

FARELERDE ARSENİK TRİOKSİT VE SODYUM ARSENAT'IN BAZI BİYOKİMYASAL DEĞERLERE ETKİLERİ

İzzet KARAHAN¹ Osman GÜLER²

¹Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

²T.K.B. Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 02.06.1999

The Effects of Arsenic Trioxide and Sodium Arsenate on Some Biochemical Parameters in Mice

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the changes in some biochemical parameters in serum samples of mice administered with arsenic trioxide and sodium arsenate. Fifty mice at 25-35 g body weight were used in the study. The animals were divided into one control and two experimental groups. Arsenic trioxide and sodium arsenate were given in daily doses of 5 mg As/kg orally with water to experimental groups. During the administrations, in 10, 20, 40, 60 and 90th days, blood samples were collected. Glucose, aspartate aminotransferase (AST), alanine amino-transferase (ALT), creatinine, albumin, sodium and potassium levels were ascertained in the blood sera.

A significant decrease was observed in serum glucose levels at all periods, in the arsenic trioxide given group. But in the sodium arsenate given group, a decrease in serum glucose was observed after 40th day. A significant increase in the serum AST and ALT levels were determined in both groups. On the other hand, when compared with control group, no significant changes were observed in serum creatinine, albumin, sodium and potassium levels in the two experimental groups.

In conclusion, in addition to disruption was observed in glucose metabolism, liver and muscle damage was believed to occur in mice treated with arsenic trioxide and sodium arsenate orally for long-term.

Key Words : Arsenic, Glucose, Liver damage, Mice.

ÖZET

Bu araştırma, arsenik trioksit ve sodyum arsenat uygulanan farelerin serum örneklerinde bazı biyokimyasal değerlerde meydana gelebilecek değişiklikleri belirlemek amacıyla yapıldı. Araştırmada 25-35 g canlı ağırlıklarında 50 adet fare kullanıldı. Fareler bir kontrol ve iki 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 örnekleri alındı. Elde edilen serumlarda glikoz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotrasferaz (ALT), kreatinin, albumin, sodyum ve potasyum düzeyleri belirlendi.

Arsenik trioksit verilen grupta, tüm zamanlarda serum glikoz düzeylerinde belirgin şekilde düşme gözlemlendi. Fakat sodyum arsenat verilen grupta serum glikoz düzeyindeki düşme 40. günden sonra gözlemlendi. Her iki grupta serum AST ve ALT düzeylerinde önemli bir artış belirlendi. Diğer yandan, kontrol grubu ile karşılaşıldığında iki deneme grubunda serum kreatinin, albumin, sodyum ve potasyum düzeylerinin değişmediği görüldü.

Sonuç olarak, uzun süreli arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilen farelerde glikoz metabolizmasının bozulduğu gözlandı, ayrıca karaciğer ve kaslarda hasar oluştuğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler : Arsenik, Glikoz, Karaciğer hasarı, Fare.

GİRİŞ

Arsenik trioksit (As_2O_3) ve sodyum arsenat (Na_2HAsO_4) deneysel çalışmalar ve doğal zehirlenme olaylarında öncenli zehirli etkinlikleri gösterilmiş olan arsenik bileşikleridir. Gerek bu çalışmada kullanılan, gerekse diğer arsenik bileşiklerine bitkisel-hayvansal gıdalar, su, toprak ve hava ile maruz kalma sonucu insan ve hayvanlarda pek çok zehirlenme olayına rastlanmıştır (1, 6, 9, 13-15, 21).

Bilhassa uzun süre arseniğe maruz kalma sonucunda hiperpigmentasyon ve keratozis gibi deri bozuklukları ile çevre damarlarında hasarlarla karakterize bozukluklar görüldüğü ve kanser olaylarında maruz kalan arsenik düzeyi ile kanserojenik etkinin şiddeti arasında belirgin bir paralelliğin olduğu bildirilmektedir (5, 9, 13, 15, 27). Geçtiğimiz yüzyılın başlarında tarımsal mücadele alanında çok yüksek düzeyde arsenik kullanımı ve endüstriyel veya madensel kaynaklı arseniğin çevreye yayılının fazla olması nedeniyle arseniğe maruz kalanlarda görülen bozukluklar ile sebebi belirlenemeyen bazı kanser olayları arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5, 7, 11, 15, 17, 27).

Organizmaya alınan ve emilen arsenik başlangıçta proteinlere bağlı olarak kanda lokalize olur. Rat alyuvarlarında arseniğin kalma süresi daha uzundur. Ratlar hariç diğer hayvanlar ve insanlarda genel olarak arsenik bileşiklerinin biyolojik yarı ömrü % 65.9'luk kısmı için 2.1 gün, % 30.4'ü için 9.4 gün ve % 3.7'si ise 38.4 gün ve daha fazla olduğu gösterilmiştir (7, 27, 28). Kandan diğer dokularda dağılan arsenik öncelikle karaciğer olmak üzere böbrekler, akciğer, kaslar, ve kalp gibi yumuşak dokularda birikme eğilimi gösterir. Daha sonra ise dağılmış kemikler, deri ve keratinli dokularda (saç, kıl ve tırnaklar gibi) gözlenir ve buna bağlı olarak yumuşak dokulardaki arsenik düzeyleri azalır (4, 7, 11, 21, 26, 27, 28).

Genel olarak +3 değerli arsenik bileşikleri sülüsüril grubu içeren hücresel enzimleri engellemeleri sonucunda toksik etkilerini gösterirler. Arsenik bileşiklerine karşı pirüvat dehidrogenaz ve α -ketoglutarat dehidrogenaz gibi lipoik asit içeren enzimler duyarlıdır. Belirtilen enzimlerin işlevlerinin engellenmesi sonucu karbonhidratlardan enerji oluşumu ile ilgili ciddi bozukluklar şekillenir. Bu durum, kan pirüvik asit düzeyinde artma ve toplam vücut karbonhidrat düzeyinde azalmaya sebep olur (1, 3, 10, 12, 16, 18, 20). Arsenik bileşikleri bu enzimlerden başka, pirüvat metabolizmasında etkin olan asetil koenzim A ve pirüvat karboksilaz enzimlerinin aktivitesinde sebep oldukları azalma sonucu, glikoneogenezin engellenmesine bağlı karbonhidrat eksikliği ve sonuçta kan glikoz düzeyinde azalmaya

neden olurlar (1, 2, 18-20, 22, 23, 25).

İnsan ve hayvanlarda arsenikle oluşan zehirlenme olaylarında hasarın en fazla görüldüğü organ karaciğerdir. Buna bağlı olarak karaciğerde hücresel düzeyde oluşan dejenerasyonların göstergesi olan enzimlerin aktivitesinde artışlar görülür. Arsenik zehirlenmelerinde ALT ve AST başta olmak üzere çoğu enzim aktivitesinde artışın olduğu bildirilmektedir (6, 8, 9, 13, 17). Yapılan çalışmalarında karaciğer arsenik düzeyinin diğer yumuşak dokulardan daha fazla olduğu, karaciğerde büyümeye ve diğer hücresel bozuklukların görüldüğü, bu nedenle arseniğin en fazla etkilediği organın karaciğer olduğu gösterilmiştir (8, 9, 12, 15, 17, 22, 24).

Bu çalışma, farelere ağız yoluyla, uzun süreli olarak arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilmesi sonucunda kan serumunda başta glikoz, AST ve ALT olmak üzere, bunların yanında kreatinin, albumin, sodyum ve potasyum düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

MATERIAL VE METOT

Bu araştırmada hayvan materyali olarak 25-35 g ağırlıklarında 50 adet enaz 30 günlük fareler (*Mus musculus*) kullanıldı. Fareler biri kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Deneme gruplarına günde 5 mg As/kg olacak şekilde sırasıyla arsenik trioksit (Merck) ve sodyum arsenat (Merck)'ın 300mg/L lik solusyonlarından ağız yoluyla içme suyu içinde verildi. 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 2 ve deneme gruplarından 4'er hayvan kesilerek kan alındı. Alınan kan örneklerinin serumları çıktırdı. Serum örneklerinde glikoz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), albumin ve kreatinin düzeyleri ilgili test kitleri (Olympus, Biocon) kullanılarak otoanalizör (Technicon RA-XT), sodyum ve potasyum düzeyleri ise alev fotometre (Eppendorf) cihazında standart metodlarla belirlendi.

BULGULAR

Kontrol grubu ile deneme gruplarındaki serum biyokimyasal değerlerinin tüm zamanlara ait ortalamaları tablo 1'de sunulmuştur. Arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilen grplarda ortalama serum glikoz düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi. Buna karşın ortalama serum AST ve ALT düzeylerinin

arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilen gruptarda kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü.

Arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilen gruptarda serum glikoz düzeylerinin zamana göre değişimi şekil 1'de sunulmuştur. Arsenik trioksit verilen grupta 10. günde en yüksek olan serum glikoz düzeyinin 20, 40, 60 ve 90. günlerde kontrol grubundan daha düşük olduğu belirlendi. Sodyum arsenat verilen grupta ise 10 ve 20. günlerde kontrol grubundan yüksek olarak belirlenen serum glikoz düzeylerinin, daha sonra tedricen azalarak 90. günde en düşük olduğu görüldü. Serum glikoz düzeyleri yönünden arsenik trioksit ve sodyum arsenat verilen gruplar arasında fark olmadığı ($p>0.05$), buna karşın kontrol grubu ile her iki deneme grubu arasındaki farkın önemli ($p<0.01$) olduğu görüldü.

Deneme gruplarındaki serum AST düzeylerinin zamana göre değişimi şekil 2'de sunulmuştur. Serum AST düzeylerinin her iki grupta 10. günde en düşük olduğu belirlendi. Arsenik trioksit verilen grupta serum AST düzeylerinin 20, 40, 60 ve 90. günlerde

tedricen arttığı belirlendi. Sodyum arsenat verilen grupta ise bu düzeylerin 20. günden itibaren tedricen artarak 60. günde en yüksek olduğu ve 90. günde tekrar azaldığı görüldü. Her iki grup arasındaki serum AST düzeyleri yönünden farklılığın önem derecesinin düşük olduğu ($p<0.05$) belirlendi.

Her iki deneme grubunda serum ALT düzeylerinin zamana göre değişimi şekil 3'te sunulmuştur. Serum ALT düzeylerinin her iki grupta 10. günde kontrol gruba yakın olduğu belirlendi. Arsenik trioksit verilen grupta serum ALT düzeyleri 20, 40, 60 ve 90. günlerde tedricen artış gösterdi. Sodyum arsenat verilen grupta ise 20 ve 40. günlerde artan serum ALT düzeyinin 60 ve 90. günlerde tekrar düşüğü görüldü. Serum ALT düzeyleri yönünden her iki deneme grubu arasında fark olmadığı ($p>0.05$), buna karşın kontrol grubu ile her iki grup arasında önemli farklılığın ($p<0.01$) olduğu görüldü.

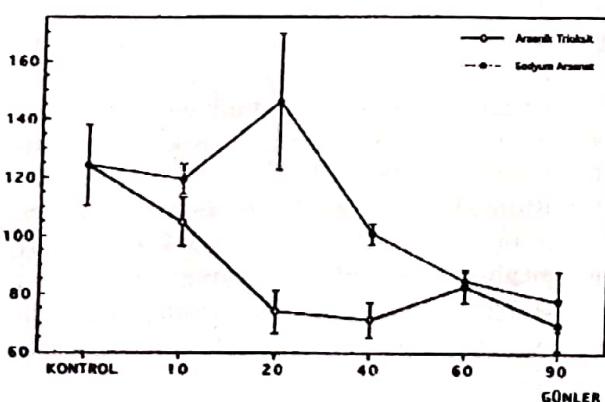
Serum kreatinin, albumin, sodyum ve potasyum düzeylerinin kontrol ve deneme gruplarında benzer şekilde olduğu ve gruplar arasında bir farklılığın olmadığı ($p>0.05$) belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol Grubu ile Arsenik Trioksit ve Sodyum Arsenat Verilen Gruplarda Serum Biyokimyasal Değerlerinin Ortalamaları.

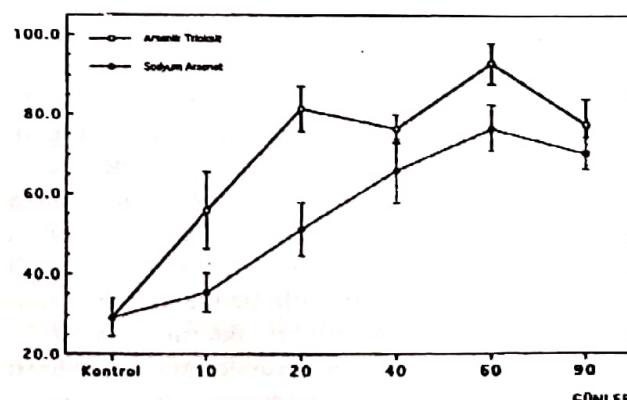
GRÜPLER	Kontrol(n=10)	Arsenik Trioksit(n=20)	Sodyum Arsenat(n=20)	F
Glikoz (mg/dL)	124.0 ± 13.7 ^a	80.6 ± 6.5 ^b	105.7 ± 12.4 ^b	**
AST (IU/L)	29.3 ± 4.7 ^a	76.9 ± 6.0 ^b	59.9 ± 7.4 ^b	*
ALT (IU/L)	17.7 ± 7.8 ^a	38.1 ± 5.5 ^b	28.9 ± 4.7 ^b	*
Kreatinin (mg/dL)	0.73 ± 0.13	0.71 ± 0.01	0.77 ± 0.03	-
Albumin (mg/dL)	3.45 ± 0.05	3.44 ± 0.06	3.49 ± 0.08	-
Sodyum (mEq/L)	139.5 ± 4.5	146.5 ± 0.77	143.5 ± 2.1	-
Potasyum (mEq/L)	4.03 ± 0.91	3.48 ± 0.37	3.76 ± 0.22	-

a, b : Aynı sütunda değişik harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir.

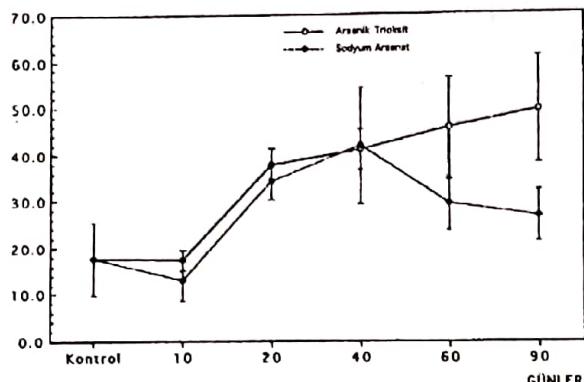
: $p > 0.05$, * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$



Şekil 1 . Arsenik Trioksit ve Sodyum Arsenat Verilen Gruplarda Serum Glikoz (mg/dL) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



Şekil 2 . Arsenik Trioksit ve Sodyum Arsenat Verilen Gruplarda Serum AST (IU/L) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.



Şekil 3. Arsenik Trioksit ve Sodyum Arsenat Verilen Gruplarda Serum ALT (IU/L) Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Arsenik bileşiklerinin organizmada sülfüdrilli enzimler olan pirüvat dehidrogenaz ve α -ketoglutarat dehidrogenaz'ı inhibe etmelerinin sonucunda enerji metabolizmasının bozulmasıyla ilgili olarak karacığın en temel problemi karbonhidrat eksikliği ve sonuc olarak bu durumun uzun süreli devam etmesinin serum glikoz düzeyinde düşmeye sebep olduğu gösterilmiştir (1, 10, 12, 16, 18, 19, 20, 23, 25). Szinicz ve Forth (23) bilhassa +3 değerli arsenik bileşiklerinin pirüvat dehidrogenaz yanında asetil koenzim A ve pirüvat karboksilaz enzimlerini inhibe ettiklerini ve glukoneogenezin engellendigini, bunun ise kan glikoz düzeyinde düşmeye neden olduğunu bildirmektedirler. Reichl ve ark. (19) invitro yaptıkları çalışmada arseniğin karacığerde oluşturduğu glikojen eksikliğinin de dolaylı olarak glikoz düzeyinde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Ancak bazı araştırmacılar akut arsenik zehirlenmelerinde oluşan stres faktörlerine bağlı olarak kateşolaminlerin saliverilmesi sonucunda başlangıçta kan glikoz düzeyinde yükselmenin de görüldüğünü bildirmektedirler (1, 10, 20). Bu araştırmada kan glikoz düzeyinin arsenik trioksit verilen grupta tüm zamanlarda kontrol grubundan düşük olduğu, sodyum arsenat verilen grupta ise 40. günden itibaren kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (Şekil 1). Bu durum +3 değerli arsenik bileşiklerine karşı ilgili enzimlerin daha hassas olduklarını ve +5 değerli bileşiklerin +3 değerliliğe dönüştükten sonra etki gösterdiklerini ve buna bağlı olarak kan glikoz düzeyinin düşüğünü ortaya koyar.

Serumda aminotransferazların düzeyindeki kalıcı artışlar bilhassa karacığer hücrelerinde sinsi bir nekrozun belirleyici bulgularındandır. Serum ALT ve

AST düzeyleri daha çok karacığer, ve bunun yanında kas dokunun hasara uğradığı durumlarda artar (24). Deneysel veya doğal arsenik zehirlenmeleriyle ilgili yapılan pek çok çalışmada karacığer büyümesi, nekroz, dejenerasyonlar ile bunların göstergesi olan bilhassa serum transaminazlarının ve diğer enzimlerin düzeylerinde artışla karakterize bulgular bildirilmektedir (3, 4, 6, 12, 13, 15, 22, 26). Franzblau ve ark. (9) sudan kaynaklanan, uzun süre arsenik alınmasına bağlı iki zehirlenme olayında serum ALT ve AST düzeylerinin arttığını ve tedaviden sonra bu düzeylerin normalde indiğini göstermişlerdir. Ferslew ve Edds (8) domuzlarda 7 gün süreyle arsanilik asidin rasyonla düşük miktarlarda alınması sonucunda serum ALT düzeyinin değişmediğini ancak diğer bazı enzim düzeylerinde artışın görüldüğünü bildirmektedirler. Mizuta ve ark. (17) arsenikle bulaşmış soya sosu ile görülen zehirlenmelerde karacığer büyümesi ve enzim düzeylerinde anormalliklerin bulunduğu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, hem arsenik trioksit, hem de sodyum arsenat verilen grplarda serum AST ve ALT düzeylerinin arttığı görüldü (Şekil 2 ve 3). Bu bulgular uzun süreli olarak, düşük miktarlarda arseniğin alınması sonucunda sinsi bir karacığer ve kas hasarının başladığının göstergesidir.

Yüksek dozlarda alınan arsenik organizmada alımına yoluna bağlı olarak karacığer yanında böbrek, kaslar, akciğer ve damarlarda hasar oluşturur. Arseniğin uzun süreli ve düşük miktarlarda alınmasına bağlı olarak bu organlardaki hasarların daha az düzeyde görüldüğü bildirilmektedir (5, 6, 11, 13, 16, 21, 26, 27, 28). Shibuya (22) damarıçi yolla arseniyöz asit verdikleri tavşanlarda böbrek fonksiyonlarında bozukluklar, üre atılımindan azalma, serum kreatinin düzeyinde artış olduğunu belirlemiştir. Ferslew ve Edds (8) rasyonda düşük oranda 7 gün süreyle arsanilik asit verilen domuzlarda plazma kreatinin düzeyinde farklılık olmadığını göstermişlerdir. Yine bazı araştırmalarda arseniğe bağlı olarak çeşitli kan bozuklukları ile serum elektrolit düzeylerinde değişiklikler oluştuğu bildirilmektedir (2, 3, 6, 8, 9, 12, 17, 22). Ayrıca ağız yoluyla fazla miktarda alınan arsenik bileşiklerinin mide-barsak kanalında ileri derecede irritasyonlara bağlı olarak ishal oluşturduğu ve bununda ciddi elektrolit eksikliğine neden olduğu pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (1, 7, 9, 11, 14, 16, 17, 21, 27). Bu çalışmada tüm grplarda serum kreatinin, albumin, sodyum ve potasyum düzeylerinde kontrole göre farklılığın olmadığı tespit edildi. Bu durum karacığer ve kaslar dışında diğer yapılarda hasarın olmadığını gösterir ve su içinde verilen arsenik düzeyinin düşük olmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, ağız yoluyla ve düşük miktarlarda arsenik bileşiklerine maruz kalınması durumlarda serum glikoz düzeyinin azaldığını, buna karşın serum AST ve ALT düzeylerinin arttığını ve

kreatinin, albumin, sodyum ve potasyum düzeylerinin değişmediğini göstermiştir. Sonuç olarak; arsenik bileşikleri uzun süreli alındığında glikoz metaboliz-

masında oluşan bozukluklar yanında karaciğer ve kasarda da hasar oluşabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bahri, L. and Romdane, S.M. Arsenic Poisoning in Livestock., *Vet. Hum. Toxicol.*, 1991; 33, 3, 259-264.
2. Bencko, V., Benes, B and Hajek, V. The Content of Free Sulphydryl Groups and the Activity of Glutathione Reductase in Liver of Mice Exposed to Arsenic in Drinking Water *Cesk. Hyg.*, 1978; 23, 209-214.
3. Bencko, V., Rössner, P and Mokry, M. Dehydrogenase Activity of Liver Parenchyma in Mice Exposed to Arsenic in Drinking Water., *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immunol.*, 1975; 19, 17-21.
4. Buchet, J.P., Geubel, A., Pauwels, S. et al. The Influence of Liver Disease on the Methylation of Arsenite in Humans., *Arch. Toxicol.*, 1984; 55, 151-154.
5. Cuzick, J., Sasieni, P. and Evans, S. Ingested Arsenic, Keratoses, and Bladder Cancer., *Am. J. Epidemiol.*, 1992; 136, 4, 417-421.
6. Done, A.K. and Peart, A.J. Acute Toxicities of Arsenical Herbicides. *Clin. Toxicol.*, 1971, 4, 343-355.
7. Elenhorn, M.J. and Barceloux, D.G. Metals and Related Compounds, In: "Medical Toxicology", 1st Ed., New York, U.S.A., 1988; 1012-1016.
8. Ferslew, K.E. and Edds, G.T. 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.
9. Franzblau, A. and Lolis, R. Acute Arsenic Intoxication from Environmental Arsenic Exposure., *Arch. Environ. Health*, 1989; 44, 6, 385-390.
10. 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.
11. Goyer, R.A. 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.
12. Ishinishi, N., Tomita, M. and Hisanaga, A. Study on Chronic Toxicity of Arsenic Trioxide in Rats with Special Reference to the Liver Damages., *Fukuoka Acta Med.*, 1980; 71, 27-40.
13. Kersjes, M.P., Maurer, J.R., Trestrail, J.H. and McCoy, D.J. An Analysis of Arsenic Exposures Referred to the Blodgett Regional Poison Center., *Vet. Hum. Toxicol.*, 1987; 29, 1, 75-78.
14. Kew, J., Morris, C., Aihie, A., Fysh, R. et al. Arsenic and Mercury Intoxication due to Indian Ethnic Remedies., *Br. Med. J.*, 1993; 306, 506-507.
15. Kodama, Y., Ishinishi, N., Kunitake, E. et al. Subclinical Signs of the Exposure to Arsenic in a Copper Refinery. In: Nordberg, G.F., ed. "Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals", Els. Sci. Publ. Comp.. 1976; 464-470.
16. Ledet, A.E., Duncan, J.R., Buck, W.B. and Ramsey, F.K. Clinical, Toxicological and Pathological Aspects of Arsanilic Acid Poisoning in Swine., *Clin. Toxicol.*, 1973; 6, 3, 439-457.
17. Mizuta, N., Mizuta, M., Ito, F., Ito, T. et al. An Outbreak of Acute Arsenic Poisoning Caused by Arsenic Contaminated Soysauce: A Clinical Report of 220 Cases. *Bull. Yamaguchi Med. Scn.*, 1956., 4, 131-150.
18. Reichl, F.X., Kreppel, H. and Forth, W. Pyruvate and Lactate Metabolism in Livers of Guinea Pigs Perfused with Chelating Agents After Repeated Treatment with As_2O_3 ., *Arch. Toxicol.*, 1990; 64, 336-338.
19. Reichl, F.X., Szinicz, L., Kreppel, H. and Forth, W. Effect of Glucose in Mice After Acute Experimental Poisoning with Arsenic Trioxide., *Arch. Toxicol.*, 1990; 64, 235-238.
20. Reichl, F.X., Szinicz, L., Kreppel, H. et al. Effect of Arsenic on Carbohydrate Metabolism After Single or Repeated Injection in Guinea Pigs., *Arch. Toxicol.*, 1988; 62, 473-475.
21. Rice, D.A., Kennedy, S., McMurray, C.H. and Blanchflower, W.J. Experimental 3-Nitro-4-Hydroxyphenylarsonic Acid Toxicosis in Pigs., *Res. Vet. Sci.*, 1985; 39, 47-51.
22. Shibuya, Y. Studies on Experimental Arsenious Acid Poisoning., *Tokyo Jik. Daigaku Zasshi*, 1971; 86, 563-575.
23. Szinicz, L. and Forth, W. Effect of As_2O_3 on Gluconeogenesis., *Arch. Toxicol.*, 1988; 61, 444-449.

24. Turgut, K. Klinik Enzimoloji, Karaciğer Hastalıkları ve Testleri, In: "Veteriner Klinik Laboratuvar Testleri", Özel Baskı, 1995; 130-211.
25. Uthus, E. and Poellot, R. Effect of Dietary Pyridoxine on Arsenic Deprivation in Rats., Magnes. Trace. Elemt., 1991; 92, 10, 339-347.
26. Whanger, P.D., Weswig, P.H., Schmits, J.A. and Oldfield, J.E. Effects of Selenium, Cadmium, Mercury, Tellurium, Arsenic, Silver and Cobalt on White Muscle Disease in Lambs and Effect of Dietary Forms of Arsenic on Its Accumulation in Tissues., Nutr. Rep. Int., 1976; 14, 1, 63-72.
27. "Environmental Health Criteria for Arsenic", Geneva, World Health Organization, Vammala, Finland, 1981.
28. Yamauchi, H., Kaise, T., Takahashi, K and Yamamura, Y. Toxicity and Metabolism of Trimethylarsine in Mice and Hamsters., Fundam. Appl. Toxicol., 1990; 14, 399-407.