

***Karbonmonoksit (CO) Zehirlenmesi ile Ölenlerde ve Sigara İçenlerde
Karboksihemoglobin (COHb) ve Methemoglobin (MetHb) Düzeyleri**

COHb and MetHb Levels in Victims of CO Poisoning
and Cigarette Smokers

Nevin VURAL**

Rukiye KAHRAMAN***

ÖZET

CO zehirlenmesi sonucu ölen kişilerin (n:18) kanında postmortem karboksihemoglobin (COHb) tayini Dubovskii'nin spektrofotometrik yöntemi ile yapılmıştır. Ayrıca COHb yanında methemoglobin (MetHb) miktarı da spektrofotometrik yöntem ile araştırılmıştır. Postmortem kan Örneklerinde COHb düzeyi % 63-88 arasında (ortalama % 73.11 ± 6.90) ve MetHb düzeyi ise % 0.86-4.20 arasında (ortalama % 3.00 ± 0.87) bulunmuştur. Kan örneklerindeki COHb ve MetHb konsantrasyonlarında, buzdolabı sıcaklığında 2 ay süreli bekletmenin ve heparin ilavesinin anlamlı bir kayba yol açmadığı gözlenmiştir (P > 0.05).

Ayrıca CO'e kronik maruz kalan kişilerde (sigara içenlerde n: 100) COHb ve MetHb düzeyleri aynı yöntemle yapılmıştır. COHb ve MetHb düzeyleri, günde 1-9 tane içenlerde (n: 44) % 1.94 ± 0.11 COHb, % 1.19 ± 0.05 MetHb, 10-20 tane içenlerde (n: 23) % 3.25 ± 0.19 COHb, % 1.47 ± 0.06 MetHb ve > 20 tane içenlerde ise (n: 31) % 4.36 ± 0.14 COHb, % 1.55 ± 0.14 MetHb belirlenmiştir. COHb düzeyi sigara içen tüm gruplarda içmeyenlere göre (% 0.86 ± 0.05) anlamlı yüksek bulunmuştur (P < 0.01, P < 0.05).

SUMMARY

Postmortem carboxyhemoglobin (COHb) levels in the blood of victims (n: 18) suspected of CO poisoning were determined by Du-

Redaksiyona verildiği tarih: 8.2.1994

* A.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. (Proje no: 92-20-00-01).

** A.Ü. Ecz. Fak. Farm. Toksikoloji Anabilim Dalı

*** A.Ü. Adli Tıp Enst. Fen Bilim. ABD. Adli Kimya ve Adli Tok.

bowski's spectrophotometric method. Occurrence of methemoglobin (MetHb) in postmortem blood was also investigated by spectrophotometric method. COHb and MetHb levels of postmortem blood samples were found between 63.00-88.00 % (mean 73.11 ± 6.90 %) and 0.86-4.20 % (mean 3.00 ± 0.87 %) respectively.

COHb and MetHb levels of the subjects (cigarette smokers n: 100) who exposed to low CO were also determined by the spectrophotometric method mentioned above. COHb and MetHb levels of the smokers were found 1.94 ± 0.11 % COHb and 1.19 ± 0.05 % MetHb who smoked 1-9 cigarettes daily (n: 44), 3.25 ± 0.19 % COHb and 1.47 ± 0.06 % MetHb who smoked 10-20 cigarettes daily (n: 23), 4.36 ± 0.14 % COHb and 1.55 ± 0.14 % MetHb who smokers in all groups were found significantly higher than the nonsmokers ($P < 0.01$, $P < 0.05$).

Anahtar kelimeler: Karbonmonoksit, karboksihemoglobin, methemoglobin, zehirlenme, spektrofotometre.

Key words: Carbon monoxide, carboxyhemoglobin, methemoglobin, poisoning, spectrophotometry.

GİRİŞ

Karbonmonoksit (CO) inhalasyonu sonucu oluşan akut zehirlenmeler ve buna bağlı ölüm olayları zamanımızda halen önemini korumaktadır. Yabancı ülkelerde yapılan istatistik araştırmalara göre ABD' de her yıl 3500-4000 kişi, 1985 de İngiltere'de 1385 kişi ve Fransa'da 1983-1986 yılları arasında toplam 291 kişinin karbonmonoksit ile akut zehirlenme sonucu yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (1,2).

Ülkemizde, karbonmonoksit ile ilgili ölüm ve zehirlenmeler hakkında istatistik veriler yetersizdir. Ancak çok kısıtlı bilgiler mevcuttur. Ülkemizde Adli Tıp kayıtlarına göre 1986-1988 yılları arasında karbonmonoksit zehirlenmesi sonucu 38 kişi hayatını kaybetmiştir. 38 karbonmonoksit zehirlenmesinin 33'ünün kaza, 5'inin ise intihar sonucu meydana geldiği tesbit edilmiştir. Ayrıca 1991-1992 Ankara bölgesi Adli Tıp Kurumu kayıtlarına göre, karbonmonoksit zehirlenmesi sonucu 24 kişi hayatını kaybetmiştir (3).

Çoğu kez CO zehirlenmesine (tüpgaz, kömür dumanı ile zehirlenme) bağlanan ölüm olaylarında kişiler doğrudan defnedilmekte ve zehirlenme kayıtlarına geçmemektedir. Ayrıca kliniklere CO zehirlenmesi başvuru olgularını da kapsamamaktadır. Bu nedenle ülkemizde CO ile zehirlenme oranının bildirilen sayıdan daha yüksek oranda olması kuvvetle muhtemeldir (3, 4).

Karbonmonoksit ile zehirlenmenin şiddeti, kanda karboksihemoglobin (% COHb) saturasyon derecesine bağlıdır. % 20 COHb olduğunda zehirlenme semptomları başlar ve bu semptomlar % 40 COHb olduğunda şiddetlenir. Genellikle COHb düzeyi % 60 ve üstüne çıktığında ölüm olayı meydana gelir (4, 5).

Postmortem kanda, COHb tayini Adli Tıp açısından, önemlidir ve çoğu kez methemoglobin. (MetHb) tayinide istenir. Özellikle yapılan bazı araştırmalarda yangın olayları sonucu meydana gelen ölümlerde COHb yanında, postmortem kanda MetHb de (% 5.7-31.6) tespit edilmiştir (6). Yine buna benzer şekilde, eksoz gazına bağlı akut zehirlenme ve ölüm olaylarında MetHb konsantrasyonu oldukça yüksektir (7, 8).

Karbonmonoksit, karbonlu bileşiklerin, tam yanmaması sonucu oluştuğu için. günlük yaşantımızda yakın, çevrede olduğu kadar, endüstride iş yeri havasında yaygın olarak bulunur. Yakın çevrede ise CO' e maruziyetin en önemli kaynağı motorlu taşıt araçlarının yakıtlarında açığa çıkan eksoz gazlarıdır. Özellikle içten yanmalı ve benzinle çalışan arabaların eksozlarında % 1-14 oranında CO bulunmaktadır (9, 10).

Sigara dumanı önemli bir CO kaynağıdır. Sigara dumanı % 3.5 CO içermektedir. Sigara dumanına maruz kalma (passive smoking) ve diğer çeşitli nedenlerle uzun süreli düşük CO'e maruz kalma sonucu COHb düzeyi % 2-10 arasında bir yükselmeye neden olur. Genel olarak % 10 altında COHb bulunması kişilerde ancak psikometrik deneylerle gösterilen bozukluklara yol açar. Örneğin, havada müsadde edilen düzeyde (TLV: 50 ppm) CO'e 5 saat süre ile maruz kalma kandaki COHb düzeyinin % 8'e kadar çıkmasına neden olur. 100 ppm ile bu miktar % 18-20 COHb olabilir (11, 12).

Postmortem ve antemortem kanda COHb ve MetHb gibi hemoglobin türevlerinin analizleri ile ilgili birçok yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerin çoğu hemoglobin türevlerinin Soret bandında ve görünür alandaki maksimum absorbanlarına dayanan spektrofotometrik yöntemlerdir (13, 14, 15).

Bu araştırmada, Dubowski (16) tarafından modifiye edilen COHb ve MetHb tayini yöntemi kullanılmıştır. CO ile ölüm olaylarında postmortem kanda COHb tayini yapılmış ve ayrıca analizi etkileyen (heparin, sıcaklık, bekletme) dış faktörler araştırılmıştır. Ayrıca postmortem kanda COHb yanında MetHb'nin hangi dereceye kadar oluşabileceği araştırılmıştır (17, 18).

Aynı yöntemle, sigara içenlerde COHb ve MetHb tayini yapılarak elde edilen bulguların değerlendirilmesi çalışmamızın başlıca amacını oluşturmaktadır.

DENEL KISIM

Materyal

Postmortem kan örnekleri: Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı'na gelen zehirlenme şüphesi nedeniyle otopsileri yapılan kişilerden sağlanmıştır. Biyolojik materyal olarak kalp kanı kullanılmıştır. Postmortem kan örnekleri, cam kapaklı pyrex tüplere 5'er ml heparinli ve heparinsiz olarak alınmıştır. Numuneler analize kadar 4°C'de muhafaza edilmiştir.

Antemortem kan örnekleri: Kan örnekleri, hastanelerin Biyokimya Laboratuvarları'na başvuran sağlıklı, sigara içen kişilerden sağlanmıştır (n: 100). Kontrol grubu olarak, sigara içmeyenlerden kan örnekleri alınmıştır (n: 44). Örnekler, heparin içeren cam kapaklı pyrex tüplere 2'şer ml olarak alınmıştır. Kan örnekleri alınan kişilere yaş, cinsiyet, meslek, içilen günlük sigara miktarı ile ilgili sorular yöneltilerek alman cevaplar anket halinde düzenlenmiştir. Kan örnekleri analize kadar 4°C'de muhafaza edilmiştir.

Yöntem

1. Postmortem ve Antemortem kan örneklerinde COHb tayini: Kan örneklerinde, COHb tayininde Dubovvski (16) tarafından geliştirilen yöntem kullanılmıştır. 0.05 ml kan, % 04 NH₄OH çözeltisi ile 10 ml'ye tamamlanmıştır. Çözelti, spektrofotometre (Beckman DB-GT) küvetine aktarılmış, 10 mg Na₂S₂O₄ ilave edilmiş ve blank amonyağa karşı 555 nm ve 480 nm'de absorbans değerleri okunmuştur. Kalibrasyon eğrisinden örneklerin COHb yüzdesi belirlenmiştir.

Kalibrasyon eğrisinin çizilmesi:

1. Heparinize kan örnekleri, son zamanlarda karbonmonoksit maruz kalmamış, sigara içmeyen kişilerden sağlanmıştır.

2. İki adet, cam kapaklı pyrex tüplerinin her birine, 1 ml kan konulmuş ve birinci tüp içerisinde 3 dakika % 99.9 saflıkta oksijen gazı (LB, % 99.9), diğerinden ise 3 dakika % 99.9 saflıkta karbonmonoksit gazı (LB, %99.9) geçirilmiş ve tüplerin ağzı iyice kapatılıp parafinlenmiştir.

3. Hazırlanan bu standartlardan, NH₄OM çözeltisiyle seyreltilerek çeşitli konsantrasyonlarda standartlar hazırlanmıştır.

4. Örneklerin COHb yüzdeleri OD555/OD480 oranından hesaplanmıştır.

2. Postmortem ve Antemortem kan örneklerinde MetHb tayini: Kan örneklerinde, MetHb tayininde Dubowski (16) tarafından geliştirilen yöntem kullanılmıştır. 10 ml 0.017 N fosfat tamponuna 0.2 ml kan ilave edilmiştir. Kanın bir kısmı spektrofotometre kuvetine aktarılmış ve 630 nm'de blank fosfat tamponuna karşı absorbans okunmuştur (A₁). Küvete çok az KCN ilave edilmiş ve absorbans 630 nm'de okunmuştur (AA Aynı kan örneğinin diğer kısmına 5 mg [K₃Fe (CN)₆] ilave edilmiş ve fosfat tamponuna karşı 630 nm'de absorbans okunmuştur (A₃). Küvete çok az KCN ilave edilmiş ve 630 nm'de absorbans okunmuştur (A₄). Örneklerdeki MetHb yüzdesi aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\% \text{ MetHb} = \frac{A_1 - A_2}{A_3 - A_4} \times 100$$

COHb ve MetHb düzeylerinin gruplara göre istatistiksel karşılaştırılması student-t testi ile yapılmıştır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

CO zehirlenmesi şüphesi ile Ankara bölgesi Adli Tıp Kurumuna gönderilen postmortem kan örneklerinde (n: 18) belirlenen COHb değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Aynı tabloda yaptığımız MetHb tayin sonuçları da verilmiştir. Postmortem kan örneklerinde, COHb ve MetHb düzeylerine heparin, bekletme, süresi ve sıcaklığın etkisi araştırılmıştır. Şekil 1 ve 2'de görüldüğü gibi, postmortem heparinsiz kandaki COHb ve MetHb düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (P > 0.05). Ayrıca kan örneklerinin alındığı gün (0.gün), 1. ay ve 2. ay sonunda örneklerde yapılan analiz sonuçlarına göre COHb düzeylerinde çok az kayıp olduğu gözlenmiştir. Bu kaybın, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (P > 0.05). Yaptığımız çalışmada, kan örneklerinin hava ile teması önlenmiş olduğu için buzdolabı sıcaklığında (4° C), 2 ay bekletme süresi içinde, numunelerin COHb ve MetHb düzeylerinde anlamlı bir kayıp olmadığı gözlenmiştir (P > 0.05). Bulgularımız daha önce yapılmış olan araştırmaları desteklemektedir (18, 19).

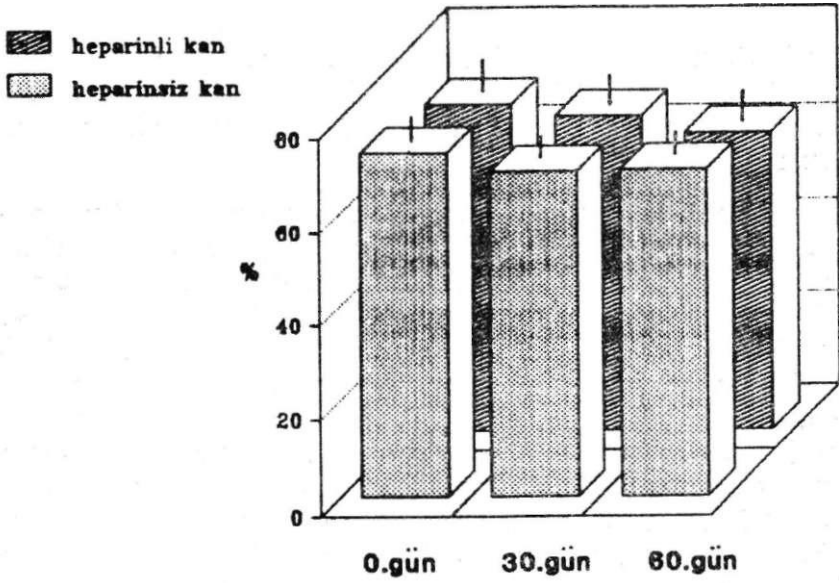
COHb ve MetHb düzeylerini tespit ettiğimiz 18 ölüm olayının, ölüm nedeni şofben (tüpgazla çalışan) zehirlenmesi (n: 10, 1-10 nolu numuneler), katalitik soba zehirlenmesi (n.:6, 11-16 nolu numuneler) ve eksoz gazı zehirlenmesi (n: 2, 17-18 nolu numuneler) olarak bildirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. CO zehirlenmesi ile ölüm olaylarında postmortem kan örneklerinde COHb ve MetHb düzeyleri.

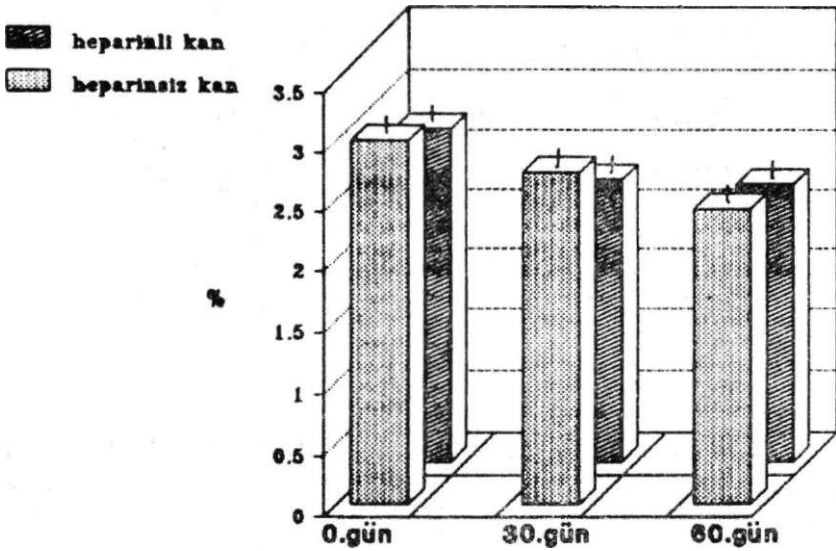
No	Yaş ve Cinsiyet	% COHb	% MetHb
1	35-E	74.0	2.7
2	44-K	68.0	3.1
3	28-K	77.0	2.9
4	42-K	82.0	2.7
5	37-E	88.0	2.5
6	32-K	67.0	3.2
7	38-E	65.0	3.8
8	25-K	80.0	3.4
9	24-K	63.0	2.7
10	44-E	80.0	1.7
11	48-E	74.0	3.0
12	35-E	68.0	0.9
13	237-E	78.0	2.8
14	22-K	75.0	3.7
15	19-E	77.0	4.1
16	28-E	65.0	1.8
17	30-E	71.0	4.2
18	32-K	64.0	3.9
Ara: 19-44 Sınır : 63.00-88.00		Sınır : 0.90-4.20	
Ort : 32.2 Ort : 73.11 ± 6.90		Ort : 3.00 ± 0.90	
S.D : 7.13		S.D : 0.89	

Çeşitli nedenlerle oluşan CO zehirlenmesi sonucu meydana gelen ölüm olaylarında ortalama % 73.11 ± 6.90 COHb düzeyi tespit edilmiştir. Genel olarak CO zehirlenmesi sonucu oluşan ölümlerde COHb düzeyi % 60 ve üstüne çıktığında ölüm olayı meydana gelmektedir. Elde ettiğimiz bulgular yapılan araştırmalarla uyum göstermektedir (5, 19).

COHb tayini yaptığımız, postmortem kan örneklerinde MetHb tayini de yapılmıştır. Kan örneklerinde ortalama % 3.00 ± 0.87 MetHb düzeyi belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda, yangın olayları sonucu meydana gelen ölüm olaylarında ve eksoz gazına bağlı zehirlenmelerde COHb yanında MetHb konsantrasyonu da oldukça yüksek bulunmuştur. Örneğin, eksoz gazı zehirlenmelerinde % 64.0 ± 10.5 MetHb saptanan çalışmalara rastlanmıştır (6, 7, 8). Araştırma-



Şekil 1. Postmortem COHb düzeylerine heparin ve bekletme süresinin etkisi.



Şekil 2. Postmortem MatHb düzeylerine heparin ve bekletme

mızda eksoz gazı ile zehirlenme sonucu oluşan ölümlerde MetHb düzeyi % 3.9 ve % 4.2 bulunmuştur (Tablo 1, 17 ve 18 nolu örnekler). Vaka sayısı az olduğu için bu konuda bir değerlendirme yapılamamıştır.

Kronik CO'e maruz kalan kişilerin (sigara içenlerin) kan örneklerinde belirlenen COHb değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Aynı tabloda yaptığımız MetHb tayin sonuçları da verilmiştir. Bulgularımıza göre, sigara içmeyenlerde COHb düzeyi % 0.86 ± 0.05 olarak belirlenmiştir. Buna karşın sigara içenlerde en fazla (günde > 20 içenlerde) COHb düzeyi % 4.36 ± 0.14 olarak tespit edilmiştir. Yapılan başka araştırmalarda sigara içenlerde bu değer % 5.00 ± 0.18 içmeyenlerde ise % 0.2-4 olarak bildirilmiştir (20, 21). Sonuçlarımız bu değerlerle uyum göstermektedir. Sigara içme sayısına göre yaptığımız gruplarda, COHb düzeyleri istatistiksel olarak (student-t testi) karşılaştırılmıştır. Her grup arasında ve kontrol grubuna göre, COHb düzeyleri anlamlı farklılık göstermektedir. Sigara içme sayısı ile beraber COHb düzeyi artmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. COHb ve MetHb konsantrasyonlarının günde içilen sigara sayısına göre gruplandırılması.

Günde içilen sigara sayısı (n)	COHb (%) \pm S.D (Aralık)	MetHb (%) \pm S.D (Aralık)
S. içmeyen (44)	0.89 ± 0.05 (0.50 – 1.40)	0.87 ± 0.05 (0.50 – 1.40)
1 – 9 (44)	$1.34 \pm 0.11^*$ (0.90 – 2.60)	$1.19 \pm 0.05^*$ (0.80 – 1.50)
10 – 20 (23)	$3.25 \pm 0.19^{**}$ (2.70 – 3.90)	$1.47 \pm 0.06^*$ (1.10 – 1.70)
> 20 (31)	$4.36 \pm 0.14^{**}$ (3.40 – 5.00)	$1.55 \pm 0.14^*$ (1.30 – 1.90)
	* P < 0.05 ** P < 0.01	* P < 0.05

Sigara içenlerde yaptığımız MetHb tayini sonuçlarına göre, (Tablo 2) sigara içmeyenlerde (n:44) % 0.87 ± 0.05 , sigara içenlerde ise (n: 31, günde > 20 içenlerde) % 1.55 ± 0.14 bulunmuştur. MetHb düzeyi günde > 20 sigara içenlerde, içmeyenlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (P < 0.05).

Karbonmonoksit (CO) Zehirlenmesi ile Ölenlerde ve Sigara İçenlerde

Yaptığımız çalışmaya benzer çalışmaya rastlanmadığından kan örneklerinde bulunan MetHb düzeyleri ile ilgili karşılaştırma yapılamamıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre yüksek seviyede MetHb bulunması, sigara dumanında bulunan azot oksitlerine maruz kalmadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sigara dumanında azot oksitleri (NO, NO₂ ve N₂O gibi) bulunduğu bilinmektedir. Yeni oluşan sigara dumanında ise 600 mikrogram / sigara azot monoksit (NO) bulunmaktadır (12, 22).

KAYNAKLAR

1. **Gajdos, M.D., Canso, F., Korach, J.M.**, Incidence and Causes of Carbon Monoxide Intoxication: Results of an Epidemiologic Survey in a French Department, *J. Foren. Scienc*, **46 (16)**, 373-376 (1991).
2. **Reys, L.L., Santos, J.C.**, Importance in Forensic Toxicology, *The American J. Foren. Med. and Path.*, **13 (1)**, 33-36 (1992).
3. **Kaur, O.**, Karbonmonoksit Zehirlenmeleri, *Uzm. Tezi.*, **26-28**, Ankara (1989).
4. **Vural, N.**, Toksikoloji, A.Ü. Basımevi, *A.Ü. Ecz. Fak. Yayınları*, No: 56 Ankara (1984).
5. **Ellenhorn, M., Barceloux, D.**, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, *Med. Toxicol.*, **10**, 181-189 (1986).
6. **Gormsen, H., Jeppesen, N., Lund, A.**, The Causes of Death in Fire Victims, *Foren. Scien. Inter.*, **24**, 107-111 (1984).
7. **Katsumata, Y., Oya, M., Suzuki, O., Yada, S.**, Simultaneous Determination of Carboxyhemoglobin and Methemoglobin in Victims of Carbon Monoxide Poisoning, *J. Foren. Scien.*, **25 (3)**, 546-549 (1980).
8. **Donald, T.R., Samuel, J.I., John, N.E.**, Postmortem Methemoglobin Concentrations and Their Significant, *J. Foren. Scien.*, **29 (41)**, 1160-1163 (1984).
9. **Blackmore, .DJ.**, Interpretation of Carbon Monoxide Levels Found at Postmortem. *Foren. Toxicol.*, 114-120 (1974).
10. **Charles, R., Cramer, M.D.**, Fetal Death Due to Accidental Maternal Carbon Monoxide Poisoning, *J. Foren. Scien.*, **19 (3)**, 297-301 (1982).
11. **Vural, N., Motacedded, Z.**, Standardization of Carboxyhemoglobin by Microspectrophotometric Method and Application of the Method to Workers Occupational Exposed to Carbon Monoxide, *A.Ü. Ecz. Fak. Mec*, **8 (1)**, 51-68 (1978).
12. **Vural, N.**, Türk Tütünlerindeki Kanserojenler, Tütün ve İnsan Sağlığı Sempozyumu, 4-5 Nisan (1980).
13. **Vreman, H.J., Ronquillo, R.B., Ariagno, R.N.**, Interference of Fetal Hemoglobin with the Spectrophotometric Measurement of Carboxyhemoglobin, *Clin. Chem.*, **34 (5)**, 975-977 (1988).
14. **Vreman, H.J., Stevenson, D.K., Zwart, A.**, Analysis for Carboxyhemoglobin by Gas Chromatography and Multicomponent Spectrophotometry Compared, *Clin. Chem.*, **33 (5)**, 694-697 (1987).

15. **Sato, J.J., Rieders, F.**, Determination of Carboxyhemoglobin in Presence of Other Blood Hemoglobin Pigments by Visible Spectrophotometry, *J. Foren. Scien.*, **29 (1)**, 39-54 (1984).
16. **Bauer, J.D.**, Carboxyhemoglobin, Methemoglobin and Sulfhemoglobin, Granduchl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, Volume 1, Saint Louis The C.V. Mosby Company, London, 397-405 (1970).
17. **Freirech, A.W., Landau, D.**, Carbon Monoxide Determination in Postmortem Clotted Blood, *J. Foren. Scien.*, **16 (1)**, 113-119 (1971).
18. **Donald, H.C., Leo, R.G., Nicholas, T.L.**, Factors Affecting The Loss of Carbon Monoxide from Stored Blood Samples, *J. Analy. Toxicol.*, **10**, 181-189 (1986).
19. **Katsumata, Y., Aoki, M.**, A Simple Spectrophotometry for Determination of Carboxyhemoglobin in Blood, *J. Foren. Scien.*, **27 (4)**, 928-934 (1982).
20. **Vural, N., Motacedded, Z.**, COHb tayininde kullanılan mikrodifüzyon ve değiştirilmiş wolf yöntemlerinin karşılaştırılması, *A.Ü. Ecz. Fak. Mec.*, **6**, 187-189 (1976).
21. **Vreman, H.J., Mahoney, J.J., Kessel, A.L., Stevenson, D.K.**, Carboxyhemoglobin as Measured by Gas Chromatography and with IL 282 and 482 Co-Oximeters, *Clin. Chem.*, **34**, 12, 2562-2566 (1988).
22. **Eke, B.C.**, Sigara dumanının Sıçan Karaciğer ve Akciğer, Ksenobiyotik metabolize eden enzimleri üzerine etkilerinin araştırılması, Doktora Tezi, A.Ü. Ecz. Fak. Farm. Toksik. ABD., **44**, Ankara (1992).