

SODYUM NİTROPRUSSİT VERİLEN FARELERDE DOKULARDAKİ SİYANÜR VE TİYOSİYANAT DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

İbrahim Pirinççi¹

Sadettin Tanyıldızı¹

Ahmet Ateşşahin¹

Haki Kara¹

Songül Özyaydın¹

Determination of Cyanide and Thiocyanate Levels in Tissues in Mice Given SNP

Summary : In this study, cyanide and thiocyanate levels at liver, spleen, kidney and muscle tissue samples obtained from mice which were given different doses sodium nitroprusside (SNP) were investigated. The cyanide and thiocyanate levels in the samples were colorimetrically determined the oxidation of cyanide and thiocyanate by bromine water and coupling of pyridine - benzidine reagents. Absorbances were measured at 532 nm. The cyanide and thiocyanate levels in tissue samples increased after 12 h. and arrived the maximum levels at the different times according to doses. Then the cyanide and thiocyanate levels in samples decreased the same levels with control groups at 192 h.

Key words: Sodium nitroprusside, cyanide, thiocyanate, tissue.

Özet : Bu çalışmada farklı dozlarda sodyum nitroprussit (SNP) verilen farelerden elde edilen karaciğer, dalak, böbrek ve kas doku numunelerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri araştırıldı. Numunelerdeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri bu bileşiklerin bromlu su tarafından okside edilmesi ve piridin - benzidin bileşikleriyle bağlanması sonucu kolorimetrik olarak tayin edildi. Absorbansları 532 nm'de ölçüldü. Doku numunelerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri 12. saatten itibaren yükselmeye başladı ve dozlara göre değişen zamanlarda maksimum düzeylere ulaştı. Daha sonra numunelerdeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri 192. saatte kontrol guruplarına yakın düzeylere indi.

Anahtar kelimeler: Sodyum nitroprussit, siyanür, tiyosiyanat, doku.

Giriş

SNP; siyanür, demir ve nitrozo (NO) grubundan oluşmuş kompleks bir bileşiktir. Bu bileşik, arteriyel rezistans ve venöz tonusu azaltarak kan basıncında belirgin bir azalma oluşturur (Arnold ve ark. 1984; Conn 1980; Michenfelder 1977a; Michenfelder 1977b; Vesey ve Cole 1985; Vesey ve ark. 1982; Vesey ve ark. 1979; Vesey ve ark. 1976; Zerbe ve Wagner 1993). SNP'nin vazomotor merkez, sempatik sinirler, adrenerjik reseptörler, kalp kası, uterus ve duodenum gibi yapılar üzerinde direkt bir etkisi yoktur. Ancak arteriyel ve venöz düz kaslar üzerinde direkt etkisi vardır. SNP, renal kan akımını düzenlerken, renin salgılanmasını artırır. Bu etkiye bağlı olarak venöz kapasiteyi artırır ve kalbin yükünü azaltır. Ayrıca

kalp atış hızında hafif bir yükselme ile kalp debisinde az oranda bir azalmaya neden olur. Fakat kalp yetmezliği olduğunda bu etkiler tersine çevrilir (Arnold ve ark. 1984; Conn 1980; Cuny ve Patrick 1991; Humphry ve Nash 1978; Jacob 1982; Vesey ve ark. 1982).

Vücuda alınan SNP özellikle merkezi sinir sistemine, fôtusa ve süte geçer. Bu bileşik bütün dokulara dağılmakla beraber beyin, karaciğer, böbrek, dalak ve kas gibi dokularda daha fazla birikir (Buzaleh ve ark. 1989). SNP'de bulunan siyanür gruplarından biri kandaki methemoglobin ile birleşip siyanmethemoglobin oluşturur (Vesey ve ark. 1985; Vesey ve Wilson 1978; Zerbe ve Wagner 1993). Geriye kalan siyanür grupları difüzyonla plazma ve dokulara dağılır. SNP'den ayrılan siyanür iyonlarının vazodilatör etkileri yoktur. Ancak vücuttaki SNP'den meydana gelen nitrozo gruplarının va-

zodilatör etkileri mevcuttur. Bu etkisini potasyum kanallarını açmak veya membranda bulunan elektrojenik sodyum pompasını aktive etmek suretiyle düz kaslarda hiperpolarizasyon oluşturarak ya da salınan nitrozo gurupları vasıtasıyla s-GMP sistemini aktive ederek meydana getirir (Robin ve McCauley 1992; Vesey ve ark. 1985; Vesey ve ark. 1979; Vesey ve ark. 1976). Her SNP molekülü 5 siyanür (CN-) gurubu içerir. Bu siyanür gurupları akciğer ve böbreklerde bol miktarda bulunan rodenaz enzimi tarafından tiyosiyanata dönüştürülerek böbrekler yolu ile elimine edilir (Ellenhorn ve Barceloux 1988; Elzubeir ve Davis 1988; Olusi ve ark. 1979; Vesey ve ark. 1990; Vesey ve Cole 1985). Metabolize edilmeyen siyanür molekülleri ise solunumda görevli temel enzim olan sitokrom oksidazın yapısındaki ferri değerlikli demirle birleşip bu enzimi inaktive ederler. Sitokrom oksidaz, oksidalif fosforilasyonun son basamağını katalize eden bir enzimdir. Oluşan enzim-siyanür kompleksi, bu görevi yerine getiremez. Hasta kanda bulunan oksijeni kullanamaz ve elektron taşınması durur. Sonuçta histotoksik bir anoksiya neticesinde ölüm meydana gelir (Humphry ve Nash 1978; Robin ve McCauley 1992; Vesey ve ark. 1982; Vesey ve Wilson 1978).

İlaç olarak SNP, gangliyon bloke edici ilaçlar, genel anestezipler ve dolaşım depresanları ile birlikte kullanıldığında hipotansif etkisinde additif bir etkileşme meydana gelir. Ayrıca epinefrin gibi sekonder aminlerle birlikte kullanıldığında vücutta N-nitrozaminlerin oluşmasını sağlayarak kanser riskini arttırmaları (Ellenhorn ve Barceloux 1988; Vesey ve ark. 1985). SNP'in, şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği, beslenme bozuklukları, tropikal ataksik nöropati, vitamin B12 yetersizliği, Leber'in kalıtsal optik atrofi, tütün ambliyopisi ve hipotriodizm gibi hastalıklarda kullanılması uygun değildir (Curry ve Patrick 1991; Humphry ve Nash 1978; Krishna ve Katoch 1989; Olusi ve ark. 1979).

SNP ile zehirlenmelerde hipotansiyon, bulantı, kusma, terleme, baş ağrısı, huzursuzluk, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülür. Ayrıca SNP'den oluşan tiyosiyanat iyonları, iyodun tiroid bezine geçişini engelleyerek hipotiroidizm neden olurlar. SNP uzun süre kullanıldığında böbrek yet-

mezliği olan hastalarda tiyosiyanatın eliminasyonu azalacağından vücutta birikebilir. Serum tiyosiyanat düzeyi 10 mg/dl'den daha yüksek düzeye ulaştığında zayıflık, zihin karışıklığı, psikoz, kas spazmları ve konvülsiyon gibi belirtiler görülür (Conn 1980; Humphry ve Nash 1978; Jacob 1982).

Michenfelder ve ark. (1977a ve 1977b) tarafından köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda, 1-1.5 mg/kg dozlarında SNP'nin siyanür zehirlenmesine neden olduğu ve bu hayvanlardan elde edilen doku CN- değerlerinin önemli düzeylerde olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmalarda, venöz oksijen basıncı ile pH değerlerinin azaldığını ve kan laktat düzeyleri ile laktat/piruvat oranlarının ise arttığını göstermişlerdir. Ayrıca dokulardaki CN- düzeylerinin düzensiz olduğu, tiyosiyanat düzeylerinin ise belirlenemediği ve en yüksek siyanür düzeylerinin iskelet kaslarında bulunduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada değişik nedenler ile kullanılan SNP'nin uzun süre ve yüksek dozlarda kullanımına bağlı olarak dokularda meydana gelen siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metot

Bu çalışmada, ortalama vücut ağırlıkları 40 gram olan 60 adet beyaz fare kullanıldı.

Aygıtlar ve Reaktifler:

1. Spektrofotometre (Spectronic 21 D Milton Roy)
2. Vakum pompası (Gelman Hawksley, 760 mmHg)
3. 25 x 200 mm' lik cam tüpler
4. 20 x 150 mm' lik cam tüpler
5. Kauçuk hortum ve tıplar
6. Kıvrımlı cam borular
7. Santrifüj (1000 devir / dk)
8. Stok siyanür solüsyonu: 50 mg NaCN, 100 ml 1N NaOH içinde çözdüldü. Siyanürün tam konsantrasyonu, % 20'lik potasyum iyodür indikatörünün 0.02 N gümüş nitrat çözeltisi ile titre edilmesi suretiyle belirlendi.

9. Çalışma solüsyonları: Stok solüsyonu; 0, 0.06, 0.125, 0.250, 0.500, 1 ve 2 µg/ml düzeylerinde sulandırıldı. Bu solüsyonlar taze olarak hazırlanmalıdır.
10. Arseniyöz asit solüsyonu: 2 g arseniyöz asit bir miktar distile su içinde çözdürülerek hazırlandı. Daha sonra 100 ml 'ye tamamlandı.
11. Bromlu su: Bir kısım brom distile su içinde doyurulan kadar çözdürülerek hazırlandı.
12. Pridin solüsyonu: Piridinin % 60'lık çözeltisi distile su içinde hazırlandı. Bu solüsyonun bir litresine 100 ml konsantre HCl katıldı.
13. Triklorasetik asit solüsyonu: 20 g triklorasetik asit, 100 ml distile su içinde çözdürülerek hazırlandı.
14. Benzidin solüsyonu: 1 g benzidin 15 ml alkol ve 10 ml su içinde çözdürülerek hazırlandı. Bu solüsyon taze olarak hazırlanmalıdır.
15. Piridin - benzidin solüsyonu: 1 kısım benzidin solüsyonu, 5 kısım piridin solüsyonu içinde karıştırılarak hazırlandı. Bu solüsyon hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.
16. Sodyum nitroprussit solüsyonu: 1g SNP, 1000 ml distile suda çözdürüldü. Bu solüsyonun 0.008, 0.016, 0.024, ve 0.032 mg/ml düzeylerinde sulandırılıp çalışma dozları hazırlandı.

Doku numunelerinin analizinde Bruce ve ark.'nın (1955) kullandıkları metod esas alındı.

Dokularda Siyanür Tayini

Intra peritoneal olarak 0.2, 0.4, 0.6 ve 0.8 mg/kg dozlarında SNP uygulanan fareler 12, 24, 48, 96, 144 ve 192. saatlerde kloroformla öldürüldü. Bu hayvanların karaciğer, dalak, böbrek ve kasları alındıktan sonra serum fizyolojikle 20 misli sulandırılıp bir homojenizatör yardımıyla homojenize edildi. Elde edilen homojenat süzgeç kağıdı ile süzüldükten sonra santrifüj edildi. Bu sıvının berrak kısmı alınarak düzenekteki B tüpüne konuldu ve analizleri yapıldı.

Dokularda Tiyosiyanat Tayini

Doku numunelerindeki tiyosiyanat düzeylerini

tayin etmek için, siyanür işlemi bittikten sonra B tüpündeki kalıntı materyali alınır ve süzgeç kağıdı ile süzülür. Bu süzüntünün 1 ml'si başka bir tüpe aktarılır ve üzerine 1 damla bromlu su damlatılıp yukarıdaki işlem tekrar edilir.

Bulgular

Farelere 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mg/kg dozlarında SNP intra peritoneal olarak verildikten sonra 12, 24, 48, 96, 144 ve 192. saatlerde karaciğer, dalak, böbrek ve kas örnekleri alınıp siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri belirlendi (Tablo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8).

SNP 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mg/kg dozlarında uygulandığında karaciğer, dalak, böbrek ve kas örneklerinde siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin değişimi Şekil 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8'de görülmektedir. Tablo 1 ve Şekil 1 incelendiğinde uygulanan tüm dozlarda (0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mg/kg) elde edilen karaciğer doku örneklerindeki siyanür düzeylerinin 96.saatte sırasıyla 1.54, 3.14, 8.09 ve 11.23 µg/g değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 192. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği görüldü.

Tablo 2 ve Şekil 2 incelendiğinde 0.2 mg/kg dozunda SNP uygulanan farelerin karaciğer tiyosiyanat düzeylerinin 12. saatte 4.23 µg/g değeriyle, diğer dozlarda (0.4, 0.6 ve 0.8 mg/kg) ise 96.saatte sırasıyla 5.66, 6.41 ve 8.01 µg/g değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 192.saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi.

Tablo 3 ve Şekil 3 incelendiğinde uygulanan tüm dozlarda (0.2, 0.4, 0.6 ve 0.8 mg/kg) elde edilen dalak doku numunelerindeki siyanür düzeylerinin 24.saatte sırasıyla 31.11, 44.44, 41.40 ve 72.00 µg/g değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve 48.saatte itibaren tedrici bir azalma göstererek 192. saatte kontrol gurupları ile aynı düzeye indiği görüldü.

Tablo 4 ve Şekil 4 incelendiğinde 0.4 mg/kg dozunda SNP uygulanan farelerin dalak tiyosiyanat düzeylerinin 24.saatte 40.81 µg/g değeriyle, diğer dozlarda (0.2, 0.6 ve 0.8 mg/kg) ise 96. saatte sırasıyla 34.98, 46.25 ve 50.26 µg/g değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma gösterek 192.saatte kontrol gurupları ile aynı

düzelere indiği belirlendi.

Tablo 5 ve Şekil 5 incelendiğinde uygulanan tüm dozlardan (0.2, 0.4, 0.6 ve 0.8 mg/kg) elde edilen böbrek doku numunelerindeki siyanür düzeylerinin 24.saatte sırasıyla 5.18, 5.03, 11.20 ve 17.17 µg/g değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve 48.saatten itibaren tedrici bir şekilde azalarak 192. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği tesbit edildi.

Tablo 6 ve Şekil 6 incelendiğinde 0.2 ve 0.4 mg/kg dozunda SNP uygulanan farelerin böbrek tiyosiyanat düzeylerinin 12.saatte sırasıyla 4.46 ve 4.22 µg/g değerleriyle, 0.6 ve 0.8 mg/kg'lık dozlarda ise 96. saatte sırasıyla 15.26 ve 16.36 µg/g değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 192. saatte kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği görüldü.

Tablo 7 ve Şekil 7 incelendiğinde 0.6 mg/kg dozunda SNP uygulanan farelerin kas doku numunelerindeki siyanür düzeyinin 96.saatte 5.91 µg/g değeriyle, diğer dozlarda (0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg) ise 24.saatte sırasıyla 3.47, 3.69 ve 6.83 µg/g değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 192. saatte kontrol grupları ile aynı düzeylere indiği belirlendi.

Tablo 8 ve Şekil 8 incelendiğinde 0.2 mg/kg dozunda SNP uygulanan farelerin kas doku numunelerindeki tiyosiyanat düzeyinin 24.saatte 3.14 değeriyle, diğer dozlarda (0.4, 0.6 ve 0.8 mg/kg) ise 48.saatte sırasıyla 4.81, 6.94 ve 5.93 µg/g değerleriyle maksimum düzeye ulaştığı daha sonra tedrici bir azalma göstererek 192. saatte kontrol guruplarına yakın düzeylere indiği tesbit edildi.

Tartışma ve Sonuç

Eskiden beri SNP hem antihipertansif bir ilaç olarak hemde ergot alkaloidleri ile zehirlenmelerde antidot olarak kullanılmaktadır. SNP'nin vücut için sağıtıcı etkisi yanında toksik etkisi de mevcuttur. SNP ile zehirlenmelere yapısında bulunan siyanür ve bundan oluşan tiyosiyanat neden olmaktadır. İlaç olarak kullanılan SNP vücuda alındıktan sonra açığa çıkan siyanür ve tiyosiyanat gurupları karaciğer, dalak, böbrek ve kas dokularında birikerek toksik etkilerini gösterirler (Arnold ve ark. 1984; Buzaleh ve ark.,1989; Elzubeir ve Davis, 1988; Krish-

na ve Katoch, 1989; Robin ve McCauley 1992; Vesey ve ark. 1990; Vesey ve ark. 1985). Yapılan bu çalışmada çeşitli dozlarda (0.2, 0.4, 0.6 ve 0.8 mg/kg) SNP verilen farelerin karaciğer, dalak, böbrek ve kas doku örneklerinde siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin yükseldiği ve buna bağlı olarak zehirlenmelerin oluştuğu belirlendi. Ayrıca SNP ile zehirlenen hayvanlarda otopsi bulguları olarak periferik venalarda hiperemi ve siyanoz, seröz membranlarda peteşiler, akciğer ve bronşlarda yangı, lenf yumrularında ise şişlik ve hemoraji görüldü. Böylece elde edilen bu sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Vücutta SNP'den oluşan siyanür ve tiyosiyanatın tesbit edilmesi ile ilgili olarak değişik metotlar kullanılmıştır. Genel olarak siyanür ve tiyosiyanatın belirlenmesinde spektrofotometrik yöntemler kullanılır. Bu yöntemler siyanür ve tiyosiyanatın okside edilmesini takiben bağlayıcı bir madde ile bağlanması esasına dayanır (Bruce ve ark. 1955;Vesey ve Cole 1985). Bu çalışmada, siyanür ve tiyosiyanatın bromlu su tarafından okside edilmesini takiben piridin-benzidin bileşikleriyle bağlanması esasına dayanan spektrofotometrik yöntem tercih edildi.

SNP siyanür kaynaklı hastalıklarda (tropikal ataksik nöropati, tütün amblipopsisi vs.), karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde kullanıldığında zehirlenmelere veya ölümlere yol açabilir (Conn 1980; Curry ve Patrick 1991; Hamphry ve Nash 1978; Olusi ve ark. 1979; Vesey ve ark. 1985). Tablo ve şekiller incelendiğinde yukarıda belirtilen durumlarda SNP'nin kullanılması vücut siyanür düzeylerini daha da arttıracığından zehirlenmeler ve ölüm olayları kaçınılmaz olur. Ayrıca SNP'nin ple-santa engelini aşmasından dolayı gebelerde kullanılması yavru için hayati risk oluşturur. İlaç olarak kullanılan SNP epinefrin gibi sekonder aminlerle birlikte kullanıldığında kanserojenik etkili N-nitrozaminleri oluştururlar (Ellenhorn ve Barceloux 1988; Jacob 1982; Vesey ve Cole 1985). Yüksek dozlarda SNP alındığında meydana gelen siyanür zehirlenmesinin yanında kanserojenik etkili nitrozaminlerin oluşması , SNP ile zehirlenmenin önemini daha da arttırmaktadır. Tablo ve şekiller incelendiğinde SNP'nin uzun süre yüksek dozlarda kullanılmasına bağlı olarak oluşturacakları siyanür zehirlenmesi yanında vücuttaki sekonder aminlerle reaksiyona girerek N-nitrozaminlerin oluşmasına neden olarak kanser riskini arttıracığı gö-

rüşüneyiz.

Bazı araştırmacılar (Michenfelder 1977a ve 1977b) 1-1.5 mg/kg dozlarında SNP'nin köpeklerde siyanür zehirlenmesine neden olduğunu, dokulardaki en yüksek siyanür düzeyinin iskelet kaslarında bulunduğunu ve dokulardaki tiyosiyanat düzeylerini ise tesbit edemediklerini belirtmişlerdir. Yapılan bu çalışmada tablo ve şekiller incelendiğinde karaciğer, dalak, böbrek ve kas gibi dokularda siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin belirlendiği ve en yüksek siyanür düzeylerinin dalak dokusunda bulunduğu görüldü. Bu durum çalışmada kullandığımız metodun çok pratik ve duyarlı olmasıyla açıklanabilir.

SNP'nin değişik amaçlarla kullanılması sonucunda vücutta siyanür ve siyanürün detoksifikasyonu sonucunda tiyosiyanat açığa çıkmaktadır. Bu sebepten dolayı ülkemizde görülen SNP zehirlenmelerinde bu maddeden açığa çıkan siyanür ve tiyosiyanatın dokularda bulunma oranlarının belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmasının SNP kaynaklı siyanür ve tiyosiyanat zehirlenmelerinde tedavi şansını arttıracığından faydalı olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

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

Bruce, R.B., Howard, J.W. and Hanzal, R.F. (1955). Determination of cyanide, thiocyanate and alpha-hydroxynitriles in plasma or serum. *Analytical Chemistry*, 27 (8), 1346-1347.

Buzaleh, A.M., Vazquez, E.S. and Battle, A.M.D. (1989). Cyanide intoxication-1, an oral chronic animal model. *Gen. Pharmac.* 20(3), 323-327.

Conn, E.E. (1980). Unwanted biological substances in foods: Cyanogenic glycosides. In: "Impact of Toxicology on food processing" Ed. J.C. Ayres. p. 105-121. Davis, California.

Curry, S.C., Patrick, H.C. (1991). Lack evidence for a percent saturation gap in cyanide poisoning. *Annals of Emergency Medicine*, 20 (5). 523-528.

Ellenhorn, M.J. and Barceloux D.G. (1988). Sodium Nitroprusside. In: "Medical Toxicology". p. 307-310. London.

Elzubeir, E.A. and Davis, R.H. (1988). Sodium nitroprusside a convenient source of dietary cyanide for the study of chronic cyanide toxicity. *British Poultry Science*, 29: 779-783.

Humphry, S.H. and Nash, D.A. (1978). Lactic acidosis complicating sodium nitroprusside therapy. *Annals of Internal Medicine*, 88 (1), 58-59.

Jacob, S.L. (1982). Sodium nitroprusside. In: "pharmacology", p.115-116. Baltimore.

Krishna, L.K. and Katoch, R.C. (1989). Investigation of "Mysterious" disease in livestock: Hydrocyanic acid poisoning. *Vet.Hum.Toxicol.* 31 (6), 566-567.

Michenfelder, J.D. (1977a). Cyanide release from SNP in the dog. *Anesthesiology*, 46, 196-201.

Michenfelder, J.D. (1977b). Cyanide toxicity and thiosulfate protection during chronic administration of sodium nitroprusside in the dog. *Anesthesiology*, 47, 441-448.

Olusi, S.O., Oke, O.L. and Odusate, A. (1979). Effects of cyanogenic agents on reproduction and neonatal development in rats. *Biol. Neonate*, 36, 233-243.

Robin, E.D. and McCauley, R. (1992). Nitroprusside related cyanide poisoning. *Chest*, 102 (6), 1842-1845.

Vesey, C.J., Stringer, M. and Cole, P. V. (1990). Decay of nitroprusside. I: In vitro. *Br. Journal of Anaesthesia*, 64: 696-703.

Vesey, C.J., Krapez, J.R., Varley, J.G. and Cole, P.V. (1985). The antidotal action of thiosulphate following acute nitroprusside infusion in dogs. *Anesthesiology*, 62: 415-421.

Vesey, C.J. and Cole, P.V. (1985). Blood cyanide and thiocyanate concentrations produced by long-term therapy with sodium nitroprusside. *Br. J. Anaesth.* 57: 148-155.

Vesey, C. J., Cole, P. and Simpson, P. J. (1982). Sodium nitroprusside and cyanide release. *Br. J. Anaesth.* 54: 791-792.

Vesey, C.J., Simpson, P.J., Adams, L. and Cole, P.V. (1979). Metabolism of sodium nitroprusside and cyanide in the dog. *Br.J. Anaesth.*, 51: 89-97.

Vesey, C.J. and Wilson, J. (1978). Red cell cyanide. *J. Pharm. Pharmac.*, 30: 20-26

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.

Zerbe, N.F., Wagner, B.K.J. (1993). Use of vit. B12 in the treatment and prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity. *Critical Care medicine*, 21 (3), 465-467.

Tablo 1. Değişik Dozlarda SNP Uygulanan Farelerde Karaciğer Siyanür Düzeyleri (µg/ g).

Uygulanan Doz mg/kg	12 s.	24 s.	48 s.	96 s.	144 s.	192 s.
Kontrol	0.54	0.56	0.51	0.52	0.57	0.58
0.2	1.44	1.50	0.68	1.54	0.91	0.60
0.4	2.67	3.13	1.13	3.14	1.78	0.60
0.6	3.25	2.77	1.38	8.09	1.78	1.33
0.8	3.70	2.47	1.04	11.23	3.77	1.59

Tablo 2 . Değişik Dozlarda SNP Uygulanan Farelerde Karaciğer Tiyoziyanat Düzeyleri (µg/ g).

Uygulanan Doz mg/kg	12 s.	24 s.	48 s.	96 s.	144 s.	192 s.
Kontrol	0.62	0.64	0.63	0.67	0.65	0.65
0.2	4.23	3.06	0.67	2.49	0.65	0.75
0.4	2.62	3.58	1.43	5.66	1.74	1.02
0.6	2.88	2.04	0.85	6.41	0.48	1.12
0.8	2.08	0.98	0.82	8.01	0.76	2.60

Tablo 3. Değişik Dozlarda SNP Uygulanan Farelerde Dalak Siyanür Düzeyleri (µg/ g).

Uygulanan Doz mg/kg	12 s.	24 s.	48 s.	96 s.	144 s.	192 s.
Kontrol	1.12	1.18	1.15	1.23	1.15	1.16
0.2	15.90	31.11	23.70	30.47	6.66	1.21
0.4	24.66	44.44	27.61	19.25	9.72	1.60
0.6	12.72	41.40	32.00	36.60	7.77	1.84
0.8	17.54	72.00	71.00	38.33	22.22	2.62

Tablo 4. Değişik Dozlarda SNP Uygulanan Farelerde Dalak Tiyoziyanat Düzeyleri (µg/ g).

Uygulanan Doz mg/kg	12 s.	24 s.	48 s.	96 s.	144 s.	192 s.
Kontrol	1.41	1.38	1.36	1.34	1.32	1.36
0.2	19.95	34.82	9.07	34.98	1.96	1.38
0.4	17.95	40.81	25.65	24.03	3.02	1.44
0.6	32.65	37.31	13.06	46.25	4.73	1.80
0.8	24.06	24.48	30.61	50.26	9.25	2.01

Tablo 5. Değişik Dozlarda SNP Uygulanan Farelerde Böbrek Siyanür Düzeyleri (µg/ g).

Uygulanan Doz mg/kg	12 s.	24 s.	48 s.	96 s.	144 s.	192 s.
Kontrol	1.14	1.19	1.21	1.19	1.30	1.25
0.2	4.25	5.18	1.62	3.46	1.93	1.19
0.4	4.66	5.03	3.51	3.20	4.60	1.21
0.6	8.33	11.20	1.66	5.50	3.33	1.60
0.8	8.92	17.17	5.21	5.33	2.77	2.07

Tablo 6. Değişik Dozlarda SNP Uygulanan Farelerde Böbrek Tiyoziyanat Düzeyleri (µg/ g).

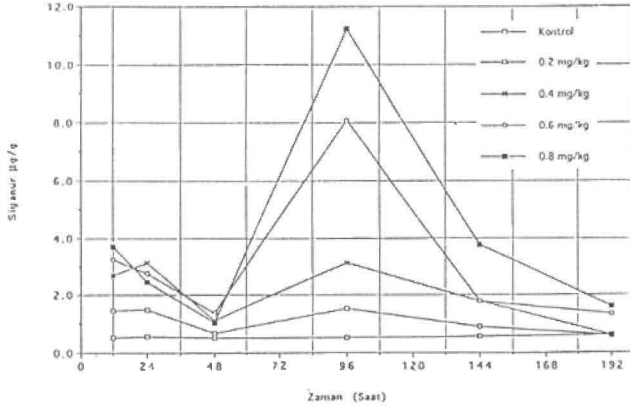
Uygulanan Doz mg/kg	12 s.	24 s.	48 s.	96 s.	144 s.	192 s.
Kontrol	1.15	1.16	1.21	1.19	1.17	1.18
0.2	4.46	2.72	1.21	0.86	1.66	1.19
0.4	4.22	1.70	2.94	3.02	1.68	1.18
0.6	4.48	6.20	2.04	15.26	1.88	2.02
0.8	4.85	2.51	5.67	16.36	2.37	2.46

Tablo 7. Değişik Dozlarda SNP Uygulanan Farelerde Kas Siyanür Düzeyleri (µg/ g).

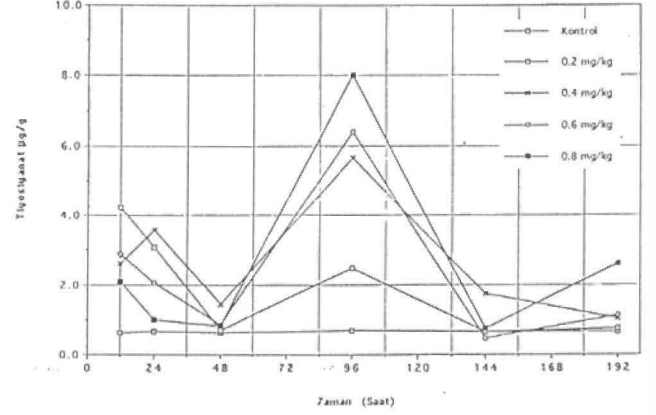
Uygulanan Doz mg/kg	12 s.	24 s.	48 s.	96 s.	144 s.	192 s.
Kontrol	1.29	1.21	1.30	1.32	1.31	1.37
0.2	2.84	3.47	1.60	2.56	1.31	1.30
0.4	2.47	3.69	3.16	3.68	2.16	1.44
0.6	2.87	3.46	4.60	5.91	3.93	1.53
0.8	6.66	6.83	3.78	4.24	3.55	1.68

Tablo 8. Değişik Dozlarda SNP Uygulanan Farelerde Kas Tiyoziyanat Düzeyleri (µg/ g).

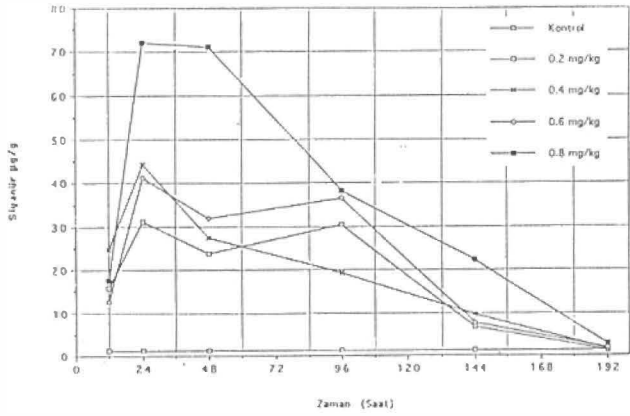
Uygulanan Doz mg/kg	12 s.	24 s.	48 s.	96 s.	144 s.	192 s.
Kontrol	1.29	1.32	1.32	1.35	1.36	1.35
0.2	1.14	3.14	3.12	1.10	1.01	1.30
0.4	1.39	2.33	4.81	1.39	1.41	1.36
0.6	2.59	4.47	6.94	3.71	1.85	1.40
0.8	5.22	3.42	5.93	4.63	1.96	1.63



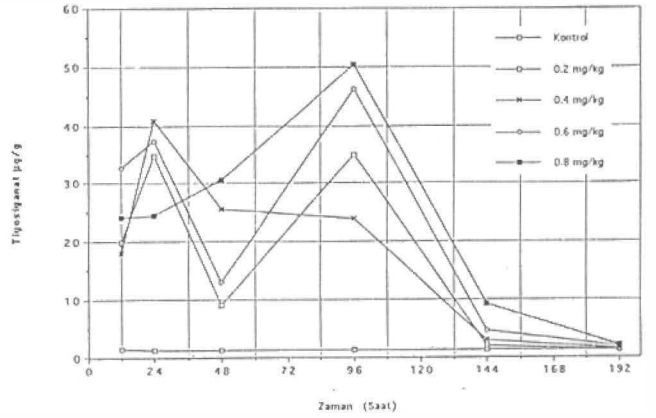
Şekil 1. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde karaciğer siyanür düzeyleri.



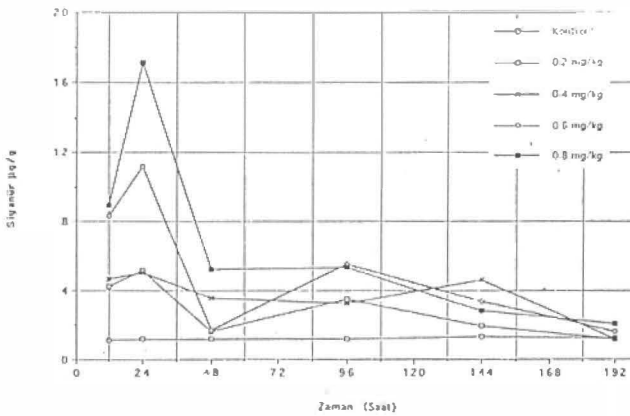
Şekil 2. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde karaciğer tiyosiyanat düzeyleri.



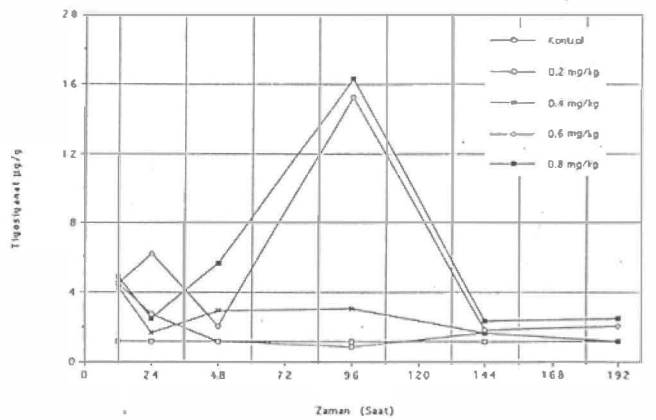
Şekil 3. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde dalak siyanür düzeyleri.



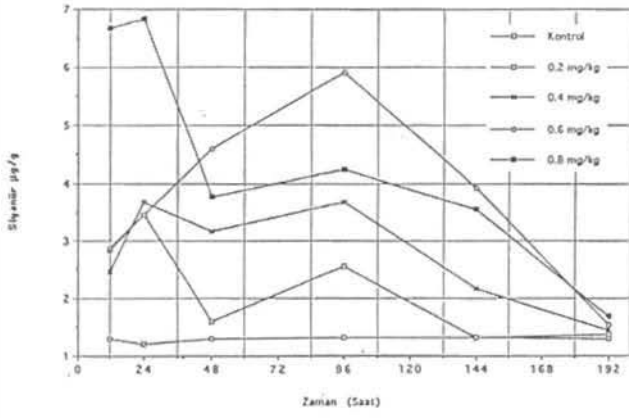
Şekil 4. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde dalak tiyosiyanat düzeyleri.



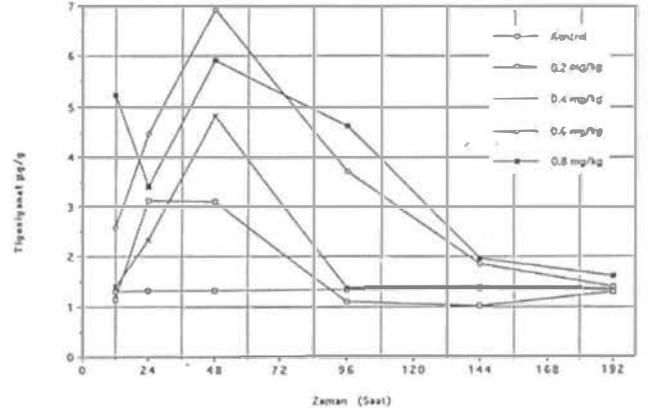
Şekil 5. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde böbrek siyanür düzeyleri.



Şekil 6. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde böbrek tiyosiyanat düzeyleri.



Şekil 7. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde kas siyanür düzeyleri.



Şekil 8. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde kas tiyoosiyanat düzeyleri.