

## Evaluation of Potassium Bromate-induced Acute Toxicity by Clinical Pathological Parameters in Rats

Seok-Youn Hwang, Eun Kyung Kang\*, Jong-Su Kyung\*\*, Ki Nam Kim\*, Kwang-Joo Lee and Jae Joon Wee\*\*†

Department of Clinical Pathology, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea,

\*Department of Food and Nutrition, Chungbuk National University, Cheongju, Korea,

\*\*Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Taejon, Korea

This study was carried out to evaluate  $\text{KBrO}_3$ -induced acute toxicity by clinical pathological parameters in rats. Forty rats were divided into 4 groups including normal group and three  $\text{KBrO}_3$ -treated groups with doses of 200, 300, and 400 mg/kg, *p.o.*, respectively. Creatinine and BUN were increased remarkably by  $\text{KBrO}_3$  at 400 mg/kg, respectively ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). Phosphorus content increased two times the control at 400 mg/kg ( $p < 0.05$ ). Osmolarity was increased, whereas  $\text{CO}_2$  content showed decrease at 400 mg/kg, respectively ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ). Histopathological findings also showed dose-dependent renal failure. On the other hand, AST was increased three times the control at 400 mg/kg ( $p < 0.01$ ). WBC was increased by  $\text{KBrO}_3$  depending on the dosage. Platelet was decreased at 200 mg/kg, whereas it was increased at 400 mg/kg ( $p < 0.05$ ). The results above suggest that clinical pathological parameters could be used as indices for the evaluation of  $\text{KBrO}_3$ -induced acute toxic response occurring in not only kidney but other organs including liver, when the dosage is as high as 400 mg/kg.

**Key Words:** Potassium bromate, Acute toxicity, Clinical pathological parameter

### 서 론

Potassium bromate ( $\text{KBrO}_3$ )는 밀가루를 숙성시키고 제빵 특성을 좋게 하는 식품 첨가제로서 소비자 단체에서는 "Flour Improver"로 불리우고 있으며 생선과 고기 통조림 개선제로도 쓰인다.  $\text{KBrO}_3$ 는 강력한 산화력을 가지고 있으며 인체가 과량의  $\text{KBrO}_3$ 에 노출되었을 때 주로 신장기능이 심각하게 손상되고 청각장애가 야기되었다고 여러 차례 보고된 바 있다<sup>1,3,13</sup>. 1992년 식품 첨가물에 관한 FAO/WHO 공동위원회 (JECFA)에서는 밀가루에  $\text{KBrO}_3$  사용을 금지하였고 WHO에서는 식수 중  $\text{KBrO}_3$  함량을 25  $\mu\text{g/l}$ 로 제한하고 있다<sup>9</sup>.  $\text{KBrO}_3$ 는 돌연변이원성이 있음이 입증되었고<sup>4</sup>,  $\text{KBrO}_3$ 가 저농도 함유된 음용수를 랫드에 장기간 급여한 결과 신장 및 흉선에서 종양이 유발되었다고 한다<sup>6,7</sup>. 또한  $\text{KBrO}_3$ 는 *N*-ethyl-hydroxy-ethyl-nitrosamine에 의해 개시된 신장 종양을 촉진시켰다고 한

다<sup>8</sup>. 한편,  $\text{KBrO}_3$ 의 genotoxicity의 기작은 알려져 있지 않지만 활성 산소종이 신장 발암을 일으킨다고 보고되고 있다<sup>11,12</sup>.  $\text{KBrO}_3$ 는 신장조직에서 과산화지질의 함량을 유의하게 증가시켰고, 신장 DNA에서 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (oxo<sup>8</sup>dG)의 농도를 증가시켰다고 보고되었다<sup>9</sup>. Robbiano 등은  $\text{KBrO}_3$ 가 사람과 랫드의 kidney cell에서 용량 의존적으로 DNA 손상과 micronuclei 형성을 유도시킨다고 보고하였다<sup>14</sup>.

본 연구에서는 웅성 랫드 (Sprague Dawley)에서 최고 400 mg/kg b.w.의 고용량으로 급성 독성을 유도하였을 때 신장 뿐만 아니라 간장에 관련된 임상화학적 지수 및 혈액학적 지수에 있어서 현저한 변화가 관찰되었으므로 보고하는 바이다.

### 재료 및 방법

#### 1. 실험동물

랫드 (male,  $200 \pm 10$  g, Sprague-Dawley)를 한국인삼연초연구원 (대전시 유성구) 동물실험실에서 분양 받아 사용하였으며, 분양 후 7일간 계류시켜 적응시킨 다음 실험에 사용하였다. 실험동물의 사육은 온도;  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ , 습도; 40~60%, 명암 주기; 12시간 조건에서 실시하였다. 사료는 퓨리나 (주) 사의 펠릿을 매일 충분히 공급하였으며, 식수도 제한 없이 공급하였다.

\*논문 접수: 2001년 11월 23일

수정재접수: 2001년 12월 20일

†별책 요청 저자: 위재준, (우) 305-345 대전광역시 유성구 신성동 302, 한국인삼연초연구원

Tel: 042-866-5332, Fax: 042-861-1949, e-mail: jjwee@gtr.kgtri.re.kr

**Table 1.** Dose-dependent effect of KBrO<sub>3</sub> on the clinical chemical parameters related to renal function in rats (unit : mg/dl)

Group (n=7)	Cre	BUN	UA	Ca <sup>++</sup>	P
NC	0.5±8.2	22.3±2.9	2.2±0.88	10.7±1.0	10.9±1.0
KI	0.5±6.9	24.4±5.3	2.6±0.56	10.7±0.8	11.1±1.6
KII	1.2±1.2	78.5±46.2	1.9±0.24**	9.8±0.7	10.0±2.2
KIII	3.8±4.0*	122.0±43.8**	2.3±0.78	8.7±3.8	19.3±9.2*

Data were obtained from 7 animals for each group and expressed as mean±SD.

NC: normal control, KI: KBrO<sub>3</sub> 200 mg/kg, KII: KBrO<sub>3</sub> 300 mg/kg, KIII: KBrO<sub>3</sub> 400 mg/kg. \*, \*\*: significantly different from NC group at p<0.05, p<0.01, respectively. Cre: creatinine, BUN: blood urea nitrogen, UA: uric acid, Ca<sup>++</sup>: calcium, P: phosphorus

**Table 2.** Dose-dependent effect of KBrO<sub>3</sub> on the blood electrolyte contents and osmolarity in rats

Group (n=7)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	TCO <sub>2</sub> (mEq/L)	Osmolarity (mOsm/kg)
NC	145.8±1.5	6.8±0.6	122.6±2.2	34.0±1.9	306.0±5.3
KI	146.5±2.1	6.8±0.5	122.0±1.9	32.3±3.0*	306.0±6.3
KII	146.6±2.2	5.9±0.8	100.9±3.2	35.6±4.7	337.0±62.3
KIII	160.0±0.0	5.9±4.2	122.5±3.5	27.0±5.8*	395.0±68.5**

Notes as in Table 1. Na<sup>+</sup>: sodium, K<sup>+</sup>: potassium, Cl<sup>-</sup>: Chloride, TCO<sub>2</sub>: Total CO<sub>2</sub>

## 2. 측정기기 및 시약

혈액학적 실험을 위하여 Automated hematology analyzer (SE-9000, TOA Medical Co., Japan), 임상화학적 실험을 위해서는 Automated chemical analyzer (Hitachi-7150, Hitachi Medical Co., Japan), 전해질 분석을 위해서는 Electrolyte analyzer (Nova 4+ CRT, Nova Co., USA)를 사용하였다. Osmolarity 측정을 위해서는 Advanced microosmometer 3300 (Advanced Ins., USA)을 사용하였다. 시약은 Daichi사 (Daichi Chemical Co., Japan) 제품을 사용하였다. 조직병리학적 실험을 위하여 Automatic tissue processor (Citable 2000, USA), Tissue embedding center (Shandon, USA), Microtome (Reichert-Jung, USA)을 각각 사용하였으며 그 외의 실험은 통상적인 방법에 준하였다.

## 3. KBrO<sub>3</sub> 용액조제

KBrO<sub>3</sub> 0.40 g, 0.60 g, 0.80 g에 각각 10 ml의 증류수를 가하고 가온하면서 녹여 실험에 사용하였다.

## 4. 시험군 설정 및 KBrO<sub>3</sub> 투여

실험군은 각 그룹별 10마리씩 정상대조군 (NC군), KBrO<sub>3</sub> 200 mg/kg 투여군 (KI군), KBrO<sub>3</sub> 300 mg/kg 투여군 (KII군), KBrO<sub>3</sub> 400 mg/kg 투여군 (KIII군)으로 나누었고 KBrO<sub>3</sub>는 경구 투여하였다.

## 5. 실험 재료의 채취

검체의 채취는 12시간 금식 후 공복상태에서 채혈하였으

며, 혈액 분석을 위하여 항응고제인 EDTA가 첨가된 시험관 (Becton Dickinson Co., LTD, USA)에 전혈 2.7 ml (1:9)을 분주하여 응고되지 않게 잘 혼합한 후에 분석에 사용하였다. 그 외 실험에 대하여는 SST tube (Becton Dickinson Co., LTD, USA)에 전혈 7 ml을 분주하여 30분 실온에서 방치한 후 원심 분리 (3000 rpm/10 min)하여 상층액인 혈청을 분리하여 -70°C에 보관하면서 실험에 사용하였다.

## 6. 임상병리학적 실험

혈액학적 검사는 자동분석기인 SE-9000을, 임상화학적 분석은 생화학 자동분석기인 Hitachi-747을 사용하였으며, 전해질 분석을 위해서는 Electrolyte analyzer를, 그리고 osmolarity 측정을 위해서는 Advanced microosmometer 3300을 이용하여 각각 측정하였으며, 모든 실험 방법은 통상적인 방법에 준하였다.

## 7. 병리조직학적 실험

신장을 육안으로 관찰한 후에 실험 목적에 맞게 gross cutting한 다음, 자동조직 침투기 (Citable 2000, USA)를 이용하여 탈수, 투명, paraffin 침투과정을 수행하고 통상적인 방법에 준하여 포매, 삭정, 박절한 다음 Hematoxylin-Eosin (H&E) 염색을 시행한 다음 검경하였다.

## 8. 통계분석

모든 실험 결과는 Pharmacology 통계 program을 이용하여 group test를 시행하였고 평균치와 표준오차 (mean±SD)로 표

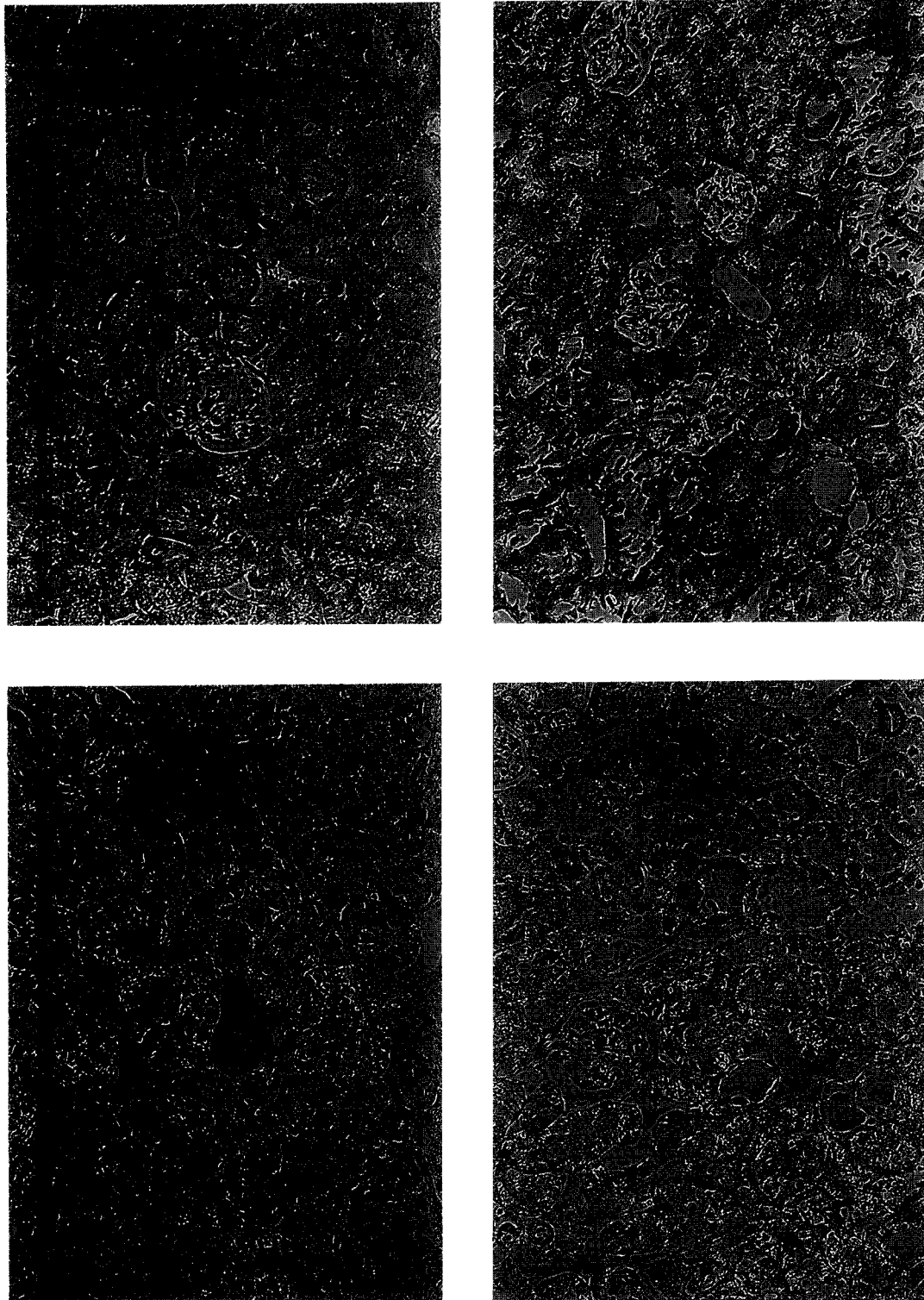


Fig. 1. Light micrographs of kidneys from rats treated with  $\text{KBrO}_3$  (H&E). A: Normal tissue ( $\times 200$ ), B:  $\text{KBrO}_3$  200 mg/kg ( $\times 200$ ), C:  $\text{KBrO}_3$  300 mg/kg ( $\times 200$ ), D:  $\text{KBrO}_3$  400 mg/kg ( $\times 200$ )

기하였고, 정상대조군과  $\text{KBrO}_3$  단독투여군 및  $\text{KBrO}_3$  단독 투여군과 실험군과의 비교는 ANOVA 일원배치법을 이용하

여 통계처리를 실시하였으며, 대조군과 비교하여 p값이 5% 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 신장기능 및 전해질 관련 임상화학지수의 변화

KBrO<sub>3</sub> 투여가 신장에 미치는 영향을 보기 위하여 혈중 creatinine, BUN 그리고 uric acid를 측정하였다 (Table 1). Creatinine의 경우 KI군의 경우 정상대조군 (NC)군에 비하여 변화가 관찰되지 않았으나, KII군에서는 1.2±1.2, KIII군의 경우 3.8±4.0로 현저히 증가하였다 ( $p<0.05$ ). BUN의 농도 역시 creatinine에서와 마찬가지로 KI군에서는 변화가 관찰되지 않았으나 KII군과 KIII군에서는 7.5±46.2와 122.0±43.8로 유의하게 증가하는 ( $p<0.01$ ) 양상을 보였다. Uric acid는 KII군에서만 정상대조군에 비하여 유의하게 감소한 ( $p<0.01$ ) 반면 다른 실험군에 있어서는 변화가 관찰되지 않았다.

Ca<sup>++</sup> 함량의 경우 KII군과 KIII군에서 KBrO<sub>3</sub> 용량에 따라 9.8±0.7, 8.7±3.8로 각각 감소하는 경향을 나타냈으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다 (Table 1). 반면, phosphorous의 경우 정상대조군 (NC)군에 비해 KIII군에 있어서는 19.3±9.2로 유의하게 증가하였으며, 그 증가폭은 50% 정도를 나타냈다. Na<sup>+</sup>의 경우 투여용량에 따라 KIII군에서는 증가하는 경향이 관찰되었다 (Table 2). 혈청 CO<sub>2</sub> 함량은 KBrO<sub>3</sub> 400 mg/kg 처리군인 KIII군에서만 정상대조군 (NC)에 비하여 27.0±5.8로 유의하게 ( $p<0.05$ ) 감소하였다. Osmolarity 경우 KBrO<sub>3</sub> 처리용량이 증가함에 따라 용량의존적으로 증가하였으며, 특히

**Table 3.** Dose-dependent effect of KBrO<sub>3</sub> on the serum AST and ALT in rats

Group (n=7)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
NC	115.8±44.7	51.8±8.3
KI	168.0±33.6**	47.3±10.7
KII	248.4±83.3	42.1±13.5
KIII	349.5±129.4**	41.0±16.9

Notes as in Table 1. AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase

**Table 4.** Dose-dependent effect of KBrO<sub>3</sub> on the blood counts in rats

Group (n=7)	WBC (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	RBC (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	HB (g/dl)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	PLT (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
NC	11.4±3.9	6.6±0.7	13.3±0.3	39.3±2.3	61.0±5.6	20.4±1.8	33.4±1.2	962.8±133.3
KI	14.4±5.6	7.1±0.7	13.6±1.2	40.4±3.7	57.0±3.3	19.1±1.4	33.6±0.9	746.4±94.2
KII	25.7±13.0	5.5±1.3	11.5±2.3	32.9±6.5	60.2±3.1	20.1±0.9	33.5±0.9	906.5±120.8
KIII	26.2±2.0*	7.4±0.8	13.9±0.8	41.5±3.4	55.5±2.1	18.6±0.9	33.5±0.7	1405.0±212.0*

Notes as in Table 1. WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, HB: hemoglobin, HCT: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, PLT: platelet

KIII군에서는 유의적으로 ( $p<0.01$ ) 증가하는 것으로 관찰되었다 (Table 2).

### 2. 신장의 조직학적 변화

KBrO<sub>3</sub>가 신장의 조직학적 변화에 미치는 영향을 알아보기 위하여 H&E 염색을 실시하였다. 정상군에서는 사구체와 수질, 피질 그리고 모든 조직이 정상적으로 유지된 반면, KBrO<sub>3</sub> 투여군인 KI군에서는 정상군인 NC군에 비하여 사구체 주위의 염증세포의 수가 증가하였고 정상군에 비하여 혈관 내의 적혈구가 다소 많이 관찰되었으며, 또한 tubule이 다소 늘어나는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 혈관 주위에 청색의 섬유화 정도가 정상군에 비하여 증가함을 관찰할 수 있었다 (Fig. 1). KII군에서는 KI (KBrO<sub>3</sub> 200 mg/kg)군에서 보였던 사구체 주위의 염증세포나 tubule이 더욱 더 늘어나는 것을 관찰할 수 있었고 섬유화 현상 또한 정상군에 비하여 유의하게 증가하였으며, KIII (KBrO<sub>3</sub> 400 mg/kg)군에서는 염증세포의 출현, 청색으로 염색된 섬유화 정도가 용량의존적으로 유의하게 증가하였으며, tubule은 KI, KII (KBrO<sub>3</sub> 300 mg/kg)군에 비하여 심하게 위축되었다.

### 3. 간기능 관련 임상화학지수의 변화

KBrO<sub>3</sub> 투여가 간에 미치는 영향을 보기 위하여 AST 및 ALT를 측정하였다 (Table 3). AST의 변화에 대해서는 정상대조군에 비하여 KI군이 168.0±33.6, KII군은 248.4±83.3, KIII군은 349.5±129.4로 용량의존적으로 유의하게 ( $p<0.01$ ) 증가하였다. ALT의 경우 정상대조군에 비하여 KBrO<sub>3</sub> 단독투여인 KIII군은 41.0±16.9으로 투여용량에 따라 감소하는 경향이 관찰되었다 (Table 3).

### 4. 혈액학적 변화

정상대조군 (NC)에서 백혈구수는 11.4±3.9이었는데, KBrO<sub>3</sub> 처리용량이 증가함에 따라 25.7±13.0, 26.2±2.0으로서 용량의존적으로 증가하였다. 특히 KBrO<sub>3</sub>를 400 mg/kg 투여한 KIII군에서는 NC군에 비해 2배 이상 유의하게 ( $p<0.05$ ) 증가하였

다 (Table 4). 적혈구수는 정상군에 비하여 KI군에서  $7.1 \pm 0.7$ 로 증가한 반면, KII군에서는 오히려  $5.5 \pm 1.3$ 으로 감소하는 경향을 보였고 KIII군에서는  $7.4 \pm 0.8$ 로 증가하였다. 한편, 혈색소와 헤마토크리치에서는 KIII에서만 전체적으로 감소하는 경향을 보였고 그 외 실험군에서는 정상대조군 (NC)에 비하여 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 혈소판수에 있어서는  $KBrO_3$  처리시 정상군에 비하여 KI군에서는  $746.4 \pm 94.2$ 로 감소하였고 KII군에서는  $906.5 \pm 120.8$ 로 감소한 반면 KIII군에서는 오히려  $1405.0 \pm 212.0$ 로 유의하게 ( $p < 0.05$ ) 증가하는 경향이 관찰되었다 (Table 4).

## 고 찰

인체가  $KBrO_3$ 에 과다 노출되면 급성 신부전 및 청각장애가 유발되고 저용량으로 장기간 노출되면 현기증, 청각기능 약화가 일어난다고 알려져 있다<sup>1,3,15</sup>.  $KBrO_3$ 가 사람에게 있어서 발암물질이라는 역학적인 자료는 없지만 실험동물에서는 저농도에서 장기간 노출시 신장에서 종양 또는 암이 유발되었다는 보고는 많다<sup>6,7</sup>.

본 연구에서는 랫드에서  $KBrO_3$ 를 200, 300, 400 mg/kg의 고용량으로 급성 독성을 유발시킨 결과 투여 24시간이 지나면서 신장의 급성 독성에 수반되는 혈뇨와 단백뇨 등이 나타나는 것으로 관찰되었고, 400 mg/kg 용량에서 BUN은 6배, creatinine은 2배 이상 용량의존적으로 현저하게 증가함으로써 신장에 현저한 손상이 야기되었다는 것을 알 수 있었고 또한 조직학적 관찰로도 확인되었다 (참고로 600 mg/kg을 투여한 결과 동물이 모두 사망하였다). 이러한 사실은 Giri 등<sup>2</sup>과 Umemura 등<sup>12</sup>의 결과와도 같았다. 그 밖에,  $KBrO_3$  400 mg/kg 투여군에서 phosphorus가 약 2배 유의하게 증가하였고 osmolarity는  $KBrO_3$  400 mg/kg 투여군에서 유의한 증가를 보인 반면 혈청  $CO_2$ 는 유의하게 감소함으로써 이들이  $KBrO_3$  급성 독성에 따른 생리학적 변화 지표로 사용될 수 있음을 시사하였다.

한편  $KBrO_3$ 는 200 mg/kg 용량에서는 AST를 약 1.4배 증가시켰으나 400 mg/kg의 고용량에서는 3배 유의하게 증가시킴으로써  $KBrO_3$ 는 고용량에서 간손상도 현저하게 유발시킴을 시사하였다. 급성 신장 독성 유발시 anemia가 수반된다는 보고<sup>10</sup>가 있으나 본 연구 결과 RBC와 HB는 유의한 변동이 없는 반면 WBC는 400 mg/kg에서는 2배 이상, PLT는 200 mg/kg에서 약간 감소하였다가 400 mg/kg에서는 1.4배 유의하게 증가하는 흥미로운 현상을 관찰할 수 있었다. 백혈구수는 요독증에 의해 증가하는 것으로 잘 알려져 있으며 본 실험에서  $KBrO_3$ 의 투여용량이 증가할수록 백혈구수가 증가하는 것은  $KBrO_3$ 에 의한 강력한 산화적 손상에 수반되는 염증의 증가 또는 요독현상에 기인한 것으로 추측된다. 혈소판이 감소되

는 원인은 골수와 비장에서 거핵구 괴사와 수적 감소로 인한 것으로 알려져 있는데, 본 연구 결과에서  $KBrO_3$ 의 투여용량이 증가할수록 혈소판수가 감소하였다가 다시 증가하는 원인은 확실치 않다.

## 참 고 문 헌

- 1) Deshimaru M, Miyagawa T, Sumiyoshi S and Nomura Y (1976): Peripheral nerve disease associated with acute renal failure due to bromate poisoning. *No to Shinkei. Brain and Nerve*, **28(8)**: 807-814.
- 2) Giri U, Iqbal M and Athar M (1999): Potassium bromate ( $KBrO_3$ ) induces renal proliferative response and damage by elaborating oxidative stress. *Cancer Lett*, **135**: 181-188.
- 3) Gradus D, Rhoads M, Bergstrom LB and Jordan SC (1984): Acute bromate poisoning associated with renal failure and deafness presenting as hemolytic uremic syndrome. *American J Nephrol*, **4(3)**: 188-191.
- 4) Ishidate M-Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M and Mutsuoka A (1984): Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol*, **22**: 623-636.
- 5) JECFA (1992): Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. Thirty-ninth JEVCA Report, WHO Technical Report Series, No. 828.
- 6) Kurokawa Y, Hayashi Y, Maekawa A, Takahashi M and Kokubo T (1982): Induction of renal tumors in F344 rats by oral administration of potassium bromate, food additive. *Jpn J Cancer Res*, **73**: 335-338.
- 7) Kurokawa Y, Aoki S, Matsushima Y, Takamura N, Imazawa T and Hayashi Y (1986): Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *J National Cancer Inst*, **77(4)**: 977-982.
- 8) Kurokawa Y, Aoki S, Imazawa T, Hayashi Y, Matsushima Y and Takamura N (1985): Dose-related enhancing effect of potassium bromate on renal tumorigenesis in rats initiated with *N*-ethyl-*N*-hydroxyethyl-nitrosamine. *Jap J Cancer Res: Gann*, **76(7)**: 583-589.
- 9) Kasai H, Nishimura Y, Kurokawa Y and Hayashi Y (1987): Oral administration of the renal carcinogen, potassium bromate specifically produces 8-hydroxydeoxyguanosine in rat target organ DNA. *Carcinogenesis*, **8(12)**: 1959-1961.
- 10) Nemoto T, Yokota N, Keane WF and Rabb H (2001): Re-

- combinant erythropoietin rapidly treats anemia in ischemic acute renal failure. *Kidney Int*, **59**(1): 246-251.
- 11) Sai K, Uchiyama S, Ohno Y, Hasegawa R and Kurokawa Y (1992): Generation of active oxygen species in vitro by the interaction of potassium bromate with rat kidney cell. *Carcinogenesis*, **13**: 333-339.
- 12) Umemura T, Sai K, Takagi A, Hasegawa R and Kurokawa Y (1995): A possible role for oxidative stress in potassium bromate carcinogenesis. *Carcinogenesis*, **116**: 587-593.
- 13) Quick CA, Chole RA and Mauer M (1975): Deafness and renal failure due to potassium bromate poisoning. *Arch of Otolaryngol (Chicago, Ill.: 1960)*, **101**(8): 494-495.
- 14) Robbiano L, Carrozzino R, Porta Puglia C, Corbu C and Brambilla G (1999): Correlation between induction of DNA fragmentation and micronuclei formation in kidney cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity. *Toxicol Appl Pharmacol*, **161**: 153-159.
- 15) Young YH, Cheng PW, Yang TH, Chu YM and Huang LH (1998): Systemic disorders and dizziness. *J Otolaryngol Soc (ROC)*, **33**: 139-142.
-