

ARSENİK ZEHİRLENMELERİNDE KAN, İDRAR VE DİŞKİ ARSENİK DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

İzzet KARAHAN¹ Osman GÜLER²

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

Geliş Tarihi: 11.05.1998

Determination of Arsenic Levels in Blood, Urine and Faeces in Arsenic Toxicosis

SUMMARY

In this study, arsenic levels in blood urine and faeces samples collected from mice which were orally administered arsenic trioxide (As_2O_3) and sodium arsenate (Na_2HAsO_4), were determined. The animals were divided into one control and two experimental groups. Arsenic trioxide and sodium arsenate were given in daily doses of 5 mg/kg orally with water to experimental groups. During the administrations, in 10, 20, 40, 60 and 90th days, blood, urine and faeces samples were collected. Arsenic levels in samples were established spectrophotometrically by silver diethyldithiocarbamate procedure at 540 nm.

In the group treated with arsenic trioxide, the arsenic levels in blood, urine and faeces reached the maximum levels at 40, 60 and 40th days respectively. On the other hand, in animals given sodium arsenate, the highest arsenic levels in blood, urine and faeces were determined at 60, 90 and 60th days respectively. When these groups were compared, the mean level of arsenic in blood was approximately equal in both groups. However in the group treated with arsenic trioxide, the mean levels of arsenic in urine and faeces were observed higher than the group treated with sodium arsenate.

In conclusion, it was observed that the arsenic levels in urine and faeces are the best indicators but the arsenic levels in blood were lower than those in urine and faeces in arsenic trioxide and sodium arsenate toxicosis.

Key Words : Arsenic Trioxide, Sodium Arsenate, Blood, Urine, Faeces.

ÖZET

Bu çalışmada, ağız yoluyla arsenik trioksit (As_2O_3) ve sodyum arsenat (Na_2HAsO_4) uygulanan farelerden alınan kan, idrar ve dışkı örneklerinde arsenik düzeyleri araştırıldı. Hayvanlar kontrol ve 2 deneme grubuna ayrıldı. Deneme gruplarına günlük olarak arsenik trioksit ve sodyum arsenat ağız yoluyla, 5 mg As/kg dozunda verildi. Uygulamaların 10, 20, 40, 60 ve 90. günlerinde kan, idrar ve dışkı örnekleri alındı. Bu örneklerde arsenik düzeyleri spektrofotometrik olarak gümüş dietilditiyokarbamat metodu ile 540 nm'de tespit edildi.

Arsenik trioksit verilen grupta kan, idrar ve dışkı arsenik düzeylerinin sırasıyla 40, 60 ve 40. günlerde en yüksek olduğu görüldü. Diğer yandan sodyum arsenat verilen hayvanlarda kan, idrar ve dışkıda en yüksek arsenik düzeyleri sırasıyla 60, 90 ve 60. günlerde belirlendi. Her iki grup karşılaştırıldığında, ortalama kan arsenik düzeylerinin iki grupta birbirlerine yakın oldukları tespit edildi. Fakat arsenik trioksit verilen grupta idrar ve dışkı arsenik düzeylerinin sodyum arsenat verilen gruptan daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak, arsenik trioksit ve sodyum arsenat zehirlenmelerinde idrar ve dışkı arsenik düzeylerinin en iyi göstergeler olduğu, fakat kan arsenik düzeylerinin idrar ve dışkı düzeylerinden daha düşük olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler : Arsenik Trioksit, Sodyum Arsenat, Kan, İdrar, Dışkı.

GİRİŞ

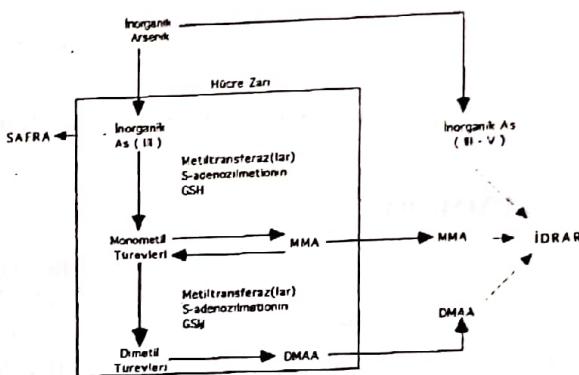
Arsenik trioksit +3, sodyum arsenat ise +5 değerli arsenik bileşikleridir. Her ikisi de deneyel çalışmalar ve doğal zehirlenme olaylarında önemli zehirli etkinlikleri gösterilmiş olan maddelerdir. Arsenik trioksit metallerin saflaştırılmasında ve diğer endüstriyel faaliyetlerde en fazla kullanılan arsenik bileşiği olmasına rağmen, sodyum arsenatın kullanım alanı daha azdır (5, 7, 9-11, 15, 19, 21, 22).

Arsenik bileşiklerine maruz kalma sonucu insan ve hayvanlarda akut ve kronik pek çok zehirlenme olayına rastlanmıştır. Canlılar en çok bitkisel ve hayvansal gıdalar, su, toprak ve hava ile arseniğe maruz kalırlar. Bilhassa su ile uzun süre arsenik alınmasından sonra görülen hiperpigmentasyon, keratozis, deri kanserleri ve ciddi dolaşım bozuklukları gibi olaylarda, vücutta oluşan hasarın niteliği ile sudaki arsenik düzeyi arasında belirgin bir paralelligin bulunduğu bildirilmektedir (4, 7, 11, 17-19, 22, 23). Ağız yoluyla alınan arseniğin mide-barsak kanalından emilmesi kimyasal yapı ve çözünmesine bağlı olarak değişir. İnsan ve hayvanlarda zehirlenmeler ile deneyel çalışmalar çözünmüş haldeki inorganik arsenik bileşiklerinin kolayca emildiğini göstermektedir. Arsenik trioksit gibi zor çözünen bileşikler az olarak, sodyum arsenat gibi kolay çözünen bileşikler ise daha fazla emilirler. Dolayısıyla ağız yoluyla verildiğinde, arsenik trioksinin önemli bir kısmı, buna karşılık sodyum arsenatın az bir kısmı emilmeden dışkıyla atılmaktadır (1, 2, 6, 8, 12-14, 19, 20).

Ratlardan hariç insan ve hayvanlarda genel olarak inorganik arsenik bileşiklerinin biyolojik yarı ömrü % 65.9'unun 2.1 gün, % 30.4'ünün 9.4 gün ve % 3.7'sinin ise 38.4 gün ve daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ratlarda ise arseniğin eritrositler içinde akümüle olmasından dolayı biyolojik yarı ömrü 60 günden fazladır (1, 8, 12, 14, 20, 23, 24). Hangi yolla alınırsa alınsın, emilen inorganik arsenik büyük oranda böbrekler yoluyla atılır. Tek doz olarak 3 değerli arsenik bileşiklerine maruz kalma sonucunda % 75'inin idrar ve % 1-2'sinin ise dışkıyla ilk günde, geri kalan arseniğin ise bir hasta içinde atıldığı belirlenmiştir (2, 8, 12-14, 24, 26).

Deneysel çalışmalarında uzun süreli olarak arseniğe maruz kalma sonucunda vücutta arsenik düzeyinin ilk 10-20 günde artış gösterdiği ve daha sonra bu düzeyin korunduğu veya azaldığı belirlenmiştir. Arseniğin bir kısmı bundan sonra organizmada saç, deri ve tırnaklar gibi keratinize dokulara dağılım göstermeyecektir, geri kalan kısmı ise başlıca idrarla atılmaktadır (2, 4, 5, 13, 23, 25). İnsan ve hayvanlarda gıdalar ve diğer yollarla uzun sürede alınan arseniğin bir kısmının emilmeden doğrudan dışkıyla, emilen arseniğin % 70-

80'inin bir hasta içinde idrarla atıldığı bildirilmektedir. Geri kalan arsenik ise yine dışkı, safra, ter, deri ve keratinize dokular ile organizmdan atılmaktadır (1, 9-12, 16-18). Bazı kaynaklarda kanda 50 µg/L, idrarda 100 µg/L ve saçta 1 µg/kg'dan daha fazla arsenik bulunmasının maruz kalma ve zehirlenmenin bir göstergesi olabileceği bildirilmektedir (4, 7, 19, 21, 23).



Şekil 1: Arsenik Bileşiklerinin Biyotransformasyonu.

Şekil 1'de görüldüğü gibi organizmaya alınan ve emilen inorganik arsenik biyotransformasyon sonucu başta karaciğerde ve diğer dokularda metilasyona uğrar ve büyük bir kısmı bu şekilde atılır. İnsan ve hayvanlarda oluşan en önemli metilasyon ürünlerini monometilarsonik asit (MMA) ve dimetilarsonik asit (DMAA)'tir. Ayrıca trimetilarsonik asit (TMA) bileşikleri yalnızca karaciğerde düşük düzeylerde belirlenmiştir. Metilasyon ürünlerini olan bu bileşikler ve arseniğin geri kalan kısmı değişiklikle uğramadan 3 veya büyük bir kısmı 5 değerli inorganik asit şeklinde idrarla atılır (1, 2, 8, 13-15, 18, 20, 23-26). Arsenik trioksit ve elemental arseniğin kullandığı işyerleri ve çevresinde hayvanların idrarındaki inorganik arsenik metabolitleri ile maruz kalınan arsenik düzeyi arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (8, 9, 10, 15, 17, 21-23).

Bu çalışma, uzun süreli olarak ağız yoluyla arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilmesiyle oluşturulan zehirlenmelerde, en önemli göstergeler olan kan, idrar ve dışkı arsenik düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

MATERIAL VE METOT

Hayvan Materyali ve Uygulamalar :

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 ise 90 gün süreyle, günde 5 mg As/kg olacak şekilde sırasıyla arsenik trioksit (As_2O_3 , Merck) ve sodyum arsenat (Na_2HAsO_4 , Merck) ağız yoluyla içme suyu içinde verildi. Bunun için uygun şekilde hazırlanmış solusyonlar (300 mg/L) kullanıldı. Tüm gruplara araştırma süresince standart miktarlarda pelet yem ve yeterince içme suyu verildi.

Uygulamaların baflşamasını takiben 10, 20, 40, 60 ve 90. günlerde 24 saat süreyle idrar-dışkı alma düzeneklerine fareler konuldu. Toplanan idrar ve dışkı yanında, kontrol grubundan 3 ve deneme gruplarından 6'şar hayvan boyunlarından kesilerek kan numuneleri alındı. Alınan kan, idrar ve dışkı numunelerinde toplam arsenik düzeyleri belirlendi.

Arsenik Düzeylerinin Belirlenmesi :

Kan, idrar ve dışkı arsenik düzeylerinin belirlenmesinde Cunniff (3) tarafından bildirilen spektroskopik metot kullanıldı. Miktarları belirlenmiş olan numuneler magnezyum nitrat-magnezyum oksit ($Mg(NO_3)_2$, Sigma - MgO, Merck) karışımı içinde, 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 spektroskopetre (Spectronic 21D) ile 540 nm'de köre karşı absorbanslar ölçülerek belirlendi. Ölçülen absorbanslara göre kan ve doku arsenik düzeyleri hesaplandı.

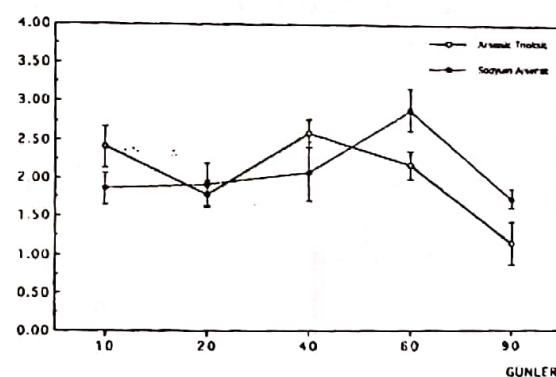
BULGULAR

Arsenik trioksit verilen gruptaki kan, idrar ve dışkı arsenik düzeyleri şekil 2, 3 ve 4'te sunulmuştur. Şekil 2 incelendiğinde, arsenik trioksit verilen grupta 10. günde 2.41 µg/ml olan kan arsenik düzeyinin, 20. günde azalarak 1.79 µg/ml'ye düştüğü ve sonra tekrar artış göstererek 40. günde 2.60 µg/ml'ye yükseldiği görüldü. Kan arsenik düzeyi 60 ve 90. günlerde tedrici bir azalma göstererek sırasıyla 2.18 ve 1.15 µg/ml oldu. Bu grupta idrar arsenik düzeyi 10. günde 30.10 µg/ml olduktan sonra 20 ve 40. günlerde azalma göstererek sırasıyla 25.58 ve 23.06 µg/ml'ye düştü. 60.

günde 38.42 µg/ml olarak en yüksek düzeye eriştiğinden sonra 90. günde tekrar 17.15 µg/ml'ye kadar azaldı (Şekil 3). Dışkı arsenik düzeyleri ise, 10 ve 20. günlerde sırasıyla 20.28 µg/g ve 18.14 µg/g olurken, 40. günde 30.22 µg/g düzeyine yükseldikten sonra 60 ve 90. günlerde azalarak sırasıyla 29.54 ve 22.75 µg/g oldu (Şekil 4).

Sodyum arsenat verilerek zehirlenme oluşturulan farelerdeki kan, idrar ve dışkı arsenik düzeyleri şekil 2, 3 ve 4'te sunulmuştur. Şekil 2 incelendiğinde bu gruptaki kan arsenik düzeylerinin 10, 20, 40 ve 60. günlerde tedrici olarak artış gösterdiği ve sırasıyla 1.86, 1.92, 2.09 ve 2.90 µg/ml olduğu görüldü. 90. günde ise önemli bir azalma göstererek 1.74 µg/ml'ye indi. Bu grupta idrar arsenik düzeyleri 10, 20, 40, 60 ve 90. günlerde tedrici olarak artan bir şekilde sırasıyla 13.97, 16.06, 18.65, 19.58 ve 25.16 µg/ml olarak belirlendi (Şekil 3). Dışkı arsenik düzeylerinin ise 10, 20, 40, 60 ve 90. günlerde birbirlerine yakın düzeylerde sırasıyla 4.55, 9.46, 3.97, 10.10 ve 9.07 µg/g olduğu görüldü (Şekil 4).

Şekil 5'te tüm zamanlardaki kan, idrar ve dışkı arsenik düzeylerinin ortalamaları sunulmuştur. Arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilen gruptarda ortalama kan arsenik düzeyinin sırasıyla 2.03 ve 2.10 µg/ml değerleriyle birbirlerine yakın oldukları belirlendi. İdrar ve dışkı ortalama arsenik düzeyleri arsenik trioksit verilen grupta sırasıyla 26.86 µg/ml ve 24.18 µg/g olarak yüksek, sodyum arsenat verilen grupta ise sırasıyla 18.68 µg/ml ve 7.43 µg/g olarak daha düşük olduğu belirlendi.



Şekil 2 : Arsenik Trioksit ve Sodyum Arsenat Verilen Gruplarda Kan Arsenik Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

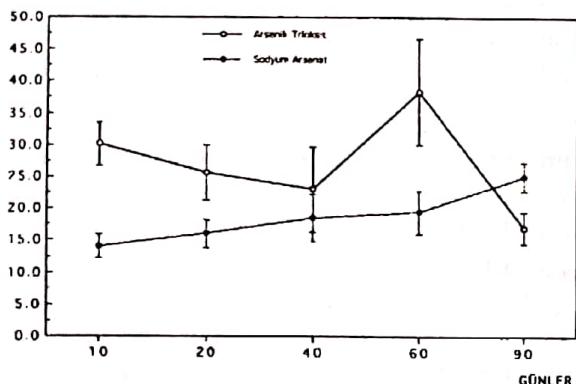
Çeşitli arsenik bileşiklerine maruz kalma sonucu insan ve hayvanlarda akut ve kronik tipte pekçok zehirlenme olaylarına rastlanmıştır. Bu olaylar sonucunda basit klinik belirtilerden, kanserojenik etki ve ani ölümle re kadar varabilen tehlikeli sonuçların görüldüğü bildirilmektedir (4, 10, 11, 18, 19, 23). Arsenik bileşiklerinin zehirliliği kimyasal yapı, suda çözünürlük, hayvan türü, alınma yolu, maruz kalma süresi ve alınan miktara bağlı olarak değişir. Arseniğin organizmaya alınması başlıca sindirim sistemi, akciğerler ve deri yoluyla olur (6, 7, 15, 21-23).

Arsenik trioksit +3 değerli, suda az çözünen, sodyum arsenat ise +5 değerli ve suda kolay çözünebilen bileşiklerdir. Buna bağlı olarak sodyum arsenatın mide-barsak kanalından çözünebilirliği ve emilebilirliği fazladır (5-7, 13, 19, 25, 26). 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 arseniğe dönüştükten sonra zehirliliğini gösterdiği belirlenmiştir. Bu metabolizma olayının gerçekleşmesi esnasında alınan arseniğin önemli bir kısmı böbreklere geçmekte ve idrarla atılmaktadır (2, 20, 21, 23, 26). Ayrıca bazı çalışmalarında organik arsenik bileşikleri farklı hayvan türlerine yem içerisinde düşük düzeylerde verildiğinde, böbrek ve karaciğerde en yüksek arsenik düzeylerinin oluştuğu ve yine bu bileşiklerin tek dozda verilmesinden sonra büyük bir kısmının ilk 48 saat içerisinde idrarla atıldığı belirlenmiştir (4, 7, 16, 23).

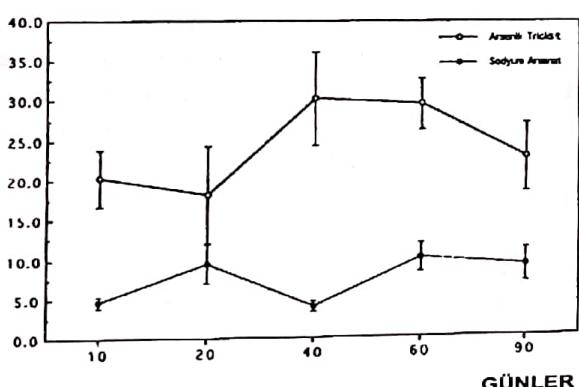
Arsenik zehirlenmelerinde en önemli göstergeler kan, idrar, dışkı arsenik düzeyleridir. Bunların yanında keratinli dokulardaki arsenik düzeyleri uzun süreli zehirlenmelerde önem taşır. Ratlar hariç diğer hayvan türlerinde eliminasyon yarı ömrü kısa olduğundan, düşük düzeyde arseniğe maruz kalınması durumlarda kan arsenik düzeyleri belirgin bir artış göstermez. Ratlarda ise önce alyuvarlarda biriken arsenik buradan diğer dokulara dağılım gösterir (2, 8, 12, 14, 16, 23, 26).

Ağız yoluyla alınan ve emilen arsenik organizmada metilasyona uğradıktan sonra bir kısmı metilasyon ürünleri, diğer kısmı ise inorganik arsenik şeklinde öncelikle idrarla ve çok az bir kısmı safrayla atılır (Şekil 1). Safra aracılığıyla dışkıya geçen ve mide-barsak kanalından emilmeyen arsenik dışkı ile organizma dışına çıkartılır. Bunlardan başka deri ve diğer keratinli dokular, ter, süt arseniğin çok daha düşük miktarlarda arsenik atılmanın gerçekleştiği yoldur (1, 2, 6, 8, 12, 23, 25).

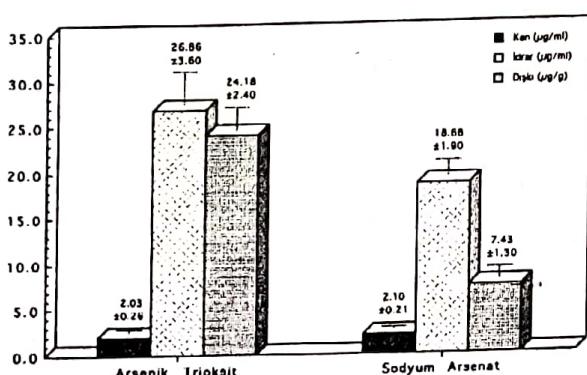
Deneysel olarak yapılan çalışmalarla arsenik trioksit ağızdan uygulandığında 5 günlük dönemde büyük kısmının idrar ve dışkıyla atıldığı gösterilmiştir (1, 6, 8, 12, 13, 20, 24, 25, 26). Odanaka ve ark. (14) rat,



Şekil 3. Arsenik Trioksit ve Sodyum Arsenat Verilen Gruplarda İdrar Arsenik Düzeylerinin Zama Göre Değişimi.



Şekil 4. Arsenik Trioksit ve Sodyum Arsenat Verilen Gruplarda Dışkı Arsenik Düzeylerinin Zama Göre Değişimi.



Şekil 5. Arsenik Trioksit ve Sodyum Arsenat Verilen Gruplarda Kan, İdrar ve Dışkıda Ortalama Arsenik Düzeyleri.

fare ve hamsterlerde yaptıkları çalışmada su içinde 0.5 mg As/ml miktarında arseniğin verilmesini takiben 2 gün içinde alınan arseniğin ratlarda % 17.2'sinin idrar, % 33'ünün dışkı; farelerde % 48.5'inin idrar, % 48.8'inin dışkı ve hamsterlerde ise % 43.8'inin idrar, % 44.1'inin dışkı ile atıldığını belirlemişlerdir. Yamauchi ve ark. (24) ratlarda yaptıkları çalışmada 20 mgAs/kg olarak tek doz uygulamadan sonra ilk 7 gün içinde 100 µg/ml gibi yüksek düzeylerde, daha sonra 120. güne kadar daha düşük düzeylerde idrar ve dışkı ile arsenik atılımının olduğunu göstermişlerdir. Charbonneau ve ark. (1) maymunlara 1 mg As/kg dozunda arsenik trioksitin verilmesinden sonra, emilmeyen arseniğin doğrudan dışkı ile atıldığını, emilen arseniğin ise % 73'ünün 14 gün içinde idrar ile atıldığını belirlemişlerdir.

Bu çalışmada ağız yoluyla arsenik trioksit verildiğinde kan ortalama arsenik düzeyinin 2.03 µg/ml olarak düşük, diğer yandan idrar ve dışkı ortalama arsenik düzeyleri sırasıyla 26.86 ve 24.18 µg/g olarak daha yüksek oldukları görülmüştür (Şekil 2, 3, 4). Sodyum arsenat verilen grupta ise kan, idrar ve dışkı ortalama arsenik düzeylerinin sırasıyla 2.10, 18.68 ve 7.43 µg/g olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2, Şekil 2, 3, 4). Her iki grupta kan arsenik düzeyleri idrar ve dışkı arsenik düzeylerinden düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca arsenik trioksit verilen grupta idrar ve dışkı arsenik düzeylerinin sodyum arsenat verilen gruptan daha yüksek olduğu belirlendi. Arsenik trioksit ile zehirlenme oluşturulan grupta idrar arsenik düzeylerinin yüksek olmasının sebebi arsenik trioksitin 3 değerli olması ile açıklanabilir. Bu kimyasal özelliği nedeniyle karaciğerde metabolize edilerek öncelikle idrara geçmektedir. Buna karşın sodyum arşenatın sindirim

kanalından daha fazla emilebilir olmasından dolayı sodyum arsenat verilen grupta dışkı arsenik düzeyi daha düşük olmuştur. Elde edilen bu sonuçların yukarıdaki araştırcıların bulguları ile uyum gösterdiği görülmektedir.

İnsan ve hayvanlarda meydana gelen arsenik zehirlenmelerinde de idrar arsenik düzeylerinin teşhis amacına yönelik belirgin bir göstergе olduğu bildirilmektedir (4, 5, 7, 9-11, 15, 17, 18, 21-23). Kalman ve ark. (9) arseniğe maruz kalan insanlarda alınan gıda, su ve çevredeki arsenik düzeyleri ile yaş ve cinsiyet gibi faktörlere göre idrar arsenik düzeylerinin değişebildiğini tespit etmişlerdir. Kingston ve ark. (11) 149 kişide arsenat içeren karışma zehiri ile meydana gelen zehirlenmelerden sonra 1-3 haftalık dönemde idrar arsenik düzeylerini 3500-5819 µg/24 saat olarak belirlemiştir. Arjantin'de sodyum arsenatla oluşan epidemik bir zehirlenmede 49 idrar örneğinde 76-500 µg/dl ve 12 idrar örneğinde 500 µg/dl'den daha fazla arsenik bulunduğu bildirilmektedir (17). Tam ve ark. (18) sağlıklı insanlarda arsenat şeklinde alınan +5 değerli arseniğin 7. gün sonunda % 6.1'inin dışkı, geri kalanın ise idrarla atıldığını bildirmektedirler. Bu araştırmada belirlenen kan, idrar ve dışkı arsenik düzeyleri yukarıdaki araştırcıların bulgularını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, çeşitli sebeplere bağlı olarak arsenik bileşikleriyle oluşan zehirlenmelerde idrar ile dışkı ve bunların yanında kan arsenik düzeylerinin en önemli göstergeler olduğu, ayrıca zehirlenmenin şiddeti ile teşhisinde öncelikle bu düzeylerin değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Charbonneau SM, Spencer K, et al. Arsenic Excretion by Monkeys Dosed with Arsenic Containing Fish and with Inorganic Arsenic., Bull. Environ. Contam. Toxicol., 1978; 20, 470-477.
- 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.
- Cunniff P. "Official Methods of Analysis of AOAC International", Vol. 1-2, 16th Ed., AOAC Int., Virginia, U.S.A., 1995.
- Elenhorn MJ. and Barceloux DG, Metals and Related Compounds, In: "Medical Toxicology", 1st Ed., New York, U.S.A., 1988; 1012-1016.
- Franzblau A. and Lillis R, Acute Arsenic Intoxication from Environmental Arsenic Exposure., Arch. Environ. Health, 1989; 44, 6, 385-390.
- Fullmer CS. and Wasserman RH, Intestinal Absorption of Arsenate in the Chick., Environ. Res., 1985; 36, 206-217.
- 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.
- 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.

9. Kalman, DA. Hughes J, et al. The Effect of Variable Environmental Arsenic Contamination on Urinary Concentrations of Arsenic Species., Environ. Res., 1990; 89, 145-151.
10. Kersjes MP. and Maurer JR. An Analysis of Arsenic Exposures Referred to the Blodgett Regional Poison Center., Vet. Hum. Toxicol., 1987; 29, 1, 75-78.
11. 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.
12. Klaassen CD. Biliary Excretion of Arsenic in Rats, Rabbits and Dogs., Tox. and Appl. Pharmacol., 1974; 29, 447-457.
13. 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.
14. 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.
15. Offergelt JA. Roels H, et al. Relation between Airborne Arsenic Trioxide and Urinary Excretion of Inorganic Arsenic and Its Methylated Metabolites., Br. J. Ind. Med., 1992; 49, 387-393.
16. Rice DA. Kennedy S, et al. Experimental 3-Nitro-4-Hydroxyphenylarsonic Acid Toxicosis in Pigs., Res. Vet. Sci., 1985; 39, 47-51.
17. Roses OE. Fernandez JCG, et al. Mass Poisoning by Sodium Arsenite., Clin. Toxicol., 1991; 29, 2, 209-213.
18. Tam GK, Charbonneau SM, et al. Metabolism of Inorganic Arsenic in Humans Following Oral Ingestion.. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1979; 50, 319-322.
19. 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.
20. Tsukamoto H, Parker HR. and Peoples SA, Metabolism and Renal Handling of Sodium Arsenite in Dogs., Am. J. Vet. Res., 1983; 44, 2331-2335.
21. Vahter M. and Lind B, Concentrations of Arsenic in Urine of the General Population in Sweden., The Sci. Total Environ., 1986; 54, 1-12.
22. Valentine JL, He SY, et al. Health Response by Questionnaire in Arsenic-Exposed Populations., J. Clin. Epidemiol., 1991; 45, 5, 487-494.
23. "Environmental Health Criteria for Arsenic", Geneva, World Health Organization, Vammala, Finland. 1981.
24. Yamauchi H, Iwata M. and Yamamura Y, Metabolism and Excretion of Arsenic Trioxide in Rats., Jap. J. Ind. Health, 1980; 22, 111-121.
25. 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.
26. Yamauchi H. and Yamamura Y, Metabolism and Excretion of Orally Administrated Arsenic Trioxide in the Hamster., Toxicology, 1985; 34, 113-121.