

Forgiftning med arsen

Sammendrag

Bakgrunn. Arsenforgiftning har det siste året vakt betydelig interesse i Norge pga. et mistenkt tilfelle. Selv blant fagfolk synes det å være mye usikkerhet knyttet til dette temaet.

Materiale og metode. Vi har gått gjennom aktuell litteratur og oppsummerer noe av det man i dag vet om arsen og arsenforgiftninger.

Resultater. Det finnes en rekke arsenforbindelser, og de har ulike egenskaper. Uorganiske arsenforbindelser, f.eks. arsenetrioksid (arsenikk), er reaktive og kan ha skadelige virkninger i kroppen. Organiske arsenforbindelser, som kan finnes i høye konsentrasjoner i fisk og skalldyr, er lite reaktive. De anses å være ufarlige å innta. Ved forgiftning med uorganisk arsen er det cellenes energiproduksjon som påvirkes, og dødelige forgiftninger kan oppstå. Ved akutt forgiftning får pasientene gjerne vansker med å svelge, kvalme, oppkast, magesmerter, diaré, intens tørste og muskelkramper. Karakteristisk for kronisk arsenforgiftning er hyperkeratose i håndflater og fotsåler, pigmentforandringer og konjunktivitt.

Fortolkning. Arsenforgiftning er sjeldent i dag. Symptomer og funn kan være uspesifikke, og diagnosen må bekrefte ved påvisning av arsen i blod, urin og hår.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Vigdis Olsen
vigdis.olsen@fhi.no
Jørg Mørland

Divisjon for retts toksikologi og rusmiddelforskning
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Arsen ledsages av myter og assosiasjoner til kriminalromaner og kriminalhistorier. Stoffet er kjent fra langt tilbake. Arsenetrioksid ble utvunnet fra kobbersmelting og brukt både som legemiddel og gift (1). Ordet «arsen» kommer fra persisk «zarnik», som betyr gull. Arsentrisulfid (orpiment) har gyllen farge og likner gull. «Zarnik» ble av grekerne oversatt til «arsenikon», som betyr maskulinitet og potens. På latin ble dette «arsenicum», som brukes i de fleste språk (2). Hippokrates (460–377 f.Kr.) skal ha benyttet en pasta som inneholdt arsensulfid til sårbehandling (3). Fowlers løsning, som inneholdt 1% kaliumarsenitt, ble første gang beskrevet i 1785 til behandling av astma og psoriasis (4), men ble trukket fra markedet i 1950 fordi den førte til økt forekomst av hudkreft (3). I Storbritannia var regjeringen en periode bekymret over det høye antall arsenforgiftninger, og i 1851 kom «the Arsenic Act», for å få arsensalg under kontroll (1). Fra begynnelsen av det 20. århundre ble det utviklet medikamenter som inneholdt arsen, for eksempel Salvarsan (arsfenamin) som ble brukt til behandling av syfilis. Ikke før i 1943 begynte man å bruke penicillin (3). Under første verdenskrig ble arsingassene lewisitt og adamsitt brukt i kjemisk krigføring (5).

Ulike arsenforbindelser

Grunnstoffet arsen (As) tilhører gruppe 5 i det periodiske system. Arsenikk er arsenetrioksid (As₂O₃). I Sverige og engelskspråklige land kalles grunnstoffet arsenikk (6, 7). Arsenets fysikalskkjemiske egenskaper befinner seg mellom metallene og ikke-metallene. Arsen kan foreligge i ulike valenser (oksidasjonstilstander): metalloidd (0), trivalent (–3 eller +3) og pentavalent (+5) (3) (tab 1). Valenstilstanden avgjør forbindelsens reaktivitet og dermed toksisiteten. Pentavalent arsen kalles arsenat (+5), trivalent arsen benevnes arsin (–3) eller arsenitt (+3). Arsenikk inneholder arsenitt (6, 8, 9). Enkelte av de uorganiske arsenforbindelsene likner hvitt sukker og er lukt- og fargeløse. Et eksempel er arsenikk (5). I organiske arsenforbindelser er stoffet bundet til karbon og

foreligger hovedsakelig som arsenobetain, eventuelt som arsenokolin og ulike arsen-sukkerforbindelser (10).

Hvor finnes arsen?

Arsen finnes primært i berggrunnen, men også i varierende mengder i alle levende organismer (4). I enkelte typer alger, skalldyr (kreps) og fisk (spesielt flyndre) er det store mengder organisk arsen, ofte flere milligram per kilo (10). Uorganisk arsen er blant annet funnet i naturmedisinske legemidler og i produkter brukt i asiatisk folkemedisin (1, 4). Inntil for få år siden forskrev norske veterinærer arsen til hester for at de skulle få blank pels (Turid Sundqvist, Ås produksjonslab, personlig meddelelse). I USA brukes arsenetrioksid (Trisenox) til behandling av akutt myelogen leukemi (11).

Insektmidler og soppdrepende midler inneholdt tidligere uorganisk arsen, som fortsatt benyttes i glassindustrien. I enkelte land brukes uorganisk arsen til treimpregnering og i metallindustrien for å gjøre kobber og bly hardere. Slik industri kan forurense drikkevannet. Drikkevann som inneholder 50 µg As/l eller mer har en rekke helseskadelige effekter, blant annet økt risiko for flere typer kreft. I Bangladesh, India, deler av Sør-Amerika og i indre Mongolia har industriforurensning gjort at drikkevannet inneholder flere tusen mikrogram per liter, og store deler av befolkningen er kronisk arsenforgiftet (12). Drikkevannsforskriften i Norge tillater inntil 10 µg As/l drikkevann, men konsentrasjonene er stort sett under 0,2 µg As/l (13).

Farmakokinetikk

Arsenforbindelser kan tilføres peroralt, ved inhalasjon eller transdermalt. Uorganisk arsen vil i blodet raskt bindes til hemoglobin i erytrocyttene (4). Distribusjon til venene skjer som regel i løpet av 24 timer. Ved nor-

! Hovedbudskap

- Inntak av uorganisk arsen kan gi akutt smerte fra gastrointestinaltractus samt diaré og oppkast
- Ved mistanke om arsenforgiftning må det tas blod-, urin- og hårprøver
- Fortolkningen av analyseresultater av arsen er komplisert og bør gjøres av kvalifiserte fagpersoner

Tabell 1 Vanlige arsenforbindelser

Navn	Kjemisk formel
<i>Uorganiske</i>	
Trivalente	
Arsentrioksid	As ₂ O ₃
Natriumarsenitt	NaAsO ₂
Kaliumarsenitt	KAsO ₂
Arsentriklorid	AsCl ₃
Pentavalente	
Arsenpentoksid	As ₂ O ₅
Arsensyre	H ₃ AsO ₄
Blyarsenat	PbHAsO ₄
Kalsiumarsenat	Ca ₃ (AsO ₄) ₂
<i>Organiske</i>	
Trivalente	
Arsfenamin (Salvarsan)	(OH) ₂ (NH ₂ AsC ₆ H ₃) ₂
Arsenobetain	(CH ₃) ₃ As ⁺ CH ₂ COOH
Arsenokolin	(CH ₃) ₃ As ⁺ CH ₂ CH ₂ OH
Monometylarsensyre (MMA)	CH ₃ As(OH) ₂
Dimetylarsensyre (DMA)	(CH ₃) ₂ AsOH
Pentavalente	
Arsanilsyre	NH ₂ C ₆ H ₄ -AsO(OH) ₂
Monometylarsensyre (MMA)	CH ₃ AsO(OH) ₂
Dimetylarsensyre (DMA)	(CH ₃) ₂ AsOOH

malt inntak av spormengder av arsen vil de høyeste konsentrasjonene finnes i vev med høy forekomst av sulfhydrylgrupper, f.eks. hår, negler og hud. Vevsfordelingen endres ved eksponering for store arsenmengder, og de høyeste konsentrasjonene finnes da i lever, nyrer, milt og lunger. Ved kronisk eksponering kan uorganisk arsen akkumulere i kroppen (4).

Metabolismen av uorganisk arsen skjer gjennom flere trinn (fig 1). Arsenitt (+3), som f.eks. finnes i arsenikk, tas opp i hepatocytene og metyleres til monometylarsensyre og videre til dimetylarsensyre (14). De ulike arsenforbindelsene har ulike farmakokinetikk. Utskillingen av arsenitt er langsommere enn arsenatutskillingen, trolig på grunn av binding til ditiolgrupper i kroppen. Halveringstiden til arsenitt er beregnet til ca. 60 timer, for arsenat er den ca. 30 timer (15). Etter inntak av uorganisk arsen, uavhengig av mengde og type forbindelse, er forholdet mellom metabolittene i urinen relativt konstant: uorganisk arsen 10–30 %, monometylarsensyre 10–20 % og dimetylarsensyre 60–70 %. Det er interindividuell variasjon i menneskets metyleringsevne, trolig på grunn av en genetisk polymorfisme (16).

Ekskresjon av arsen skjer hovedsakelig via nyrene (10). Stoffet kan påvises i urinen allerede to timer etter inntak, og er vanligvis til stede i noen dager. Etter store inntak kan imidlertid arsen påvises i flere uker (8).

Organisk arsen absorberes lett fra gastrointestinaltractus (4). Det er ikke gjort mange

studier der man har undersøkt farmakokinetikken til organisk arsen i blod, men Lehmann og medarbeidere har vist at utskillingen av arsenobetain følger en todelt farmakokinetisk modell, med halveringstider på omtrent sju og 63 timer i henholdsvis alfa- og betaeliminasjonsfasen (17). Det er ikke holdpunkter for å hevde at arsenobetain akkumuleres i menneskekroppen. Hvorfor halveringstiden i betaeliminasjonsfasen er relativt lang, er ikke klarlagt.

Påvisning av arsen

Riktig prøvetakingsutstyr er helt avgjørende, da arsen kan avgis fra plastrør og absorberes i rør som inneholder jern (4). «Inductively coupled plasma mass spectrometry» (ICP-MS) og atomabsorpsjonsspektrofotometri kan benyttes for å påvise arsen. Ved samtidig bruk av hydridgenerering kan organiske og uorganiske arsenforbindelser samt nedbrytningsproduktene skilles fra hverandre (15, 18).

Konsentrasjoner av arsen i blod

Totalkonsentrasjonen i blod hos ikke-eksponerte personer er vanligvis 0,3–2 µg As/l. Personer med høyt inntak av fisk og skalldyr har vanligvis verdier i området 5–20 µg As/l (19), men inntil 400 µg As/l er målt kort tid etter inntak (17) (tab 2). I områder hvor innholdet av uorganisk arsen i drikkevannet er høyt, kan befolkningen ha flere titall mikrogram per liter i blodet. I blod er det vanskelig å skille organisk og uorganisk arsen, og de fleste laboratorier måler totalkonsentrasjonen (5).

Konsentrasjoner av arsen i urin

Totalkonsentrasjonen i urin hos ikke-eksponerte personer er vanligvis 5–20 µg As/l (19). Etter inntak av store mengder sjømat kan imidlertid organiske arsenforbindelser på inntil 2 000 µg/l påvises i flere dager (5) (tab 2). Konsentrasjoner i urinen på opptil 35 000 µg As/l er målt hos levende mennesker etter alvorlig forgiftning med uorganisk arsen (20). Flere laboratorier har utviklet analysemetoder som kan skille mellom uorganisk og organisk arsen samt metabolittene monometylarsensyre og dimetylarsensyre i urin (18).

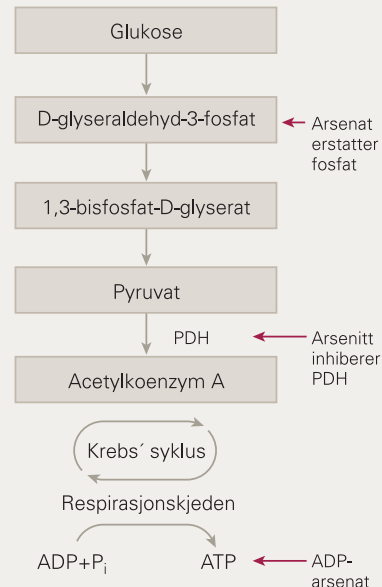
Konsentrasjoner av arsen i hår

Hos ikke-eksponerte personer er arsenkonsentrasjonen i hår vanligvis 20–200 µg As/kg. Konsentrasjonen hos personer som har vært eksponert for drikkevann med høyt arseninnhold, kan være inntil 3 000–10 000 µg As/kg (8) (tab 2). I hår er det stort sett bare uorganisk arsen som inkorporeres, og de påviste totalkonsentrasjonene kan benyttes som mål på eksponering for uorganisk arsen (16). Håret vokser ca. 1 cm per måned, og man vil dermed i noen grad kunne anslå tidspunktet for arseneksponeringen (4). Det er vist at dersom det daglige inntaket av uorganisk arsen øker med 10–20 µg As, øker konsentrasjonen i håret med 100 µg/kg (21). Hos personer som har overlevd akutt forgiftning med uorganisk arsen, er det målt konsentrasjoner på over 45 000 µg/kg i håret. Hårprøver bør bestå av en fyrstikktykk mengde nakkehår (minst risiko for kontami-

Figur 1

GSH = glutation
SAM = S-adenosyl-metionin
MMA = monometylarsensyre

Metabolisme av uorganisk arsen i kroppen skjer via en rekke intermediære forbindelser for arsen skilles ut (14)

Figur 2

Arsenforbindelser kan påvirke cellenes basale energiproduksjon på ulike trinn. Arsenat kan erstatte fosfat i enkelte reaksjoner (arsenolyse), men forbindelsene som dannes, er mindre stabile. Arsenitt hemmer aktiviteten til pyruvatdehydrogenase (PDH)

Tabell 2 Referanseområder for arsenkonsentrasjoner

<i>I blod</i>	
Normal konsentrasjon i befolkningen	0,3–2 µg As/l
Befolkning med høyt inntak av skaldyr etc. (inntil ca. 400 µg As/l like etter inntak)	5–20 µg As/l
De fleste laboratorier måler total arsenkonsentrasjon	
<i>I urin</i>	
Normal konsentrasjon i befolkningen	5–20 µg As/l
Etter inntak av skaldyr etc.	Inntil 2 000 µg As/l
Enkelte laboratorier kan skille uorganisk og organisk arsen samt påvise metabolitter	
<i>I hår</i>	
Normal konsentrasjon i befolkningen	20–200 µg As/kg
Befolkning som er eksponert for drikkevann med høyt arseninnhold	3 000–10 000 µg As/kg
De fleste laboratorier måler total arsenkonsentrasjon. I hår inkorporeres stort sett bare uorganisk arsen	

nering) som er kuttet så nær hodebunnen som mulig (8).

Farmakodynamikk

Enkelte arsenforbindelser kan påvirke blant annet glukoneogenesen, glykolyse og den oksidative fosforyleringen. Dessuten kan opptil 200 enzymer som deltar i prosesser der inntatte næringsstoffer omdannes til substrater og tilgjengelige energiformer påvirkes. Resultatet kan bli manglende tilførsel av nødvendig energi til cellene (22).

Arsenitt (+3) har høy affinitet til sulfhydrylgrupper, spesielt ditiol, som blant annet finnes i DNA-bindingsproteiner, transkripsjonsfaktorer og DNA-reparasjonsenzymer. I flere studier er det vist at arsenitt forårsaker brudd i enkeltrådet DNA og reduserer replikasjonshastigheten og derfor kan være genotoksisk. Metylering av de uorganiske arsenforbindelsene ble tidligere antatt å være en detoksifiseringsmekanisme, men nyere studier har vist at både monometylarsensyre og dimetylarsensyre kan være like mutagene, cytotoxiske og karsinogene som arsenitt og arsenat (4, 23, 24). Det er imidlertid vist at individets metyleringskapasitet er av betydning for utviklingen av hudkreft etter arseneksponering (25).

Arsenat (+5) likner kjemisk på fosfat og kan erstatte fosfat i flere reaksjoner (arsenolyse). Dette kan blant annet skje i den oksidative fosforyleringen i mitokondriene, med danning av ADP-arsenat i stedet for ADP-fosfat (16). Arsenolyse kan også skje i glykolyse, hvor resultatet blir mindre substrat (fig 2). Arsenatforbindelsene er mindre stabile og hydrolyseres lettere (9).

Etter absorpsjon av arsingass bindes arsin raskt til hemoglobin i erytrocyttene og forårsaker hemolyse. Den eksakte virkningsmekanismen er ikke klarlagt (3).

Toksisitet

De ulike arsenforbindelsene har ulik reaktivitet og dermed ulik toksisitet. Arsingass er

mest toksisk (3). Døden vil sannsynligvis inntre i løpet av 1/2–1 time ved eksponering for 250 ppm (parts per million) arsingass. Maksimal tillatt konsentrasjon av gassen på arbeidsplassen er 0,05 ppm (7). Dødelig dose arsenikk er i størrelsesorden 1–3 mg/kg kroppsvekt, eller omtrent 100–300 mg til en voksen person. Det er imidlertid beskrevet overlevelse etter inntak av ca. 10 g arsenikk og 8–16 g natriumarsenitt (1). Sammenlikning av arsenforbindelsenes toksisitet er gjort på rotter. 50 % letal dose (LD₅₀) i mg/kg er for arsin 3, arsenitt 14, arsenat 20, monometylarsensyre 700–1800, dimetylarsensyre 700–2 600, arsenokolin 6 500 og for arsenobetain > 10 000 (17).

Symptomer og funn ved arsenforgiftning

Eksponering for høye doser uorganisk arsen kan forårsake akutt arsenforgiftning. Ved peroralt inntak inntreer symptomene vanligvis i løpet av en halv time, men kan forsinkes flere timer ved tilstedeværelse av mat i ventrikkelen (3). De første symptomene kommer vanligvis fra gastrointestinaltractus, i form av metallsmak og smerter i munnen, dysfagi og kvalme. Oppkast og abdominal smerte med profus blodig eller vandig diaré er vanlig (3). Skade av små kapillarer forårsaker alvorlige væske- og elektrolyttforstyrrelser, blodtrycksfall og pulsstigning. Pasientene har muskelkramper og intens tørste. Til slutt i forløpet utvikles gjerne multior-gansvikt. Døden inntreer ofte som følge av kramper og koma, vanligvis innen 24 timer etter forgiftningen. I tilfeller hvor arsenforgiftningen ikke fører til døden, vil det etter ca. 2–3 uker kunne ses karakteristiske horiesontale ca. 1 mm brede hvite linjer på neglene, kalt Aldrich-Mees linjer. Enkelte utvikler smertefulle perifere parestesier og progredierende distal muskelsvakhet (4).

Arsingass kan forårsake alvorlig akutt hemolyse, og triaden abdominal smerte, hematur og icterus er karakteristisk. Massiv fri-

gjøring av hemoglobin kan forårsake nyreskade og ev. nyresvikt (3, 5, 7).

Gjentatt eksponering for lave doser uorganisk arsen, for eksempel inntak av drikkevann med høyt innhold av arsen, kan føre til kronisk arsenforgiftning. Hyperkeratose i håndflater og fotsåler, pigmentforandringer i hud, konjunktivitt, trakeitt og polyneuropati er vanlig (7). Brun pigmentering kan ses rundt øyelokk og brystvorter samt i lysker og aksiller, mens pigmenteringen i nakke og tinning gjerne er flekkevis og dråpeliknende (4). Pasientene beskriver gjerne uspesifikke symptomer som generell muskelsvakhet, redusert energi og appetittløshet. Hårtap, heshet, vekttap, variabel grad av demens og perifere polyneuropatier er vanlig. Perifer vaskulær skade kan forårsake akrocyanose og Raynauds fenomen, eventuelt utvikling av endarteritis obliterans og gangren i tær og føtter, kalt svartfotsyken (1, 3, 9). Ved langvarig eksponering for uorganisk arsen vil det være økt risiko for utvikling av kreft i lunger, hud (Bowens sykdom, plateepitelkarsinom, keratoakantom og basalcelleepiteliom), urinblære og nyrer (1, 26).

Behandling av arsenforgiftninger

Kelatorene dimercaptopropansulfonat (DMPS) og dimercaptoravsyre (DMSA) har vist seg å være effektive i behandlingen av enkelte arsenforgiftninger, og har stort sett erstattet bruken av britisk antilewisitt (BAL) (5). Behandlingen er komplisert og bør skje i samarbeid med Avdeling for giftinformasjon.

Konklusjon

Å stille diagnosen arsenforgiftning byr på en rekke utfordringer. Basale prosesser i cellene påvirkes og gir symptomer fra flere organsystemer. Symptomene er ofte uspesifikke og kan forveksles med andre sykdomstilstander. En rekke matvarer, spesielt enkelte typer fisk og skaldyr, kan inneholde store mengder organisk arsen, som forårsaker høye konsentrasjoner av stoffet i blod og urin. Organisk arsen anses som ufarlig, mens uorganisk arsen kan forårsake forgiftningsreaksjoner. Grundig anamnese og klinisk undersøkelse er viktig. Riktig prøvetakingsutstyr er nødvendig for å unngå falskt forhøyede eller for lave konsentrasjoner. Enkelte analysemetoder kan skille uorganisk og organisk arsen, ved andre blir totalkonsentrasjonen målt. Hvilke arsenforbindelser som inngår i analyseresultatene, er avgjørende for fortolkningen. Divisjon for retts toksikologi og rusmiddelforskning ved Nasjonalt folkehelseinstitutt kan bidra med informasjon om prøvetaking, egnet prøvetakingsutstyr og annet som kan være av betydning for oppklaring av tilfeller hvor det er mistanke om arsenforgiftning.

>>>

Litteratur

1. Winship KA. Toxicity of inorganic arsenic salts. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1984; 3: 129–60.
2. Watkins C. *The American Heritage Dictionary of Indo-European Roots*. Boston, MA: Houghton Mifflin Company, 2000.
3. Malachowski ME. An update on arsenic. *Clin Lab Med* 1990; 10: 459–72.
4. Hindmarsh JT, McCurdy RF. Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1986; 23: 315–47.
5. Graeme KA, Pollack CV jr. Heavy metal toxicity. Part I: Arsenic and mercury. *J Emerg Med* 1998; 16: 45–56.
6. Møller KO. *Farmakologi. Det teoretiske grundlag for rationel farmakologi*. 6. utg København: Nyt nordisk forlag Arnold Busck, 1993.
7. Moeschlin S, red. *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1972: 123–34.
8. Hindmarsh JT. Caveats in hair analysis in chronic arsenic poisoning. *Clin Biochem* 2002; 35: 1–11.
9. Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett* 2002; 133: 1–16.
10. Le XC, Cullen WR, Reimer KJ. Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab, and shrimp. *Clin Chem* 1994; 40: 617–24.
11. Hall AH. Chronic arsenic poisoning. *Toxicol Lett* 2002; 128: 69–72.
12. Brown KG, Ross GL. Arsenic, drinking water, and health: a position paper of the American Council on Science and Health. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 36: 162–74.
13. *Miljø og helse – en forskningsbasert kunnskapsbase*. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2003.
14. Aposhian HV, Gurzau ES, Le XC et al. Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol* 2000; 13: 693–7.
15. Apostoli P, Alessio L, Romeo L et al. Metabolism of arsenic after acute occupational arsine intoxication. *J Toxicol Environ Health* 1997; 52: 331–42.
16. Vahter M. Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity. *Toxicol Lett* 2000; 112–113: 209–17.
17. Lehmann B, Ebeling E, Alsen-Hinrichs C. [Kinetics of arsenic in human blood after a fish meal]. *Gesundheitswesen* 2001; 63: 42–8.
18. Cabon JY, Cabon N. Speciation of major arsenic species in seawater by flow injection hydride generation atomic absorption spectrometry. *Fresenius J Anal Chem* 2000; 368: 484–9.
19. Vahter M, Lind B. Concentrations of arsenic in urine of the general population in Sweden. *Sci Total Environ* 1986; 54: 1–12.
20. Poklis A, Saady JJ. Arsenic poisoning: acute or chronic? Suicide or murder? *Am J Forensic Med Pathol* 1990; 11: 226–32.
21. Kurttio P, Komulainen H, Hakala E et al. Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998; 34: 297–305.
22. Ratnaik RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 2003; 79: 391–6.
23. Parrish AR, Zheng XH, Turney KD et al. Enhanced transcription factor DNA binding and gene expression induced by arsenite or arsenate in renal slices. *Toxicol Sci* 1999; 50: 98–105.
24. Vahter M, Concha G. Role of metabolism in arsenic toxicity. *Pharmacol Toxicol* 2001; 89: 1–5.
25. Yu RC, Hsu KH, Chen CJ et al. Arsenic methylation capacity and skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1259–62.
26. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 561–9.