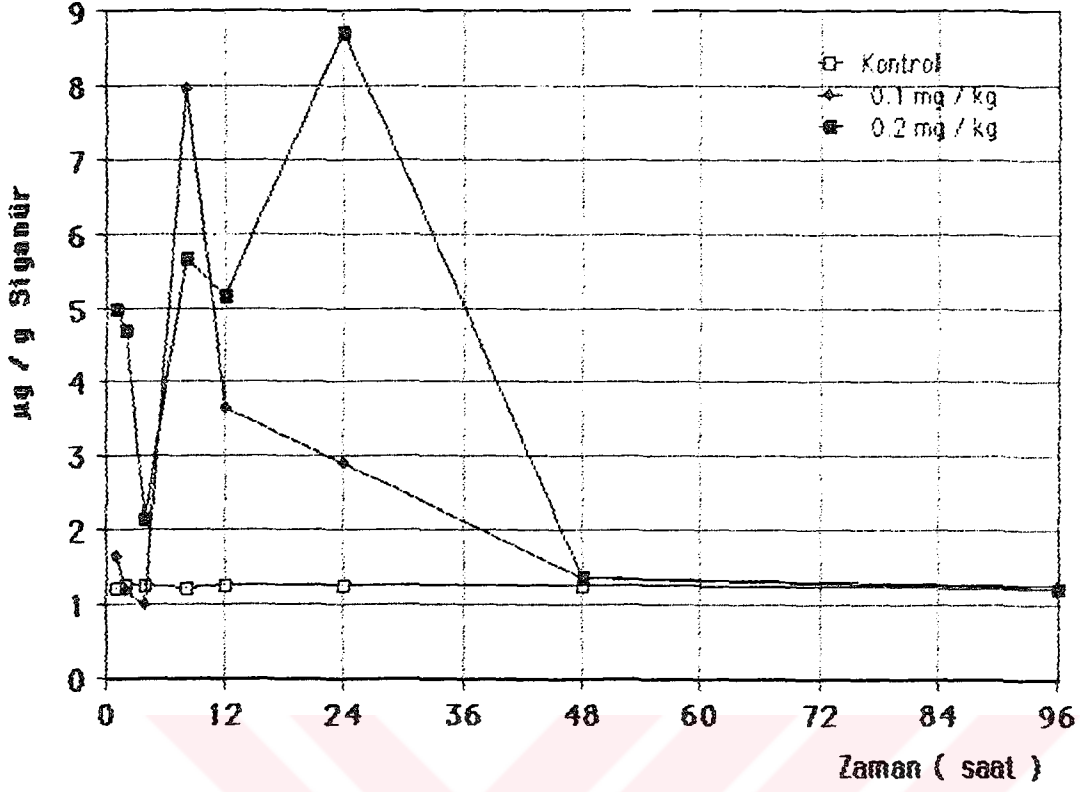
Şekil 15. Intra Peritoneal Olarak 0.2 , 0.4 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Karaciğer Tiyosiyanat Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



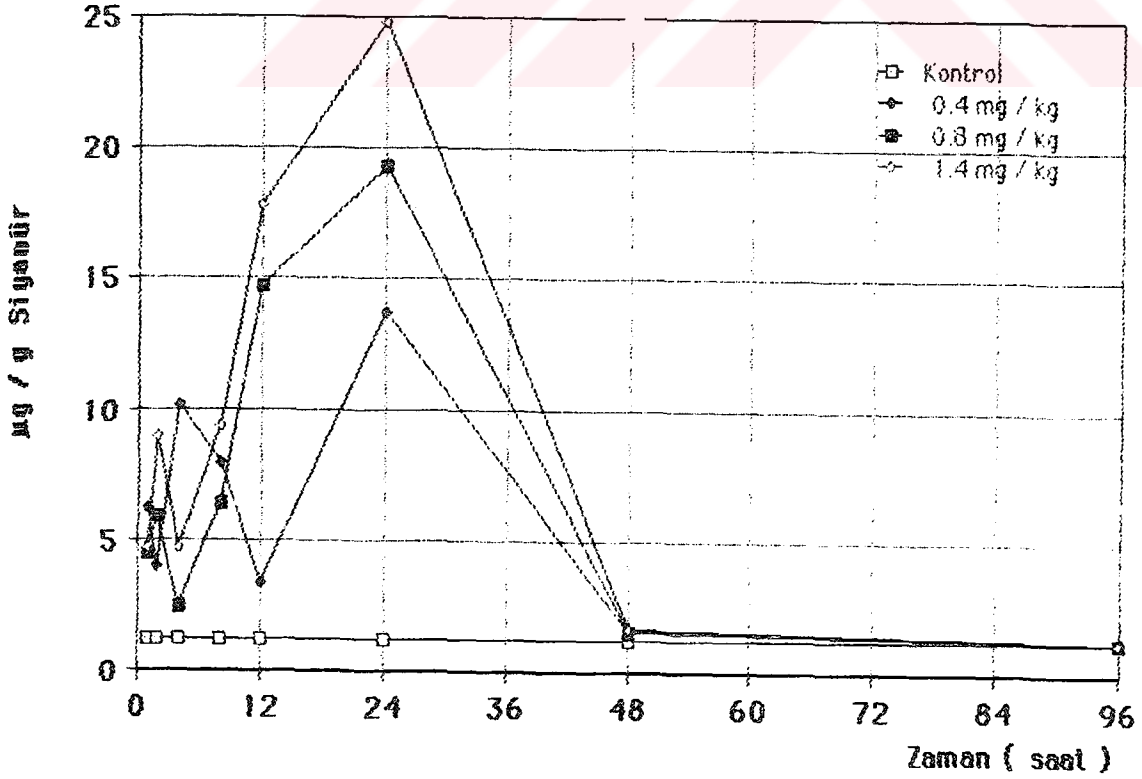
Şekil 16. Intra Peritonal Olarak 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Dalak Sianür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



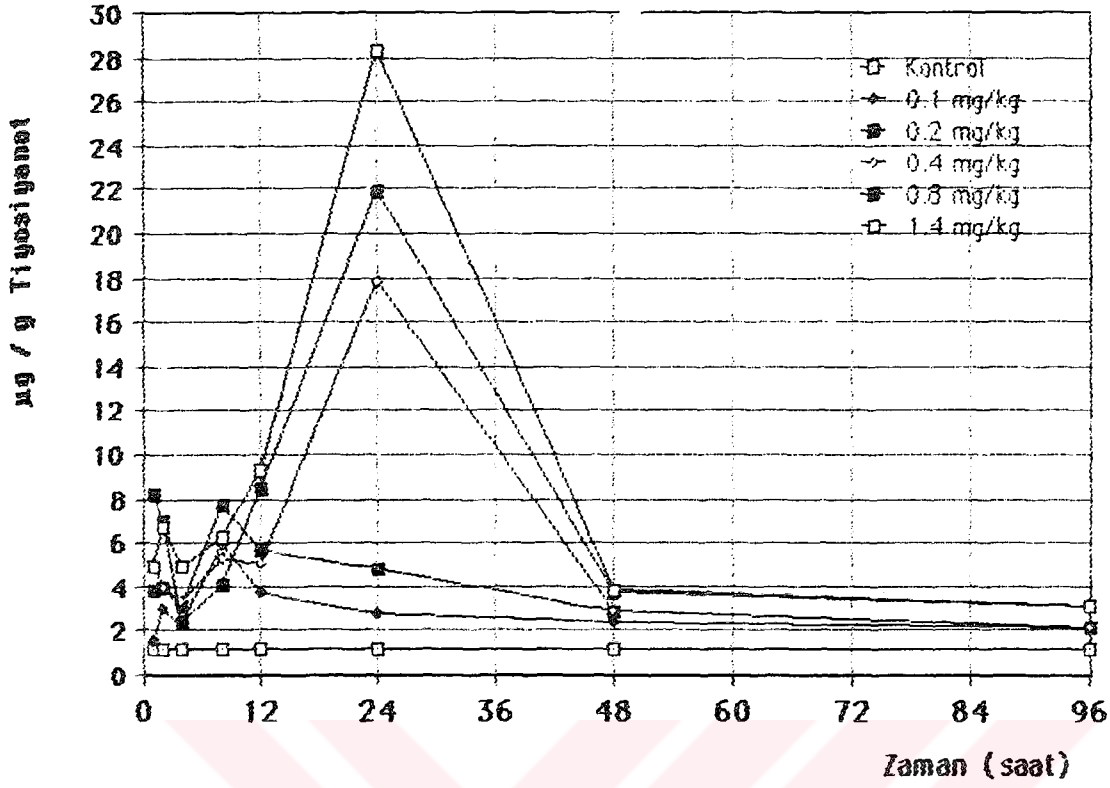
Şekil 17. Intra Peritonal Olarak 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Dalak Tiyosiyanat Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



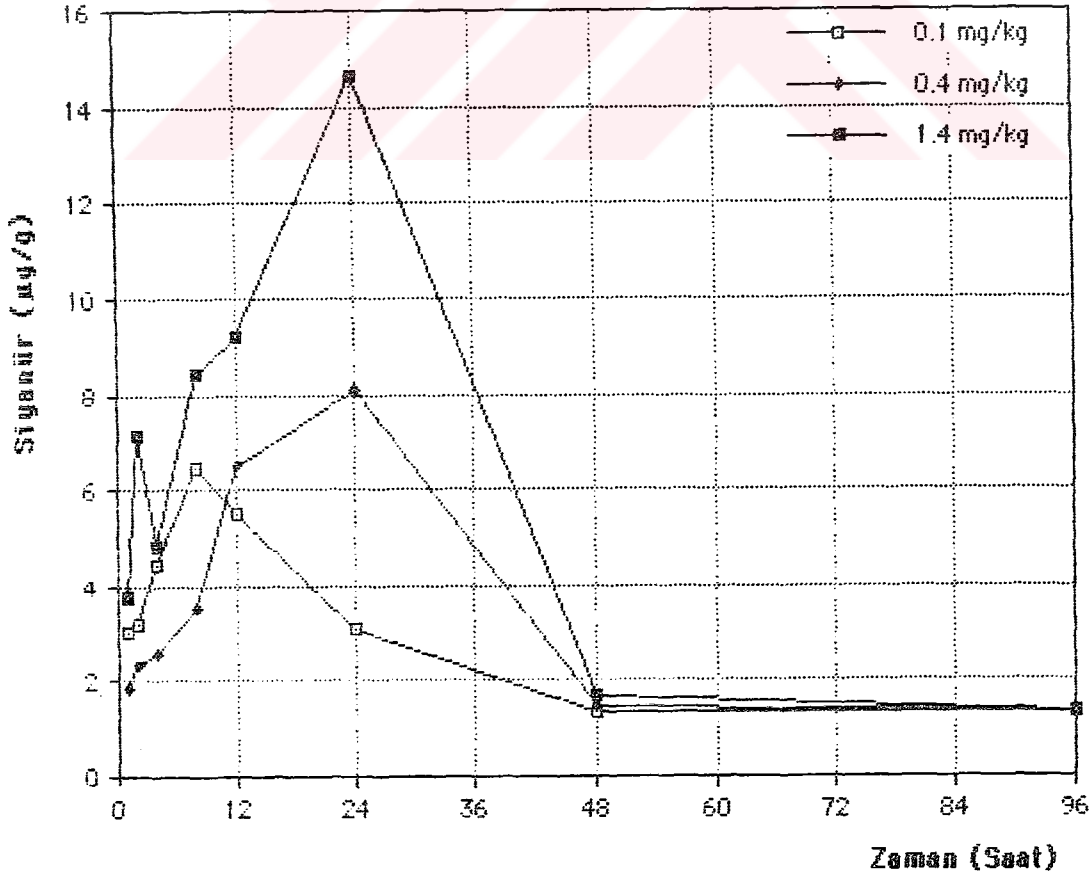
Şekil 18. İntra Peritoneal Olarak 0.1 ve 0.2 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Böbrek Siyanür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



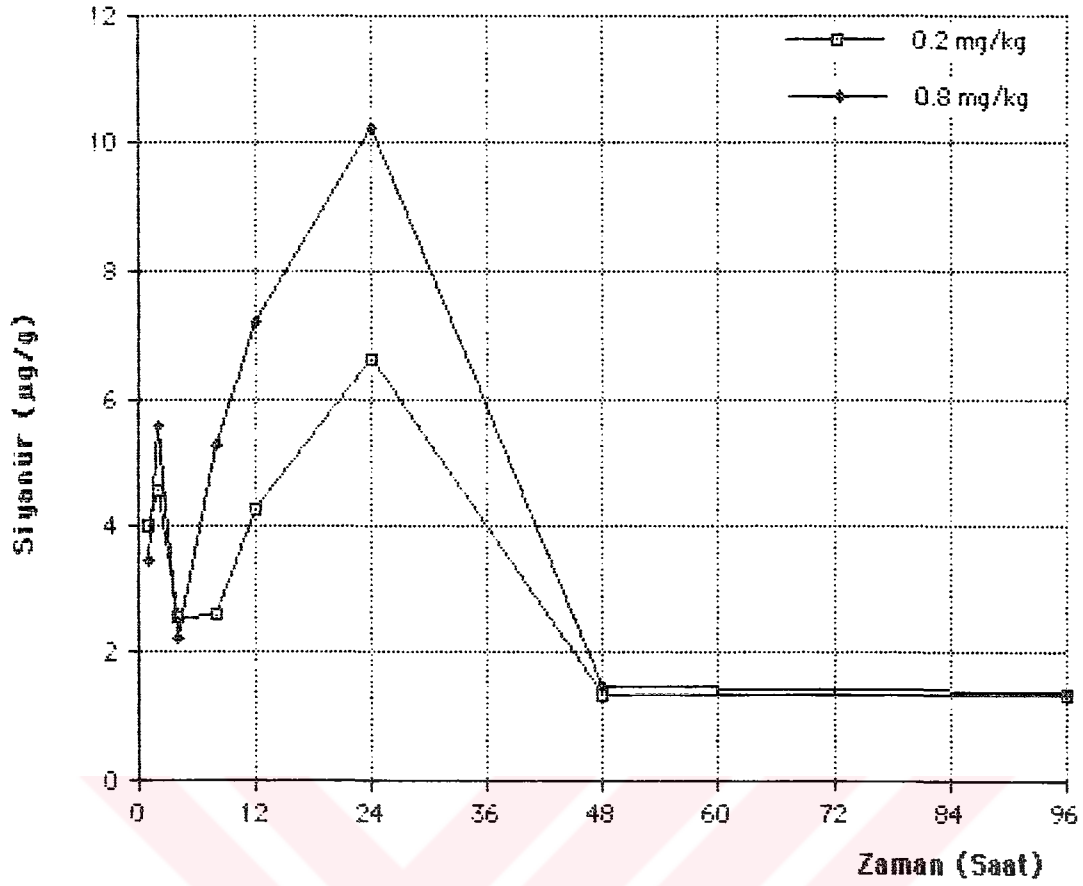
Şekil 19. İntra Peritoneal Olarak 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Böbrek Siyanür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



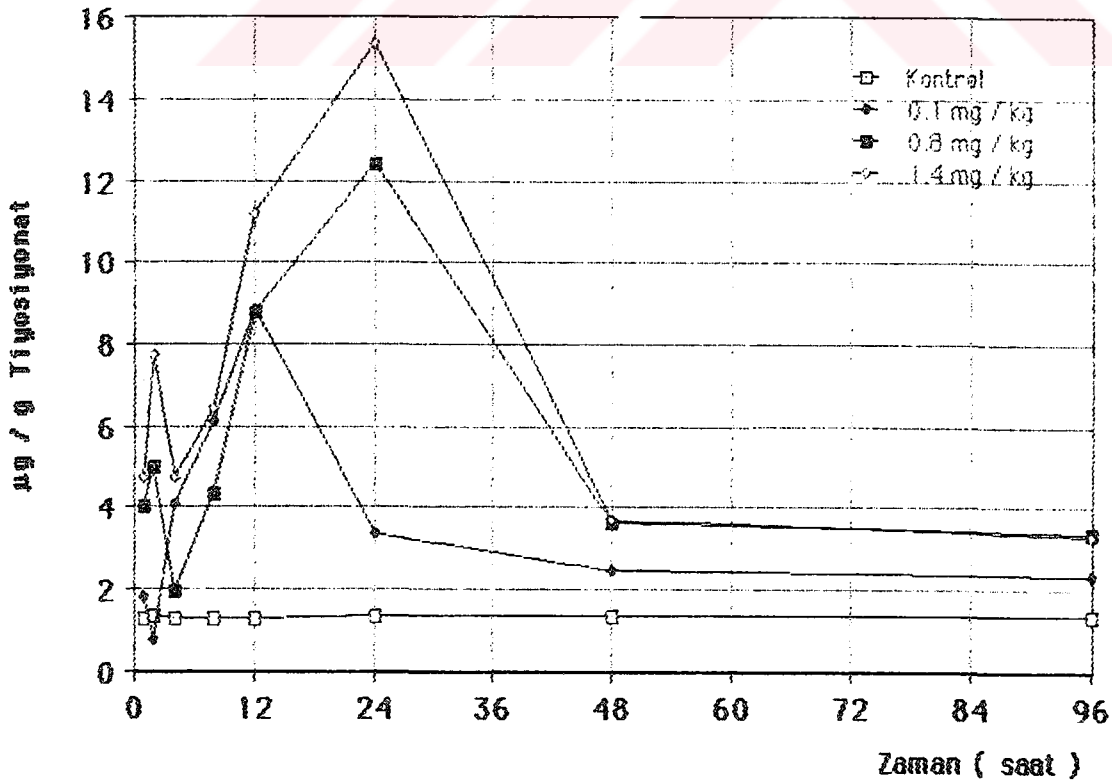
Şekil 20. İnter Peritonal Olarak 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Böbrek Tiyosiyanat Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



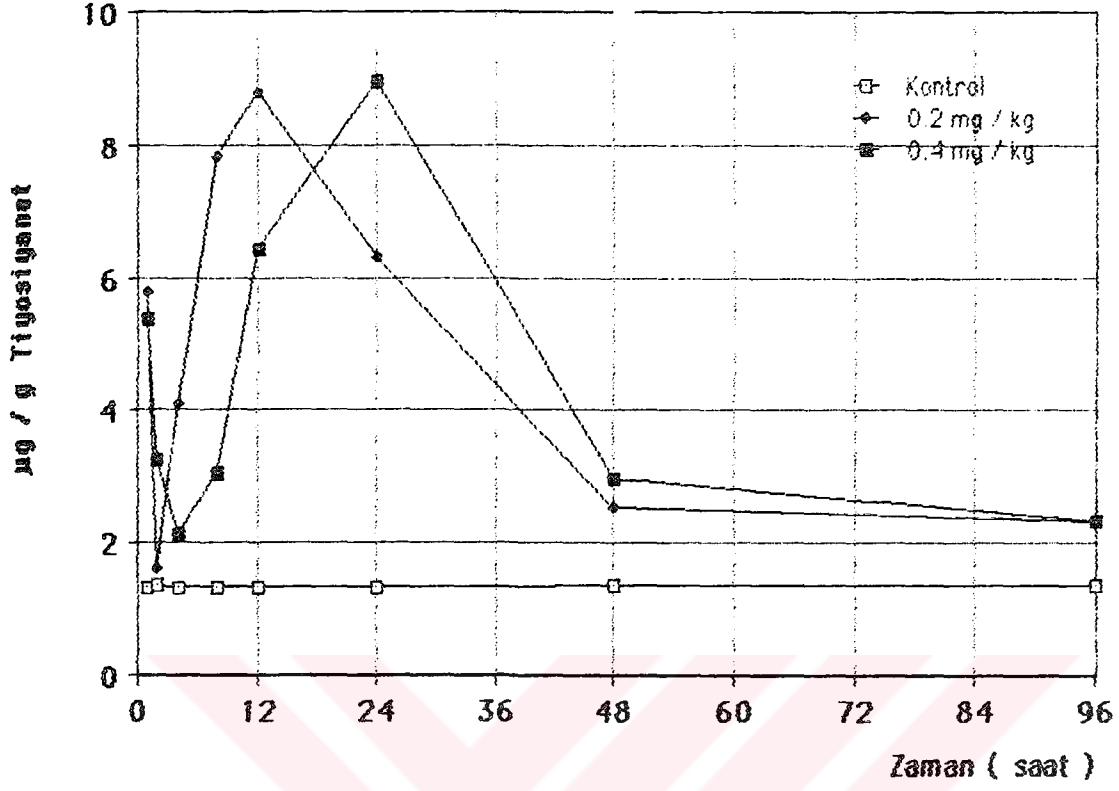
Şekil 21. İnter Peritonal Olarak 0.1 , 0.4 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Kas Siyanür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



Şekil 22. Intra Peritoneal Olarak 0.2 ve 0.8 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Kas Siyanür Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



Şekil 23. Intra Peritoneal Olarak 0.1 , 0.8 ve 1.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Kas Tiyosiyanat Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



Şekil 24. İntra Peritoneal Olarak 0.2 ve 0.4 mg / kg Dozlarında NaCN Uygulanan Farelerde Kas Tiyosiyanat Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tarafımızdan yapılan literatür taramasında ülkemizde insan ve hayvanlarda deneysel siyanür zehirlenmesine ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Siyanürlü bileşiklerin canlılar tarafından alınmasına bağlı olarak akut ve kronik siyanür zehirlenmesi oluşmaktadır. Siyanürün endüstride , kauçuk , plastik , fotoğrafçılık , kağıt üretimi , altın ve gümüş gibi bazı madenlerin aranması ile tarımda pestisit ve balık avcılığında kullanılmasına bağlı olarak çevre ve deniz kirlenmesi oluşur (1 , 2 , 4 , 11 , 21 , 22 , 66 , 70). Hava , su ve toprağın öldürücü bir zehir olan siyanürle kirlenmesi insan ve hayvan sağlığı açısından oldukça önemlidir. Ayrıca siyanürün organizmada sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu kanserojenik etkili nitrozaminlerin oluşması bu konunun önemini dahada arttırmaktadır.

Biyolojik sıvı ve dokulardaki siyanür ile tiyosiyanatın tesbit edilmesiyle ilgili olarak bir çok metotlar kullanılmıştır. Genel olarak siyanür ve tiyosiyanatın belirlenmesinde spektrofotometrik yöntemler kullanılır. Spektrofotometrik yöntemler siyanürün okside edilmesini takiben , bağlayıcı bir madde ile bağlanması esasına dayanır. Siyanürün oksidasyonunda N - klorosüksinimid - süksinimid , kloramin - T ve bromlu su , bağlayıcı madde olarakta barbütirik asit , benzidin , 2,5 piperezinedione , 2,4 quinolinediol ve hidantoin gibi bileşiklerinin kullanılır (6 , 37 , 38 , 69). Araştırmaların çoğunda en iyi oksidan madde olarak bromlu su ve bağlayıcı madde olarakta piridin - benzidin bileşikleri kullanıldığı için çalışmada bu maddeler tercih edildi.

İnsan ve hayvanlar tarafından gıda maddesi olarak kullanılan bir çok bitki türü siyanojenik glikozit ve lipitler içermektedir. Bu gıda maddeleri canlılar tarafından kullanıldığında sindirim sisteminde enzimatik hidroliz sonucunda siyanür açığa çıkar. Oluşan siyanür kana geçer ve kanda bulunan methemoglobin ile birleşerek siyanmethemoglobin oluşturur (7 , 12 , 13 , 14 ,

15 , 16 , 18 , 19 , 36 , 43 , 54 , 56 , 72 , 76). Siyanojenik glikozitleri hidrolize eden enzimler barsak florasının yanısıra bir çok bitki türünde de bol miktarda mevcuttur (4 , 5 , 17 , 21). Canlılar tarafından siyanojenik bitkilerin tüketilmesine bağlı olarak zehirlenmeler görülebilir. Bu nedenle bu bitkilerin tüketilmeden önce pişirilmesinin veya kurutulmasının insan ve hayvan sağlığı açısından hayati önem taşıdığı görüşündeyiz. Çünkü pişirme ve kavurma gibi işlemler enzim ve glikozidleri parçalayarak zehirlenme riskini azaltırlar (17 , 21 , 26 , 29 , 30 , 45).

Hipertansiyon ve kanser tedavisinde kullanılan sodyum nitroprussit ve Laetrile adlı ilaçlar insanlarda siyanür zehirlenmesi oluşturmaktadır (1 , 13 , 21 , 26 , 48 , 49 , 50 , 56 , 62 , 63 , 71 , 73 , 74 , 75 , 79). Bu nedenle değişik açmaçlarla verilen ve vücuda alındığında siyanür oluşturan bu ilaçların kullanılması durumunda oldukça dikkatli olunması , kan basıncı ve oksijen düzeyinin sürekli kontrol edilmesi ve muhtemel siyanür zehirlenmesine karşı sodyum nitrit , sodyum tiyosülfat , kobalt klorür ve hidroksokobalamin gibi antidotların sürekli el altında bulundurulmasının hayati önem taşıdığı görüşündeyiz.

Bazı araştırmacılar (1 , 2 , 3 , 7 , 9 , 21 , 22 , 44 , 72 , 73) sigara dumanında bulunan siyanürün sperm motilitesinde azalmaya , guatr , tütün ambliyopisi , retrobulbar nöritis ve leberin kalıtsal optik atrofisi gibi hastalıklara neden olduğunu belirlemişlerdir. İnsanlar tarafından uzun süre ve fazla miktarda sigara tüketilmesine bağlı olarak yukarıda bahsedilen hastalıkların oluşması kaçınılmazdır. Bu nedenle fazla miktarda sigara tüketilmesinin insan sağlığı açısından oldukça zararlı olduğu kanaatindeyiz.

Yapılan bazı çalışmalarda (8 , 14 , 15 , 16 , 18 , 19 , 56) siyanür 4 mg / kg dozda oral yolla alındığında tüm canlılarda ölüme neden olduğu ve bitkilerin içerdiği siyanür konsantrasyonu 200 ppm ' den fazla olduğunda canlılar için tehlikeli olacağı bildirilmiştir. Bundan dolayı siyanojenik glikozit içeren fiğ , burçak , bazı fasulya türleri ve acı badem gibi gıdalar

tüketilmeden önce siyanür düzeylerinin belirlenmesinin hayati önem taşıdığı görüşündeyiz .

Bazı araştırmacılar (7 , 8 , 26 , 31 , 37 , 38 , 40 , 62 , 71 , 72 , 73 , 74 , 75) siyanürlü bileşiklerin sindirim , solunum ve parenteral yolla verilmesinden sonra kan ve dokulardaki siyanür düzeylerinin artmaya başladığını , kısa sürede zehirlenme ve ölümlere neden olduğunu belirlemişlerdir. Tablo 1 ve şekil 6 , 7 incelendiğinde kan siyanür düzeylerinin 6. dakikadan sonra artmaya başladığı , 12. dakikada maksimuma ulaştığı ve 720. dakikada kontrol grupları düzeyine indiği görülmektedir. Çalışmalarımızdan elde edilen değerler yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda (8 , 31 , 39 , 46 , 47 , 62 , 71 , 72 , 74) siyanürlü bileşiklerin alınmasından sonra kandaki siyanür düzeylerinin büyük bir kısmının rodenaz enzimi vasıtasıyla tiyosiyanata dönüştürülmesine bağlı olarak kan tiyosiyanat düzeylerinin hızla yükseldiği belirtilmiştir. Tablo 2 ve şekil 8 , 9 incelendiğinde kan tiyosiyanat düzeylerinin 6. dakikadan sonra artmaya başladığı , 120. dakikada maksimuma ulaştığı ve 96. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi. Çalışmalarımızdan elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Tablo 1 , 2 ve şekil 6 , 7 , 8 , 9 incelendiğinde tüm uygulamalarda elde edilen kan siyanür düzeylerinin 12. dakikada maksimuma ulaştıktan sonra tedrici bir azalma göstererek 720. dakikada kontrol gurupları düzeyine inmesine karşın kan tiyosiyanat düzeylerinin ise 2. saatte maksimuma ulaştıktan sonra 12 saat boyunca birbirlerine yakın düzeylerde kaldığı ve 96. saatte kontrol guruplarına yakın düzeylere indiği görüldü. Bu durum ; siyanürün önce kanda biriktiğini , tiyosiyanata göre dokulara daha hızlı diffuze olduğunu ve siyanürün tiyosiyanata dönüşümünün , tiyosiyanatın siyanüre dönüşümünden daha fazla olduğu görüşünü (21 , 45 , 46 , 47 , 55) desteklemektedir.

Değişik yollarla alınan siyanür başlangıçta % 80 eritrositlerde , % 20 plazmada birikir ve daha sonra dokulara geçer. Siyanürün büyük bir kısmı rodenaz ve beta - merkaptopiruvat sülfürtransferaz enzimi tarafından tiyosiyanata dönüştürülerek böbrekler yoluyla elimine edilir. Bunun yanısıra plazmadaki siyanürün az bir kısmı da siyankobalamin , ve imino - tiyazolidin - 4 - karboksilik asit oluşturularak idrar yoluyla atılır (1 , 7 , 8 , 12 , 14 , 15 , 16 , 18 , 19 , 21 , 31 , 45 , 52 , 57 , 59 , 70 , 71 , 77). Tablo 1 , 2 ve şekil 6 , 7 , 8 , 9 incelendiğinde tüm uygulamalardan elde edilen kan siyanür düzeyleri yüksek olduğunda tiyosiyanat düzeylerinin düşük olduğu , tiyosiyanat düzeyleri yüksek olduğunda ise siyanür düzeylerinin düşük olduğu görülmektedir. Bu durum ; vücuttaki siyanürün değişik yollarla tiyosiyanat , imino - tiyazolidin - 4 - karboksilik asit ve siyankobalamine dönüştürülerek idrar yoluyla elimine edilmesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Bazı araştırmacılar (22 , 39 , 46 , 47) 0.5 mg / kg dozda sodyum nitroprussitin toksitite oluşturmadığı ve kandaki maksimum HCN düzeylerinin % 25 ' inin 3 saat içinde temizlendiği bildirilmiştir. Tablo ve şekiller incelendiğinde verilen siyanürün dozuna bağlı olarak kan , doku ve idrar siyanür düzeylerinin yükselmekte olduğu ve kandaki siyanür düzeyinin 12 saat içinde tamamen temizlendiği görülmektedir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile paralellik göstermektedir.

Bazı çalışmalarda (29 , 32 , 33 , 39 , 46 , 47 , 69) siyanürle zehirlenmelerde kan siyanür düzeylerinin doku siyanür düzeylerine göre daha yüksek olduğu , dokulardaki en yüksek siyanür düzeyinin iskelet kaslarında bulunduğu , böbrek siyanür düzeylerinin önemli olmadığı ve dokulardaki tiyosiyanat düzeylerinin tesbit edilemediği bildirilmiştir. Tablo ve şekiller incelendiğinde tüm uygulamalardaki kan siyanür düzeylerinin idrar siyanür düzeylerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Kan siyanür

düzeylerinin idrar siyanür düzeylerine göre daha yüksek olması siyanürün % 80 ' ninin eritrositlerde birikmesi ve tiyosiyanaata dönüşmesiyle açıklanabilir açıklanabilir (1 , 7 , 8 , 21 , 23 , 27 , 29 , 31 , 74). Yine bu çalışmada kan siyanür düzeylerinin dokulara göre daha düşük olduğu , dokulardaki en yüksek siyanür düzeylerinin dalak doku numunelerinde bulunduğu , böbrek siyanür düzeylerinin 1.66 - 24.84 ug / g arasında olduğu ve doku tiyosiyanat düzeylerinin karaciğerde 0.75 - 9.40 ug / g , dalakta 2.37 - 98.74 ug / g , böbrekte 1.54 - 28.82 ug / g ve kasta 0.76 - 15.34 ug / g düzeylerinde olduğu tesbit edildi. Çalışmamızdan elde edilen bu sonuçların yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile paralellik göstermemesi kullanılan metodun pratik ve duyarlı olması ile endojen tiyosülfat miktarının hayvan türlerine göre değişiklik arzemesinden kaynaklanabileceği görüşündeyiz.

Bazı araştırmacılar (1 , 3 , 7 , 9 , 14 , 15 , 18 , 20 , 25 , 29 , 28 , 32 , 40 , 41 , 42 , 44 , 53 , 56 , 59 , 60 , 67 , 70 , 75 , 77 , 78 , 79) siyanür zehirlenmesi sonucu canlılarda mukozalarda kızarıklık , heyecan , terleme , baş dönmesi hipotermi , hipotansiyon , yorgunluk , titreme , konvulsiyonlar , felçler , apnea , koma ve ölüm gibi belirtilerin oluştuğunu belirlemişlerdir. Nitekim bu çalışmada farelere 1.4 mg / kg dozunda sodyum siyanür verildiğinde siyanür zehirlenmesinin oluştuğu ve yukarıda görülen semptomların görüldüğü belirlendi. Farelere 1.6 mg / kg dozunda sodyum siyanür verildiğinde ise komaya girdiği ve 4 saat sonra öldüğü görüldü. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde diğer araştırmacıların görüşleri ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Araştırma bulgularının ışığı altında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Farelere intra peritoneal olarak sodyum siyanür değişik dozlarda (0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg) kan , idrar , karaciğer , dalak , böbrek ve kaslardaki siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin hızla arttığı görüldü.
2. Uygulanan tüm dozlarda elde edilen kan siyanür düzeylerinin 720.

dakikada kandan tamamen temizlendiği buna karşın tiyosiyanat düzeylerinin ise 96. saate kadar varlığını muhafaza ettiği tesbit edildi.

3. Uygulanan tüm dozlardaki idrar siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin 96. saatte idrardan tamamen temizlendiği ve kontrol grupları ile aynı düzeye indiği görüldü.

4. Tüm uygulamalarda kan siyanür düzeylerinin 12. dakikada , kan tiyosiyanat düzeylerinin ise 2. saatte maksimuma ulaştığı belirlendi.

5. Tüm uygulamalarda Karaciğer , dalak , böbrek ve kaslardaki siyanür ile tiyosiyanat düzeylerinin dozlara göre değişik zamanlarda maksimuma ulaştığı ve 96. saatte kontrol grupları ile aynı düzeye indiği tesbit edildi.

Sonuç olarak çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan ve sıkça görülen siyanür zehirlenmelerinin en iyi şekilde tedavi edilebilmesi için kan , idrar siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin duyarlı , pratik bir metotla teşhis edilmesi ve kısa süre içinde sodyum nitrit , sodyum tiyosülfat , kobalt klorür , hidroskobalamin gibi antidotların verilmesinin siyanür zehirlenmesinde tedavi şansını arttıracadığı grşndeeyiz.

ÖZET

Bu araştırma deneysel olarak siyanür zehirlenmesi oluşturulan farelerin kan ve idrar dokularındaki siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Çalışmada vücut ağırlıkları 40 - 45 g arasında olan 200 adet beyaz fare kullanıldı. Farelere 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 ve 1.4 mg / kg dozlarında sodyum siyanür intraperitoneal olarak verildi. Kan örnekleri farelerin boyunları kesilerek , doku örnekleri ise farelerin kloroformla öldürülmesiyle elde edildi. Numunelerdeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri , bu bileşiklerin bromlu su tarafından yükseltgenmesi ve piridin - benzidin bileşikleri ile bağlanması ile kolorimetrik olarak tayin edildi.

Sodyum siyanür , verilen tüm dozlarda kan , idrar , karaciğer , dalak , böbrek ve kas örneklerindeki siyanür ile tiyosiyanat düzeylerini arttırdı. Kan , doku ve idrardaki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri sırasıyla 6.dk. , 1. saat ve 4. saatten itibaren artmaya başladı ve dozlara göre değişen zamanlarda maksimuma ulaştı. Daha sonra tedrici bir şekilde azalarak kan siyanür düzeyleri 720.dakikada , kan tiyosiyanat , idrar , karaciğer , dalak , böbrek ve kas siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin ise 96. dakikada kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi.

SUMMARY

The present experiment was made to determinate the changes in the cyanide and thiocyanate levels in blood , urine and tissues.

In the study , 200 mice their body weights from 40 to 45g were used. Sodium cyanide were intraperitonally given in doses of 0.1 , 0.2 , 0.4 , 0.8 and 1.4 mg / kg. Blood samples were obtained with decapitation of mice. Tissue samples were taken from mice killed with chloroform. The cyanide and thiocyanate levels in samples were colorimetrically established oxidation of cyanide and thiocyanate by bromine water and coupling of pyridine - benzidine reagent.

Sodium cyanide increased the cyanide and thiocyanate levels in blood , urine , liver , spleen , kidney and muscle samples in given all doses. The cyanide and thicyanate levels in blood , tissue and urine started to increase respectively at 6min. , 1h. and 4h. and reached the maximum levels according to doses at the different times. Then the cyanide and thiocyanate levels in samples gradually decreased and the cyanide levels in blood reduced the near levels of control groups at 720min. The thiocyanate levels in blood , the cyanide and thiocyanate levels in liver , spleen , kidney and muscles decreased the near levels of control groups at 96h. .

KAYNAKLAR

1. Anonim (1993). Cyanide Toxicity. American Family Physician , 48 (1) , 107 - 114.
2. Anonim (1970). Hydrogen Cyanide. American Industrial Hygiene Association Journal , p.116 - 119.
3. Beck , J.F. , Danini , J. C. and Maneckjee , A. (1983). The Influence of Sulfide and cyanide on axonal function. Toxicology , 26 , 37 - 45.
4. Blanc , P. Hogan , M. , Mallin , K. , Hryorczuk , D. , Hessel , S. , Bernard , B. (1985). Cyanide Intoxication Among Silver Reclaiming Workers. JAMA , 3 , 367- 371.
5. Blumental , S. G. , Hendricson , H. R. , Abrol , Y. P. and Conn , E. E. (1968). Cyanide Metabolism in Higher Plants. The Journal of Biological Chemistry , 20 , 5302 - 5307.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. Cassel , G. and Persson , S. A. (1992). Effects of Acute Lethal Cyanide Intoxication on Central Dopaminergic Pathways. *Pharmacology and Toxicology* , 70 , 148 - 151.
10. Chung , J. and Wood , J. L. (1970). Oxidation of Thiocyanate to Cyanide and Sulfate by Lactoperoxidase - Hydrogen Peroxide System. *Archives of Biochemistry and Biophysics* , 141 , 73 - 78.
11. Clarck , R. D. and Hothem , R. L. (1991). Mammal Mortality at Arizona , California and Nevada Gold Mines Using Cyanide Extraction. *California Fish and Game* , 77 (2) , 61 - 69.
12. Conn , E. E. (1973). Chronic Cassava Toxicity p. 55 - 63. In: " Cyanogenic Glycosides : Their Occurrence , Biosynthesis and Function. "University Of California , Davis - California.
13. Conn , E. E. (1979). Biosynthesis of Cyanogenic Glycosides. *Naturwissenschaften* , 66 , 28 - 34.
14. Conn , E. E. (1979). Cyanogenic Glycosides. p. 21 - 41. Ed. A. Neuberger and T. H. Jukes. In: " Biochemistry of Nutrition ". University Park Press , Baltimore.
15. Conn , E. E. (1980). Unwanted Biological Substances In foods : Cyanogenic Glycosides. p.105 - 121. Ed. John J. Ayres. In: " Impact of Toxicology ".
16. Conn , E. E. (1980). Cyanogenic Compounds. *Ann. Rev. Plant Physiol* , 31 , 433 - 451.

17. Conn , E. E. (1984). Compartmentation of Secondary Compounds. p. 1 - 27. Ed. Boudet , A. M. , Alibert , G. In: " Annu. Proc. Phytochemical Source " . Oxford Press.
18. 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.
19. Curry , S. C. , Patrick , H. C. (1991). Lack of Evidence For a Percent Saturation Gap in Cyanide Poisoning. Annals of Emergency Medicine , 20 (5) , 523 - 528.
20. Dodds ,R. G. , Penney , D. G. and Sutariya , B. B. (1992). Cardiovascular , Metabolic and Neurologic Effects of Carbon Monoxide and Cyanide in The Rat. Toxicology Letters , 61 , 243 - 254.
21. Ellenhorn , M. J. , Barceloux , D. G. (1988). Cyanide. p. 829 - 835. " Medical Toxicology ". Published by Elseiver , London.
- 22 . Fernando , G. C. and Busuttil , A. (1991). Cyanide Ingestion Case Studies of Four suicides. Am. J. Forensic Med. and Pathol. , 12 (3) , 241 - 246.
23. Franchini , K. G. and Krieger , E. M. (1993). Cardiovasculer Responses of Conscious Rats to Carotid Body Chemoreseptor Situmulation by Intravenous KCN. J. Auton. Nerv. Syst. , 42 (1) , 63 - 69.
24. Fry , W. E. and Miller , R. L. (1972). Cyanide Degradation by An Enzyme From Stemphylium Loti. Archives of Biochem. and Biophy. , 151 , 468 - 474.

25. Gallagher , C. H. , Reeve , V. E. and wright , R. (1975). Copper Deficiency in the Rat - Reletionship to Chronic Cyanide Poisoning. *Ajebak* , 53 , 343 - 348.
26. Haishman , D. R. and Knight , D. J. (1967). The Enzymic Hydrolysis of Amygdalin. *Biochem.J.* , 103 , 528 - 534.
27. Hattori , H. , Suzuki , Y. , Fujiyama , T. , Yamamoto , K. and Ueda , M. (1986). Acute Effects of Carbon Monoxide and Cyanide on Hepatic Mitochondrial Function. *Z. Rechtsmed.* , 96 , 1 - 10.
28. Haxhiu , M. A. , Erokwu , B. et all (1993). Central and Spinal Effects of Sodium Cyanide on Respiratory Activity. *J. Appl. Physiol.* , 74 (2) , 574 - 579.
29. Ibebunjo , C. O. , Kamalu , B. P. and Ihemelandu , E. C. (1992). Comparison of The Effects of Cassava . Organic Cyanide and Inorganic Cyanide on Muscle and Bone Development in a Nigerian Breed of Dog. *British Journal of Nutrition* , 68 , 483 - 491.
30. Ikediobi , C. O. , Onyia , G. O. C. and Eluwah , C. E. (1980). A rapid and Inexpensive Enzymatic Assay For Total Cyanide in Cassava and Cassava Products. *Agric. Biol. Chem.* , 44 (12) , 2803 - 2809 .
31. Isom , G. and Way , J. L. (1973). Cyanide Intoxication : Protection With Cobaltous Chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology* , 24 , 449 - 456.
32. Kamalu , B. P. , (1991). Digestibility of A Nutritionaly - Balanced Cassava Diet and Its Effect on Growth in Young Male Dogs. *Britsh. Journal of Nutrition* ,

66 , 199 - 208.

33. Kamalu , B. P. (1993). Pathological Changes in Growing Dogs Fed on A Balanced Cassava Diet. *Br. J. Nutr.* , 69 (3) , 921 - 934.

34. Kanthasamy , A. G. , Borowitz , J. L. and Isom , G. E. (1991). Cyanide Induced Increases in Plasma Catecholamines : Relationship to Acute Toxicity. *Neurotoxicology* , 12 (12) , 774 - 784.

35. Karzel , K. , Tauberger , G. and Ayertey , E. K. (1974). Electrolyte Content of Blood From Heart and Muscles of Cats Experimentally Poisoned With Sodium Cyanide. *Archives - Internationales - et - de - Therapie* , 209 (2) , 259 - 272.

36. Katzman , G. M. , Penney , D. G. (1993). Electrocardiographic Responses to Carbon Monoxide and Cyanide in the Conscious Rat. *Toxicol. Lett.* , 69 (2) , 139 - 153

37. Kaur , P. , Upadhyay , S. and Gupta , V. K. (1987). Spectrophotometric Determination of Hydrogen Cyanide in Air and Biological Fluids. *Analyst* , 112 , 1681 - 1683.

38. Lambert , J. L. , Ramasamy , J. and Paukstelis , J. V. (1975). Stable Reagents for the Colorimetric Determination of Cyanide by Modified König Reactions. *Anal. Chem.* 47 , (6) , 916 - 918.

39. Leuscher , J. , Winkler , A. and Leuscher , F. (1991). Toxicokinetic aspects of Chronic Cyanide Exposure in the Rat. *Toxicol. Lett.* , 57 (2) , 195 - 201.

40. Lind , D. T. , Smith , L. L. , Broderius , J. (1977). Chronic Effects of Hydrogen Cyanide on The Fathead Minnow. *Journal WPCF* , 262 - 268.
41. Logan , B. , Howard , J. and Kiesel , E. L. (1993). Poisoning Associated With Cyanide in Over the Counter Cold Medication in Washington State. *J. Forensic Sci.* , 38 , (2) , 472 - 476.
42. Maduagwu , E. N. (1989). Metabolism of Linamarin in Rats. *Food Chem. Toxic.* 27 , (7) , 451 - 454.
43. 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.
44. Makler , A. , Ress , J. , Staller , J. et all (1993). Use of A Saled Minichamber For Direct Observation and Evaluation of the Invitro Effect of Cigarette Smoke on Sperm Motility. *Fertil. Steril.* , 59 (3) , 645 - 651.
45. 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.
46. Michenfelder , J.D. (1977a). Cyanide Release From SNP in the Dog. *Anesthesiology* , 46 , 196- 201.
47. Michenfelder ; J.D. (1977b). Cyanide Toxicity and Thiosulfate Protection During Chronic Administration of Sodium Nitroprusside in the Dog. *Anesthesiology* , 47 , 441 - 448.

48. Miller , J. M and Conn , E. E. (1980). Metabolism of Hydrogen Cyanide by Higher Plants. *Plant physiol.* , 65 , 1199 - 1202.
49. Mitra , J. Dev , N. B. et all (1992). Cardiorespiratory Changes Induced by Vertebral Artery Injection of Sodium Cyanide in Cats. *Respir. Physiol.* , 87 (1) , 49 - 61.
50. Mitra , J. , Dev , N. B. , Triverdi , R. et all (1993). Intramedullar Sodium Cyanide Injection on Respiratory and Vasomotor Responses in Cats. *Respir. Physiol.*, 93 (1) , 71 - 82.
51. Milvy , P. and Wolf , M. (1977). Mutagenic Studies with Acrylnitrile. *Mutation Research* , 48 , 271 - 278.
52. Nagler , J. , Provoost , R. A. and Parizel , G. (1978). Hydrogen Cyanide Poisoning: Treatment With Cobalt EDTA. *Journal Occupational Med.* 20 , (6) , 414 - 416.
53. Nakatani , T. , Kasugi , Y. et all (1993). Changes in the Parameters of O₂ Metabolism in a Clinical Course Recovering From Potassium Cyanide. *Am . J. Emerg. Med.* , 11 (3) , 213 - 217.
54. Newton , G. W. , Schmidt , E. S. , Lewis , J. P. , Conn , E. E. and Lawrence , R. (1981). Amygdalin Toxicity Studies in Rats Predict Chronic Cyanide Poisoning in Humans. *Westy. J. Med.* 134 , 97 - 103.
55. 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.

56. Pickrell , J. A. , Oehme , F. W. and Hickman , S. R. (1991). Drought Increases Forage Nitrate and Cyanide. *Vet. Hum. Toxicol.* 33 (3) , 247 - 251.
57. Piriñçi , İ. ve Tanyıldızı , S. (1994). Yemlerdeki HCN Düzeylerinin Belirlenmesi. *Vet. Bil. Derg.* 10 , 1 - 2 , 84 - 89.
58. Piriñçi , İ. ve Tanyıldızı , S. , (1993). Elazığ ve Yöresinde Kullanılan Sularda Siyanür Düzeylerinin Tesbiti. *Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg.* 4 (1 - 2) , 65 - 72.
59. Rao , D. N. Elguindi , S. and O'Brien , P. J. (1991). Reductive Metabolism of Nitroprusside in Rat Hepatocytes and Human Erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* , 286 , (1) , 30 - 37.
60. Robin , E. D. and Mc. Cauley , R. (1992). Nitroprussid - Reletad Cyanide Poisoning. *Chest* , 102 (6) , 1842 - 1845.
61. Simpson , P. J. , Adams , L. , Vesey , C. J. and Cole , P. (1979). Some Phsiological and Metabolic Effects of Sodium Nitroprusside and Cyanide in the Dog. *Br. J. Anaesth.* , 51 , 81 - 87.
62. Stelmazynska , T. (1985). Formation of HCN by Human Phagocytosing Neutrophils. - 1. Chlorination of Staphylococcus Epidermidis as A Source of HCN. *Int. J. Anaesth.* , 17 (3) , 373 - 379.
63. Stelmazynska , T. (1986). Formation of HCN and İts Chlorination to CLCN by Situmulated Human Neutrophils. - 2. Oxidation of Thiocyanate as A Source of HCN. *Int. J. Biochem.* , 18 (12) , 1107 - 1114.

64. 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.

65. Szabo , A. , Ruby , S. M. , Rogan , F. and Amit , Z. (1991). Changes in Brain Dopamin Levels , Oocyte Growth and Spermatogenesis in Rainbow Trout *Oncorhynchus Mykiss* , Following Sublethal Cyanide Exposure. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 21 , 152 - 157.

66. Tewe , O. O. and Maner , J. H. (1980). Cyanide Protein and Iodine Interactions in the Performance , Metabolism and Pathology of Pigs. Research - in - Veterinary - Science. , 29 (3) , 271 - 276.

67. 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.

68. Uitti , R. J. , Rajput , A. H. , Ashenhurst , E. M. and Rozdilsky , B. (1985). Cyanide - Induced Parkinsonism : A clinicopathologic Report. Neurology , 35 , 921 - 925.

69. Vesey , C. J. , Cole , P. V. and Simpson , P. J. (1976). Cyanide and Thiocyanate Concentrations Following Sodium Nitroprusside Infusion in Man. Br. J. Anaesth. , 48 , 651 - 660.

70. Vesey , C. J. and Wilson , J. (1978). Red Cell Cyanide. J. Pharm. Pharmac. , 30 , 20 - 26.

71. Vesey, C. J. (1979). Letter to Editor. *Clinical Toxicology*, 14 (3),307- 309
72. 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.
73. 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.
74. Vickery , P. J. , Wheeler , J. L. and Mulcahy , C. (1987). Factors Effecting the Hydrogen Cyanide Potential of White Clover. *Aust. J. Agric. Res.*, 38 , 1053 - 1059.
75. Vick , J. A. and Froechlich , H. L. (1985). Studies of Cyanide Poisoning. *Arch. Int. Pharmacodyn.* , 273 , 314 - 322.
76. Willhite , C. C. , Ferm , V. H. and Smith , R. P. (1981). Teratogenic Effects of Aliphatic Nitriles. *Teratology* , 23 , 317 - 323.
77. Yammato , H. (1992). Protective Effect of Ng - Nitro - L - Arginine , Against Cyanide - Induced Convulsions in Mice. *Toxicology* , 71 (3) , 277 - 283.
78. Yamamoto , H. (1992). A Possible Mechanism for the Increase in Brain Tyrosine Levels Induced by Cyanide in Mice. *Food Chem. Toxicol.* , 30 (11) , 973 - 977.
79. 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.

ÖZGEÇMİŞ

1966 yılında Elazığda dünyaya geldim. İlk ve orta öğrenimimi burada tamamlayıp Elazığ Lisesinden mezun oldum. Daha sonra 1987 yılında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesine girdim ve bu fakülteyi 1991 yılında bitirdim. Aynı yıl Fırat Üniversitesi Sağlık Bil. Enstitüsü Farmakoloji Bilim Dalında doktora yapmaya başladım. Halen F.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.

TEŞEKKÜR

Doktora konumu bana veren ve doktora çalıŐmalarım sűresince bilimsel yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. İbrahim PİRİNİ ' ye ayrıca anabilim dalımız öğretim űyeleri Yrd. Doç. Dr. Kadir SERVİ ve Yrd. Doç. Dr. İzzet KARAHAN ile araştırma görevlisi arkadaşlarıma içtenlikle teŐekkűr ederim.

T.C. YűNERŐRETİM KURULU
DOKŪMANTASYON MERKEZİ