

AKUT ARSENİK TOKSİSİTESİ ÜZERİNE GLİKOZUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI*

Osman GÜLER¹ İzzet KARAHAN²

¹Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Elazığ-TÜRKİYE
²Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 23.06.1999

Investigation of the Effect of Glucose on Acute Arsenic Toxicity

SUMMARY

This study was carried out to determine the effect of oral glucose application on arsenic levels in liver, kidney and blood samples and on glucose levels in serum samples of rats experimentally poisoned with subcutaneous arsenic administration.

In this study, 390 rats were used. The animals were divided into 10 groups, two control and eight experimental groups. Arsenic trioxide and sodium arsenate were subcutaneous given in the doses 5 and 10 mg/kg into 4 experimental groups. Oral glucose solution (5 %) in addition to arsenic trioxide and sodium arsenate were also given to the remaining experimental groups. Following the administrations, animals were decapitated at 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168 and 240th hours. Arsenic levels in blood, liver, kidney samples and glucose levels in serum were determined.

In conclusion, it was observed that arsenic, in greater amounts, passed to liver in rats poisoned with arsenic trioxide, whereas it excessively passed to kidney in rats treated with sodium arsenate. On the other hand, a decrease in serum glucose level was determined due to the disruption of carbohydrate metabolism in acute arsenic poisoning. It was indicated that oral glucose applications might cause a decrease in the liver, and blood arsenic levels, though it might increase kidney arsenic and serum glucose levels in rats.

Key Words: Arsenic trioxide, Sodium arsenate, Arsenic levels, Glucose, Rat.

ÖZET

Bu araştırma, derialtı yolla arsenik uygulanarak deneysel zehirlenme oluşturulan ratlarda ağız yoluyla glikoz verilmesinin karaciğer, böbrek ve kan arsenik düzeyleri ile serum glikoz düzeylerine etkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

Araştırmada 390 adet rat kullanıldı. Hayvanlar 2 kontrol ve 8 deneme grubu olmak üzere 10 gruba ayrıldı. Deneme gruplarından 4 tanesine 5 ve 10 mg/kg arsenik trioksit ve sodyum arsenat derialtı yolla uygulandı. Diğer 4 deneme grubuna ise arsenik trioksit ve sodyum arsenat uygulamalarıyla birlikte % 5 glikoz uygulaması yapıldı. Uygulamaların yapılmasını takiben 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168 ve 240. saatlerde hayvanlar kesilerek alınan kan, karaciğer ve böbrek örneklerinde arsenik düzeyleri ile serum glikoz düzeyleri belirlendi.

Sonuç olarak; arsenik trioksitle ratlarda oluşturulan zehirlenmelerde arseniğin daha çok karaciğere, sodyum arsenatla oluşturulan zehirlenmelerde ise böbreğe geçtiği gözlemlendi. Diğer yandan akut arsenik zehirlenmelerinde karbonhidrat metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak serum glikoz düzeyinde azalma olduğu, glikoz uygulamalarının karaciğer, ve kan arsenik düzeylerinde azalmaya, böbrek arsenik ve serum glikoz düzeylerinde artışa sebep olabileceği ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: Arsenik trioksit, Sodyum arsenat, Arsenik düzeyleri, Glikoz, Rat.

* Bu çalışma Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenen (FÜNAF - 205) aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir.

GİRİŞ

Arsenik, doğada +3 ve +5 değerli olarak çok az oranda serbest halde, daha çok diğer elementlerle bileşikler halinde yaygın bir şekilde bulunur. Yerkabuğunda 1,5-2 mg/kg arasında arsenik olduğu, özellikle bazı ülkelerin değişik bölgelerindeki yer altı ve yerüstü sularının 1 mg/kg'dan fazla arsenik içerdiği bildirilmektedir. Arseniğin çeşitli amaçlarla kullanılması sonucu başta su, hava ve gıdalar olmak üzere arsenikle bir çevre kirlenmesi söz konusu olmaktadır (1, 10, 28, 29).

Emilen arseniğin vücuttaki akıbeti değerliliğine göre farklılık gösterir. Başlangıçta plazma proteinlerine bağlı olarak kanda lokalize olan arsenik, daha sonra kandan öncelikle karaciğere olmak üzere böbrek, akciğer, kalp, dalak gibi yumuşak dokulara doğru dağılır(5, 6, 12, 23). Ratlarda ise diğer hayvan türlerinden farklı olarak arseniğin eritrositlere bağlanarak kanda uzun süre bulunduğu ve biyolojik yarı ömrünün 60 güne kadar uzayabildiği bildirilmektedir (12, 13, 16). Bazı araştırmacılar tarafından genel olarak 3 değerli arsenik bileşiklerinin hızla ve öncelikle karaciğere, daha sonra böbreğe geçtiği; fakat 5 değerli arsenik bileşiklerinin daha çok böbreğe, daha az oranda karaciğere geçtiği gösterilmiştir (4, 5, 6, 12).

Organik arsenik bileşikleri ve 5 değerli arsenik bileşikleri diğerlerine göre daha az zehirlidir. Vücutta 5 değerli arseniğin 3 değerli arseniğe indirgendikten sonra zehirliliğini gösterdiği ve bu biyotransformasyon olayının meydana gelmesi sırasında 5 değerli arseniğin büyük bir bölümünün vücuttan atıldığı bildirilmektedir (4, 25, 26). Arseniğin +3 değerli olanı zehirliliğini organizmadaki bazı enzim fonksiyonları ve hücre metabolizma için gerekli olan sülfidril (SH-Tiyol) grupları ile dayanıklı bir şelasyon halkası oluşturarak gösterir. Bu şekilde özellikle pirüvat dehidrojenaz ve alfa-ketoglutarat dehidrojenaz enzim komplekslerini ve buna bağlı oluşan metabolizma olaylarını engelleyerek etkisini meydana getirdiği ortaya konulmuştur (3, 8, 9, 22). Arseniğin 5 değerli olanlarının ise yapı ve kimyasal özellik bakımından inorganik fosfata benzemesinden dolayı glikolizis olayında oksidasyon ve fosforilasyon için gerekli tiyoester yapılarının yerini aldığı ve bu nedenle yüksek enerjili fosfatların oluşmasını engellediği bildirilmektedir (8, 20, 27). Bu etki mekanizmaları sonucunda vücutta enerji gereksinimi yönünden glikoza bağımlılık artar. Böylece glikozdan enerji elde edilmesi olayının artması nedeniyle glikoz depoları tüketilir ve kandaki glikoz düzeyinin düştüğü, bununla birlikte pirüvat karboksilaz

enziminin etkinliğinin engellenmesi ve yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin oluşumunun azalması sonucunda glikoneogenezisin inhibe edilmesinin de vücutta glikoz düzeyinin düşmesine sebep olduğu bildirilmektedir (3, 19, 20, 21, 24).

Bu araştırmada 3 ve 5 değerli arsenik bileşiği olarak sırasıyla arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilen ve bu uygulamalarla birlikte ağız yoluyla glikoz uygulanan ratlarda karaciğer, böbrek ve kan arsenik düzeyleri ile serum glikoz düzeylerindeki değişimin ortaya konulması amaçlandı.

MATERYAL VE METOT

Bu araştırmada cinsiyetleri göz önünde bulundurulmayan 200-250 g ağırlığında, 390 adet rat kullanıldı. Uygulamalar her biri 39 adet rattan oluşan 2'si kontrol ve 8'i deneme grubu olmak üzere 10 grupta gerçekleştirildi. Gruplardan 1.grup (Kontrol I)'a izotonik sodyum klorür (NaCl, Merck) deri altı yolla ve 2. grup (Kontrol II)'a deri altı yolla izotonik sodyum klorür ile birlikte % 5'lik glikoz (C₆H₁₂O₆ H₂O, Merck) solüsyonu ağız yoluyla uygulandı. Deneme gruplarından 3. ve 7. gruplara sırasıyla 5 ve 10 mg/kg arsenik trioksit (As₂O₃, Merck) deri altı yolla, 4. ve 8. gruplara ise deri altı yolla 5 ve 10 mg/kg arsenik trioksit ile birlikte % 5 glikoz solüsyonu ağız yoluyla uygulandı. Diğer deneme gruplarından 5. ve 9. gruplara sırasıyla 5 ve 10 mg/kg sodyum arsenat (Na₂HAsO₄, Merck) deri altı yolla, grup 6 ve 10'a ise deri altı yolla 5 ve 10 mg/kg sodyum arsenat ile birlikte % 5 glikoz solüsyonu ağız yoluyla uygulandı.

Uygulamalar yapıldıktan sonra 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168 ve 240. saatlerde her gruptan 3 hayvan boyunlarından kesilerek alınan kan, karaciğer ve böbrek örneklerinde arsenik düzeyleri Cunniff, P. (7), tarafından bildirilen metotla arsen jeneratörü (İldam) kullanılarak spektrofotometrik (Spectronic 21D) yöntemle belirlendi. Serum glikoz düzeyleri ise otoanalizör (Technicon RA XT) cihazında glikoz test kiti (Biocon) kullanılarak standart metotla tespit edildi. Araştırmada elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak Stat Wiew TM 512 adlı bilgisayar programında "ANOVA" ve "t" testleriyle değerlendirildi.

BULGULAR

Deneme gruplarındaki karaciğer, böbrek ve kan arsenik düzeyleri ile serum glikoz düzeylerinin

ortalamaları Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur. Tablolar incelendiğinde ortalama karaciğer arsenik düzeyinin 7. ve 8. gruplarda sırasıyla 12.99 ve 11.43 µg/g olarak en yüksek olduğu, 6. grupta ise 1.88 µg/g ile en düşük olduğu belirlendi. Karaciğer arsenik düzeyleri yönünden grup 3 ile 7, grup 4 ile 8 ve grup 5 ile 9 arasındaki farklılığın çok önemli (p< 0,001) olduğu gözlemlendi. Ortalama böbrek arsenik düzeyinin 10. grupta (13.26 µg/g) en yüksek olduğu belirlendi. Böbrek arsenik düzeyleri yönünden grup 3 ile 7 ve grup 4 ile 8 arasında çok önemli (p< 0,01) ve grup 5 ile 9 ve grup 6 ile 10 arasında çok önemli (p<0.001) bir farklılığın bulunduğu gözlemlendi. Ortalama kan arsenik düzeyinin grup 7'de (45.63 µg/ml) en yüksek, grup 5'te ise (22.35 µg/ml) en düşük olduğu tespit edildi. Kan arsenik düzeyleri yönünden grup 5 ile 9 ve grup

6 ile 10 arasında çok önemli (p<0.001), grup 3 ile 4 ve grup 7 ile 8 arasında önemli (p<0.01) farklılığın olduğu gözlemlendi. Ortalama serum glikoz düzeyinin 7. grupta 69.9 mg/dl olarak en düşük, 6. grupta ise 100.7 mg/dl olarak en yüksek olduğu belirlendi. Serum glikoz düzeyleri yönünden grup 3 ile 4 ve grup 9 ile 10 arasında çok önemli (p<0.001) ve grup 5 ile 6 arasında önemli (p<0.01) farklılığın olduğu gözlemlendi.

Karaciğer arsenik düzeylerinin zamana göre değişimi Şekil 1 ve 2'de, böbrek arsenik düzeylerinin zamana göre değişimi Şekil 3 ve 4'de, kan arsenik düzeylerinin zamana göre değişimi Şekil 5 ve 6'da, serum glikoz düzeylerinin zamana göre değişimi Şekil 7 ve 8'de gösterildiği gibi belirlendi.

Tablo 1. Arsenik Trioksit (Grup 3-7) ve Arsenik Trioksit + Glikoz (Grup 4-8) Verilen Gruplardaki Ortalama Değerler.

GRUPLAR	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 7	GRUP 8	F
Karaciğer Arsenik (µg/g)	7.49 ± 1.58 ^a	5.92 ± 1.31 ^a	12.99 ± 2.49 ^b	11.43 ± 1.78 ^b	12.27 ^{***}
Böbrek Arsenik (µg/g)	5.52 ± 1.05 ^a	7.44 ± 1.24 ^a	8.06 ± 1.49 ^b	10.20 ± 2.69 ^b	4.97 ^{**}
Kan Arsenik (µg/ml)	35.58 ± 4.82 ^a	23.83 ± 2.36 ^b	45.63 ± 6.20 ^c	35.87 ± 4.61 ^a	7.04 ^{***}
Serum Glikoz (mg/dl)	82.2 ± 7.9 ^a	95.8 ± 8.1 ^b	69.9 ± 10.1 ^c	96.8 ± 12.2 ^b	10.8 ^{***}

Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasında fark önemlidir.

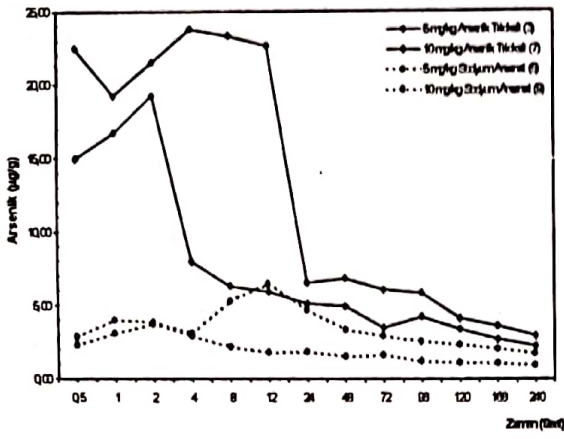
** P < 0.01, *** P < 0.001

Tablo 2. Sodyum Arsenat (Grup 5-9) ve Sodyum Arsenat + Glikoz (Grup 6-10) Verilen Gruplardaki Ortalama Değerler.

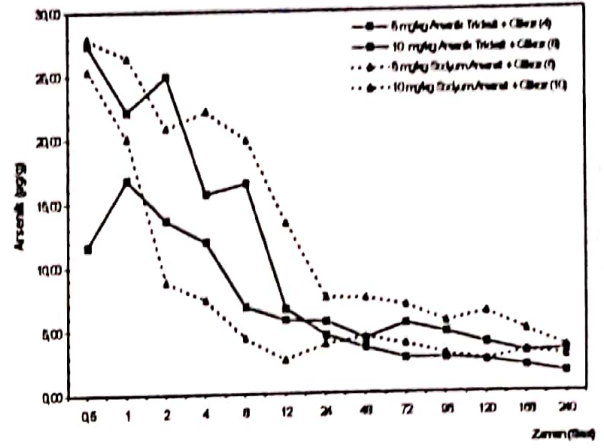
GRUPLAR	GRUP 5	GRUP 6	GRUP 9	GRUP 10	F
Karaciğer Arsenik (µg/g)	1.94 ± 0.24 ^a	1.88 ± 0.16 ^a	3.48 ± 0.38 ^b	2.98 ± 0.42 ^b	10.21 ^{***}
Böbrek Arsenik (µg/g)	6.52 ± 1.79 ^a	7.07 ± 2.00 ^a	12.88 ± 1.76 ^b	13.26 ± 2.46 ^b	28.46 ^{***}
Kan Arsenik (µg/ml)	22.35 ± 1.81 ^a	25.28 ± 2.35 ^a	31.57 ± 3.46 ^b	24.59 ± 2.43 ^b	5.25 ^{**}
Serum Glikoz (mg/dl)	87.9 ± 8.8 ^a	100.7 ± 9.8 ^b	84.0 ± 12.3 ^a	96.9 ± 12.2 ^{ab}	6.15 ^{**}

Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasında fark önemlidir.

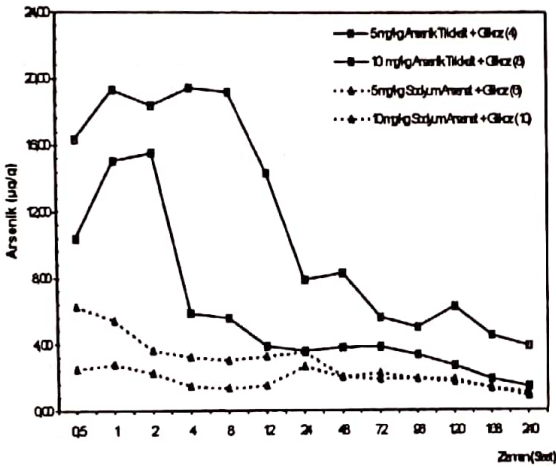
** P < 0.01, *** P < 0.001



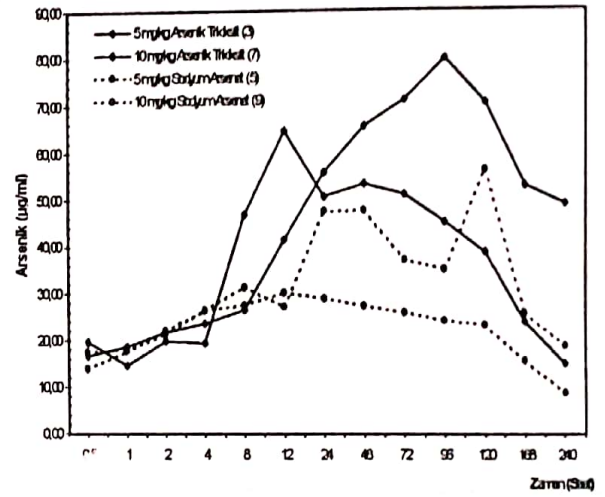
Şekil 1. Grup 3, 5, 7 ve 9'daki Ratlarda Karaciğer Arsenik Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi



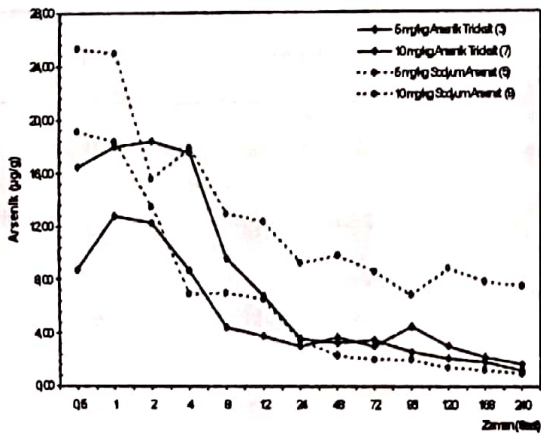
Şekil 4. Grup 4, 6, 8 ve 10'daki Ratlarda Böbrek Arsenik Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



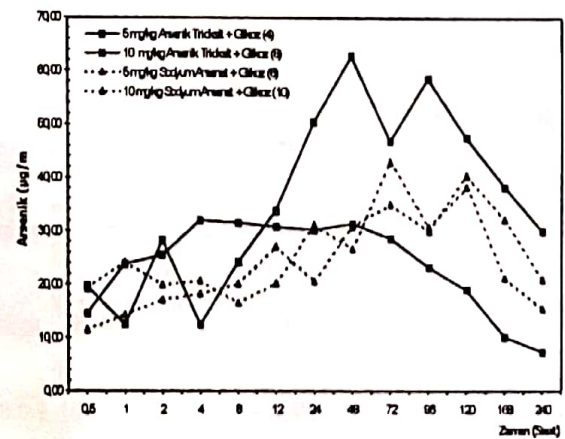
Şekil 2. Grup 4, 6, 8 ve 10'daki Ratlarda Karaciğer Arsenik Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



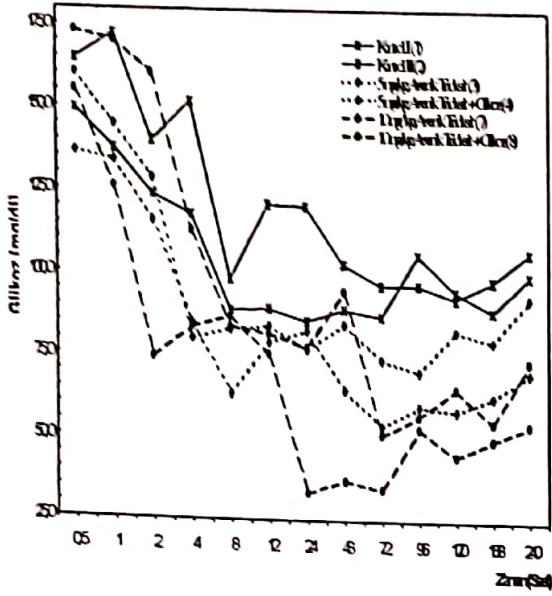
Şekil 5. Grup 3, 5, 7 ve 9'daki Ratlarda Kan Arsenik Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



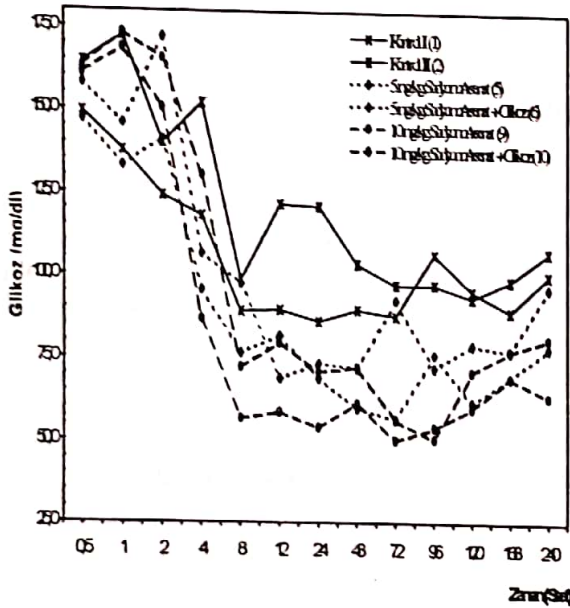
Şekil 3. Grup 3, 5, 7 ve 9'daki Ratlarda Böbrek Arsenik Düzeylerinin amana Göre Değişimi.



Şekil 6. Grup 4, 6, 8 ve 10'daki Ratlarda Kan Arsenik Düzeylerinin amana Göre Değişimi



Şekil 7. Kontrol Grupları ile Grup 3, 4, 7 ve 8'deki Ratlarda Serum Glikoz Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



Şekil 8. Kontrol Grupları ile Grup 5, 6, 9 ve 10'daki Ratlarda Serum Glikoz Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gerek arsenik trioksit, gerekse sodyum arsenat deneysel çalışmalarda arseniğin vücuttaki akışının ortaya konulması için en çok kullanılan inorganik arsenik bileşikleridir. Pekçok araştırmacı 3 değerli

arseniğin daha çok karaciğere, 5 değerli arseniğin ise yüksek oranda böbreğe, daha az oranda ise karaciğere geçtiğini göstermişlerdir (13, 14, 15, 18). Hilmy ve ark (12), 3 değerli arsenik olarak periton içi sodyum arsenit verilen ratlarda 24 saat sonunda karaciğer, 5 değerli arsenik olarak sodyum arsenat verilen ratlarda ise böbrek arsenik düzeyinin yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada (30), ağız yoluyla arsenik trioksit uygulanan hamsterlerde 120. saate kadar dalak ve karaciğerde total arsenik düzeyinin diğer dokulardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Vahter ve Marafante (27), bazı hayvan türlerinde 5 değerli arsenik uygulanmasını takiben böbrek, 3 değerli arsenik uygulanmasını takiben ise karaciğer ve böbrek arsenik düzeylerinin yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Tarafımızdan yapılan araştırmada karaciğer arsenik düzeylerinin arsenik trioksit verilen gruplarda verilen miktara bağlı olarak yüksek olduğu, böbrek arsenik düzeylerinin ise sodyum arsenat verilen gruplarda yüksek olduğu belirlendi. Diğer yandan karaciğer ve böbrek arsenik düzeylerinin arsenik bileşikleri ile birlikte glikoz uygulaması yapılan gruplarda yalnız başına arsenik uygulanan gruplardan daha düşük olduğu görüldü (Şekil 1, 2, 3 ve 4). Bu bulgular arsenik trioksitin daha çok karaciğere, sodyum arsenatın ise böbreğe daha fazla dağılım gösterdiğini ve glikoz uygulamasının özellikle karaciğer arsenik düzeylerinin azalmasına sebep olduğunu ortaya koymaktadır.

Ratlar hariç diğer memelilerde organizmaya alınan arseniğin kısa bir süre için plazma proteinlerine bağlı olarak kanda bulunduğu bildirilmektedir. Genel olarak memelilerde inorganik arsenik bileşiklerinin biyolojik yarı ömrünün çok kısa olduğu, ratlarda ise bunun 60 güne kadar uzayabildiği bildirilmektedir (12, 14, 16, 29). Bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda eritrositlerde arseniğin en çok dimetilarsenik asit (DMAA) şeklinde bulunduğunu göstermişlerdir. DMAA'nın ratlarda hemoglobine bağlanma özelliğinden dolayı kanda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmektedir (14, 16, 28). Lerman ve Clarkson (14), 3 ve 5 değerli arsenik uygulanan ratlarda kan arsenik düzeyinin 3 değerli arsenik verilen hayvanlarda daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada (16) 50 µgAs/kg arsenik verilen ratlarda 48. saate kadar kan total arsenik düzeyinin tavşanlardan çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tarafımızdan yapılan bu araştırmada 0,5. saatten itibaren yüksek olan kan arsenik düzeyinin 8.saatten itibaren daha da yükseldiği

görüldü. Kan arsenik düzeyinin yalnız başına arsenik trioksit verilen gruplarda en yüksek olduğu, arsenik uygulaması ile birlikte glikoz uygulaması yapılan gruplarda ise diğer gruplardan daha düşük olduğu belirlendi (Şekil 5 ve 6). Bu bulgular ratlarda arseniğin önemli düzeylerde kanda biriktiğini ve bu düzeyin 3 değerli arsenik bileşiklerinde daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Glikoz ağızdan verildiği zaman sindirim kanalından yavaş emilir ve emilen glikoz kaslarda ve karaciğerde glikojen halinde depo edilir. Karaciğer tarafından glikojen ihtiyaç halinde glikoza çevrilerek kana verilir. Bu şekilde glikogenolizis ve glikoneogenezis olayı sonucu kan glikoz düzeyindeki azalmalar kontrol altına alınmaktadır. (3, 11, 17). Organizmada piruvat dehidrojenaz ve alfa-ketogluterat dehidrojenaz c. zim komplekslerinin +3 değerli, kimyasal özellik bakımından inorganik fosfata benzemesinden dolayı yüksek enerjili fosfatların oluşumunun +5 değerli arsenik bileşikleri tarafından engellendiği pek çok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (3, 8, 22, 24). Yine bazı araştırmacılar bu metabolizma olaylarının engellenmesiyle glikozun fazla yıkımlanarak enerji elde edilmesinin arttığını ve sonuçta kan glikoz düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir (3, 9, 19, 21). Szinicz ve Forth (24), ratlarda yaptıkları çalışmada arsenik trioksitin karaciğer ve böbrekte konsantrasyona bağımlı olarak glikoneogenesisi engellediği ve bunun sonucu bu dokularda Asetil CoA ile glikoz oluşumunda azalma oluştuğunu belirlemişlerdir. Reichel ve ark. (21), farelerde yaptıkları çalışmada arsenik trioksitin karaciğerde glikojen eksikliği sonucu glikoz düzeyini azalttığı, glikoz uygulamasını takiben hayvanlarda ölüm oranının azaldığını ortaya koymuşlar ve 3 değerli arsenik bileşiklerinin en önemli zehirlenme sebebinin karbonhidrat eksikliği olduğunu öne sürmüşlerdir. Ghafghazi ve ark. (9), 5 ve 10 mg As/kg dozunda sodyum arsenit uyguladıkları ratlarda

zehirlenmenin oluşturduğu stres faktörleri sonucu adrenal bezden kateşolaminlerin salıverilmesine bağlı olarak başlangıçta kan glikoz düzeyinde bir artış olduğunu göstermekle birlikte, uzun dönemde arseniğin karbonhidrat metabolizmasında oluşturduğu bozukluk sonucu kan glikoz düzeyinde azalmalara sebep olduğunu bildirmektedirler. Tarafımızdan yapılan bu araştırmada yalnız başına arsenik trioksit verilen ratlarda 0,5. saatte kontrol gruplarına yakın olan serum glikoz düzeylerinin 8. saate kadar hızla bir azalma gösterdiği ve 8. saatten itibaren 240. saate kadar kontrol gruplarından oldukça düşük olduğu görüldü. Diğer yandan yalnız başına sodyum arsenat verilen gruplarda serum glikoz düzeyinde daha düşük bir azalma oluştuğu belirlendi. Buna karşılık arsenik uygulamalarıyla birlikte glikoz verilen tüm gruplarda serum glikoz düzeylerinin kontrol grubu düzeylerine daha yakın olduğu tespit edildi (Şekil 7 ve 8). Bu bulgular arsenik bileşiklerinin karbonhidrat ve glikoz metabolizmasında bozukluklara sebep olduğu ve buna bağlı olarak kan glikoz düzeyinde düşme oluştuğunu, ağız yoluyla glikoz uygulamasının bu düşmeyi azalttığı görülmektedir.

Sonuç olarak; arsenik trioksitle oluşturulan zehirlenmelerde arseniğin daha çok karaciğere; sodyum arsenatla oluşturulan zehirlenmelerde ise arseniğin önemli düzeyde böbreğe, az olarak karaciğere dağıldığı ve glikoz uygulamalarının bilhassa kan ve karaciğer arsenik düzeylerinde azalmaya fakat arsenik atılımının artmasıyla böbrek arsenik düzeylerinde artmaya sebep olduğu, ayrıca arsenik trioksit ve sodyum arsenatla oluşturulan zehirlenmelerde düşmüş olan kan glikoz düzeyinin ağızdan glikoz uygulaması ile nispeten yükseldiği ve bu nedenle arsenik bileşikleri ile olabilecek akut zehirlenme olaylarında glikoz uygulamasının tedavi şansını arttırabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Armstrong, C. W., Stroulou, R. B., Rubio, T., Siudyla, E. A. and Miller, G. B. Jr. Outbreak of Fetal Arsenic Poisoning Caused by Contaminated Drinking Water. Arch. Environ. Health., 1984; 39, 276-279.
2. Bencko, V., Benes, B. and Cikrt, M. Biotransformation of As(III) to As(V) and Arsenic Tolerance. Arch. Toxicol., 1976; 36, 159-162.
3. Berry, L. J. and Smith, D. S. Carbohydrate Metabolism in Normal and Altitude-Exposed Mice Following Arsenite Poisoning. Am. J. Physiol., 1959; 197, 37-40.
4. Buchet, J. P., Lauwerys, R. And Roels, H. Comparison of The Urinary Excretion of Arsenic Metabolites After a Single Oral Dose of Sodium Arsenite, Monomethylarsonate, or Dimethylarsenate in Man. Int. Arch. Occup. Environ. Health., 1981; 48, 71-79.

5. Calvert, C. C. and Smith, L. W. Arsenic in Tissues of Sheep and Milk of Dairy Cows Fed Arsalinic Acid and 3-Nitro-4-Hydroxyphenylarsanic Acid. *J. Anim. Sci.*, 1981; 51, 2, 414-421.
6. Cikt, M., Bencko, V., Tichy, M. and Benes, B. Biliary Excretion of As and Distribution in the Golden Hamster After Treatment With As(III) and As(V). *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 1980; 9, 24, 384-388.
7. Cunnif, P. Official Methods of Analysis of AOAC International. Vol. 1-2, 16th Ed., AOAC Int., Virginia, U.S.A. 1995.
8. El Babri, L. and Romdane, S. B. Arsenic Poisoning in Livestock. *Vet. Hum. Toxicol.* 1991; 33, 3, 259-264.
9. Ghafghazi, T., Ridlington, J. W. and Fowler, B. A. The Effects of Acute and Subacute Sodium Arsenite Administration on Carbohydrate Metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1980; 55, 126-130.
10. Goyer, R. A. Toxic Effects on Metals, In: Amdur, M. O., Doull, J. and Klaassen, C. D., Editors. "Casarett and Doull's Toxicology". 4th Ed., New York, U.S.A., 1991; 629-632.
11. Guyton, A. C. Metabolism of Carbohydrate and Formation of Adenosin Triphosphate. In: Textbook of Medical Physiology. 7th Ed. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, U. S. A. 1986; 808-817.
12. Hilmy, M. A., El-Domiaty, N. A., Kamal, M. A., Mohamed, M. A. and Abou Samara, W. E. Effect of Some Arsenic Antagonists on the Toxicity, Distribution and Excretion of Arsenite and Arsenate in Rats. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1991; 99C, 3, 357-362.
13. Klaassen, C. D. Biliary Excretion of Arsenic in Rats, Rabbits and Dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1974; 29, 447-457.
14. Lerman, S. A. and Clarkson, T. W. The Metabolism of Arsenite and Arsenate by the Rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1983; 3, 309-314.
15. Marafante, E. and Vahter, M. Solubility, Retention and Metabolism of Intratracheally and Orally Administered Inorganic Arsenic Compounds in the Hamster. *Environ. Res.*, 1987; 42, 72-82.
16. Marafante, E., Bertolero, F., Edel, J., Pietra, R. and Sabbioni, E. Intracellular Interaction and Biotransformation of Arsenite in Rats and Rabbits. *The Sci. Total Environ.*, 1982; 24, 27-39.
17. Mayes, P. A. Bioenergetics and The Metabolism of Carbohydrate, In: Muray, R. K., Gronner, D. K., Mayes, P. A. and Rodwell, V. W. "Harper's Biochemistry" 23rd Ed. Prentice-Hall Int. Inc. U.S.A. 1993; 105-201.
18. Odanaka, Y., Matano, O. and Goto, S. Biomethylation of Inorganic Arsenic by the Rat and Some Laboratory Animals. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1980; 24, 452-459.
19. Reichl, F. X., Kreppel, H., Szinicz, L., Fichtl, B. and Forth, W. Effect of Glucose Treatment on Carbohydrate Content in Various Organs in Mice after Acute As₂O₃ Poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1991; 33 (3), 230-235.
20. Reichl, F. X., Szinicz, L., Kreppel, H. and Forth, W. Effect of Arsenic on Carbohydrate Metabolism after Single or Repeated Injection in Guinea Pigs. *Arch. Toxicol.*, 1988; 62, 473-475.
21. Reichl, F. X., Szinicz, L., Kreppel, H., Fichtl, B. and Forth, W. Effect of Glucose in Mice after Acute Experimental Poisoning with Arsenic Trioxide (As₂O₃). *Arch. Toxicol.*, 1990; 64, 336-338.
22. Schiller, C. M., Fowler, B. A. and Woods, J. S. Pyruvate Metabolism after In vivo Exposure to Oral Arsenic. *Chem. Biol. Interact.*, 1978; 22, 25-33.
23. Snider, T. H., Wientjes, M. G., Joiner, R. L. and Fisher, G. L. Arsenic Distribution after Lewisite Administration and Treatment with British Anti-Lewisite (BAL). *Fundam. and Appl. Toxicol.*, 1990; 14, 262-272.
24. Szinicz, L. and Forth, W. Effect of As₂O₃ on Gluconeogenesis. *Arch. Toxicol.*, 1988; 61, 444-449.
25. Vahter, M. Biotransformation of Trivalent and Pentavalent Inorganic Arsenic in Mice and Rats. *Environ. Res.*, 1981; 25, 286-293.
26. Vahter, M. and Enval J. In vivo Reduction of Arsenate in Mice and Rabbits. *Environ. Res.*, 1983; 32, 14-24.
27. Vahter, M. and Marafante, E. Intracellular Interaction and Metabolic Fate of Arsenite and Arsenate in Mice and Rabbits. *Chem. Biol. Interact.*, 1983; 47, 29-44.
28. Valentine, J. L., He, S. Y., Reisbord, L. S. and Lachenbruch, P. A. Health Response by Questionnaire in Arsenic-Exposed Populations. *J. Clin. Epidemiol.*, 1992; 45, 5, 487-494.

29. World Health Organization. "Environmental Health Criteria for Arsenic". Geneva, World Health Organization, Vammala, Finland. 1981.
30. Yamauchi, H. and Yamamura, Y. Metabolism and Excretion of Orally Administrated Arsenic Trioxide in the Hamster. Toxicology-. 1985: 34, 113-121.