

## ARSENİK TRİOKSİT VE SODYUM ARSENAT UYGULANAN FARELERDE KAN VE DOKU ARSENİK DÜZEYLERİİNİN ARAŞTIRILMASI

Izzet KARAHAN<sup>1</sup> Osman GÜLER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Elazığ-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 17.02.1998

### Investigation of Blood and Tissue Arsenic Levels in Mice Treated with Arsenic Trioxide and Sodium Arsenate

#### SUMMARY

The present experiment was carried out to investigate arsenic levels in blood, liver, kidney, muscle, lung and heart tissues in mice orally administered arsenic trioxide ( $As_2O_3$ ) and sodium arsenate ( $Na_2HAsO_4$ ). The animals were divided into one control and two experimental groups. Arsenic trioxide and sodium arsenate were given in the daily doses of 5 mg As/kg orally with water to experimental groups. During the administrations, in 10, 20, 40, 60 and 90<sup>th</sup> days, 6 animals were slaughtered. Arsenic levels in blood and tissue samples were determined spectrophotometrically by silver diethyldithiocarbamate procedure at 540 nm.

It was observed that the highest mean levels of arsenic determined in liver and kidney of animals treated with arsenic trioxide at 3.49  $\mu g/g$  and 3.16  $\mu g/g$  respectively. In this group, the mean levels of arsenic in blood, muscle, lung and heart samples were lower than the mean levels of arsenic in liver and kidney. In animals given sodium arsenate, the highest mean levels of arsenic were determined in kidney, blood and liver at 3.38  $\mu g/g$ , 2.10  $\mu g/ml$  and 1.88  $\mu g/g$  respectively. The mean arsenic levels were lower in other tissues. On the other hand, when these groups were compared, the mean arsenic level was higher in liver in the arsenic trioxide given group. However, the mean level of arsenic in kidney in the group treated with sodium arsenate was determined higher than group given arsenic trioxide. The mean level of arsenic in the blood was approximately equal in both groups.

The highest levels of arsenic were observed in liver at 10th and 20th days and at 40, 60 and 90th days in kidney in the group treated with arsenic trioxide. On the other hand, the highest levels of arsenic were determined in kidney at all periods, in the group treated with sodium arsenate.

In conclusion, the arsenic levels in liver was observed to increase significantly in the group treated with arsenic trioxide, but the highest arsenic levels were obtained in kidney, in the group treated with sodium arsenate.

*Key Words : Arsenic trioxide, Sodium arsenate, Tissue Levels, Mice.*

#### ÖZET

Bu çalışma, ağızdan arsenik trioksit ( $As_2O_3$ ) ve sodyum arsenat ( $Na_2HAsO_4$ ) uygulanan farelerde kan, karaciğer, böbrek, kas, kalp ve akeçiğer dokularında arsenik düzeylerini araştırmak amacıyla yapıldı. Hayvanlar bir kontrol ve iki deneme grubu olmak üzere 3 farklı gruba ayrıldı. Deneme gruplarına günlük olarak 5 mg As/kg dozunda, arsenik trioksit ve sodyum arsenat ağız yoluyla içme suyu ile verildi. Her gruptan sırasıyla 10, 20, 40, 60 ve 90. günlerde 6 hayvan kesildi. Kan ve doku örneklerinde arsenik düzeyleri spektrofotometrik olarak gümüş diethyldithiocarbamat metodu ile 540 nm.'de belirlendi.

En yüksek ortalama arsenik düzeyleri arsenik trioksit verilen hayvanlarda karaciğer ve böbrekte sırasıyla 3.49  $\mu g/g$  ve 3.16  $\mu g/g$  olarak gözlemlendi. Bu grupta kan, akeçiğer, kalp ve kas ortalama arsenik düzeyleri daha düşüktü.

Sodyum arsenat verilen hayvanlarda ise ortalama arsenik düzeylerinin böbrek, kan ve karaciğerde sırasıyla 3.38 µg/g, 2.10 µg/ml ve 1.88 µg/g olarak en yüksek düzeyde olduğu belirlendi. Diğer dokulardaki ortalama arsenik düzeyleri bu dokulardan daha düşüktü. Diğer yandan her iki grup karşılaştırıldığında, arsenik trioksit verilen grupta karaciğerdeki ortalama arsenik düzeyi, sodyum arsenat verilen gruptan daha yüksekti. Fakat sodyum arsenat verilen grupta ise böbrek ortalama arsenik düzeyi, sodyum arsenat verilen gruptan daha yüksekti. Kanda ortalama arsenik düzeyi her iki grupta yaklaşık olarak eşit oldu.

Arsenik trioksit verilen grupta 10 ve 20. günlerde karaciğerde ve 40, 60 ve 90. günlerde böbrekte arsenik düzeylerinin en yüksek olduğu gözlemlendi. Diğer yandan sodyum arsenat verilen grupta tüm zamanlarda böbrek arsenik düzeylerinin en yüksek olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, ağız yoluyla arsenik trioksit uygulanan grupta karaciğer arsenik düzeylerinde önemli bir artış oluştuğu, sodyum arsenat uygulanan grupta ise böbrek arsenik düzeylerinin en yüksek olduğu gözlemlendi.

*Anahtar Kelimeler : Arsenik trioksit, Sodyum arsenat, Doku Düzeyleri, Fare.*

## GİRİŞ

Arsenik, doğada saf olarak ve diğer maden cemherleri ile birlikte yaygın şekilde bulunan, insan ve hayvanlarda önemli zehirlenmelere yol açan bir ağır metaldir. Arsenik bileşikleri endüstri, tarımsal mücadele, beseri ve veteriner hekimliği alanlarında da kullanılırlar (2, 6, 12, 15, 20, 21). Arsenik doğada +3 ve +5 değerli şekillerde bulunur; arsenik trioksit, sodyum arsenit ve arsenik triklorür en yaygın olan +3 değerli arsenik bileşikleridir. Arsenik pentaoksit, arsenik asit, arsanilik asit ve arsenat yapısında bulunan tuzlar (sodyum arsenat, potasyum arsenat gibi) ile su ve topraktaki mikroorganizmalar tarafından oluşturulan metilasyon ürünlerini ise yaygın olan +5 değerli arsenik bileşikleridir (6, 9, 12, 23).

Arsenik bileşiklerinin zehirliliği kimyasal yapı, suda çözünürlüğü, hayvan türü, alınma yolu, maruz kalma süresi ve alınan miktarla bağlı olarak değişir (8, 9, 14, 16). Arseniğin organizmaya alınması başlıca sindirim sistemi, akciğerler ve deri yoluyla olur. Az çözünen ve yavaş emilen arsenik trioksitin zehirliliği, kolay çözünen ve emilen sodyum arsenat gibi bileşiklere göre daha düşüktür (1, 3, 6, 12, 14, 15, 21, 22).

Arsenik bileşikleri zehirliliklerini organizmada sülfüdril grupları ile etkileşmeleri sonucu gösterirler. Genellikle +3 değerli arsenik bileşikleri +5 değerli olanlara göre daha zehirlidirler; zira +5 değerli arsenik bileşikleri sülfüdril grupları ile etkileşmezler. Bu bileşikler organizmada metabolizma sonucu +3 değerli arseniğe dönüştükten sonra zehirliliklerini oluştururlar (3, 6, 17, 19, 20). Arsenik bileşikleri alfa-keto glutarat ve prüvat dehidrogenazı inhibe ederler. Her iki enzim kompleksi özellikle +3 değerli arsenik bileşiklerine karşı hassastırlar. Bunların yapısında bulunan lipoik asidin iki sülfüdril grubu ile arsenik etkileşerek dayanıklı bir şelasyon halkası oluşturur ve bu

enzimlerin karıştığı biyokimyasal olaylardaki etkinlikleri ve buradaki oksido-reduksiyon tepkimeleri engellenir. Sonuçta başta karaciğer olmak üzere böbrek ve kalp gibi hassas organlarda önemli metabolik bozukluklar oluşur (4, 10, 12, 13).

Organizmaya alınan ve emilen arsenik başlangıçta proteinlere bağlı olarak kanda lokalize olur. Daha sonra öncelikle karaciğer olmak üzere böbrek ve kalp gibi yumuşak dokularda birikme eğilimi gösterir. Arseniğin alınma süresine bağlı olarak emilen arsenik bileşiklerinin özellikle karaciğerde yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmektedir. Uzun süreli olarak oluşan zehirlenme olaylarında ise karaciğer ve böbreklerde dengeli bir dağılım bulunmaktadır. Bu dokuları takiben sırasıyla diğer yumuşak dokulardan kalp, akciğer ve kaslarda daha düşük düzeylerde arsenik bulunur. Daha sonra dağılım kemikler, deri ve keratinli dokularda (saç, kıl ve tırnaklar gibi) doğru olarak yumuşak dokulardaki arsenik düzeyleri azalır (2, 4, 7, 9-11, 13, 16, 17, 23).

Bu çalışma, farelere ağız yoluyla arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilmesi durumunda kan, karaciğer, böbrek, akciğer, kalp ve kas gibi dokulardaki arsenik düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

## MATERIAL VE METOT

Bu araştırmada hayvan materyali olarak 25-35 g ağırlıklarında 75 adet enaz 30 günlük laboratuvar fareleri (*Mus musculus*) kullanıldı. Fareler 3 grup halinde sınıflandırıldı. Gruplardan biri kontrol grubu (n=15) olarak ayrıldı. Deneme gruplarına 90 gün süreyle, içinde 5 mg As/kg olacak şekilde sırasıyla arsenik trioksit ( $As_2O_3$ , Merck) ve sodyum arsenat ( $Na_2HASO_4$ , Merck) ağız yoluyla içme suyuna katılarak verildi. Bunun için uygun şekilde hazırlanmış solusyonlar (300 mg/L) kul-

lanıldı. Tüm gruplara araştırma süresince standart miktarlarda pelet yem ve yeterince içme suyu verildi.

Uygulamaların başlamasını takiben 10, 20, 40, 60 ve 90. günlerde kontrol grubundan 3 ve deneme gruplarından 6'şar hayvan boyunlarından kesilerek kan ve doku numuneleri alındı. Alınan kan ve doku numuneleri analizler yapılmaya kadar derin dondurucuda -20°C'de saklandı.

Kan ve doku arsenik düzeylerinin belirlenmesinde Cunniff (5) tarafından bildirilen spektrosotometrik metod kullanıldı. Miktarları belirlenmiş olan numuneler magnezyum nitrat-magnezyum oksit ( $Mg(NO_3)_2$ , Sigma - MgO, Merck) karışımıyla etüvde (Heraeus) 90-100°C'de kurutuldu ve kül fırınında (Heraeus) 550°C'de gece boyunca organik maddeler yakıldı. Kalan kül 3 N hidroklorik asit (HCl, Merck) yardımıyla arsenik tayin cihazına (İldam) aktarıldı. Burada oluşan arsin gazi gümüş dietilditiyokarbamat ( $C_5H_{10}NS_2Ag$ , Sigma) yardımıyla tutuldu. Oluşan renk değişimi spektrosotometrede 540 nm'de köre karşı absorbanslar ölçülecek belirlendi. Ölçülen absorbanslara göre kan ve doku arsenik düzeyleri hesaplandı.

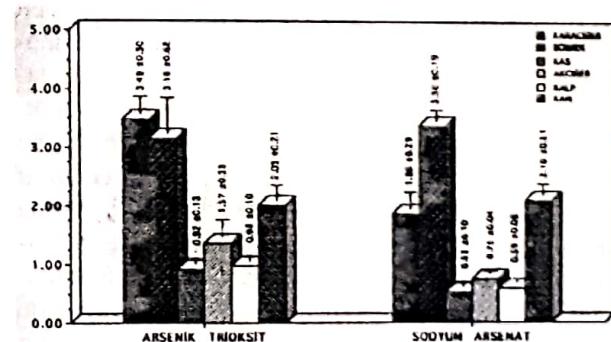
## BULGULAR

Arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilen gruplarda kan ve dokulardaki tüm zamanlara ait ortalama arsenik düzeyleri tablo 1 ve şekil 1'de sunulmuştur. Arsenik trioksit verilen grupta karaciğer ve böbrek ortalama arsenik düzeylerinin sırasıyla 3.49 µg/g ve 3.16 µg/g olarak en yüksek düzeyde oldukları belirlendi. Kan düzeyinin (2.03 µg/ml) ise karaciğer ve böbrekten düşük, buna karşılık diğer dokulardan daha yüksek olduğu görüldü. Bunları azalan bir şekilde sırasıyla akciğer (1.37 µg/g), kalp (0.98 µg/g) ve kas (0.92 µg/g) izledi. Sodyum arsenat verilen grupta ise ortalama arsenik düzeyleri böbrekte (3.38 µg/g) en yüksek oldu. Kan ve karaciğerde ise bu düzeyler sırasıyla 2.10 µg/ml ve 1.88 µg/g olarak belirlendi. Bunları ise azalan bir şekilde akciğer (0.75 µg/g), kalp (0.59 µg/g) ve kas (0.53 µg/g) düzeyleri izledi.

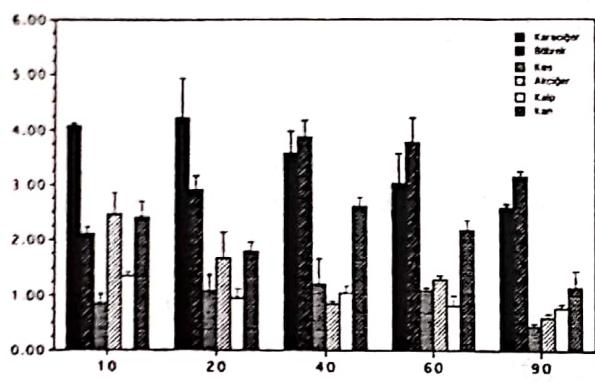
Arsenik trioksit verilen grupta kan ve doku arsenik düzeylerinin zamana göre değişimi tablo 2 ve şekil 2'de sunulmuştur. Bu grupta karaciğer arsenik düzeylerinin 10 ve 20. günlerde 4.06 µg/g ve 4.21 µg/g olarak en yüksek düzeylerde olduğu, buna karşın 40, 60 ve 90. günlerde ise böbrek arsenik düzeyinden biraz düşük, diğer dokuların arsenik düzeyinden oldukça yüksek olduğu belirlendi. Böbrek arsenik düzeyleri ise 40, 60 ve 90. günlerde 3.88 µg/g, 3.77 µg/g ve 3.16 µg/g'la diğer dokulardan daha yüksek oldu. Kan arsenik dü-

zeyleri ise 10, 20, 40, 60 ve 90. günlerde sırasıyla 2.41 µg/ml, 1.79 µg/ml, 2.60 µg/ml, 2.18 µg/ml ve 1.15 µg/ml şeklinde karaciğer ve böbrek düzeylerinden daha düşük olduğu görüldü. Diğer dokularda tüm zamanlarda karaciğer, böbrek ve kan düzeylerine göre daha düşük arsenik olduğu belirlendi. Genelde bu dokularda arsenik düzeyleri azalarak akciğer, kalp ve kas sırasını izledi. Bu grupta karaciğer ile böbrek arsenik düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyonun (- 0.52) ve her iki dokuda arsenik düzeyleri yönünden çok önemli ( $P < 0.001$ ) farklılığın bulunduğu tespit edildi.

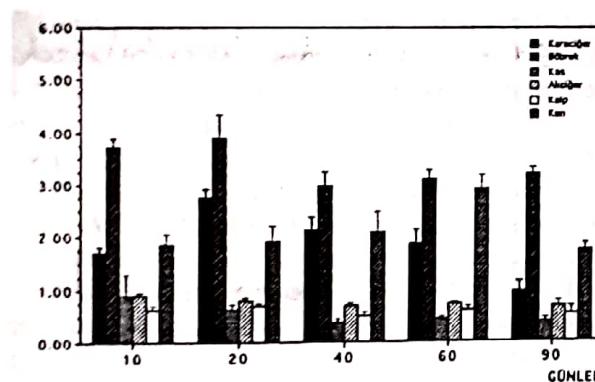
Sodyum arsenat verilen grupta kan ve doku arsenik düzeylerinin zamana göre değişimi tablo 3 ve şekil 3'te sunulmuştur. Bu grupta tüm zamanlarda böbrek arsenik düzeyleri en yüksek olarak belirlendi. Böbrek arsenik düzeyleri 10, 20, 40, 60 ve 90. günlerde sırasıyla 3.73 µg/g, 3.90 µg/g, 2.98 µg/g, 3.10 µg/g ve 3.19 µg/g oldu. Böbrekten sonra 10, 60 ve 90. günlerde kan arsenik düzeylerinin sırasıyla 1.86 µg/ml, 2.90 µg/ml ve 1.74 µg/ml ile; 20 ve 40. günlerde ise karaciğer arsenik düzeylerinin sırasıyla 2.76 µg/g ve 2.14 µg/g olarak diğer dokulardan daha yüksek olduğu görüldü. Diğer dokularda ise tüm zamanlarda karaciğer, böbrek ve kan düzeylerine göre daha düşük arsenik olduğu belirlendi. Genelde bu dokularda arsenik düzeyleri azalarak akciğer, kalp ve kas sırasını izledi. Bu grupta karaciğer ile böbrek arsenik düzeyleri arasında önemli olmayan pozitif yönde bir korelasyonun (+ 0.44) olduğu, karaciğer arsenik düzeyleri yönünden az önemli ( $P < 0.05$ ) farklılık bulunurken, böbrek arsenik düzeylerinde bir farklılığın olmadığı belirlendi.



**Şekil 1 . Arsenik Trioksit ve Sodyum Arsenat Verilen Gruplarda Kan ve Dokularda Ortalama Arsenik Düzeyleri.**



**Şekil 2 . Arsenik Trioksit Verilen Grupta Kan ve Dokularda Zamana Göre Arsenik Düzeylerinin Değişimi.**



**Şekil 3 . Sodyum Arsenat Verilen Grupta Kan ve Dokularda Zamana Göre Arsenik Düzeylerinin Değişimi.**

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Canlılar doğada yaygın bulunan ağır metallерden birisi olduğundan dolayı belli düzeylerde arseniğe maruz kalmaktadırlar. Ayrıca endüstriyel faaliyetler, tarımsal mücadele, beseri ve veteriner hekimlikte arsenikli bileşiklerin kullanılması arseniğe uzun süre maruz kalınması sonucu ortaya çıkan zehirlenmelerin önemini daha da artırmaktadır. Tarımsal mücadele alanında pestisid ve rodentisid amaçla arsenikli bileşiklerin kullanımı son zamanlara kadar arsenik tüketiminin yaklaşık % 80'ini oluşturduğu bildirilmektedir. Bu nedenlerle bitkisel ve hayvansal gıdalar, su, toprak ve hava uzun süreli olarak ve düşük düzeylerde arseniğe maruz kalmanın en önemli yollarıdır (2, 6, 12, 15, 20). Çeşitli arsenik bileşiklerine maruz kalma sonucu insan ve hayvanlarda ortaya çıkan akut ve kronik pek çok zehirlenme olaylarına rastlanmıştır. Bu olaylar sonucunda basit deri lezyonlarından, kanserojenik etki ve ani ölümlere kadar varabilen tehlikeli sonuçların görüldüğü

bildirilmektedir (6, 9, 16, 20). Bazı kaynaklarda arsenik zehirlenmeleri ile ilgili olarak karaciğer arsenik düzeyinin 0.3-300 mg/kg, böbrek arsenik düzeyinin ise 1-310 mg/kg arasında değişebileceğini bildirilmektedir. Gerek bu olaylardaki ve gerekse laboratuvar hayvanlarındaki deneySEL çalışmaların bir sonucu olarak arseniğin organizmada en çok ilgi duyduğu yumuşak dokular içinde karaciğer ve böbrek başta gelmektedir (2, 4, 7, 10-13, 16).

Fare, tavşan, rat, hamster, maymun, kanatlılar ve domuz gibi hayvan türlerinde yapılan araştırmalarda parenteral yollarla tek doz arsenik uygulanması sonucunda 48 saatlik bir dönemde karaciğer ve böbreğin diğer dokulardan daha yüksek arsenik düzeylerini gösterdiği bildirilmektedir (1, 3, 4, 8, 13, 14, 19, 20, 22, 23). Vahter ve Norin (19) farelere 0.4-4 mg/kg dozunda ağız yoluyla 3 ve 5 değerli arsenik bileşiklerinin uygulaması yaptıkları çalışmalarında 24 saat içinde bilhassa yüksek dozda arsenik verilen hayvanlarda karaciğer ve safraada daha yüksek arsenik bulunduğu belirlemiştir. Yamauchi ve ark. (21, 22, 23) rat ve hamsterlerde ağız yoluyla tek doz uygulanan arsenik trioksitin en yüksek düzeyde dalak ve karaciğer ile bunları takiben böbrek, akciğerler ve daha az olarak kas ve beyinde total arsenik olarak birliğini göstermişlerdir.

Tek doz ve kısa süreli uygulamaların yanında, çeşitli hayvan türlerinde ağız yoluyla ve uzun süreli maruz kalma olaylarında da zehirlenmeler sonucu ölen hayvanların yumuşak dokulardaki bilhassa karaciğer ve böbrek arsenik düzeylerinin diğer dokulara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1-3, 6, 9, 13-17, 20). Farelerde içme suyu ile arsenik trioksitin uzun süre 50 mg As/L ve 250 mg As/L miktarında verilmesi durumunda 16. günde karaciğer arsenik düzeyinin en yüksek olduğu ve bundan sonraki günlerde belirgin bir düşme gösterdiği belirlenmiştir (1). Şekil 1 incelendiğinde bu araştırmada arsenik trioksit verilen hayvanlarda karaciğer ve böbrek ortalama arsenik düzeylerinin diğer dokulara göre belirgin şekilde yüksek olduğu görüldü. Şekil 2'de ise uygulamanın 10 ve 20. günlerinde karaciğer, 40, 60 ve 90. günlerinde ise böbrek arsenik düzeylerinin diğer dokulara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Elde edilen bu sonuçlar ile yukarıdaki araştırmacıların bulguları ile paralellik bulunmaktadır.

Arsenik trioksit +3 değerli, suda az çözünen, sodyum arsenat ise +5 değerli ve suda kolay çözünebilen bileşiklerdir. Buna bağlı olarak sodyum arsenatın midembarsak kanalında çözünebilirliği ve emilebilirliği fazladır (3, 8, 14, 16, 21, 22). Ayrıca sodyum arsenat gibi +5 değerli arsenik bileşiklerinin +3 değerli olanlardan daha az toksik olduğu bilinmektedir. Sodyum arsenat gibi suda kolay çözünen bileşiklerin bilhassa küçük dozlarda ve ağız yoluyla alındıklarında daha az toksik olduğu, buna karşılık yüksek dozlarda alındıklarında +3 değerli

şekle dönüştükten sonra zehirliliğini gösterdiği belirlemiştir. İşte bu olayın gerçekleşmesi esnassnda alınan arseniğin önemli bir kısmını böbreklere geçmekte ve idrarla atılmaktadır (3, 4, 17, 19, 22, 23). Ayrıca bazı çalışmalarında organik arsenik bileşikleri farklı hayvan türlerine yem içerisinde düşük düzeylerde verildiğinde böbrek ve karaciğerde en yüksek arsenik düzeyleri ve yine bu bileşiklerin tek dozda verilmesinden sonra büyük bir kısmının ilk 48 saat içerisinde idrarla atıldığı belirlenmiştir (2, 6, 7, 9, 20).

Hayvanlardaki deneysel çalışmalar, maruz kalmadan sonra 3 değerli arsenik bileşiklerinin 5 değerli olanlardan daha yüksek düzeyde vücutta birliğini göstermiştir. Rat, fare ve hamsterlerde 3 değerli arsenik bileşikleri verildiğinde arseniğin daha çok safrayla, 5 değerli arsenik bileşikleri verildiğinde ise böbrekle atıldığı bildirilmektedir (4, 19, 20). Nitkimi Tsukamoto ve ark. (17) köpeklerde sodyum arsenatın küçük dozlar da verilmesinden sonra idrar arsenik düzeyinde belirgin bir yükselme olduğunu, buna karşın yüksek dozlarda ise hem plazma, hem de idrar arsenik düzeyinde artışın olduğunu belirlemiştirlerdir. Ayrıca bazı araştırcılarda uzun süreli sodyum arsenatın alınması durumunda oluşan zehirlenme olaylarında insan ve çeşitli hayvan türlerinde böbrek arsenik düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmektedirler (1, 3, 12, 14, 16-18). Şekil 1 incelendiğinde sodyum arsenat verilen grupta ortalama böbrek arsenik düzeyinin belirgin şekilde diğer dokulardan daha yüksek olduğu ve bunu azalarak sırasıyla kan, karaciğer, kalp ve kasın takip ettiği görüldü. Şekil 3'te sodyum arsenat uygulamasının 10 ve 20. günlerin-

deki böbrek arsenik düzeylerinin 40, 60 ve 90. günlerdeki göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca uygulamada 20. günde karaciğerde, 40, 60 ve 90. günlerde ise kanda, diğer zamanlara göre arsenik düzeyleri daha yüksek oldu. Şekil 1'den her iki grup karşılaştırılacak olursa; arsenik trioksit verilen grupta karaciğer ortalama arsenik düzeyinin sodyum arsenat verilen gruba göre yaklaşık 1.86 kat daha yüksek, sodyum arsenat verilen grupta ise böbrek arsenik düzeyinin daha yüksek olduğu, kan arsenik düzeyinin ise her iki grupta yaklaşık olarak benzer olduğu belirlendi. Bu bulgular değerlendirildiğinde yukarıdaki araştırcıların görüşleri ile uyum gösterdiği görülmektedir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, ağız yoluyla ve düşük miktarlarda arsenik trioksit maruz kalınması durumlarında sırasıyla karaciğer, böbrek ve kan arsenik düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiğini, buna karşın sodyum arsenata maruz kalınması halinde ise sırasıyla böbrek, kan ve karaciğer arsenik düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Her iki grupta akciğer, kalp ve kas gibi yumuşak dokularda daha az düzeyde arsenik bulunmuştur. Arsenik bileşiklerine uzun süreli maruz kalınması durumunda zehirlenme niteliği, şiddeti ve teşhisinde bilhassa keratinize dokular (saç, kıl ve tırnaklar gibi) değerlendirilirse de, ayrıca karaciğer, böbrek ve kan arsenik düzeylerinin de belirleyici olabileceği kanaatindeyiz

.

## KAYNAKLAR

1. Bencko V. and Symon K. Dynamics of Arsenic Cumulation in Hairless Mice After Peroral Administration., J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., 1969; 13, 248-53.
2. Calvert CC. and Smith LW. Arsenic in Tissues of Sheep and Milk of Dairy Cows Fed Arsanilic Acid and 3-Nitro-4-Hydroxyphenylarsonic Acid., J. Anim. Sci., 1981; 51, 2, 414-421.
3. Charbonneau SM. Tam GK, et al. Metabolism of Orally Administered Inorganic Arsenic in the Dog., Toxicol. Lett., 1979; 3, 107-113.
4. Cikrt M, Bencko V, et al. 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.
5. Cunniff P. "Official Methods of Analysis of AOAC International", Vol. 1-2, 16th Ed., AOAC Int., Virginia, U.S.A., 1995.
6. Elenhorn MJ. and Barceloux DG. Metals and Related Compounds, In: "Medical Toxicology", 1st Ed., New York, U.S.A., 1988; 1012-1016.
7. Ferslew KE. and Edds GT. Effects of Arsanilic acids on Growth, Serum Enzymes, Hematological Values and Residual Arsenic in Young Swine., Am. J. Vet. Res., 1979; 40, 10, 1365-1369.
8. Franzblau A. and Lillis R. Acute Arsenic Intoxication from Environmental Arsenic Exposure., Arch. Environ. Health, 1989; 44, 6, 385-390.
9. Goyer RA. Toxic Effects of 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.
10. Hilmy MA, El-Domiaty NA, 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.

11. Kaya S, Bilgili A, Doğan A, and Liman BC. Mezbahada Kesilen Sığırların Et ve Bazı İç Organlarında Arsenik Kahıntıları., A.Ü. Vet. Fak. Derg., 1990; 37, 2, 359-63.
12. Kingston RL, Hall S, and Sioris L. Clinical Observations and Medical Outcome in 149 Cases of Arsenate Ant Killer Ingestion., Clin. Toxicol., 1993; 31, 4, 581-589.
13. Klaassen CD. Biliary Excretion of Arsenic in Rats, Rabbits and Dogs.. Tox. and Appl. Pharmacol., 1974; 29, 447-457.
14. 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.
15. Polissar L, Coble KL, et al. Pathways of Human Exposure to Arsenic in a Community Surrounding a Copper Smelter., Environ. Res., 1990; 53, 29-47.
16. Thienes CH, and Haley TJ. Poisons with Symptoms Referable to the Digestive Tract. In: "Clinical Toxicology". 5th Ed., Philadelphia, U.S.A., 1972; 171-175.
17. Tsukamoto H, Parker H.R, and Peoples SA. Metabolism and Renal Handling of Sodium Arsenite in Dogs., Am. J. Vet. Res., 1983; 44, 2331-2335.
18. Vahter M, and Lind B. Concentrations of Arsenic in Urine of the General Population in Sweden.. The Sci. Total Environ., 1986; 54, 1-12.
19. Vahter M, and Norin H. Metabolism of As-labelled Trivalent and Pentavalent Inorganic Arsenic in Mice., Environ. Res., 1980; 21, 132-151.
20. W.H.O. "Environmental Health Criteria for Arsenic". Geneva, World Health Organization, Vammala, Finland, 1981.
21. 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.
22. Yamauchi H, and Yamamura Y. Metabolism and Excretion of Orally Administrated Arsenic Trioxide in the Hamster., Toxicology, 1985; 34, 113-121.
23. Yamauchi H, Iwata M, and Yamamura Y. Metabolism and Excretion of Arsenic Trioxide in Rats., Jap. J. Ind. Health, 1980; 22, 111-121.