Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Protective effect of zinc on the Alkaline Phosphatase Activity in rats exposed to Arsenic

Ziba Rezvanie Sichanie, Seyed Ali Asghar Moshtaghie*

Department of Biochemistry, School of Basic Science, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
*Corresponding author; E-mail: moshtaghie@pharm.mui.ac.ir

Received: 22 May 2017 Accepted: 18 September 2017 First Published online: 4 July 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 August- September; 41(3):61-67

Abstract

Background: Considering the importance of the alkaline phosphatase enzyme for growth of liver cells and the presence of zinc in this regard the purpose of this project was to evaluate the Protective effect of zinc on the Alkaline Phosphatase Activity in rats exposed to Arsenic.

Methods: In this experimental study, a total of 48 male Wistar rats were randomly allocated into 8 sub-groups and were categorized as two short and long term evaluation: in a short-term period: group 1 control, group 2 received 40 mg/l As sodium, group 3 received 40 mg/l As sodium and zinc simultaneously and group 4 received 40 mg/l Zn. in a long-term period groups group 1 control, group 2 received 20 mg/l As sodium, group 3 received 20 mg/l As sodium and zinc simultaneously and group 4 received 20 mg/l Zn with oral administration. Blood samples were taken over a 30-day and 60-day period and serum enzyme alkaline phosphatase was measured.

Results: Administration of 2 different doses of as sodium decreased the activity of alkaline phosphatase compared to the control group. Moreover, the simultaneous use as sodium with zinc increased the activity of alkaline phosphatase ($P<0/05$).

Conclusion: The arsenate sodium reduced the activity of alkaline phosphatase, and zinc can be able to reduce the toxic effects of arsenate sodium.

Keyword: Arsenic sodium, Alkaline phosphatase, Zinc, Liver.

How to cite this article: Rezvanie Sichanie Z, Moshtaghie S.A.A. [Protective effect of zinc on the Alkaline Phosphatase Activity in rats exposed to Arsenic]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 August- September; 41(3):61-67. Persian.

© 2019 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مقاله پژوهشی

اثر محافظتی عنصر روی بر فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در موش های صحرایی مسموم شده با آرسنات سدیم

زیبا رضوانی سیچانی، سید علی اصغر مشتاقی*

گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
* نویسنده مسوول؛ ایمیل: moshtaghie@pharm.mui.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۶/۳/۱ پذیرش: ۱۳۹۶/۶/۲۷ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۴/۱۳
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. مرداد و شهریور ۱۳۹۸؛ ۴۱(۳):۶۱-۶۷

چکیده

زمینه: با توجه به اهمیت آنزیم الکالن فسفاتاز جهت رشد سلول های کبدی و با توجه به وجود عنصر روی در ساختمان این آنزیم و با وجود خاصیت آنتاگونیستی و تاثیر احتمالی آرسنیک براین فرآیند، هدف اجرای این پروژه منظور گردیده است.

روش کار: تعداد ۴۸ سرموش صحرایی نر از نژاد ویستاردر ۸ گروه آزمایشی تقسیم بندی شدند. گروه های تقسیم شده به ترتیب در دوره‌ی کوتاه مدت شامل گروه های کنترل، آرسنات سدیم به مقدار ۴۰mg/ l، روی به میزان ۴۰mg/ l و ۴۰ mg/l آرسنات سدیم و روی را به صورت همزمان دریافت کردند و در دوره ی بلند مدت شامل گروه کنترل، آرسنات سدیم به مقدار ۲۰ mg/l، روی به میزان ۲۰mg/l و ۲۰ mg/l آرسنات سدیم و روی به صورت تجویز خوراکی دریافت کردند. و خون گیری بعد از اتمام یک دوره ی ۳۰ و ۶۰ روزه انجام شد و سطح سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز مربوط به عملکرد کبد اندازه گیری شد.

یافته ها: بررسی نتایج نشان می دهد که دوز های مختلف آرسنات سدیم باعث کاهش فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز نسبت به گروه کنترل می شود. همچنین استفاده همزمان آرسنات سدیم – روی باعث افزایش فعالیت این آنزیم مـی شـــود. ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه گیری: در مجموع می توان گفت در حالی که آرسنات سدیم منجر به کاهش فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در کبد می شود، روی می تواند اثرات سمی این عنصر را خنثی کند.

کلید واژه ها: آرسنات سدیم، روی، آلکالین فسفاتاز، کبد

نحوه استناد به این مقاله: رضوانی سیچانی ز، مشتاقی س ع ا. اثر محافظتی عنصر روی بر فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در موش های صحرایی مسموم شده با آرسنات سدیم. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۳):۶۱-۶۷

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

به طور عمده بسیاری از مشکلات بهداشتی کشور های رو به پیشرفت به علت نبودن آب آشامیدنی سالم است. اخیرا آلودگی های ناشی از فلزها به عنوان یک مسئله جدی و شاید خطرناک‌ترین عامل آلودگی محیطی شناخته شده است. پایداری فلزهای سنگین در محیط، مشکلات ویژه ای را ایجاد می کند (۱). آرسنیک عنصری سمی و یکی از خطرناک ترین آلوده کننده های محیطی است (۲). آرسنیک غیر آلی و ناشی از منابع خاکی در آب های زیر زمینی وجود دارد (۳). مسیرهای جذب آرسنیک در بدن به طور عمده مسیر های تنفسی، گوارشی و پوست می باشد (۴). قسمت اعظم دفع آرسنیک از طریق کلیه ها صورت می‌گیرد و به میزان جزئی نیز از طریق مدفوع و عروق دفع می‌شود (۵). آرسنیک بر اندام‌ها و بافت‌های مختلف بدن مانند بافت عصبی، کلیوی، قلبی–عروقی، کبدی، تولید مثلی، پوست و غیره اثرات زیانباری را بر جای می گذارد (۶ و ۷). بر اساس مطالعات گذشته نشان داده شده است که مواجهه با آرسنات سدیم سبب بزرگ شدن کبد و افزایش غلظت آنزیم های کبدی از جمله آلکالن فسفاتاز (ALP) می شود (۸). همچنین در معرض قرار گرفتن حیوانات در آب حاوی آرسنات سدیم، سبب می‌شود که سلول‌های کبدی از نظر بافتی دچار نکروز شود و فضاهای سینوسی کبدی گسترش یابد (۹ و ۱۰). روی عنصر ضروری بعد از آهن شناخته شده است. روی یک عنصر کمیاب ضروری است که برای ساختار آنزیم‌های مختلف و عملکرد آن ها لازم است. اهمیت بیولوژیک روی در ارتباط با شرکت این عنصر در ساختمان متالوآنزیم ها است و تا کنون حدود ۷۰ آنزیم شناخته شده اند که در ساختمان آن‌ها روی به کار رفته است (۱۱). محققین نشان دادند که در هر دو بیماری حاد و مزمن کبدی، کاهش غلظت روی نقش دارد (۱۲). روی دارای یک پتانسیل آنتی اکسیدانی برای غشاهای زیستی است و اثرات محافظتی این عنصر می تواند باعث کاهش تجمع کلاژن در کبد شود و اعمال نقش فیزیولوژیکی حیاتی را در عملکرد سلولی کبد تنظیم کند (۱۳). همچنین محققان گزارش دادند که روی یک اثر محافظتی در برابر فیبروز کبدی دارد (۱۴). همچنین مطالعات گذشته نشان داد که در حقیقت روی یکی از آنتاگونیست‌هایی است که سبب کاهش فعالیت فلزات سنگین می شود (۱۴). همچنین مصرف آرسنات سدیم و روی به صورت هم زمان سبب تعدیل اثرات سمی آرسنات سدیم بر غلظت و اثر محافظتی روی بر سمیت کبدی ناشی از آرسنات سدیم شده است (۱۵). هدف مطالعه حاضر بررسی نقش محافظتی روی در جلوگیری از سمیت آرسنات سدیم بر آنزیم آلکالین فسفاتاز در کبد رت های نر نژاد ویستار می باشد و چون این آنزیم در ارتباط با عنصر روی است و روی جزء لاینفک این آنزیم می باشد، علت انتخاب این آنزیم در این پروژه می‌باشد.

روش کار

مواد لازم از کارخانه‌ی اکراس (Acros Organics) ساخت کشور آمریکا تهیه گردیدند و همگی از نوع خالص آزمایشگاهی بودند. کیت آزمایشگاهی جهت اندازه گیری آنزیم آلکالین فسفاتاز از شرکت پارس آزمون تهیه شد. در این پروژه از ۴۸ سر موش های صحرایی نر بالغ با نام علمی Ratus Norvegicus از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۵۰ ±۲۰۰ گرم و ۹۰–۱۱۰ روز سن استفاده شد. این حیوانات از مرکز آزمایشگاهی موسسه رازی کرج خریداری شدند و پس از انتقال به لانه حیوانات دانشگاه فلاورجان، به منظور جلوگیری از مبتلا شدن حیوانات به عفونت، قبل از انتقال به قفس های مربوطه، کلیه‌ی قفس‌ها پس از شستشو با محلول ۵ درصد فنول ضدعفونی گردیدند. موش‌ها در اتاقی با درجه حرارت ۳۷ درجه سانتی گراد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. رت‌ها از غذای فشرده شده ساخت کارخانه بهپرور و آب تصفیه شده لوله کشی شهر تغذیه گردیدند. برای آزمایشات *In vivo* در دوره‌ی کوتاه مدت، حیوانات به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. یک گروه کنترل که روزانه تحت شرایط استاندارد از قبیل آب و غذا قرار گرفتند و گروه دوم ۴۰ میلی‌گرم آرسنات سدیم و گروه سوم به صورت همزمان ۴۰ میلی‌گرم آرسنات سدیم و ۴۰ میلی‌گرم کلرید روی و گروه چهارم ۴۰ میلی گرم کلرید روی را به مدت ۳۰ روز به صورت خوراکی در ۳۵۰ سی‌سی آب مقطر حل گردیده، دریافت کردند. در دوره‌ی بلند مدت، حیوانات به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. یک گروه کنترل که روزانه تحت شرایط استاندارد از قبیل آب و غذا قرار گرفتند و گروه دوم ۲۰ میلی گرم بر لیتر آرسنات سدیم و یک گروه دیگر به صورت همزمان ۲۰ میلی گرم آرسنات سدیم و ۲۰ میلی گرم کلرید روی و یک گروه دیگر ۲۰ میلی گرم کلرید روی را به مدت ۶۰ روز به صورت خوراکی در ۳۵۰ سی‌سی آب مقعطرحل گردیده، دریافت کردند. در عمل خون گیری، ابتدا رت ها با استفاده از تزریق مخلوطی کتامین۷ ۰/۰ درصد و زایلازین ۰/۰۵ درصد بیهوش شده و بلافاصله عمل خونگیری مستقیم از قلب با استفاده از سرنگ ۱۰ سی سی انجام گرفت. بعد از مدتی نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ r.p.m به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ و جدا سازی شد. غلظت آلکالن فسفاتاز موجود در سرم با استفاده از کیت آنزیمی تعیین گردید. این کیت ساخت کارخانه ی پارس آزمون است روش DGKC (استاندارد انجمن بیوشیمی آلمان) و اساس آزمایش متکی بر اندازه گیری فسفات حاصل توسط آنزیم آلکالن فسفاتاز است. آنزیم آلکالن فسفاتاز، p – نیترو فنیل فسفات موجود در سرم را به فسفات و نیتروفنل تجزیه می‌کند. در اینجا اصول اندازه گیری آلکالن فسفاتاز مختصرا

بیان می شود. آزمایشات بیوشیمیایی توسط دستگاه اتوآنالیزر مدل هیتاچی ۹۰۲ انجام شد. تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار SPSS صورت گرفت. برای بررسی تفاوت معنی دار($P< ۰/۰۵$) میانگین ها در بین گروه ها به لحاظ آماری از آنالیز واریانس یک طرفه (one wayANOVA) استفاده گردید و برای بررسی تفاوت‌های معنی‌دار هر یک از میانگین ها نسبت به هم از آزمون تعقیبی (significant difference LSD, least) استفاده شد. برای تهیه هیستوگرام ها از نرم افزار Excel استفاده گردید.

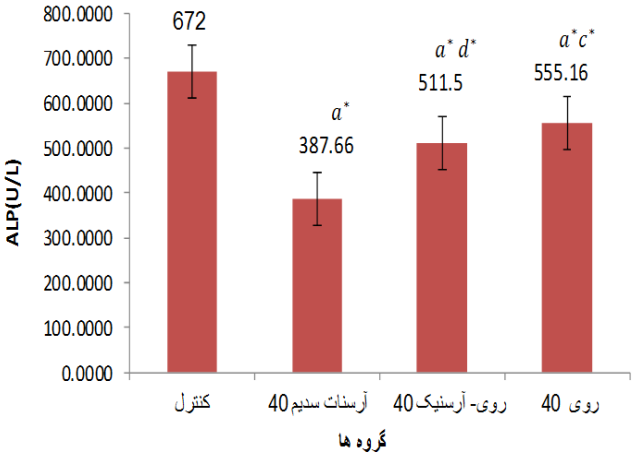
جدول۱: روش اندازه گیری آلکالین فسفاتاز

تک محلوله	بلانک	نمونه یا استاندارد
نمونه	-	۲۰ میکرولیتر
محلول مخلوط شده	۱۰۰۰ میکرولیتر	۱۰۰۰ میکرولیتر

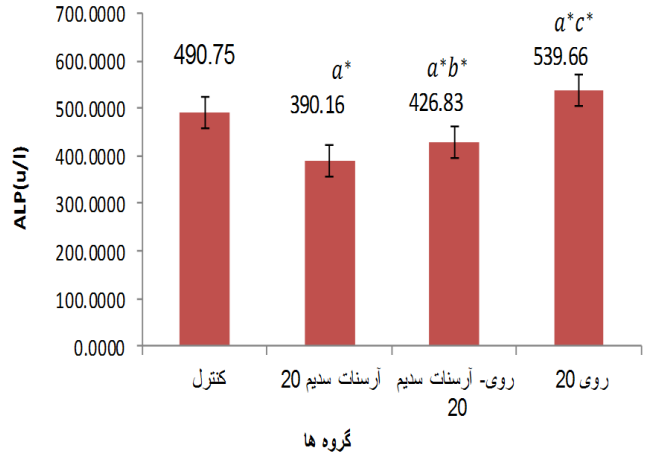
پس از مخلوط نمودن، مقدار جذب نوری را بعد از ۱ دقیقه قرائت نموده ، کرونومتر را به کار انداخته و دقیقا پس از ۱،۲ و ۳ دقیقه جذب نوری را در طول موج ۴۰۵ نانومتر مجددا خوانده می شود و سپس اختلاف جذب نوری را از دقیقه قبل تعیین می نماییم

یافته ها

پس از انجام آنالیز های مربوطه، میزان تغییرات غلظت آلکالین فسفاتاز در دوره‌ی کوتاه مدت و بلند مدت، نسبت به گروه شاهد و گروه‌های دریافت کننده‌ی آرسنات سدیم توام با کلرید روی مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همان طور که از نمودار ۱ برمی‌آید در دوره ی کوتاه مدت، در دوز ۴۰ میلی گرم بر لیتر آرسنات سدیم سبب کاهش میزان آلکالین فسفاتاز در سرم خون موش ها نسبت به گروه کنترل شده است. که این کاهش از نظر آماری معنی دار است. کلرید روی در مقایسه با گروه کنترل سبب کاهش ۱۶ درصدی میزان فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز شده است که از لحاظ آماری معنی دار بوده است ($P<۰/۰۵$). همین طور تاثیر اثرات محافظتی روی بر مسمومیت آرسنات سدیم بر آنزیم آلکالین فسفاتاز و تاثیر توام روی و آرسنات سدیم بر پارامتر مذکور مورد مطالعه قرار گرفت که نتایج نشان می‌دهد که تجویز خوراکی روی توام با آرسنات سدیم در دوز ۴۰ میلی‌گرم بر لیتر در دوره‌ی ۳۰ روزه سبب کاهش ۲۳ درصدی غلظت آلکالین فسفاتاز نسبت به گروه کنترل شده است (نمودار ۱) ($P<۰/۰۵$). همان طور که از نمودار ۲ برمی آید در دوره ی بلند مدت، دوز ۲۰ میلی گرم بر لیتر آرسنات سدیم سبب کاهش میزان آلکالین فسفاتاز در سرم خون موش‌ها نسبت به گروه کنترل شده است. که این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار است. کلرید روی در مقایسه با گروه کنترل در دوره‌ی بلند مدت سبب افزایش ۱۵ درصدی میزان آلکالین فسفاتاز سرم شده است. تجویز خوراکی روی توام با آرسنات سدیم در دوز ۲۰ میلی گرم بر لیتر در دوره‌ی ۶۰ روزه سبب کاهش ۲۳ درصدی غلظت آلکالین فسفاتاز سرم نسبت به گروه کنترل شده است (نمودار ۲).



نمودار ۱: اثرات خوراکی آرسنات سدیم (۴۰ میلی گرم بر لیتر) و یا کلرید روی (۴۰ میلی گرم بر لیتر) به مدت ۳۰ روز بر غلظت آنزیم آلکالین فسفاتاز مربوط به عملکرد کبد
نشان داده شده اند. (One way ANOVA, LSD)برای ۱۷ نمونه Mean±SE ارقام به صورت a : تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل.($p <۰/۰۵$). c : تفاوت معنی دار نسبت به گروه روی- آرسنات سدیم .($p <۰/۰۵$). d تفاوت معنی دار نسبت به گروه روی .($p <۰/۰۵$).



نمودار ۲: اثرات خوراکی آرسنات سدیم (۲۰ میلی گرم بر لیتر) و یا کلرید روی (۲۰ میلی گرم بر لیتر) به مدت ۶۰ روز بر غلظت آنزیم آلکالین فسفاتاز مربوط به عملکرد کبد
نشان داده شده اند. (One way ANOVA, LSD) برای ۱۷ نمونه Mean±SE ارقام به صورت a : تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل.($p <۰/۰۵$). b : تفاوت معنی دار نسبت به گروه آرسنات سدیم ۲۰.($p <۰/۰۵$).
c : تفاوت معنی دار نسبت به گروه روی- آرسنات سدیم .($p <۰/۰۵$).

بحث

در حال حاضر به خوبی مشخص شده است که آرسنیک سبب اختلالات وسیعی در فعالیت های بدن می شود (۹-۱۲). داده های حاصل از تحقیقات قبلی دانشمندان نشان داده است که این عنصر در فعالیت های کبد موش های آزمایشگاهی تاثیر گذار بوده است (۱۸،۶۸) و آسیب های جدی به عملکرد کبد وارد می آورد (۱۹ و ۲۰). داده های ارائه شده در این مقاله نشان می دهند که اختلالات کبدی در موش هایی که در معرض دوزهای مختلف آرسنیک قرار گرفته اند، ممکن است رخ دهد. مطالعات اخیر نشان داده است که قرار گرفتن در معرض آرسنیک، اغلب از طریق آب

آشامیدنی آلوده سبب ایجاد بسیاری از بیماری ها می شود (۲۱). آرسنات سدیم به عنوان یک عنصرسمی در محیط زیست یافت می شود. انسان ها و حیوانات در معرض این فلز قرار می‌گیرند و مواجهه با آن باعث وارد شدن آسیب به کبد می شود. همچنین گزارش شده است که با افزایش سطوح دوز آرسنات سدیم، آسیب های وارده به کبد بیشتر می‌شود (۲۲). نایر و همکاران نیز طی بررسی هیستوپاتولوژیک کبد متعاقب تجویز آرسنات سدیم در موش صحرایی نشان دادند که این عنصر باعث به هم ریختگی ساختار سلول های کبدی، نکروز کانونی سلول ها به همراه پیکنوزه شدن هسته و نیز نفوذ لکوسیت ها می‌گردد (۲۳). همچنین نشان داده شده است که مواجهه با آرسنات سدیم باعث افزایش میزان فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز سرم می‌شود (۲۴). افزایش فعالیت این آنزیم در دوزهای مختلف آرسنات سدیم ممکن است به این دلیل باشد که آرسنات سدیم باعث افزایش فعالیت سنتز آن شده که نشان دهنده‌ی نشت سلولی و از دست دادن غشاء سلولهای کبدی است (۲۴–۲۸). ولی در این تحقیق آرسنات سدیم سبب کاهش فعالیت این انزیم شده است. به گفته‌ی محققان، فعالیت سرمی آلکالین فسفاتاز متناسب با بافت است (۳۰). در نتیجه می توان گفت در این مقاله آرسنات سدیم با آسیب رساندن به بافت کبدی سبب کاهش فعالیت این آنزیم شده است. همچنین محققان گزارش دادند که افزایش آلکالین فسفاتاز به عنوان یک نتیجه از تغییرات متابولیک در کبد می‌باشد که پس از تجویز سم، هپاتیت، و سرطان کبد گزارش شده است (۲۹). ولی هومتسو و همکاران نشان دادند که مواجهه با آرسنات سدیم باعث کاهش فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در کبد ماهی شده است که این کاهش در غلظت های پایین تر آرسنیک معنی دار نبوده است (۱۸). و این نتایج مشابه نتایج ما در این پروژه بوده است. به گفته‌ی محققین تنوع فعالیت های آنزیمی اعم از کاهش و افزایش در فلزات سنگین، به دلیل افزایش نفوذ پذیری سلول و همچنین اثر مستقیم آرسنیک بر بافت است، بنابراین، افزایش یا کاهش قابل توجهی از آنزیم ها را می توان به افزایش سطح آرسنیک به بافت نسبت داد (۲۰). در نتیجه، در این تحقیق آرسنات سدیم می‌تواند سبب مهار آنزیم آلکالین فسفاتاز شود و فعالیت آن را کاهش دهد. همچنین، کاهش فعالیت آن سبب اختلال در ساختـــار و یکپارچگی اندامک های سلولی مانند شبکه آندوپلاسمی و سیستم حمل و نقل غشایی و فرآیندهای غشایی ایجاد شده و سبب کاهش فعالیت های گلوتاتیون پراکسید از، گلوتاتیون ردوکتاز و کاتالاز در کبد (به عنوان نتیجه در معرض قرار گرفتن آرسنات سدیم) گردد (۱۹ و ۲۰). روی همچنین نقش مهمی در سم زدایی فلزات و ایجاد ثبات در غشاء و فرآیندهای غشایی بازی می کند (۳۱ و ۳۲). در این مطالعه تجویز خوراکی روی – آرسنات سدیم و روی منجر به افزایش میزان فعالیت آنزیم کاهش یافته شده است که احتمالا نشان می‌دهد که روی اثر محافظتی خود را بر روی آرسنات سدیم گذاشته و مانع از تخریب بافت کبد توسط آرسنات سدیم شده است. مطابق با نتایج ما، کومار و همکاران نشان دادند که تجویز خوراکی همزمان آرسنیک با دوز ۲۲۷ میلی گرم بر لیتر و روی با دوز ۲۲۷ میلی گرم بر لیتر به مدت ۳ ماه به رت ها، سبب تعدیل اثرات سمی آرسنات سدیم بر غلظت سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز و نقش محافظتی روی بر سمیت آن ناشی از آرسنات سدیم شده است (۱۵). همچنین مطابق با نتایج این پروژه روی به عنوان یک آنتی اکسیدان توانایی مقابله با این مکانیسم را داشته و سبب بهبود فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز می گـــردد (۱۳).

نتیجه گیری

آرسنات سدیم یک آلاینده‌ی زیست محیطی است که سمیت آن به طور وسیعی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است. همچنین بر اساس مطالعه‌ی کنونی، در مجموع می توان گفت که آرسنات سدیم، بالاخص در دوز های بالا، دارای اثر سمی بوده و باعث تغییر در سطح سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز مربوط به کبد می گردد. اما این اثر سمی آرسنیک با تجویز خوراکی روی کاهش می یابد.

قدردانی

لازم است از آزمایشگاه تحقیقاتی دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان و همچنین از افرادی که در این مطالعه مساعدت و همکاری به عمل آوردند، قدردانی نمائیم.

References

1. Hughes M F, Beck B D, Chen Y, Lewis A S, Thomas D J. Arsenic exposure and toxicology. *Toxicological Sciences* 2011; **123**(2): 305-332. doi: 10.1093/toxsci/kfr184.
2. Manzano R, Penalosa J, Esteban E. Arsenic Accumulation and Tolerance of Cytisus scoparius Under Controlled Conditions. *Springer Science* 2013; **10**: 1363-1366. doi: 10.1007/s11270-012-1363-6.
3. Kahle A. Drinking water Arsenic. *Environmental Engineering Specialist* 2014; **9**: 2004-2006. doi: 10.1016/j.envres.2005.03.009.
4. Mohamed S, Elshal M, Kumosani T, Ahmed Y, Almulaiky Y, et al. Heavy metal accumulation with molecular and pathological perturbations in liver of Variola louti from the Jeddah Coast of Red Sea. *Environmental Research and public health* 2016; **13**: 1-11. doi: 10.3390/ijerph13030342.

5. Wu M M, Chiou H Y, Wang T W, Hsueh Y M, Wang I H, Chen C J, et al. Association of blood arsenic levels with increased reactive oxidants and decreased antioxidant capacity in a human population of northeastern Taiwan. *Environmental Health Perspectives* 2001; **109**(10): 10-11.
6. Hughes M F. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicology letters* 2002; **133**(1): 1-16. doi: 10.1016/S0378-4274(02)00084-X
7. RAO K J, Devaraju K, SuJjatha S. Impact of sodium arsenate on selected enzymes and histopathollogIicaal studies in albino mice. *J of pharmacy and biological science* 2010; **1**(3): 344-354.
8. Islam K, Haque A, Karim R, Fajol A, Hossain E, Salam K A, et al. Dose-response relationship between arsenic exposure and the serum enzymes for liver function tests in the individuals exposed to arsenic: a cross sectional study in Bangladesh. *Environ Health* 2011; **10**(64): 1-11. doi: 10.1186/1476-069X-10-64.
9. Ferzand R, Gadahi J A, Saleha S, Ali Q. Histological and haematological disturbance caused by arsenic toxicity in mice model. *Pakistan journal of biological sciences*: *PJBS* 2008; **11**(11): 1405-1413. doi: 3923/pjbs.2008.1405.1413.
10. Matović V, Buha A, Bulat Z, Đukić-Ćosić D. Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and magnesium. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 2011; **62**(1): 65-75. doi: 10.2478/10004-1254-62-2011-2075.
11. Stamoulis I, Kouraklis G, Theocharis S. Zinc and the liver: an active interaction. *Digestive diseases and sciences* 2007; **52**(7): 1595-1612. doi: 10.1007/s10620 -006-9462-0.
12. Sidhu P, Garg M, Dhawan D. Protective effects of zinc on oxidative stress enzymes in liver of protein deficient rats. *Nutr Hosp* 2004; **19**(6): 341-347. doi: 10.1081/DCT-52551.
13. Powell S R. The antioxidant properties of zinc. *J Nut* 2000; **130**: 14475-14545. doi: 10.1163/2210-7886/ ASC-14475.
14. Kumar A, Malhotra A, Nair P, Garg M, Dhawan D K. Protective role of zinc in ameliorating arsenic-induced oxidative stress and histological changes in rat liver. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 2010; **29**(2): 91-100. doi: 10.1016/j.toxlet. 2009.06.854
15. Eze E, Dawud F, Zainab A, Jimoh A, Malgwi I, Isa A. Preliminary studies of effects of vitamin C and zinc on some liver enzymes in alloxan-induced diabetic wistar rats. *Asian J Med Sci* 2012; **4**(1): 17-22. doi: 10.18869/ 2016.164.
16. Mazumder D G. Effect of chronic intake of arsenic-contaminated water on liver. *Toxicology and applied pharmacology* 2005; **206**(2): 169-175. doi: 10.1016/ j.taap.2004.08.025.
17. Humtsoe N, Davoodi R, Kulkarni B, Chavan B. Effect of arsenic on the enzymes of the rohu carp Labeo rohita (Hamilton, 1822). *Raffles Bull Zool* 2007; **14**: 17-19. doi: 10.3750/AIP2004.34.2.08.
18. Barchowsky A, Cartwright I L, Reichard J F, Futscher B W, Lantz R C. Arsenic toxicology: translating between experimental models and human pathology. *Environmental health perspectives* 2011; **119**(10): 1356-1363. doi: 10.1289/ehp.1103441
19. El-Demerdash F M, Yousef M I, Radwan F M. Ameliorating effect of curcumin on sodium arsenite-induced oxidative damage and lipid peroxidation in different rat organs. *Food and Chemical Toxicology* 2009; **47**(1): 249-254. doi: 10.1016/j.fct.2008.11.013.
20. Mallick P, Mallick J C, Guha B, Khuda-Bukhsh A. Ameliorating effect of microdoses of a potentized homeopathic drug, Arsenicum Album, on arsenic-induced toxicity in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2003; **3**(1): 1-7. doi: 10.1186/ 1472- 6882-3-7.
21. Muthumani M, Prabu S M. Silibinin potentially protects arsenic-induced oxidative hepatic dysfunction in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2012; **22**(4): 277-288. doi: 10.3109/15376516.2011.647113.
22. Nair S B, Jhala D D, Chinoy N G. Beneficial effects of certain antidotes in mitigating fluride and/or arsenic induced hepatotoxicity in mice. *Fluoride* 2004; **37**: 60-70. doi: 10.1016/j.fct.2007.11.009.
23. Balasubramanian J, kumar A. Effect of sodium arsenite on liver function related enzymes of cat fish heteropneustes fossilis and its chelation zeolite. *Ecotoxicol. Environ. Contam* 2013; **2**(8): 53-58. doi: 10.5132/eec. 2013.02.008
24. Gaskill C, Miller L M, Mattoon J, Hoffmann W, Burton S A, Gelens H C, et al. Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Veterinary Pathology Online* 2005; **42**(2): 147-160. doi: 10.1354/vp.42-2-147
25. Banerjee P, Bhattacharyya S S, Bhattacharjee N, Pathak S, Boujedaini N, Belon P, et al. Ascorbic acid combats arsenic-induced oxidative stress in mice liver. *Ecotoxicology and environmental safety* 2009; **72**(2): 639-649. doi: 10.1016/j.ecoenv.2008.07.005.
26. Vutukuru S S, Prabhath N A, Raghavender M, Yerramilli A. Effect of arsenic and chromium on the serum amino-transferases activity in Indian major carp, Labeo rohita. *International journal of environmental research and public health* 2007; **4**(3): 224-227. doi: 10.3390/ijerph2007030005.
27. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray M D, Hall S D. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; **126**(5): 1287-1292. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.015

28. Karmakar R, Mondal T, Saha B, Ban D K, Dey B, Dastidar P G, et al. Arsenic induced Biochemical perturbation in Swiss Albino Mice and Cytoprotective activities of Curcumin. *International Journal of Environmental Sciences* 2011; **2**(1): 228-238. doi: 10.14419/ijpt.v2i2.3072.
29. Muthumani M, Prabu S M. Silibinin potentially protects arsenic-induced oxidative hepatic dysfunction in rats. *Toxicology mechanisms and methods* 2012; **22**(4): 277-288. doi: 10.3109/15376516.2011.647113.
30. Fernandez J, Kidney A. Alkaline phosphatase: beyond the liver. *Veterinary Clinical Pathology* 2007; **36**(3): 223-233. doi**:** 10.1111/j.1939-165X.2007.tb00216.x
31. Vallee B L, Falchuk K H. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Rev* 1993; **73**(1): 79-118. doi: 10.1006/bbrc.1994.1607.
32. Bettger W J, O'Dell B L. Physiological roles of zinc in the plasma membrane of mammalian cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1993; **4**(4): 192-194. doi: 10.1016/0955-2863(93)90052-X.