

RATLARDA PARENTERAL AKUT ARSENİK TOKSİKASYONUNUN KARACİĞER VE BÖBREKLER ÜZERİNE ETKİSİ

Gülçin ÖZTÜRK¹ İzzet KARAHAN² Fethi YILMAZ³ Osman GÜLER¹

¹Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Elazığ-TÜRKİYE

²Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

³Fırat Üniversitesi Sivrice Meslek Yüksekokulu, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 04.06.1998

The Effect of Parenteral Acute Arsenic Toxication on Livers and Kidneys of Rats

SUMMARY

In this study, 5 and 10 mg/kg arsenic trioxide (As_2O_3) and sodium arsenate (Na_2HAsO_4) were given with subcutan route to rats. Necropsie was performed at 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96 and 120 hours after injections. Liver and kidney samples were taken and examined with histopathological methods. Sinusoidal dilatation, hemorrhage, Kupffer cell activation, degeneration and necrose of hepatocytes were observed in the liver of rats treated with both arsenic compounds. In the kidney, hemorrhage and degeneration of epithelium of proximal convoluted tubules were recorded. However, these changes were seen in arsenic trioxide treated rats earlier than those of observed in sodium arsenate treated rats. In addition, lesions in liver were earlier than in kidney.

Key Words: Rat, arsenic compounds, acute toxication, histopathology.

ÖZET

Bu çalışmada, ratlara arsenik trioksit (As_2O_3) ve sodyum arsenat (Na_2HAsO_4)'ın 5 ve 10 mg/kg dozları subkutan yolla verildi. Uygulamayı takiben 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96 ve 120 saat sonra deneme gruplarından ikişer, kontrol grubundan birer ratın nekropsileri yapılarak karaciğer ve böbrek örnekleri histopatolojik yönden incelendi. Her iki arsenik bileşiğinin verilmesiyle karaciğerde; sinuzoidlerde dilatasyon, hemoraji, hepatositlerde dejenerasyon, nekroz ve Kupffer hücre aktivasyonu, böbreklerde ise; hemoraji ve proksimal tubulus epitellerinde dejenerasyon gözlemlendi. Özellikle arsenik trioksit verilen gruplarda sodyum arsenat verilenlere göre bulguların daha erken şekillendiği, böbrek lezyonlarının ise karaciğerdekilere göre daha geç oluştuğu dikkati çekti.

Anahtar Kelimeler: Rat, arsenik bileşikleri, akut toksikasyon, histopatoloji

GİRİŞ

Arsenik doğada saf olarak veya diğer madenlerle birlikte olmak üzere yaygın olarak bulunur (5, 26, 33). Arsenik bileşikleri endüstri, tarımsal mücadele, beşeri ve veteriner hekimliğinde kullanılır. Endüstriyel alanda içerisinde arsenik bileşikleri bulunan metal cevherlerinin işlenmesi ve arsenik üretimi sırasında oksidasyonla ortaya çıkan bilhassa arsenik trioksit çevreye çeşitli şekillerde yayılarak önemli zehirlenme kaynaklarından birini teşkil eder (9, 10, 25). Tarımsal mücadele alanında ise pestisit, rodentisit ve diğer amaçlarla arsenik bileşiklerinin kullanımının, son zamanlarda arsenik tüketiminin yaklaşık % 80'ni oluşturduğu bildirilmektedir (10, 21, 30, 33). Veteri-

ner hekimlikte dış parazit mücadelesinde ve ayrıca bilhassa kanatlı hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı olarak da kullanım alanı bulmuştur (2, 11, 12, 28).

Arsenik doğada +3 (Arsenit) ve +5 (Arsenat) değerlikli olarak iki değişik formda bulunur. Arsenik trioksit, sodyum arsenit ve arsenik triklorür en yaygın olan +3 değerli; arsenik pentaoksit, arsenik asit, arsalinik asit ve arsenatlar (sodyum arsenat, potasyum arsenat gibi) ile topraktaki mikroorganizmalar tarafından oluşturulan metilasyon ürünleri en yaygın +5 değerlikli bileşiklerdir (10, 15, 32, 34, 35). Genellikle +3 değerlikli arsenik bileşikleri +5 değerlikli olanlara göre daha zehirlidirler.

bileşikleri +5 değerlikli olanlara göre daha zehirlidirler. Arseniğin +5 değerlikli olanları organizmada metabolizma sonucu +3 değerlikli arseniğe dönüştükten sonra toksik etki gösterirler (9, 16, 28, 32, 33).

Arsenik bileşiklerinin +3 değerlikli olanlarının toksik etkileri organizmada enzimlerin sülfidril (Tiyol, SH) grupları ile etkileşmeleri sonucu oluşur. Bunun sonucunda pirüvat dehidrogenaz ve alfa ketoglutarat dehidrogenaz gibi enzim komplekslerinin yapısında bulunan iki sülfidril grubu ile arsenik bileşikleri bir şelasyon (birleşme) halkası oluştururlar (6, 8, 13, 20). Buna bağlı olarak bu enzimlerin biyokimyasal olaylardaki enzimatik etkinlikleri bastırılır ve buradaki oksidoredüksiyon olayları engellenir. Sonuçta başta karaciğer olmak üzere böbrek, kalp ve diğer organlarda önemli metabolik bozukluklar şekillenir (1, 3, 11, 14, 30).

Organizmaya çeşitli yollarla alınan ve emilen arsenik başlangıçta proteinlere bağlı olarak kanda lokalize olur (11, 15, 18, 24, 35). Daha sonra öncelikle karaciğer olmak üzere böbrek ve kalp gibi yumuşak dokularda birikme eğilimi gösterir. Bunu takiben bu organlardan serbest bırakılarak kemikler ile deri, saç ve tırnaklar gibi keratinize dokulara dağılım gösterir (13, 17, 20, 27, 31). Hangi yolla alınırsa alınsın emilen inorganik arsenik bileşikleri büyük oranda idrarla, geri kalan arsenik ise dışkı, safra, ter, deri ve diğer keratinize dokular ile organizmadan atılır (6, 15, 19, 34). Ayrıca plasentadan geçerek fetal ölümlere sebep olabilmektedir (2, 6, 14, 16, 29).

Arsenik sitotoksik, nekroz yapıcı ve ödem oluşturucu etkilerinin yanısıra hemoraji, kollaps ve kronik toksikasyonlarda intestinal serozite, ishal ve dehidrasyona sebebiyet verir (9, 13, 28). Arseniğin bu etkilerinin yanısıra, önemli bir kanserojen madde olduğu, özellikle karaciğer ve akciğerler ile bunun yanında böbrek, mesane ve prostat kanserlerinin de önemli sebeplerinden biri olduğu bildirilmektedir (4, 5, 7, 22).

Bu çalışmada; ratlara, iki farklı dozda deri altı yolla arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilmesiyle, karaciğer ve böbrekte zamana bağlı olarak şekillenen histopatolojik lezyonların incelenmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada cinsiyet ayrımı gözetilmeyen 4 aylık 180-200 g. ağırlığında toplam 99 adet rat kullanıldı. Her bir grupta 22'şer adet rat olmak üzere dört deneme grubu ve 11 adet ratın bulunduğu kontrol grubu oluşturuldu. Araştırma süresince ayrı kafeslerde ve oda ısısında tutulan ratlara yeterince pelet yem ve içme suyu verildi.

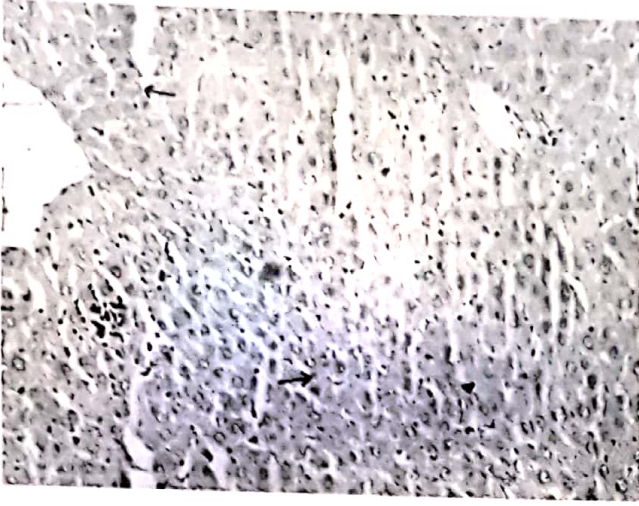
Uygulamalarda kullanılmak üzere 400 mg Arsenik trioksit (As_2O_3 , Merck) en düşük düzeyde 2N Sodyum hidroksit içinde çözdürülerek ve 400 mg Sodyum arsenat (Na_2HAsO_4 , Merck) distile suda çözdürülerek 4 mg/ml'lik solüsyonları hazırlandı. Deneme grubu I ve II'deki ratlara Arsenik trioksit sırasıyla 5 ve 10 mg/kg, deneme grubu III ve IV'teki ratlara ise Sodyum arsenat sırasıyla 5 ve 10 mg/kg dozlarında deri altı yolla uygulandı. Kontrol grubu ratlara ise uygulamalarda birörnekliliğin sağlanabilmesi için izotonik Sodyum klorür (% 0,9 NaCl, Eczacıbaşı) 0,25 ml/100g dozunda deri altı yolla uygulandı.

Uygulamaların yapılmasını takiben 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96 ve 120. saatlerde kontrol grubundan 1 ve deneme gruplarından 2'şer hayvanın nekropsileri yapılarak karaciğer ve böbrek örnekleri alındı. Doku örnekleri % 10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Rutin doku işleme yöntemleri ile parafin blokolar hazırlanarak 5 µm kalınlığında kesildi. Hematoxylin-Eosin (HE) ile boyanarak (23) ışık mikroskopunda incelendi.

BULGULAR

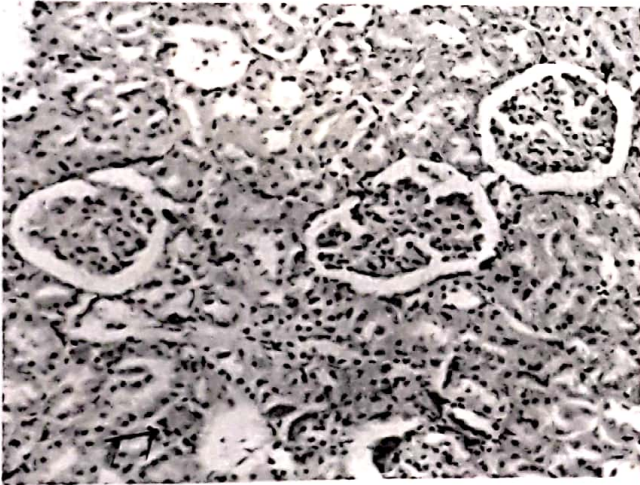
Deneme Grubu I (5 mg/kg Arsenik trioksit): Uygulamayı takiben 2.saatten itibaren karaciğerde sinuzoidlerde dilatasyon ile başlayan patolojik değişimlerin, 24.saatte hemoraji, hepatositlerde parankim dejenerasyonu ve hafif nekroz (Şekil-1) şeklinde devam ettiği gözlemlendi. Bulguların 48.saatten sonra daha belirgin hale geldiği ayrıca, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve Kupffer kücre aktivasyonunun şekillendiği dikkati çekti. Böbreklerde; uygulamayı takiben 4. saatte hafif hiperemi ile başlayan lezyonların 24. saatte intertubuler hemoraji, tubulus epitellerinde dejenerasyon, nekroz ve glomeruluslarda hiperemi (Şekil-2,3) şeklinde gelişme göstererek deneme süresinin sonuna kadar devam ettiği gözlemlendi.

Deneme Grubu II (10 mg/kg Arsenik trioksit): Karaciğerde; başlıca bulgular sinuzoidlerde dilatasyon, hemoraji, hepatositlerde parankim dejenerasyonu, nekroz (Şekil-4) ve Kupffer hücre aktivasyonu olarak saptandı. Bulguların 0,5. saatte sinuzoidlerde dilatasyon ile başladığı, 2.saatten itibaren hepatositlerde parankim dejenerasyonunun geliştiği Kupffer hücre aktivasyonu yanında 12.saatten itibaren nekroz şekillenmeye başladığı, ayrıca perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonunun da şekillendiği dikkati çekti. Bulgular 120.saate kadar artış göstererek devam ettiği ve fokal nekroz odaklarının şekillendiği görüldü. Böbreklerde 12.



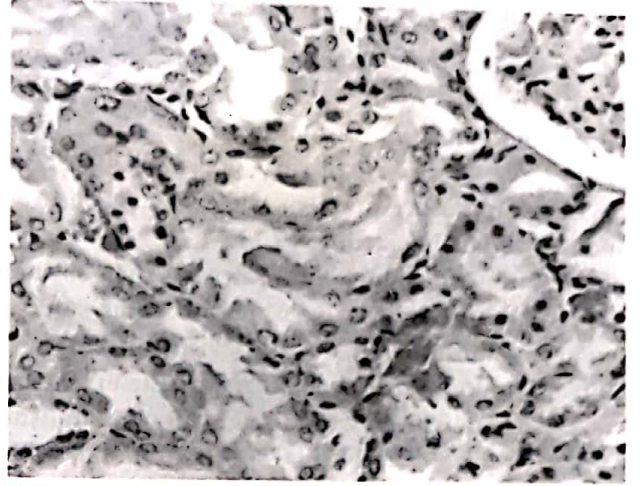
Şekil 1. Deneme Grubu I (120. saat), Karaciğerde sinüzoidlerde dilatasyon, (ok), hepatositlerde dejenerasyon (ok başı) ve nekroz. , HE X 180.

saatten itibaren tubulus epitellerinde dejenerasyon ile başlayan değişimlere ilaveten nekroz şekillendiği ve şiddetli intertubuler hemorajinin varlığı saptandı.



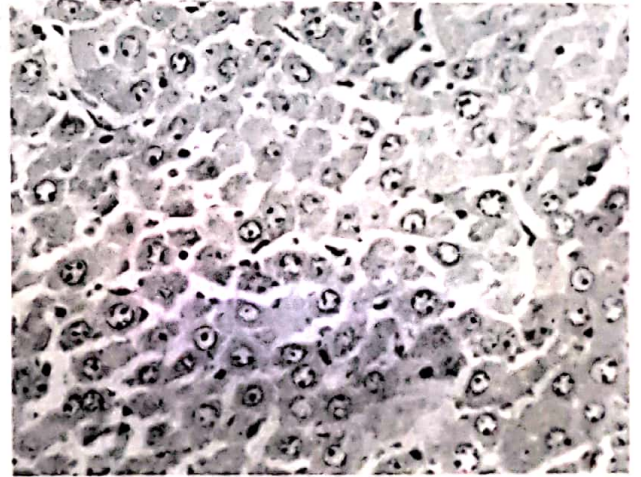
Şekil 2. Deneme Grubu I (24. saat), Böbrekte intertubuler hemoraji (ok), tubulus epitellerinde dejenerasyon, glomeruluslarda hiperemi. HE X 180.

Deneme Grubu III (5 mg/kg Sodyum Arsenat): Karaciğerde; uygulamayı takiben 1. saatte sinüzoidlerde dilatasyon ile başlayan bulguların 24.saatten sonra hafif parankim dejenerasyonu, Kupffer hücre aktivasyonu ile devam ettiği, 72. saatten sonra ise ilerleyen dejenerasyona ve nekroza ilaveten 96. ve 120.saatlerde ayrıca perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu da gözlemlendi. Böbreklerde; 24. saatte hiperemi ile başlayan mikroskopik değişimlerin intertubuler hemoraji ve proksimal tubulus epitellerinde dejenerasyon şeklinde devam ettiği görüldü.



Şekil 3. Deneme Grubu I (24. saat), Böbrekte hiperemi, tubulus epitellerinde dejenerasyon. (Şekil-2'nin büyütülmüş hali) HE X 360.

Deneme Grubu IV (10 mg/kg Sodyum Arsenat): Karaciğerde; başlıca bulgular hepatositlerde parankim dejenerasyonu, nekroz, hafif megalositozis, sinüzoidlerde özellikle vena centralis çevresinde dilatasyon ve hemoraji olarak saptandı. Birinci saatten sonra sinüzoidal dilatasyon ile başlayan bulguların, 8.saatten sonra hafif parankim dejenerasyonu şeklinde devam ettiği, 96. saatten sonra nekrotik bölgelerin şekillenmeye başladığı ve belirgin hemoraji dikkati çekti. Böbreklerde; hiperemi, tubulus epitellerinde dejenerasyon ve nekroz bulgularının 12. saatten itibaren şekillendiği saptandı.



Şekil 4. Deneme Grubu II (12. saat), Karaciğerde sinüzoidlerde dilatasyon, hepatositlerde dejenerasyon, nekroz. HE X 360

Deneme grubu ratlarda makroskopik muayenede lezyon görülmedi. Kontrol grubu ratların incelenen karaciğer ve böbrek dokularında belirgin patolojik bir bulgu saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çeşitli arsenik bileşiklerine maruz kalma sonucu insan ve hayvanlarda akut ve kronik tipte pek çok zehirlenme olaylarına rastlanmıştır. Bu olaylar sonucunda basit klinik belirtilerden, kanserojenik etki ve ani ölümlere kadar varabilen tehlikeli sonuçların görüldüğü bildirilmektedir (9,13,21,26,33). Arsenik bileşiklerinin zehirliliği kimyasal yapı, suda çözünürlük, hayvan türü, alınma yolu, maruz kalma süresi ve alınma miktarına bağlı olarak değişir. Arseniğin organizmaya alınması başlıca sindirim sistemi, akciğerler ve deri yoluyla olur (3, 10, 11, 16, 19). Çalışmamızda +3 ve +5 değerlikli iki arsenik bileşiği, ratlara derialtı yolla verilmek suretiyle toksikasyon şekillendirilmiştir.

Arseniğin emilimini takiben karaciğerde biriktiği ve daha sonra diğer dokulara yayıldığı bilinmektedir. Ratlarda 10 mg/kg dozda Sodyum arsenit'in periton içi enjeksiyonundan 24 saat sonra yapılan mikroskopik muayenede böbreklerde kortekste konjesyon, karaciğerde ise sünizoidal dilatasyon saptanmıştır (8). Yapılan bu çalışmada, karaciğer ve böbreklerde benzer lezyonlar görülmekle beraber, özellikle arsenik trioksit verilen grupta lezyonların daha erken şekillendiği dikkati çektir. Özellikle karaciğerde belirgin bir sinuzoidal dilatasyon, hepatositlerde parankim dejenerasyonu ve ilerleyen saatlerde nekroz, böbreklerde ise özellikle 10 mg/kg arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilen gruplarda 12.saatte olmak üzere, 5 mg/kg verilen gruplarda ise 24.saatten itibaren mikroskopik değişimlerin şekillenmeye başladığı ve ilerleyen saatlerde her iki bileşiğin verilmesiyle tubulus epitellerinde dejenerasyon ve nekroz şekillendiği gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Bolliger CT, Von Zijl P and Louw JA. Multiple Organ Failure With the Adult Respiratory Distress Syndrome in Homicidal Arsenic Poisoning. *Respiration*. 1992; 59: 57-61.
2. Calvert CC and Smith LW. Arsenic in Tissues of Sheep and Milk of Dairy Cows Fed Arsalinic Acid and 3-Nitro-4-Hydroxyphenylarsenic Acid. *J. Anim. Sci.*, 1981 ; 51 (2): 414-421.
3. Chang WC, Chen SH, Wu HL et al. Cytoprotective Effect of Reduced Glutathione in Arsenical-Induced Endothelial Cell Injury. *Toxicol*. 1991; 69: 101-110.
4. Chen CL, Kuo TL and Wu MM. Arsenic and Cancers. *Lancet*. 1998; 1: 414-415.
5. Chen CS and Wang CS. Ecological Correlation Between Arsenic Level in Well Water and Age-Adjusted Mortality from Malignant Neoplasms. *Cancer Res*. 1990; 50:5470-5474.
6. Cikrt 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.

İnsanlarda gıda ile alınan arseniğin paralitik ileus, ödem, plevral transudat, fundusta ülser, aksonal dejenerasyona bağlı poli nöropati ve akut tubuler nekroz şekillendirdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca bu vakada intra uterin yavru ölümünün de meydana geldiği bildirilmektedir (1). Bu çalışmada ise arseniğin en çok karaciğer ve böbreklerde lezyon şekillendirdiği göz önüne alınarak bu iki organ değerlendirilmiştir.

Çalışmada arsenik trioksit ve sodyum arsenatın iki farklı dozda ve deri altı olarak ratlara verilmesiyle oluşan patolojik lezyonlar, 0.5. saatten başlayarak 120. saate kadar incelendi. Arsenik trioksit verilen her iki grupta da karaciğer ve böbrek lezyonlarının, Sodyum arsenat verilen gruptan daha erken başladığı ancak, benzer lezyonların şekillendiği gözlemlendi. Nitekim, bu durum +5 değerli bileşiklerin vücutta +3 değerlikli arsenik bileşiğine dönüştükten sonra toksik etkilerini gösterebileceğine ilişkin bilgiler (9, 13, 20, 30-33) dikkate alınarak değerlendirilebilir. Bütün guruplarda saptanan tubulus epitellerinde dejenerasyon, nekroz, hiperemi ve hemoraji gibi böbrek lezyonlarının, karaciğer lezyonlarına nazaran daha geç şekillendiği görüldü. Bu da arseniğin karaciğerde birikiminden ve metabolize olmasından sonra diğer organlara yayılması (6, 9, 13, 19, 20, 35) ile izah edilebilir.

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada, ratlara + 3 değerlikli Arsenik trioksit ve + 5 değerlikli Sodyum arsenatın 5 ve 10 mg/kg dozlarda subkutan enjeksiyonu ile akut toksikasyon şekillendirilmiş olup, arsenik trioksitin sodyum arsenattan daha erken lezyon şekillendirdiği, ancak bulguların çeşitliliği açısından önemli farklılıkların olmadığı saptanmıştır.

7. Cuzick J, Sasleni P and Evans S. Ingested Arsenic, Keratoses, and Bladder Cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 13(14):417-421.
8. Diaz- Brriga F, Lamas E, Jesus Mejia et al. Arsenic Cadmium Interaction in Rats. *Toxicol.* 1990; 64:191-203.
9. Elenhorn MJ and Barceloux DG. Metals and Related Compounds, In: "Medical Toxicology", 1st Ed., New York, U.S.A.,1988 ;1012-1016.
10. Fraanzblau A and Lilis R. Acut Arsenic Intoxication from Environmental Arsenic Exposure. *Arch. Environ . Health*, 1989; 44 (6): 385-390.
11. Freslew KE and Edds GT. Effects of Arsalinic acids on Growth, Serum Enzymes, Hematological Values and Residual Arsenic in Young Swine. *Am. J. Vet. Res.*, 1979 ;40 (10): 1365-1369.
12. Gilani SH and Alibhai Y. Teratogenicity of Metals to Chick Embryos. *J. Toxicol. Environ.Health.* 1990; 30(1): 23-31.
13. Goyer RA. 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.
14. Hanlon DP and Ferm UH. Concentration on Chemical Status of Arsenic in the Blood of Pregnant Hamsters During Critical Embryogenesis. *Environ. Res.* 1986; 40: 380-390.
15. Hilmy MA, El-Domiatiy NA, Kamal MA et al. 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.
16. Huang H, Huang CF, Wu DR et al. Glutathione as a Cellular Defense Against Arsenite Toxicity in Cultured Chinese Hamster Ovary Cells. *Toxicol.* 1993; 79: 195-204.
17. Kaya S, Bilgili A, Doğan A ve Liman BC. Mezbahada Kesilen Sığırların Et ve Bazı İç Organlarında Arsenik Kalıntıları. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 1990 ; 37 (2): 359-363.
18. Kingston RL, Hall S and Sioris L. Cilinical Observations and Medical Outcome in 149 Cases of Arsenate Ant Killer Ingestion. *Clin Toxicol.*, 1993; 31 (4): 581-589.
19. Klaassen CD. Biliary Excretion of Arsenic in Rats, Rabbits and Dogs. *Tox. Appl. Pharmacol.*, 1974; 29: 447- 457.
20. 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.
21. Mathews NE and Porten WF. Acute Arsenic Toxication of Free-Ranging White- Tailed Deer in New York. *J. Wildlife Dis.* 1998; 25(1): 132-135.
22. Mc Geachy SM and Dixo DG. Effect of Temperatur on the Chronic Toxicity of Arsenate to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Can. J. Fish. Aquatic Sci.* 1990; 47 (11): 2228-2334.
23. Mc Manus J FA and Mowry R W. Staining Methods. *Histologic and Histochemical.* Paul B. Hoeber Inc., 1960; 67-74.
24. Meng Z. Effects of Arsenic on DNA Synthesis In Human Lymphocytes Stimulated by Phytohemagglutinin. *Biol. Tráce. El. Res.* 1993; 39: 73-80
25. Pan TC, Lin TH, Tseng CL et al. Trace Elements in Hair of Blackfoot Disease. *Biol. Tarce El. Res.* 1993; 39: 117-128.
26. Polissar L, Coble K L, Kalamani DA et al. Pathways of Human Exposure to Arsenic in a Community Surrounding a Copper Smelter. *Environ. Res.*, 1990, 53: 29-47.
27. Schmolke G, Elsenhans B, Ehtachami C. and Forth W. Arsenic-Copper Interaction in the Kidney of the Rat. *Human and Exp. Toxicol.* 1992; 11: 315-321.
28. Şanlı Y. Metaller ve Diğer İnorganik Maddeler. Kaya, S. Editor. "Veteriner Klinik Toksikoloji" 2nci Basım Ankara, Türkiye, 1995; 61-128.
29. Tabacova S, Hunter III ES and Glader BC. Developmental Toxicity of Inorganic Arsenic and Whole Embryo Culture: Oxidation State, Dose, Time and Gestational Age Depandance. *Toxicol. App. Pharmacol.* 1996; 138: 298-307
30. Thiennes C H000 and Haley T J. Poisons with Symptoms Referable to the Digestive Tract, In: "Clinical Toxicology", 5th Ed., Philedelphia, U.S.A., 1972, 171-175.
31. Tusukamoto H, Parker H R and Peoples SA. Metabolism and Renal Handling of Sodium Arsenate in Dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1983, 44: 2331-2335.
32. Vahter M and Norin H. Metabolism of As-labeled Trivalent and Pentavalent Inorganic Arsenic in Mice. *Environ. Res.*, 1980, 21: 132-151.

33. W.H.O. "Environmental Health Criteria for Arsenic", Geneva, World Health Organization, Vammala, Finland, 1981.
34. Yamauchi H and Yamamura Y. Dynamic Change of Inorganic Arsenic and Methylarsenic Compounds in

Human Urine After Oral Intake as Arsenic Trioxide. *Indust. Health.* 1979; 17: 79-83.

35. Yamuchi H, Iwata M and Yamamura Y. Metabolism and Excretion of Arsenic Trioxid in Rats. *J. Ind. Health.* 1980; 22: 111-121.