

Kobaylarda amigdalinin elektrokardiyogram ve kan nitrik oksit düzeyine etkisi*

Sadettin Mehmet SOYLU, Meltem ŞİRELİ

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet: Araştırmada amigdalinin kobaylarda elektrokardiyogram ve kan nitrik oksit (NO) düzeyi üzerine etkileri incelendi. 32 kobay, bir kontrol ve geri kalan üç grup deney grupları olacak şekilde dört gruba ayrıldı ve 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozunda amigdalin tek doz, ağız yoluyla uygulandı. Uygulamayı takiben elektrokardiyografi çekimleri yapıldı ve serumda NO konsantrasyonları belirlendi. Serum NO miktarının kontrol grubuna göre sırasıyla 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozunda amigdalin uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı ($p<0.05$) görüldü. Ayrıca IV. gruba ait serum NO miktarının II. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.05$) yüksek olduğu belirlendi. Q-T aralığı süresinin 100 mg/kg ve 200 mg/kg amigdalin uygulanan gruplarda, kontrol grubu ve 50 mg/kg amigdalin uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaldığı ($p<0.05$) görüldü. Kalp atım sayısının, 100 mg/kg ve 200 mg/kg amigdalin verilen hayvanlarda kontrol grubu ve 50 mg/kg amigdalin uygulanan hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yükseldiği ($p<0.05$) belirlendi. Öte yandan, 200 mg/kg amigdalin grubunda bazı hayvanlarda hipoksik EKG değişimleri tespit edildi. Sonuç olarak, gözlenen bu değişimler ilacın kardiyovasküler problemlere yol açabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Amigdalin, elektrokardiyogram, kobay, nitrik oksit.

The effect of amygdalin on electrocardiogram and blood nitric oxide levels in guinea pigs

Summary: In this study the effects of amygdalin on electrocardiogram and blood nitric oxide (NO) levels in guinea pigs were investigated. 32 male, albino guinea-pigs were randomly assigned to one control and three experiment groups. One dose of 50 mg/kg, 100 mg/kg and 200 mg/kg amygdalin dissolved in distilled water were given to the second, third and fourth groups using gastric catheter. One hour after the drug administration, electrocardiography measurements were recorded and serum NO levels were determined. When the serum NO levels of the second, third, and fourth groups were compared to the serum NO level of the control group, each of the differences was found statistically significant ($p<0.05$). Moreover, the serum NO level of the fourth group was statistically significantly different from the second group ($p<0.05$). A statistically significant decrease was observed in the Q-T interval durations of 100 mg/kg (0.126 ± 0.006 sn) and 200 mg/kg (0.120 ± 0.001 sn) amygdalin administered groups as they were compared to the control (0.156 ± 0.009 sn) and to the 50 mg/kg (0.147 ± 0.004 sn) amygdalin administered groups. The heart rate increased statistically significantly in 100 mg/kg (246 ± 11 bpm) and 200 mg/kg (253 ± 12 bpm) amygdalin administered groups when they were compared to the control and to the second groups. In the 200 mg/kg amygdalin administered group, we observed II° AV block at the rate of 25 %, S-T segment elevation at the rate of 25 %, an increase in T wave amplitudes at the rate of 12.5 %, though those observations were not found statistically significantly different, shortened S-T segment with fusion of the T wave into QRS complex and III° AV block at the rate of 12.5 %. In conclusion, the increases in blood NO levels and heart rate, a decrease in Q-T interval duration, and changes in electrocardiogram, all of which occur after the amygdalin administration, reveal that the drug can cause cardiovascular problems.

Key words: Amygdalin, electrocardiogram, guinea-pig, nitric oxide.

Giriş

Amigdalin (*D-mandelonitrile-β-D-gentiobioside*), doğada bol miktarda bulunan ve özellikle de meyve çekirdeği içlerinden (acıbadem, şeftali, kayısı, v.s.) elde edilen siyanogenetik bir glikozittir. (24). Amigdalinin ağız yoluyla alınmasını takiben, sindirim sisteminde parçalanması sonucu diğer yan ürünlerle beraber oldukça zehirli olan hidrojen siyanür (HCN) açığa çıkar (18).

Amigdalin, piyasa adı *Laetrile* olarak bilinen bir kanser ilacının temel bileşenidir. Literatürlerde, amigdalinin kanserin tedavisinde etkili olup olmadığına dair çeşitli bildirimler vardır. Soffer, neoplazilerin sağaltımında *Laetrile* kullanımının yararsız ve aynı zamanda doğru tedavi seçeneklerini geciktireceği ve zehirli olması nedeniyle de tehlikeli olduğunu bildirmektedir (38). Hill ve ark. (20), farelerde yaptıkları deneysel çalışma

* Bu çalışma aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir.

sonucunda, amigdalinin B16 melanoma ve BW5147 AKR lösemiye karşı tedavide etkisiz olduğunu bildirmektedirler. Bununla beraber, Fukuda ve ark. (16), amigdalinin tümör büyümesini inhibe edici ve tümör oluşumuna karşı koruyucu etkileri olduğunu saptamışlardır. Amigdalinin ağız yoluyla alınmasını takiben emülsin enzimi (40) veya gastrointestinal sistemde bulunan ve buradaki bakteriler tarafından sentezlenen β -glikosidaz enzimi (12) ile büyük oranda hidrolize uğratılması sonucunda prunasin, glikoz, mandelonitril, benzaldehid ve HCN açığa çıkar (18). Siyanürün etki ettiği hedef enzim, mitokondriyal oksijenli solunum zincirinin terminal oksidazı olan sitokrom oksidazdır ve inhibisyonu sonucu hücrelerde histotoksik anoksiya meydana gelir (23). Siyanürü vücuttan uzaklaştırmak için endojen olarak devreye giren mekanizma, mitokondriyal bir enzim olan rodonaz enzimi aracılığıyla, siyanürün göreceli olarak daha az zehirli bir bileşik olan tiyosiyanaata dönüştürülmesi (6) ve bu yolla idrarla atılmasıdır (36). Rodonaz enzimi sülfür gruplarının varlığında işlevsel olabilir (2) ve bu nedenle de siyanür zehirlenmesi tedavisinde bir sülfür kaynağı olan tiyosülfat kullanılır. Antidot olarak kullanılan bir diğer madde sodyum nitrittir. Nitritlerin hemoglobine bağlanması ile methemoglobin oluşturulması ve siyanürün sitokrom oksidazdan ayrılarak seçici olarak methemoglobine bağlanması amaçlanmaktadır (5). Ancak Way (41) sodyum nitritin methemoglobin oluşumundan farklı bir farmakolojik mekanizmayla etkili olduğunu ifade etmekte ve mekanizmanın da sodyum nitritin bilinen diğer bir farmakolojik özelliği olan damar genişletme yeteneğine bağlı olabileceği yorumuna yer vermektedir. Günümüzde sodyum nitritin damar genişletici etkinliğini kan nitrik oksit (NO) miktarını artırarak meydana getirdiği bilinmektedir (11).

Nitrik oksit iki atomlu bir gaz molekülüdür (4). Ökaryotik hücrelerde NO, yarı esansiyel bir aminoasit olan L-arjininden NO sentaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyon sonucunda üretilir. Nitrik oksitin en iyi bilinen etkisi endotel hücrelerinden salınarak damar düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olmasıdır (39). Nitrik oksitin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri; damar gevşetici (28), platelet adezyonu (34) ve agregasyonu (14) ile nötrofil adezyonunu önleyici (3) ve damar düz kas hücresi proliferasyonunu önleyici (17) etkiler şeklinde sıralanabilir.

Bu çalışmada, kanser tedavisinde kullanılan amigdalinin vücutta kalp-damar sistemi üzerine olası etkilerinin nitrik oksit düzeyi ve elektrokardiyogramdaki değişimlerle ilişkilendirilerek incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı. Çalışmada 3-5 aylık, 400-600 gram ağırlığında 32

erkek albino kobay kullanıldı. Hayvanlar her grupta sekizer hayvan olmak üzere, bir kontrol ve geri kalan üç grup deney grupları olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Hayvanlara çalışma süresince su, pelet ve yeşil yem *ad libitum* olarak verildi. Araştırmada, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalındaki elektrokardiyograf (Nihon-Kohden, Cardiofax ECG-6851 K) ve spektrofotometre (Shimadzu Spectrophotometer, UV-150-02 Kyoto-Japan) kullanıldı. Toz şeklindeki amigdalinin (Sigma, A6005) 1 g'ı 12 ml distile su içerisinde çözündürülerek (7) stok solüsyon hazırlandı. Bir grup kontrol grubu olarak ayrıldı ve diğer gruplarla aynı stres şartlarına sahip olmaları için mide sondası yardımıyla ağızdan 1 ml distile su verildi. II. gruba 50 mg/kg, III. gruba 100 mg/kg, IV. gruba 200 mg/kg dozunda olacak şekilde distile su içerisinde çözündürülmüş olan amigdalin tek doz olacak şekilde yine sonda aracılığı ile mideye verildi. İlacın verilmesinin üzerinden bir saat geçtikten sonra elektrokardiyografi çekimleri yapıldı. Kobaylara elektrokardiyografi çekimi sırasında, anestezi maddelerin elektrokardiyogram üzerine etkileri olduğu bilindiği için herhangi bir anestezi madde uygulanmadı (32).

Elde edilen elektrokardiyogramların sadece II. derivasyonlarındaki P dalgası süresi, QRS kompleksi süresi, T dalgası süresi, P-R aralığı, Q-T aralığı süreleri, P, R ve T dalgalarının amplitüdüleri ve kalp atım sayıları belirlendi. Ayrıca QTc değerleri Fridericia tarafından önerilen formülden yararlanılarak hesaplandı (19). Bu amaçla, arkaya 10 kalp atım siklusunda oluşan Q-T ve R-R aralıkları belirlenerek ortalamaları alındı ve ortalama Q-T aralığı değerinin küp kökü, ortalama R-R aralığına bölünerek QTc değeri hesaplandı.

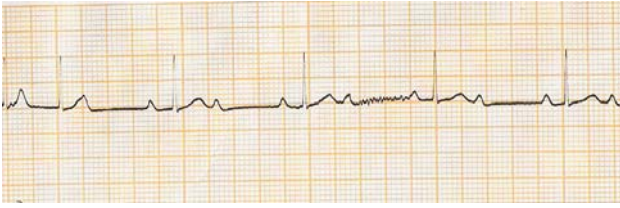
Elektrokardiyografi çekiminden hemen sonra hayvanların kalplerinden 1 ml kan alındı ve serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar NO miktarının belirleneceği zamana kadar -20°C ' de muhafaza edildi. Serumda NO miktarının belirlenmesi amacıyla, nitritin asidik ortamda primer bir aromatik aminle diazotizasyonu ve NEDD ile renkli bir azo türevi oluşturması esasına dayanan Griess reaksiyonundan yararlanıldı (27).

Bulgular

Serum NO düzeyleri kontrol, II., III. ve IV. gruplarda sırasıyla 15.82 ± 1.93 $\mu\text{mol/l}$, 21.82 ± 1.13 $\mu\text{mol/l}$, 24.97 ± 1.89 $\mu\text{mol/l}$ ve 31.29 ± 2.93 $\mu\text{mol/l}$ olarak belirlendi ve deney gruplarına ait değerlerin kontrol grubuna ait değerlerden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p < 0.05$) büyük oldukları görüldü. Ayrıca yine IV. gruba ait serum NO miktarının II. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 1. Kontrol ve deney gruplarına ait EKG değerleri
Table 1. ECG values of control and experiment groups

	I. grup (n=8) Kontrol X ± Sx	II. grup (n=8) 50 mg/kg X ± Sx	III. grup (n=8) 100 mg/kg X ± Sx	IV. grup (n=8) 200 mg/kg X ± Sx
P dalgası amplitüdü (mV)	0.192 ± 0.010	0.218 ± 0.021	0.175 ± 0.016	0.206 ± 0.013
P dalgası süresi (sn)	0.030 ± 0.001	0.031 ± 0.001	0.028 ± 0.001	0.030 ± 0.000
P-R aralığı süresi (sn)	0.073 ± 0.002	0.071 ± 0.002	0.068 ± 0.002	0.070 ± 0.003
R dalgası amplitüdü (mV)	1.000 ± 0.085	0.900 ± 0.114	0.812 ± 0.091	0.781 ± 0.050
QRS kompleksi süresi (sn)	0.02 ± 0.000	0.02 ± 0.000	0.02 ± 0.000	0.02 ± 0.000
Q-T aralığı süresi (sn)	0.156 ± 0.009 ^a	0.147 ± 0.004 ^a	0.126 ± 0.006 ^b	0.120 ± 0.001 ^b
QTc değeri	0.527 ± 0.038	0.560 ± 0.025	0.490 ± 0.020	0.488 ± 0.015
T dalgası amplitüdü (mV)	0.187 ± 0.027	0.150 ± 0.032	0.112 ± 0.012	0.162 ± 0.024
T dalgası süresi (sn)	0.042 ± 0.007	0.036 ± 0.006	0.032 ± 0.001	0.036 ± 0.005
Dakika kalp atım sayısı	205 ± 12 ^a	208 ± 12 ^a	246 ± 11 ^b	253 ± 12 ^b



Şekil 1. IV. grupta II° AV blok (50 mm/sn, 1mV=10 mm).
Figure 1. II° AV block in group IV (50 mm/sec, 1mV=10 mm).



Şekil 2. IV. grupta S-T segmentinde yükselme (50 mm/sn, 1mV=10 mm).
Figure 2. S-T segment elevation in group IV (50 mm/sec, 1mV=10 mm).



Şekil 3. IV. grupta T dalgası amplitüdünde artış, S-T segmentinde kısalma ve III° AV blok (50 mm/sn, 1mV=10 mm).
Figure 3. Increase in T wave amplitude, S-T segment shortening and III° AV block in group IV (50 mm/sec, 1mV=10 mm).

EKG değerleri incelendiğinde (Tablo 1) Q-T aralığı süresi ve kalp atım sayısı verileri dışında diğer değerler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Q-T aralığı süresinin kontrol grubunda ve 50 mg/kg amigdalin verilen grupta, 100 mg/kg ve 200 mg/kg amigdalin verilen gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir biçimde kısaldığı ($p < 0.05$)

görüldü. Kalp atım sayısının kontrol grubunda ve 50 mg/kg amigdalin verilen hayvanlarda, 100 mg/kg ve 200 mg/kg amigdalin verilen hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ($p < 0.05$) yükseldiği belirlendi. Q-T aralığı süresindeki kısalmanın, anılan gruplardaki dakika kalp atım sayısındaki artışa bağlı olup olmadığını belirleyebilmek amacıyla Fridericia düzeltme formülü kullanılarak tüm gruplarda QTc değerleri hesaplandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

200 mg/kg amigdalin uygulanan grupta; %25 oranında P dalgasından sonra QRS kompleksinin oluşmaması ile karakterize II° AV (Atriyoventriküler) blok (Şekil 1), % 25 oranında S-T segmentinde yükselme (Şekil 2 ve Şekil 3), % 12.5 oranında, istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamasına karşın, T dalgası amplitüdünde artış, T dalgasının QRS kompleksinin içerisine kaynadığı bir S-T segmenti kısalması ve QRS kompleksinden daha fazla sayıda P dalgası oluşumu ve P dalgaları ile QRS komplekslerinin birbirlerinden bağımsız olarak şekillenmeleri ile karakterize III° AV blok tespit edildi (Şekil 3).

Tartışma ve Sonuç

Kanser tedavisinde kullanılan amigdalinin kan nitrik oksit seviyesi ve elektrokardiyogram üzerine etkilerini araştırmak üzere kobaylara ağız yolu ile amigdalin verilerek anılan parametrelerdeki değişimler incelenmiştir.

Amigdalin hayvansal dokularda, gastrointestinal sistemdeki kadar etkin bir hidrolize uğratılmadığından (1) parenteral uygulamalarda daha etkin sonuç alabilmek için çok daha yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir (35). Bu nedenle, ilacın ağız yoluyla uygulanması tercih edilmiştir. Yapılan literatür taramalarında amigdalinin kobaylardaki oral dozu ile ilgili bir bilgiye ulaşılamadığından uygulanacak doz belirlenirken diğer kemirgenlerde önerilen dozlardan

yola çıkılarak doz tespiti yapılmıştır. Hamsterlerde amigdalinin oral deney dozunun 250 mg/kg (42) ve 0.44 mmol/kg veya diğer bir hesaplama ile 200 mg/kg (15) olduğu bildirilirken, ratlarda ilaç oral yol ile uygulandığında LD50 dozunun 395 mg/kg ve farelerde 450 mg/kg olduğu ifade edilmektedir (33). Bu verilerden yola çıkılarak koyalara ağız yolu ile, tek sefer 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında amigdalin verilmesi uygun görülmüştür.

Elektrokardiyografi çekimi ve kan örneklerinin alınacağı zaman olarak, oral amigdalin uygulamasını takiben amigdalinin enzimatik parçalanması sonucu açığa çıkan HCN' nin kanda en yüksek düzeye ulaştığı zaman aralığı tercih edildi. Frakes ve ark. (15), oral amigdalin uygulamasını takiben bir saat içinde kan HCN konsantrasyonunun en yüksek değerine ulaştığını ve uygulamadan üç saat sonrasına kadar yüksek seviyede kaldığını bildirirken, farelere oral amigdalin uygulayan Hill ve ark. (21), kandaki HCN konsantrasyonunun uygulamayı takiben 1.5 - 2 saat içerisinde en yüksek değere ulaştığını ifade etmektedirler. Bu verilere dayanarak ağız yolu ile amigdalin uygulamasını takiben birinci saat sonunda elektrokardiyografi çekimleri yapıldı ve hemen ardından serum NO miktarının tespiti için kan örnekleri alındı.

Araştırmada, koyalara 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında ağız yolu ile amigdalin uygulamasını takiben bir saat sonra alınan kan örneklerinde, serum NO miktarında doz artışına paralel bir artış gözlenmiştir. Amigdalin uygulanan tüm gruplarda belirlenen serum NO düzeyi kontrol grubuna göre ve 200 mg/kg amigdalin uygulanan grupta belirlenen değer en düşük doz grubuna (50 mg/kg) göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde fazla bulunmuştur. Yapılan taramalarda amigdalin uygulamasını takiben serum NO miktarında nasıl bir değişim meydana geldiğine dair literatür verisine rastlanmamıştır. Bu çalışmada amigdalin uygulamasını takiben gruplarda doz artışına paralel olarak serum NO düzeyinde bir artışın gözlenmesi amigdalinin kanda NO miktarını artırma eğiliminde olan bir farmakolojik ajan olduğunu göstermektedir. Diğer yandan amigdalin preparatı (*Laetrile*) kullanan hastalarda yan etki olarak hipotansiyon meydana geldiğine dair bildirimler de mevcuttur (26, 31). Septik şokta (8) ve organik nitratların kullanıldığı durumlarda kan NO düzeyinin artmasıyla beraber NO' nun damar düz kas hücreleri üzerine olan gevşetici etkisi sonucu kan basıncında azalma şekillendiği bildirilmektedir (9). Bu bildirimler ve çalışmada elde edilen sonuç bir arada ele alındığında amigdalinin kan basıncını düşürücü etkisini, kan NO miktarını artırarak şekillendirdiği söylenebilir.

Elektrokardiyogramın II. derivasyonunda saptanan değerler karşılaştırıldığında P dalgasının amplitüdü, P dalgasının süresi, QRS dalgasının süresi, R dalgasının amplitüdü, T dalgasının süresi, P-R aralığının süresi, T dalgasının amplitüdü ve QTc değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Q-T aralığı süresi ve kalp atım sayısı incelendiğinde kalp atım sayısının 100 mg/kg ve 200 mg/kg amigdalin uygulanan gruplarda, kontrol ve 50 mg/kg amigdalin uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı ve bu farka paralel olarak Q-T aralığı süresinin 100 mg/kg ve 200 mg/kg amigdalin uygulanan gruplarda, kontrol ve 50 mg/kg amigdalin uygulanan gruplara göre yine istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Hogan ve ark. (22), *in vivo* olarak NO salıcı maddeler uygulandığında kanda NO miktarının yükselmesi sonucu damarlarda genişleme şekillendiğini, böylece kan basıncının düştüğünü, bu basınç azalmasının baroreseptörler tarafından algılanmasıyla beraber refleks mekanizmaların aktive olması sonucu kalp atım sayısının arttığını ifade etmektedirler. Bu çalışmada da serum NO miktarının artışı ile beraber kalp atım sayısında artış şekillenmesi bulgusunun literatürde söz edilen mekanizmayla açıklanabileceği düşünülmektedir. Öte yandan bizim çalışmamızda en yüksek doz gruplarında serum NO konsantrasyonundaki artışa paralel şekillenen pozitif kronotropik etki bulgusu, izole kalp preparatlarına NO salıcıları ve NO' nun ön maddesi olan L-arjinin uygulanması sonucu pozitif kronotropik etki gözlendiğini, NOS inhibitörleri uygulandığında ise negatif kronotropik etki meydana geldiğini bildiren literatür verileriyle (25, 29, 30) uyum içerisinde dir.

Literatürlerde, siyanid zehirlenmelerinde sitokrom oksidazın siyanid tarafından bağlanmasıyla hipoksik EKG değişimleri olarak tanımlanan S-T segmenti değişimleri, S-T segmenti yükselmesi, T dalgasında büyüme, T dalgasının QRS kompleksinin içerisine kaynadığı bir S-T segmenti kısalması, AV blok ve AV iletim değişimleri olduğu bildirilmektedir (10, 23, 36, 37). Nitekim bu çalışmada da en yüksek doz uygulanan grupta az sayıda hayvanda; P dalgalarından sonra QRS komplekslerinin oluşmamasıyla karakterize II° AV blok ve QRS kompleksinden daha fazla sayıda P dalgası oluşumu ve P dalgaları ile QRS komplekslerinin birbirlerinden bağımsız olarak şekillenmeleri ile karakterize III° AV blok (13), T dalgası amplitüplerinde artış, S-T segmentinde yükselme ve S-T segmenti kısalmasıyla beraber T dalgasının QRS kompleksi içerisine kaynaması gibi bulguların gözlenmesi, bu gruptaki hayvanlarda hipoksik bir durumun oluştuğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. **Adewusi SR, Oke OL** (1985a): *On the metabolism of amygdalin. 1. the LD₅₀ and biochemical changes in rats.* Can J Pharmacol, **63**, 1080-1083.
2. **Adewusi SR, Oke OL** (1985b): *On the metabolism of amygdalin. 2. the distribution of beta-glucosidase activity and orally administered amygdalin in rats.* Can J Physiol Pharmacol, **63**, 1084-1087.
3. **Armstrong R** (2001): *The physiological role and pharmacological potential of nitric oxide in neutrophil activation.* Int Immunopharmacol, **1**, 1501-1512.
4. **Baranano DE, Ferris CD, Snyder SH** (2001): *Atypical neural messengers.* Trends Neurosci, **2**, 99-106.
5. **Baskin SI, Horowitz AM, Nealley EW** (1992): *The antidotal action of sodium nitrite and sodium thiosulfate against cyanide poisoning.* J Clin Pharmacol, **32**, 368-375.
6. **Basu TK** (1983): *High-dose ascorbic acid decreases detoxification of cyanide derived from amygdalin (laetrile): studies in guinea pigs.* Can J Physiol Pharmacol, **61**, 1426-1430.
7. **Budavari S** (1996): The Merck Index, 639. 12th ed, NJ Merck & CO INC, Whitehouse Station.
8. **Calver A, Collier J, Vallance P** (1993): *Nitric oxide and cardiovascular control.* Exp Physiol, **78**, 303-326.
9. **Cederqvist B, Persson MG, Gustafsson LE** (1994): *Direct demonstration of NO formation in vivo from organic nitrites and nitrates, and correlation to effects on blood pressure and to in vitro effects.* Biochem Pharmacol, **47**, 1047-1053.
10. **Chin RG, Calderon Y** (2000): *Acute cyanide poisoning: a case report.* J Emer Med, **18**, 441-445.
11. **Dejam A, Hunter C, Schechter AN, Gladwin MT** (2004): *Emerging role of nitrite in human biology.* Blood Cells Mol Dis, **32**, 423-429.
12. **Dorr RT, Paxinos J** (1978): *The current status of laetrile.* Ann Intern Med, **89**, 389-397.
13. **Edwards NJ** (1987): *Atrioventricular heart block*, 107-114. Bolton's Handbook of Canine and Feline Electrocardiography. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
14. **Faint RW** (1992): *Platelet-neutrophil interactions: their significance.* Blood Rev, **6**, 83-91.
15. **Frakes RA, Sharma RP, Willhite CC** (1986): *Comparative metabolism of linamarin and amygdalin in hamsters.* Food Chem Toxicol, **24**, 417-420.
16. **Fukuda T, Ito H, Mukainaka T, Tokuda H, Nishino H, Yoshida T** (2003): *Anti-tumor promoting effect of glycosides from prunus persica seeds.* Biol Pharm Bull, **26**, 271-273.
17. **Gewaltig MT, Kojda G** (2002): *Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential.* Cardiovasc Reserch, **55**, 250-260.
18. **Haisman DR, Knight DJ** (1967): *The enzymic hydrolysis of amygdalin.* Biochem J, **103**, 528-534.
19. **Hamlin RL, Kijawornrat A, Keene BW, Hamlin DM** (2003): *QT and RR intervals in conscious and anesthetized guinea pigs with highly varying RR intervals and given QTc-lengthening test articles.* Tox Sci, **76**, 437-442.
20. **Hill GJ, Shine TE, Hill HZ, Miller C** (1976): *Failure of amygdalin to arrest B16 melanoma and BW5147 AKR leukemia.* Canc Res, **36**, 2102-2107.
21. **Hill HZ, Backer R, Hill GJ** (1980): *Blood cyanide levels in mice after administration of amygdalin.* Biopharm Drug Dispos, **1**, 211-220.
22. **Hogan N, Casadei B, Paterson DJ** (1999): *Nitric oxide donors can increase heart rate independent of autonomic activation.* J Appl Physiol, **87**, 97-103.
23. **Ivankovich AD, Braverman B, Kanuru RP, Heyman HJ, Paulissian R** (1980): *Cyanide antidotes and methods of their administration in dogs.* Anesthesiology, **52**, 210-216.
24. **Kaya S, Pirinçi İ, Traş B, Bilgili A, Baydan E, Akar F, Doğan A** (1997): *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*, 319. Medisan, Ankara.
25. **Kojda G, Kottenberg K, Noack E** (1997): *Inhibition of nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase induces cardiodepressive effects in normal rat hearts.* Eur J Pharmacol, **334**, 181-190.
26. **Leor R, Michaeli J, Brezis M, Stessman J** (1986): *Laetrile intoxication and hepatic necrosis: a possible association.* South Med J, **79**, 259-260.
27. **Miranda KM, Espey MG, Wink AD** (2001): *A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite.* Nitric Oxide, **5**, 62-71.
28. **Moncada S, Palmer RM, Higgs EA** (1988): *The discovery of nitric oxide as an endogenous nitrovasodilator.* Hypertension, **12**, 365-372.
29. **Musialek P, Lei M, Brown HF, Paterson DJ, Casadei B** (1997): *Nitric oxide can increase heart rate by stimulating the hyperpolarization-activated inward current, I(f).* Circ Res, **81**, 60-68.
30. **Müller-Strahl G, Kottenberg K, Zimmer HG, Noack E, Kojda G** (2000): *Inhibition of nitric oxide synthase augments the positive inotropic effect of nitric oxide donors in the rat heart.* J Physiol, **522**, 311-320.
31. **Navarro MD** (1959): *Five years experience with laetrile therapy in advanced cancer.* Acta Unio Int Contr Cancrum, **15**, 209-221.
32. **Pişkin İ, Şireli M, Sağmanlıgil V, Emre B** (1999): *Kobaylarda bazı anesteziik maddelerin elektrokardiyogram üzerine etkileri.* Turk J Vet Anim Sci, **23**, 161-166.
33. **Pulido JEC, Rio MND** (1980): *Summary of some of the preclinical studies performed with kemdalin (100% amygdalin).* Erişim: [http://www.worldwithoutcancer.org.uk/analysis7.html]. Erişim tarihi: 09.09.2006
34. **Radomski MW, Palmer RM, Moncada S** (1987): *Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium.* Lancet, **7**, 1057-1058.
35. **Rauws AG, Olling M, Timmerman A** (1982): *The pharmacokinetics of amygdalin.* Arch Toxicol, **49**, 311-319.
36. **Salkowski A, Penney DG** (1994): *Cyanide poisoning in animals and humans: a review.* Vet Hum Toxicol, **35**, 455-456.
37. **Sanchez CP, Sanchez EP, Abad FF** (2001): *Acute myocardial infarction after cyanide poisoning.* Clin Inten Care, **12**, 177-179.

38. **Soffer A** (1976): *Chihuahuas and Laetrile, chelation therapy, and honay from boulder, colo.* Arch Intern Med, **136**, 865-866.
39. **Stuehr DJ** (1999): *Mammalian nitric oxide synthases.* Biochim Biophys Acta, **1411**, 217-330.
40. **Suchard JR, Wallace KL, Gerkin RD** (1998): *Acute cyanide toxicity caused by apricot kernel ingestion.* Ann Emer Med, **32**, 6.
41. **Way, JL** (1984): *Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism.* Ann Rev Pharmacol Toxicol, **24**, 451-481.
42. **Willhite CC** (1982): *Congenital malformations induced by laetrile.* Science, **215**, 1513.

Geliş tarihi: 03.11.2006 / Kabul tarihi: 15.11.2006

Yazışma adresi

Dr. S. Mehmet Soylu
Ankara Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı
06110 Dışkapı – Ankara
e-mail: smehmetsoylu@yahoo.com