

SIYANÜR ve TİYOSİYANATIN FARELERDE BAZI TOKSİKOKİNETİK PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sadettin Tanyıldızı¹ İbrahim Pirinççi¹ Sezai Kaya²
Bünyamin Traş³ Ender Yersan²

The Investigation of Toxicokinetics Parameters of Cyanide and Thiocyanate in Mice

Summary: The purpose of this study was to determine the some toxicokinetic parameters of cyanide and thiocyanate in mice experimentally poisoned with sodium cyanide. In the study, 200 mice, 40-50 g weights, were used. Sodium cyanide were given intraperitoneally in doses of 0.1, 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg. Then, some toxicokinetic parameters of the cyanide and thiocyanate like as distribution half-life, elimination half-life, mean existence time and area under the curve (AUC) in the blood samples drawn at 6, 12, 30, 60, 120, 240, 360 ve 720th minutes were determined. The distribution half-lives of blood cyanide levels were, respectively, 0.04 ± 0.02 , 0.05 ± 0.009 , 0.06 ± 0.008 and 0.08 ± 0.01 th hour; the elimination half-lives were, respectively, 3.06 ± 0.14 , 2.36 ± 0.02 , 2.33 ± 0.03 and 2.28 ± 0.06 hours; the duration of maximal concentration was 12 minutes and the maximal blood levels, according to doses, respectively, were 0.153, 0.308, 0.350 and 0.376 $\mu\text{g/ml}$. Besides, mean existence times were, respectively, 4.53 ± 0.20 , 3.50 ± 0.03 , 3.46 ± 0.05 and 3.43 ± 0.12 hours and AUC values according to doses were, respectively, 33.50 ± 2.62 , 45.40 ± 1.84 , 48.91 ± 2.77 and 58.47 ± 2.54 $\mu\text{g}\cdot\text{hour/ml}$ were observed. The distribution half-lives of blood thiocyanate levels were, respectively, 0.07 ± 0.008 , 0.09 ± 0.005 , 0.09 ± 0.005 and 0.18 ± 0.05 hours; the elimination half-lives were, respectively, 62.80 ± 19.36 , 25.79 ± 2.65 , 14.48 ± 0.41 and 14.53 ± 0.80 hours; the duration of maximal concentration 120 minutes and the maximal blood levels according to doses were, respectively, 0.265, 0.246, 0.408 and 0.444 $\mu\text{g/ml}$. Besides, mean existence times were, respectively, 90.27 ± 27.95 , 37.37 ± 3.83 , 21.04 ± 0.59 and 21.27 ± 1.17 hours and AUC values according to doses were, respectively, 79.13 ± 54.19 , 28.06 ± 15.38 , 8.92 ± 0.45 and 89.22 ± 49.91 $\mu\text{g}\cdot\text{hour/ml}$.

Key Words: Cyanide, Thiocyanate, Blood, Toxicokinetic, Mice

Özet: Bu çalışmada deneysel olarak siyanür zehirlenmesi oluşturulan farelerde siyanür ve tiyosiyanatın bazı toksikokinetik parametreleri incelenmiştir. Araştırmada, ağırlıkları 40-50 g arasında olan 200 fare kullanıldı. Sodyum siyanürün 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg dozlarında periton içi verilmesinden sonra, 6, 12, 30, 60, 120, 240, 360 ve 720 dakikalarda alınan kan örneklerinde siyanür ve tiyosiyanat düzeyi belirlenerek, bunların dağılım dönemi yarı-ömrü, atılım dönemi yarı-ömrü, eğri altında kalan alan (EAA) ve ortalama kalış süresi gibi bazı toksikokinetik parametreler belirlendi. Kullanılan doza göre, kandaki siyanür düzeylerinin dağılım dönemi yarı-ömrülerinin sırasıyla, 0.04 ± 0.02 , 0.05 ± 0.009 , 0.06 ± 0.008 ve 0.08 ± 0.01 saat; atılım dönemi yarı-ömrülerinin sırasıyla 3.06 ± 0.14 , 2.36 ± 0.02 , 2.33 ± 0.03 ve 2.28 ± 0.06 saat; doruk yoğunluğa ulaşma süresinin 12 dakika ve doruk siyanür düzeylerinin sırasıyla 0.153, 0.308, 0.350 ve 0.376 $\mu\text{g/ml}$ olduğu belirlendi. Buna ilaveten, ortalama kalış sürelerinin yine sırasıyla, 4.53 ± 0.20 , 3.50 ± 0.03 , 3.46 ± 0.05 ve 3.43 ± 0.12 saat ve EAA' ın dozlara göre sırasıyla, 33.50 ± 2.62 , 45.40 ± 1.84 , 48.91 ± 2.77 ve 58.47 ± 2.54 $\mu\text{g}\cdot\text{saat/ml}$ olduğu hesaplandı. Kan tiyosiyanat düzeylerine ait dağılım dönemi yarı-ömrülerinin sırasıyla, 0.07 ± 0.008 , 0.09 ± 0.005 , 0.09 ± 0.005 ve 0.18 ± 0.05 saat; atılma dönemi yarı-ömrülerinin sırasıyla, 62.80 ± 19.36 , 25.79 ± 2.65 , 14.48 ± 0.41 ve 14.53 ± 0.80 saat; kanda doruk yoğunluğa ulaşma süresinin 120 dakika ve doruk tiyosiyanat değerlerinin dozlara göre sırasıyla 0.265, 0.246, 0.408 ve 0.444 $\mu\text{g/ml}$ olduğu belirlendi. Bunun yanında, kandaki ortalama kalış sürelerinin sırasıyla, 90.27 ± 27.95 , 37.37 ± 3.83 , 21.04 ± 0.59 ve 21.27 ± 1.17 saat; EAA değerlerinin sırasıyla, 79.13 ± 54.19 , 28.06 ± 15.38 , 8.92 ± 0.45 ve 89.22 ± 49.91 $\mu\text{g}\cdot\text{saat/ml}$ olduğu hesaplandı.

Anahtar Kelimeler: Siyanür, Tiyosiyanat, Kan, Toksikinetik, Fare

Geliş Tarihi: 05.01.1998

1. F.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ.
2. AÜ Veteriner Fakültesi, Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı, ANKARA.
3. S.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı, ANKARA.

Giriş

Siyanür canlıların çeşitli kaynaklardan aldıkları zehirli bir maddedir (Curry ve Patrick, 1991; Pirinçci ve Tanyıldızı, 1994). Hidrosiyanik asit (HCN) renksiz acı badem kokulu, uçucu, 26 C° de kaynayan ve özgül ağırlığı 0.699 olan bir gazdır (Anon, 1970; Ellenhorn ve Barceloux, 1988). Siyanür özellikle boya maddeleri üretimi, kok fırınları, dericilik ve altın işletmelerinde açığa çıkan bir maddedir. Ayrıca, bir çok maddenin (yün, pamuk, PVC gibi) yanması sırasında da HCN salıverilir (Ellenhorn ve Barceloux, 1988).

Vücuda değişik yollarla giren siyanürlü bileşikler histotoksik hipoksinin sebep olduğu belirtilere ve ölüme yol açar (Benz, 1997; Leuschner ve Wingler, 1991). Bu bileşikler, canlılarda önce kemo-reseptör ve karotid-reseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak solunum sayısında artışına, kalp atımlarında yavaşlamaya ve daha sonra ise kalpte hızlanmaya ve kollapsa neden olurlar. Bu belirtiler siyanürle zehirlenmenin en belirgin özelliğidir (Sallowski ve Penny, 1994; Swenne, 1996). Fiğ, burçak, sorgum, acı badem gibi siyanojenik glikozit içeren bitkilerin hayvanlar tarafından yenilmesi; sodyum nitroprussid ve amigdalın içeren Laetrile gibi ilaçların kullanılması sonucunda vücutta bol miktarda HCN açığa çıkar (Padmaja, 1995; Pirinçci ve Tanyıldızı, 1994; Prawat ve ark., 1995). HCN stokrom oksidazın etkinliğini engelleyerek zehirlenmeye ve ölüme yol açar (Curry ve Patrick, 1991; Vick ve Froechlich, 1985).

Siyanürlü bileşiklerin sanayi ve endüstride kullanılmasına bağlı olarak çevre kirliliği ve bunun sonucunda zehirlenmeler meydana gelir. Siyanür iyonu ve tiyosinatin toksikokinetiği hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu durum göz önüne alınarak, bu çalışmada son derece zehirli bir madde olan siyanür ve bundan vücutta şekillenen tiyosinatin farelerde dağılım dönemi yarı-ömrü ($t_{1/2\alpha}$), atılma dönemi yarı-ömrü ($t_{1/2\beta}$), ortalama kalış süresi (MRT), doruk yo-

ğunluğa ulaşma süresi (t_{doruk}) ve doruk yoğunluk (C_{doruk}), eğrinin altında kalan alan (EAA) gibi bazı toksikokinetik parametrelerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Deneylerde ağırlıkları 40-50 g arasında değişen 200 fare kullanıldı. Hayvanlar galvanizli saçtan özel olarak hazırlanan kafeslere yerleştirildi. Uygulamalara başlamadan önce 30 gün süreyle farelerin ortama alışmaları sağlandı; yem ve su serbestçe verildi.

Kan örneklerinin alınması: Fizyolojik tuzlu su ile hazırlanan sodyum siyanür sabah saat sekizde 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg dozlarında periton içi olarak verildi. Siyanür verilmesini takiben, 6, 12, 30, 60, 120, 240, 360, 720 dakika sonra hayvanların boyunları kesilerek 1'er ml kan alındı. Alınan kan örnekleri analizler yapılana kadar -20 °C' de derin dondurucuda saklandı. Kan örneklerinde siyanür ve tiyosinatin ölçülmesinde Bruce ve ark (1955)'nin metodu kullanıldı.

Toksikokinetik parametreler: Kandaki siyanür ve tiyosinatin yoğunluğunun zamana göre eğrisi çizildiğinde, bunun 2-bölmeli dışa açık modele uyduğu görülmüştür. Toksikokinetik parametrelerden matematik katsayılar (A_1 , A_2), ortalama kalış süresi (MRT), dağılım dönemi hız sabitesi (α), atılma dönemi hız sabitesi (β), α -dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), β -dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), kan siyanür ve tiyosinatin yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi (t_{doruk}), kandaki doruk siyanür ve tiyosinatin yoğunluğu (C_{doruk}), eğrinin altında kalan alan (EAA), kan siyanür ve tiyosinatin yoğunluğunun yarıya inme süresi ($t_{1/2}$), merkezi bölmenin dağılım hacmi (V_1), merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi (k_{12}), çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi (k_{21}), merkezi bölmeden atılma hız sabitesi (k_{10}) gibi parametreler hesaplanmıştır. Bu parametreler Wagner (1975) tarafından bildirilen standart eşitlikleri esas alan G.W.Basic 2.02 isimli bilgisayar

programına göre hesaplanmıştır.

Bulgular

Deneye alınan hayvanlara periton içi olarak 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg dozlarında sodyum siyanür verilmesinden 6, 12, 30, 60, 120, 240, 360 ve 720 dakika sonra alınan kan örneklerinde ölçülen siyanür ve tiyosiyanatın bazı toksikokinetik parametreleri sırasıyla Tablo 1 ve 2, Şekil 1 ve 2'de verilmiştir.

Sodyum siyanürün 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg dozlarda periton içi yolla verilmesinden sonra, kan siyanür düzeylerinin doruk noktaya (T_{doruk}) 12. dakikada ulaştığı ve doruk değerlerin sırasıyla 0.153, 0.308, 0.350 ve 0.376 $\mu\text{g/ml}$ olduğu belirlenmiştir.

Diğer yandan, $t_{1/2\alpha}$ dozlara göre, sırasıyla, 0.04 ± 0.02 , 0.05 ± 0.009 , 0.06 ± 0.008 ve 0.08 ± 0.01 saat, $t_{1/2\beta}$ sırasıyla 3.06 ± 0.14 , 2.36 ± 0.02 , 2.33 ± 0.03 ve 2.28 ± 0.06 saat olarak belirlenmiştir.

Ayrıca, siyanürün kandaki MRT dozlara göre sırasıyla 4.53 ± 0.20 , 3.50 ± 0.03 , 3.46 ± 0.05 ve 3.43 ± 0.12 saat ve V_1 sırasıyla 7.23 ± 3.47 , 6.39 ± 5.53 , 4.43 ± 4.61 ve 2.33 ± 0.10 L. olarak hesaplanmıştır.

Sodyum siyanürün 0.1 mg/kg dozda verilmesinden sonra belirlenen A_1 , A_2 , α , β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, EAA, MRT, $t_{1/2}$, k_{12} ve k_{10} değişkenleri ile 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg dozlarda verilmesini takiben ölçülen aynı değişkenler arasında önemli ($P<0.05$) bir ilişkinin olduğu tesbit edilmiştir. Aynı dozda k_{21} ise sadece 0.2 ve 0.4 mg/kg dozlardakilerle göre önemli bir farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Sodyum siyanür 0.2 mg/kg dozda verildiğinde elde edilen A_2 ve k_{21} değişkenlerinin, 0.4 mg/kg dozundakilerle; A_1 , A_2 , α , $t_{1/2\alpha}$ EAA ve k_{21} değişkenlerinin de 0.8 mg/kg dozundaki aynı değişkenlerle arasındaki ilişkinin önemli ($P<0.05$) olduğu anlaşılmıştır. Sodyum siyanürün 0.4 mg/kg dozda verilmesinden sonra elde edilen A_1 , A_2 , α , $t_{1/2\alpha}$, EAA ve k_{21} değişkenlerinin, 0.8 mg/kg dozda ölçülen benzer parametrelerle aralarında

önemli ($P<0.05$) bir ilişkinin olduğu görülmüştür (Tablo 1 ve Şekil 1).

Tablo 2 ve Şekil 2 incelendiğinde, sodyum siyanürün 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg dozlarda periton içi olarak verilmesinden sonra kan tiyosiyanat düzeylerinin doruk noktaya 120. dakikada ulaştığı ve bu değerlerin de sırasıyla 0.265, 0.246, 0.408 ve 0.444 $\mu\text{g/ml}$ olduğu görülecektir. Bunun yanısıra, tiyosiyanatın kandaki $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin dozlara göre sırasıyla 0.07 ± 0.008 , 0.09 ± 0.005 , 0.09 ± 0.005 ve 0.18 ± 0.05 saat, $t_{1/2\beta}$ değerlerinin de sırasıyla 62.80 ± 19.36 , 25.79 ± 2.65 , 14.48 ± 0.41 ve 14.53 ± 0.80 saat olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, tiyosiyanatın MRT'leri dozlara göre sırasıyla 90.27 ± 27.95 , 37.37 ± 3.83 , 21.04 ± 0.59 ve 21.27 ± 1.17 saat; tiyosiyanatın dağıldığı V_1 ' in sırasıyla 7.38 ± 0.92 , 6.67 ± 0.09 , 7.93 ± 0.33 ve 4.51 ± 2.26 L olduğu hesaplanmıştır.

Sodyum siyanürün 0.1 mg/kg dozda verilmesinden sonraki tiyosiyanat değerlerine ait, A_1 , A_2 , α , β , $t_{1/2\beta}$ MRT ve k_{21} değişkenleri ile 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg dozlarındaki sodyum siyanürden elde edilen tiyosiyanata ait benzeri değişkenler arasında önemli bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir. Buna ilaveten, $t_{1/2\alpha}$, V_1 , k_{12} ve k_{21} değişkenleri ile 0.8 mg/kg dozundaki aynı değişkenler arasında da önemli bir ilişkinin olduğu anlaşılmıştır. Sodyum siyanürün 0.2 mg/kg dozda verilmesinden sonra açığa çıkan tiyosiyanat düzeylerine ait A_1 , A_2 , β , k_{21} değişkenleriyle 0.4 mg/kg ve 0.8 mg/kg dozlarındaki sodyum siyanürden açığa çıkan tiyosiyanat düzeylerine ait bu değişkenler arasındaki farkın önemli ($P<0.05$) olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca, α , $t_{1/2\alpha}$, EAA, V_1 , k_{12} , k_{21} ve k_{10} değişkenlerinin ise 0.8 mg/kg dozundaki sodyum siyanürden oluşan tiyosiyanat düzeylerine ait aynı değişkenlerle arasındaki ilişkinin de önemli olduğu belirlenmiştir. Buna ilaveten, 0.4 mg/kg dozundaki sodyum siyanürden açığa çıkan tiyosiyanat düzeylerine ait A_1 , A_2 , α , $t_{1/2\alpha}$, EAA, V_1 , k_{12} , k_{21} , ve k_{10} değişkenleriyle 0.8 mg/kg'lık sodyum siyanürden oluşan tiyosiyanat düzeylerine ait bu değişkenler arasında önemli ($P<0.05$) bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir (Tablo 2 ve Şekil 2).

Tablo 1. Periton içi olarak sodyum siyanür verilen farelerde kan siyanür düzeylerine ait toksikokinetik parametreler.

Değişkenler	Dozlar			
	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg
A ₁ , µg/ml	-0.09±0.5 d	-0.22±0.01a	-0.25±0.01a	-0.30±0.008b
A ₂ , µg/ml	0.12±0.00a	0.22±0.01b	0.25±0.1b	0.30±0.008d
α, saat	0.15±0.005ab	0.17±0.02a	0.17±0.01a	0.13±0.009b
β, saat	3.76±0.18a	4.87±0.05b	4.93±0.07b	5.05±0.16b
t _{1/2α} , saat	0.04±0.02a	0.05±0.009ab	0.06±0.008ab	0.08±0.01ab
t _{1/2β} , saat	3.06±0.14a	2.36±0.02b	2.33±0.03b	2.28±0.06b
T _{doruk} , dk	12	12	12	12
C _{doruk} , µg/ml	0.153	0.308	0.350	0.376
EAA, µg.saat/ml	33.50±2.62a	45.84±1.84b	48.91±2.77b	58.47±2.54c
MRT, saat	4.53±0.20a	3.50±0.03b	3.46±0.05b	3.43±0.12b
t _{1/2} , saat	0.18±0.01a	0.14±0.00b	0.13±0.005b	0.13±0.005b
V ₁ , L	7.23±3.47	6.39±5.53	4.43±4.61	2.33±0.10
k ₁₂ , saat	-8.57±0.26a	-9.28±0.25b	-9.06±0.03c	-9.07±0.04b
k ₂₁ , saat	4.53±0.25a	5.92±0.83b	6.07±0.57b	4.70±0.36a
k ₁₀ , saat	12.44±0.08a	14.16±0.32b	14.14±0.12b	14.20±0.20b

a,b,c, d: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark önemli kabul edilmiştir.

Tablo 2. Periton içi olarak sodyum siyanür verilen farelerde kan tiyosiyanat düzeylerine ait toksikokinetik parametreler.

Değişkenler	Dozlar			
	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg
A ₁ , µg/ml	-0.16±0.05a	-0.22±0.05b	-0.30±0.00c	-0.44±0.01d
A ₂ , µg/ml	0.16±0.05a	0.22±0.05b	0.30±0.00c	0.44±0.01d
α, saat	3.86±7.42ab	0.10±0.005a	0.11±0.005a	6.68±2.08b
β, saat	1.94±0.49a	4.50±0.41b	7.97±0.22c	7.95±0.35c
t _{1/2α} , saat	0.07±0.008a	0.09±0.005a	0.09±0.005a	0.18±0.05b
t _{1/2β} , saat	62.80±19.36a	25.79±2.65b	14.48±0.41b	14.53±0.80b
T _{doruk} , dk	120	120	120	120
C _{doruk} , µg/ml	0.265	0.246	0.408	0.444
EAA, µg.saat/ml	79.13±54.19a	28.06±15.38b	8.92±0.45b	89.22±49.91a
MRT, saat	90.27±27.95a	37.37±3.83b	21.04±0.59b	21.27±1.17b
t _{1/2} , saat	7.55±14.30	0.14±0.01	6.47±4.25	8.72±0.39
V ₁ , L	7.38±0.92a	6.67±0.09a	7.93±0.33a	4.51±2.26b
k ₁₂ , saat	-4.43±8.72a	-8.87±0.11a	-10.37±0.12a	-72.94±37.08b
k ₂₁ , saat	1.85±1.33ab	2.64±1.77a	4.97±0.27c	0.34±0.22b
k ₁₀ , saat	10.82±0.37a	13.42±0.51a	18.41±0.35a	85.22±37.42b

a,b,c, d: Aynı satırda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark önemli kabul edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Yapılan literatür taramasında ülkemizde, hayvanlarda siyanürün toksikokinetiği ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Siyanür insan ve hayvanlarda zehirlenmelere, besin kirliliğine neden olan zehirli bir maddedir. Yapılan bazı çalışmalarda (Michenfelder, 1977a, 1977b; Sylvester ve ark, 1983) alınan siyanürün sindirim kanalından hızla emilip kana geçtiği ve kanda dokulara göre daha yüksek oranda biriktiği bildirilmiştir.

Tablo 1 ve 2 ile Şekil 1 ve 2 incelendiğinde, sodyum siyanür 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg dozlarda verildiğinde, kandaki siyanürün ortalama kalış sürelerinin sırasıyla 4.53±0.20, 3.50±0.03, 3.46±0.05 ve 3.43±0.12 saat; tiyosiyanatın ortalama kalış sürelerinin ise sırasıyla 90.27±27.95, 37.37±3.83, 21.04±0.59 ve 21.27±1.17 saat olduğu görülmektedir. Kandaki siyanür ve tiyosiyanatın ortalama kalış sürelerinin uzun olması hem siyanürün kandaki düzeylerinin 240 dakika süreyle 0.05 µg/ml'nin üzerinde ve hem de kan tiyosiyanat düzeylerinin 360 dakika süreyle 0.1 µg/ml'nin üzerinde olmasıyla açıklanabilir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar benzeri bulgularla karşılaştırıldığında, yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini desteklediği görülmektedir.

Bazı araştırmacılar (Bright ve Marrs, 1988; Michenfelder, 1977a) yaptıkları çalışmalarda siyanürün önce kanda biriktiğini, tiyosiyanata göre dokulara daha hızlı geçtiğini ve siyanürün tiyosiyanata dönüşümünün, tiyosiyanatın siyanüre dönüşümünden daha hızlı olduğunu belirtmişlerdir. Tablo 1 ve 2 incelendiğinde, $t_{1/2\alpha}$ değerleri tüm dozlarda siyanür için sırasıyla 0.04±0.02, 0.05±0.009, 0.06±0.008 ve 0.08±0.01 saat ve tiyosiyanat için de sırasıyla 0.07±0.008, 0.09±0.005, 0.09±0.005 ve 0.18±0.05 saat olduğu görülmektedir. Siyanürün t_1 değerlerinin kısa süreli olması, bu maddenin kandaki düzeyinin 12. dakikadan itibaren 60. dakikaya kadar hızla azalmasıyla; buna karşılık tiyosiyanatın $t_{1/2\alpha}$ değerlerinin uzun süreli olması, bu maddenin kandaki düzeyinin 120. dakikadan itibaren 360. dakikaya kadar yavaş yavaş azalmamasıyla açıklanabilir.

Kirk ve ark.(1993) tarafından yapılan bir çalışmada, siyanürün atılma yarı ömrünün 3.0±0.6 saat olduğu belirtilmiştir. Tablo 1 ve 2 incelendiğinde, verilen tüm dozlardan $t_{1/2\beta}$ değeri siyanür için sırasıyla 3.06± 0.14, 2.36±0.003 ve 2.28±0.06 saat ve tiyosiyanat için de sırasıyla 62.8±19.36, 25.79±2.65, 14.48±0.41 ve 14.53±0.80 saat olduğu tesbit edilmiştir. Kandaki siyanür ve tiyosiyanatın atılma dönemi yarı ömürlerinin uzun olması, kandan siyanür ve tiyosiyanatın temizlenmesi için geçen sürenin oldukça uzun olduğunu göstermektedir.

Tablo 1 ve 2 incelendiğinde, V_1 değeri siyanür için sırasıyla 7.23±3.47 L, 6.39±5.53 L, 4.43±4.61 L ve 2.33±0.10 L ve tiyosiyanat için sırasıyla 7.38±0.92 L, 6.67±0.09 L, 7.93±0.33 L ve 4.51±2.26 L olduğu görülecektir. Bu durum siyanür ve tiyosiyanatın bazı (kan ve perfüzyonu yüksek doku ve organlar gibi) yerlerde toplandığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda (Christel ve ark. 1977; Michenfelder, 1977b; Mümtaz, 1997) siyanürlü bileşiklerle zehirlenmelerde kandaki siyanür düzeylerinin, dokulardaki siyanür düzeylerine göre daha yüksek olduğu, siyanürün tiyosiyanata göre dokulara daha hızlı geçtiği, siyanür ve tiyosiyanatın bütün dokulara geçtiği bildirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada verilen tüm dozlardaki kan siyanür düzeyleri doruk noktaya 12. dakikada ulaştığı ve doruk değerlerinin sırasıyla 0.153, 0.38, 0.350 ve 0.376 µg/ml, tiyosiyanatın ise doruk noktaya 120. dakikada ulaştığı ve doruk değerlerinin de sırasıyla 0.265, 0.246, 0.408 ve 0.444 µg/ml olduğu hesaplanmıştır. Bu durum artan doza rağmen, siyanür ve tiyosiyanata ilişkin kan yoğunluğunun hepsinde de eş zamanlı olarak doruk değere ulaştığını göstermektedir. Şöyle ki, yapılan bazı çalışmalarda (Michenfelder, 1977a; Brown ve ark., 1995) siyanürlü bileşiklerin alınmasından sonra kan ve dokulardaki siyanür düzeylerinin artmaya başladığı ve kısa sürede zehirlenme ve ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada uygulanan tüm dozlarda siyanüre ait EAA değerleri sırasıyla 33.50 ±2.62, 45.40±1.84, 48.91±2.77 ve 58.47±2.54 µg.saat/ml' olduğu belirlenmiştir. Bu durum artan sodyum siyanür dozuna bağlı olarak kan dolaşımına giren siyanürün de arttığını göstermektedir. Buna karşılık, tiyosiyanatın EAA değerleri ise dozlara göre sırasıyla 79.13±54.19, 28.06±15.38, 8.92±0.45

ve 89.22 ± 49.91 $\mu\text{g.saat/ml}$ olduğu tesbit edilmiştir. Siyanür ve tiyosiyanatın EAA değerlerindeki farklılık kandaki siyanürün önemli bir kısmının rodanaz vasıtasıyla tiyosiyanata dönüştürülmesi ve oluşan tiyosiyanatın böbrekler yoluyla atılmasıyla açıklanabilir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde siyanür ve tiyosiyanatın emilim oranlarının yüksek, dağılım yanlanma ömürlerinin kısa olduğu, buna karşın tiyosiyanata ait atılım yan ömürleri ve kanda ortalama kalış sürelerinin ise siyanüre göre daha uzun olduğu görülmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada farelere periton içi olarak verilen sodyum siyanürden açığa çıkan siyanür ve siyanürden açığa çıkan tiyosiyanatın bazı farmakokinetik parametreleri tesbit edilerek siyanür zehirlenmelerinde kullanılan antidotlardan azami derecede yararlanılmasının zehirlenmelerde tedavi şansını arttıracığı görüşünderiz.

Kaynaklar

- Anonim (1970). Hydrogen Cyanide. Am. Industrial Hyg. Ass. J, 116-119.
- Benz, F.W. et al. (1997). Biological Markers of Acute Acrylonitrile Intoxication in Rats as a Function of Dose and Time. Fundam. Appl. Toxicol., 36, 2,141-148.
- Bright, J.E. and Marrs, T.C. (1988). Pharmacokinetic of Intravenous Potassium Cyanide. Hum. Toxicol. 7, 2,183-186.
- Brown, D.G. et al. HPLC Determination of Plasma Thiocyanate Concentrations in Fish Blood: Application to Laboratory Pharmacokinetic and Field Monitoric Studies. Ecotoxicol Environ.Saf. 30, 3,302-308.
- Bruce, R.B. et al. (1955). Determination of Cyanide, Thiocyanate and Alpha-Hydroxynitriles in Plasma or Serum. Anal. Chem., 8, 1346-1347.
- Christel, D. Et al. (1977). Pharmacokinetic of Cyanide in Poisoning of Dogs and the Effect of 4-Dimethyl Aminophenol or Thiosulfate, Arch. Toxicol., 38, 3, 177-189.
- Curry, S.C and Patrich, H.C. (1991) Lack of Evidence for a Percent Saturation Gap in Cyanide Poisoning. Ann. Emergency Med., 20, 5, 523-528.
- Ellenhorn, M.J. and Barceloux, D.G. (1988). Medical Toxicology. Pupliched by Elseiver. London.
- Kirk, M.A. et al. (1993). Cyanide and Methemoglobine Kinetics in Smoke Inhalation Victims Treated with The Cyanide Antidote Kit. Ann. Emergency Med., 22, 9,1413-1418.
- Leuschner, J. and Wingler, A.(1991). Toxicokinetic Aspects of Chronic Exponse in the Rat. Toxicol. Lett., 5, 72,195-201.
- Michenfelder, J.D. (1977). Cyanide Release From SNP in The Dog. Anesthesiology, 46, 196-201.
- Michenfelder, J.D. (1977). Cyanide Toxicity and Thiosulfate Protection During Chronic Administration of Sodium Nitroprusside in The Dog. Anesthesiology, 47, 441-448.
- Mumtaz, M. M. Et al. (1997). Propionitrile: Whole Body Autoradiography, Conventional Toxicokinetic tabolism in Rats.
- Padmaja ,G. (1995). Cyanide Detoxification in Cassava for Food and Feed Uses. Crit.Rev.Food Sci.Nutr., 35, 4, 299-339.
- Pirinçci, İ. ve Tanyıldızı, S. (1994). Yemlerdeki HCN Düzeylerinin Belirlenmesi. Vet. Bil. Derg., 10, 1-2, 84-89.
- Prawat, H. et al. (1995). Cyanogenic and Non-Cyanogenic Glycosides from Manihot Esculenta. Phytochemistry, 40, 4,1176-1173.
- Salkowski , A. A. and Penney, D.G. (1994). Cyanide Poisoning in Animals and Humans: A Review. Vet. Hum. Toxicol., 36, 5,455-466.
- Slyvester, D.M. et al. (1983). Effects of Thiosulphate on Cyanide Pharmacokinetic in Dog. Toxicol. Appl. Pharmacol., 69, 2,265-271.
- Swenne, I. Et al. (1996). Cyanide Detoxification in Rats Exposed to Acetonitrile and Fed a Low Protein Diet. Fundam. Appl. Toxicol. 32, 1,66-71.
- Vick, J. A. and Froecllich, H. L. (1985). Studies of Cyanide Poisoning Arch. Int. Pharmacodyn., 273, 314-322.
- Wagner, I.G. (1975). Fundamentals of Chemical Pharmacokinetics.1st. Ed. Drug Intelligence Publ. Inc. Harnilton, Illinois.