

SODYUM NİTROPRUSSİT VERİLEN FARELERDE KAN VE İDRARDAKİ SİYANÜR VE TİYOSİYANAT DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

İbrahim Piriñçi¹

Sadettin Tanyıldızı¹

Ahmet Ateşşahin¹

Songül Özaydın¹

Determination of Cyanide and Thiocyanate Levels in Blood and Ürine in Mice Given SNP

Summary : In this study, cyanide and thiocyanate levels in blood and ürine samples obtained from mice which were injected different doses sodium nitroprusside, were determined. The cyanide and thiocyanate levels in the blood and ürine samples were colorimetrically established oxidation of cyanide and thiocyanate by bromine water and coupling of pyridine-benzidine solution. The cyanide levels in blood and ürine respectively, arrived the maximum levels at 40 min. and 8 h. The thiocyanate levels in ürine of this animals arrived the maximum levels at 48 h. The thiocyanate levels decreased at the small portion after 96 h. and were the same levels for several days. The thiocyanate levels in blood arrived the maximum levels at 80 min and were the same levels for several days.

Key words : Sodium nitroprusside, cyanide, thiocyanate, blood, irine

Özet : Bu çalışmada değişik dozlarda sodyum nitroprussit (SNP) uygulanan farelerden elde edilen kan ve idrar numunelerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri belirlendi. Kan ve idrar numunelerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri, siyanür ve tiyosiyanatın bromlu su tarafından okside edilmesi ve piridin-benzidin bileşikleri ile bağlanması sonucu kolorimetrik olarak tesbit edildi. Kan ve idrar siyanür düzeyleri, sırasıyla 40. dak. ve 8. saatte maksimuma ulaştı. Bu hayvanların idrar tiyosiyanat düzeylerinin 48. saatte maksimum düzeye ulaşp 96. saatten itibaren az oranda düştüğü ve birkaç gün boyunca aynı düzeyde kaldığı görüldü. Kan tiyosiyanat düzeylerinin ise 80. dakikada maksimum seviyeye ulaşp birkaç gün boyunca aynı seviyede kaldığı belirlendi.

Anahtar kelimeler : Sodyum nitroprussit, siyanür, tiyosiyanat, kan, idrar

Giriş

Sodyum nitroprussit (Sodyum nitroferriyanid, SNP), 40 yılı aşkın bir süreden beri hipotansif bir ilaç olarak kullanılmaktadır (Arnold ve ark., 1984; Robin ve McCauley, 1992; Simpson ve ark., 1979; Stelmaszyska, 1986; Vesey ve ark., 1976; Vesey ve ark., 1979; Vesey ve Cole, 1985). Bu madde, antihipertansif kriz tedavisi dışında refrakter akut konjestif kalp yetmezliği, operasyonlarda kontrollü hipotansiyon, operasyon sonrası kanamaların kontrol altına alınması, eklampsia ve serabral damar spazmları gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır. Ayrıca ergot alkaloidleri ile zehirlenmelerde antidot olarak kullanılmaktadır. (Arnold ve ark., 1984; Ellenhorn, ve Barceloux, 1988; Humphry ve Nash, 1978; Michenfelder, 1977; Michenfelder ve ark., 1977; Robin ve Mc Cauley, 1992).

Vücuda alınan SNP'den oluşan siyanürün % 70-80'i eritrositlerde, % 20-30'u ise plazmada birikir.

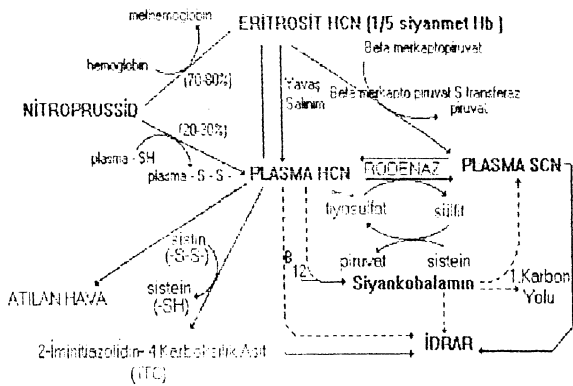
Plazmadaki siyanürün % 60'ı plazma proteinlerine bağlıdır (Caurry ve Patrick, 1991; Sillerhorn ve Barceloux, 1988; Stelmaszyska, 1986; Vesey ve Wilson, 1978; Vesey ve ark., 1979). Eritrositlerde biriken siyanürün önemli bir kısmı plazmaya difuze olur ve buradan dokulara geçer. SNP'den ayrılan siyanür guruplarından biri methemoglobin ile birleşerek siyanmethemoglobin oluşturur (Stelmaszyska, 1986; Vesey ve ark. 1976; Vesey ve Wilson 1978).

Siyanürün metabolizması ile ilgili birkaç yol mevcuttur. Bu yollardan en önemlisi siyanürün mitokondriyal bir enzim olan rodenaz enzimi vasıtasıyla sülfür iyonlarının mevcudiyetinde tiyosiyanata dönüştürülmesidir. Oluşan tiyosiyanat ekstrasellüler sıvıya dağılır ve yavaş bir şekilde idrar yoluyla elimine edilir. Organizmada oluşan tiyosiyanat iyonlarının bir kısmı, eritrositlerde bulunan tiyosiyanat oksidaz, nötrofillerde bulunan myeloperoksidaz, salyada mevcut laktoperoksidaz ve tiroid peroksidaz enzimlerinin etkisiyle tekrar

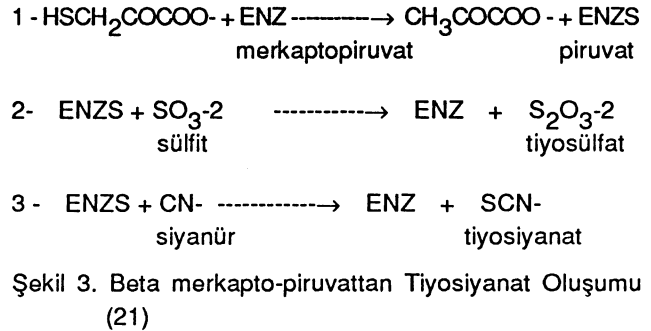
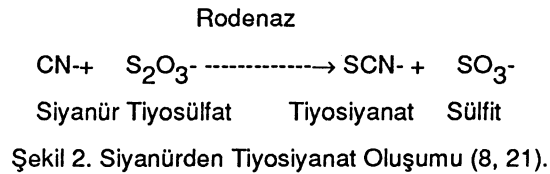
Geliş Tarihi : 11.11.1995

1. F.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Anabilim Dalı, ELAZIĞ.

HCN'ye dönüşürler (Akintonwa ve Tunwashe, 1992; Anonim, 1993; Conn, 1979; Conn, 1980; Curry ve Patrick, 1991; Hamhry ve Nash, 1978; Johnson ve Isom, 1985; Michenfelder, 1977; Michenfelder ve Tinker, 1977; Robin ve Mc Cauley, 1992; Stelmaszynska, 1985; Stelmaszynska, 1986; Vesey ve ark., 1976; Vesey ve Wilson, 1978; Vesey ve ark., 1979; Vesey ve ark. 1982; Vesey ve Cole, 1985). Eritrositlerdeki siyanürün büyük 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. Tiyosülfat konsantrasyonu arttığı zaman 2. reaksiyon tersine döner (Şekil 1, 3) (Vesey ve ark. 1979; Vesey ve ark., 1982; Vesey ve Cole, 1985). Kandaki siyanürün küçük bir kısmı da B12 ile birleşerek zehirli bir bileşik olan siyankobalamin (CNB12) oluşturur ve idrar yoluyla atılır (Anonim, 1993; Ellerhorn ve Barcelaux, 1988; Vesey ve ark., 1979). Kanda bulunan siyanürün diğer bir kısmı ise sistin (- S-S -) ile reaksiyona girerek inert bir bileşik olan iminotiyazolidin-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 (Şekil 1, 4) (21). Plazmada bulunan HCN'nin küçük bir kısmı ise akciğerler ve ter yoluyla atılır (Anonim, 1993; Ellerhorn ve Barcelaux, 1988; Vesey ve ark. 1976).



Şekil 1 : Siyanür ve Tiyosiyanatın Metabolize Edilme Yolları (21).



Şekil 4. Sistinden Sistein Oluşumu

SNP'nin i. v. olarak uygulanmasından sonra kan basıncı hızla düşmeye başlar. İnfüzyonun kesilmesiyle birlikte 1-10 dakika içinde tekrar eski haline döner. İnfüzyon oranı, kan basıncı normale dönene kadar artırılır. Çocuklar ve erişkinlerde SNP tedavisine 0.25 mikrogram/kg/dk dozundan başlanır ve kan basıncı kontrol altına alınıncaya kadar (10 ug/kg/dk) yükseltilir (Ellerhorn ve Barceloux, 1988). İnsan ve köpeklerde SNP'nin maksimum terapötik dozu 0.5-3.5 mg/kg'dır. Bu dozdan daha yüksek düzeylerde verildiğinde SNP zehirlenmesi görülür. Zehirlenmelerde görülen ilk belirtiler böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasıdır (Michenfelder, 1977; Michenfelder ve Tinker, 1977; Robin ve Mc Cauley, 1992; Simpson ve ark., 1979; Vesey ve ark., 1976; Vesey ve ark., 1979).

SNP ile zehirlenmelerde metabolik asidoz, kan laktat düzeylerinde artış, hipotansiyon, bulantı, kusma, terleme, baş ağrısı, bradikardi, proksimal ventriküler taşikardi, düzensiz solunum, koma ve ölüm görülür. Ayrıca uzun süre SNP kullanımı sonucunda oluşan siyanür kemoreseptörler üzerine etkiyerek taşiflaksi oluşturur (Akintonwa ve Tunwashe, 1992; Arnold ve ark., 1984; Conn, 1979; Conn, 1980; Humphry ve Nash, 1978; Robin ve Mc Cauley, 1992) Shaw, 1986; Stelmaszynska, 1985).

Vesey ve ark. (1979) tarafından yapılan bir ça-

İşmada i. v. olarak 1 mg/kg SNP verilen köpeklerde meydana gelen siyanürün % 90'ının hızla eritrositlerde biriktiği ve 20. dk'da maksimum düzeye ulaştığı belirtilmiştir. Aynı araştırmacı tarafından plazma HCN düzeyinin eritrositlere göre daha düşük olduğu ve plazma tiyosiyanat düzeyinin 160. dk'da maksimum düzeye ulaştığı tesbit edilmiştir.

Tavuklar üzerinde yapılan bir çalışmada (El-zubir ve Davis, 1988) hayvanların diyetlerinde 0. 5 g/kg oranında SNP'nin bulunması durumunda yem yeme oranının azaldığı, vücut ağırlıklarında önemli kayıpların meydana geldiği ve bu hayvanların idrar tiyosiyanat düzeylerinin kontrol guruplarına göre 5 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir.

Michenfelder John D. (1977) tarafından yapılan bir çalışmada 50 mg SNP/saat infüze edilen köpeklerde kan siyanür düzeylerinin 1. saatte maksimum seviyeye ulaştığı, kan tiyosiyanat düzeyinin ise 2. saatten itibaren yükselip uzun bir süre aynı düzeylerde kaldığı belirtilmektedir. Kandaki maksimum siyanür düzeylerinin % 25'inin 3 saat içerisinde tiyosiyanata dönüşerek temizlendiği ifade edilmektedir.

Bu çalışmada amaç; hipertansiyon tedavisi başta olmak üzere değişik amaçlar için kullanılan sodyum nitroprussidin yüksek dozlarda kullanımına bağlı olarak kanda ve idrarda meydana gelen siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin belirlenmesidir.

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 mm Hg)
3. 25 x 200 mm'lik cam tüpler
4. 20 x 150 mm'lik tüpler
5. Kauçuk hortum ve tıplar
6. Kıvrımlı cam borular
7. Santrifüj (1000 devir/dk)
8. Stok siyanür solusyonu : 50 mg NaCN, 100 ml 1N NaOH içinde çözündürülür. Siyanürün tam kon-

santrasyonu, % 20'lik potasyum iyodür indikatörünün 0. 02 N gümüş nitrat çözeltisiyle titre edilmesi suretiyle belirlenir.

9. Çalışma solusyonları : Stok solusyonu; 0, 0. 06, 0. 125, 0. 250, 0. 500, 1 ve 2 mikrogram/ml düzeylerinde sulandırılır. Bu solusyonlar taze olarak hazırlanmalıdır.

10. Arseniyöz Asit Solusyonu : 2 g Arseniyöz asit bir miktar distile su içinde çözülünceye kadar ısıtılır. Daha sonra 100 ml'ye tamamlanır.

11. Bromlu Su : Bir kısım brom distile su içinde doyurulana kadar çözündürülerek hazırlanır.

12. Piridin Solusyonu : Piridin % 60'lık çözeltisi distile su içinde hazırlanır. Bu solusyonun bir litresine 100 ml konsantre HCL katılır.

13. Triklorasetik Asit Solusyonu : 20 g triklorasetik asit, 100 ml distile su içinde çözündürülerek hazırlanır.

14. Benzidin Solusyonu : 1 g benzidin 15 ml alkol ve 10 ml su içinde çözündürülerek hazırlanır. Bu solusyon taze olarak hazırlanmalıdır.

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

16. Sodyum Nitroprussit Solusyonu : 1g SNP, 1000 ml distile suda çözündürülür. Bu solusyonun 0. 008, 0. 016, 0. 024 ve 0. 032 mg/ml düzeylerinde sulandırılıp çalışma dozları hazırlanır.

İdrar ve kan numunelerinin analizlerinde Bruce ve arkadaşlarının (1955) kullandıkları metod esas alındı.

Bulgular

Farelere 0. 1, 0. 2, 0. 4, 0. 6 mg/kg dozlarında sodyum nitroprussit i. p. olarak verildikten sonra 5, 10, 20, 40, 80, 120, 240 ve 360'ıncı dakikalarda kan, 0. 2, 0. 4, 0. 6 ve 0. 8 mg/kg dozlarında verilmesinden sonra ise 4, 8, 12, 24, 48, 96 ve 192. saatlerde idrar numunelerindeki siyanür ve tiyosiyanat düzeyleri tesbit edildi (Tablo 1, 2, 3, 4).

0. 1, 0. 2, 0. 4, 0. 6 ve 0. 8 mg/kg dozlarında SNP uygulandığında kan ve idrar örneklerinde siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin değişimi Şekil 5, 6, 7 ve 8'de görülmektedir. Tablo 1 ve şekil 5 in-

yada bulunan çeşitli enzimlerin etkisi ile HCN'ye dönüştürülür (Akintonwa ve Tunwashe, 1992; Anonim, 1993; Conn, 1979; Conn, 1980; Johnson ve Isom, 1985; Stelmaszynska, 1985; Stelmaszynska, 1986; Vesey ve ark., 1976, 1978, 1979, 1982, 1985). Tablo 1 ve Şekil 7 incelendiğinde uygulanan tüm dozlarda açığa çıkan siyanür düzeylerinin, 5. dakikadan itibaren hızlı bir artış göstererek 40. dakikada maksimum değerlere ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 360. dakikada kontrol değerlerine yakın düzeylere indiği belirlendi. 360. dakikadaki değerlerin kontrol değerlerinden yüksek olması, siyanürün eritrositlere yüksek oranda bağlanması ve organizmada oluşan tiyosiyanatın bir kısmının, çeşitli enzimlerin etkisi ile siyanüre dönüştürülmesine bağlıdır. Elde edilen bu sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Kanda biriken siyanürün önemli bir kısmı dokulara geçer ve rodenaz enziminin etkisiyle tiyosülfat ile reaksiyona girerek, tiyosiyanata dönüşür. Meydana gelen tiyosiyanat iyonları böbrekler yolu ile elimine edilir (Johnson ve Isorn, 1985; Stelmaszynska, 1984; Vesey ve Wilson, 1978). Tablo ve Şekil 5, 6, 7 ve 8 incelendiğinde kan siyanür düzeyi yüksek olduğunda, tiyosiyanat düzeyinin düşük olduğu tiyosiyanat düzeyi yüksek olduğunda ise siyanür düzeyinin düşük olduğu görülmektedir. Bu çalışmada elde ettiğimiz değerler yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini desteklemektedir.

Bazı araştırmacılar (Michenfelder, 1977), SNP ile köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, kan siyanür düzeylerinin ilk dakikalardan itibaren artış gösterdiğini ve bir saat içerisinde maksimuma ulaştığını belirtmişlerdir. Şekil 7 ve 8 incelendiğinde kan siyanür düzeylerinin, SNP verilmesini takiben 5. dakikadan itibaren artış gösterdiği, 40. dakikada maksimuma ulaştığı, buna karşın kan tiyosiyanat düzeylerinin ise 80. dakikada maksimuma ulaştığı belirlendi. Elde edilen bu sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Tablo 5 ve 6 değerlendirildiğinde tüm uygulamalarda belirlenen kan siyanür ve tiyosiyanat değerleri ile idrar siyanür ve tiyosiyanat değerleri arasındaki korelasyonun yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde diğer araştırmacıların (Johnson ve Isorn, 1985; Stelmaszynska, 1986; Vesey ve ark. 1976; 1978, 1985), görüşleri ile paralellik gösterdiği tesbit edilmiştir.

Tablo 1. SNP Uygulanan Farelerde Kan Siyanür Düzeyleri (ug/ ml).

Uyg. SNP	5 dk.	10 dk.	20 dk.	40 dk.	80 dk.	120 dk.	240 dk.	360 dk.
Kontrol	0.008	0.006	0.009	0.010	0.010	0.009	0.010	0.009
0.1 mg/kg	0.024	0.080	0.120	0.141	0.140	0.125	0.062	0.030
0.2 mg/kg	0.041	0.093	0.141	0.201	0.155	0.136	0.065	0.032
0.4 mg/kg	0.086	0.186	0.200	0.263	0.231	0.196	0.086	0.036
0.6 mg/kg	0.162	0.188	0.224	0.268	0.254	0.224	0.102	0.036

Tablo 2. SNP Uygulanan Farelerde Kan Tiyosiyanat Düzeyleri (ug/ ml).

Uyg. SNP	5 dk.	10 dk.	20 dk.	40 dk.	80 dk.	120 dk.	240 dk.
Kontrol	0.010	0.009	0.008	0.011	0.011	0.010	0.009
0.1 mg/kg	0.148	0.158	0.120	0.142	0.170	0.152	0.150
0.2 mg/kg	0.148	0.160	0.140	0.158	0.209	0.192	0.192
0.4 mg/kg	0.158	0.158	0.142	0.180	0.248	0.218	0.210
0.6 mg/kg	0.166	0.160	0.154	0.188	0.260	0.236	0.232

Tablo 3. SNP Uygulanan Farelerde İdrar Siyanür Düzeyleri (ug/ml).

Uyg. SNP	4 h.	8 h.	12 h.	24 h.	48 h.	96 h.	192 h.
Kontrol	0.055	0.024	0.062	0.055	0.065	0.056	0.051
0.2 mg/kg	0.062	0.112	0.079	0.077	0.065	0.079	0.052
0.4 mg/kg	0.072	0.117	0.105	0.077	0.086	0.082	0.053
0.6 mg/kg	0.082	0.131	0.120	0.079	0.090	0.092	0.053
0.8 mg/kg	0.112	0.158	0.148	0.084	0.086	0.096	0.053

Tablo 4. SNP Uygulanan Farelerde İdrar Tiyosiyanat Düzeyleri (ug/ ml).

Uyg. SNP	4 h.	8 h.	12 h.	24 h.	48 h.	96 h.	192 h.
Kontrol	0.264	0.240	0.228	0.240	0.260	0.266	0.266
0.2 mg/kg	0.376	0.280	0.252	0.300	0.400	0.348	0.360
0.4 mg/kg	0.382	0.290	0.256	0.310	0.412	0.348	0.372
0.6 mg/kg	0.386	0.300	0.264	0.330	0.416	0.380	0.372
0.8 mg/kg	0.392	0.300	0.296	0.360	0.420	0.400	0.376

Tablo 5. Tüm Dozlardan Elde Edilen Kan Siyanür (CN) ve Tiyosiyanat (SCN) Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar ve Önem Dereceleri

Karşılaştırılan	Zaman (dk)						
	5	10	20	40	80	120	240
Değerler							
Kan CN-							
Kan SCN	0.98***	0.07	0.88*	0.99***	0.96***	0.93***	0.90*

*** : P<0.001 ** : P <0.01 * : P<0.05

Tablo 6. Tüm Dozlardan Elde Edilen İdrar Siyanür (CN) ve İdrar Tiyosiyanat (SCN) Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar ve Önem Dereceleri.

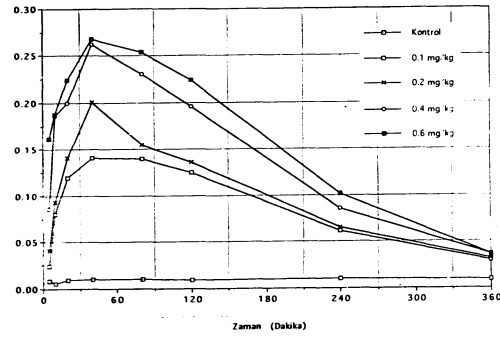
Karşılaştırılan	Zaman (h)						
	4	8	12	24	48	96	192
Değerler							
İdrar CN-							
İdrar SCN	0.97**	0.80	0.98***	0.97**	0.91*	0.98***	1.0***

*** : P<0.001 ** : P <0.01 * : P<0.05

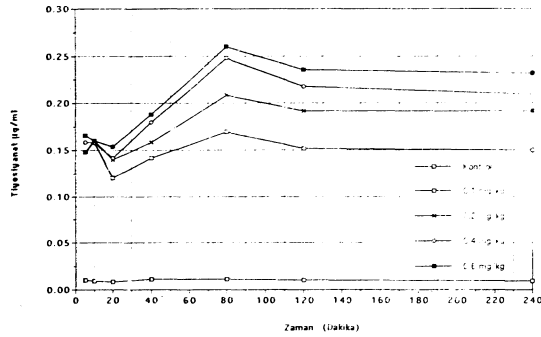
İnsan ve hayvanlarda sodyum nitroprusit alınmasına bağlı olarak siyanür zehirlenmesinin olduğu bilinen bir gerçektir. Bu nedenle, ülkemizde görülen SNP zehirlenmelerinde kandaki siyanür ve tiyosiyanat düzeylerinin belirlenmesinin ve bu maddelerin idrarla eliminasyonlarının hangi düzeylerde olduğuna yönelik deneysel çalışmalar yapılmasının SNP kaynaklı siyanür zehirlenmelerinde tedavi şansını artıracağından yararlı olacağı görüşüdeyiz.

Kaynaklar

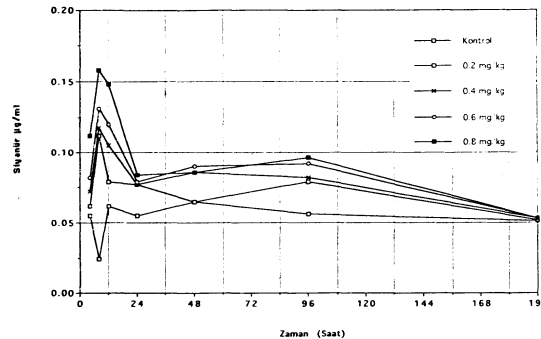
- Akintonwa A. and Tunwashe O. L. (1992). Fatal cyanide poisoning from cassava-based meal. *Human Experimental Toxicology*, 11 : 47-49.
- Anonim (1993). Cyanide Toxicity. *American Family Physician*, 48 : 107-114. Atlanta, Georgia
- Arnold, W. P., Longnecker, D. E. and Epstein, R. M. (1984). Photodegradation 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.
- Conn, E. E. (1979). Cyanogenic glycosides. In : *Biochemistry of Nutrition I*. A. Vol. 27. Ed. A. Neuberger and T. H. Jukes. P. 21-43. University park press. Baltimore.
- Conn E. E. (1980). Unwanted biological substances in foods : Cyanogenic glycosides. In : "Impact of Toxicology on food processing" E. d. 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.
- Johnson, J. D. and Isom, G. E. (1985). The oxidative disposition of potassium cyanide in mice. *Toxicology*, 37 : 215-224.
- Michenfelder, J. D. (1977). Cyanide release from sodium nitroprusside in dog. *Anesthesiology*, 46 : 196-201.
- Michenfelder, J. D. and Tinker, J. H. (1977). Cyanide toxicity and thiosulfate protection during chronic administration sodium nitroprusside in the dog. *Anesthesiology*, 47 : 441-448.
- Robin, E. D. and McCauley, R. (1992). Nitroprusside related cyanide poisoning. *Chest*, 102 (6), 1842-1845.
- Shaw, J. M. (1986). Suspected cyanide poisoning in two goats caused by ingestion of crab apple leaves and fruits. *Veterinary Record*, 119 : 242-243.
- Simpson, P. J., Adams, L., Vesey, C. J. and Cole, P. V. (1979). Some physiological and metabolic effects of sodium nitroprusside and cyanide in the dog. *Br. J. Anaesth.*, 51 : 81-87.
- Stelmaszynska, T. (1985). Formation of HCN by human fagocytosing neutrophils. *Int. J. Biochem.*, 17 (3), 373-379.
- Stelmaszynska, T. (1986). Formation of HCN and its chlorination to CLCN by Stimulated human neutrophils. *Int. J. Biochem.*, 18 (12), 1107-1114.
- 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.
- Vesey, C. J. and Wilson, J. (1978). Red cell cyanide. *J. Pharm. Pharmacol.*, 30 : 20-26
- Vesey, C. J., Simpson, P. J., Adams, L. and Cole, P. V. (1979). Metabolism of sodium nitroprusside and cyanide in the dog. *Br. J. Anaesth.*, 51 : 89-97.
- Vesey, C. J., Cole, P. and Simpson, P. J. (1982). Sodium nitroprusside and cyanide release. *Br. J. Anaesth.* 54 : 791-792.



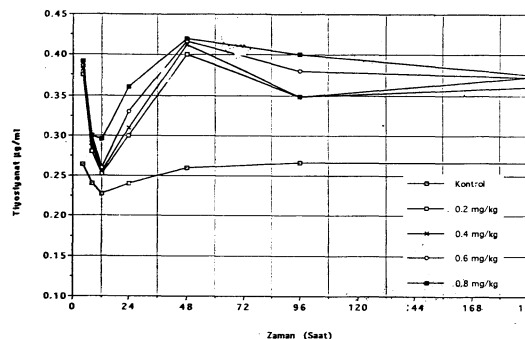
Şekil 5. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde kan, siyanür düzeyleri



Şekil 6. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde kan, tiyosiyanat düzeyleri



Şekil 7. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde idrar, siyanür düzeyleri



Şekil 8. Değişik dozlarda SNP uygulanan farelerde idrar tiyosiyanat düzeyleri