دور الكادميوم في تنشيط الأمراض السرطانية

الأستاذة الدكتورة صوفي البركيل* **د. ص. فراس برو****

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تقييم تأثير الكادميوم في المرضى المصابين بالسرطان بمختلف أنواعه، وتحديد نوع السرطان الأشد ارتباطاً به.

مواد البحث وطرائقه: أجري هذا البحث على عينة مؤلفة من 100 فرد مريض بالسرطان، وقد استخدم مصل عينات الدم لمعايرة الكادميوم بالاعتماد على تقنية جهاز الامتصاص الذري.

خضعت النتائج بعد جمعها للدراسة الإحصائية لتحديد الفارق الإحصائي بواسطة اختبار ستيودنت "t test" على المجموعات، مع عَدّ مرضى سرطان الثدي العينة الشاهد.

النتائج: بيّنت لنا الدراسة الإحصائية مؤشرات مهمة حول دور الكادميوم بمصدريه التدخين والصناعة في ظهور الأشكال المختلفة لهذا المرض وتطوّرها.

الاستنتاجات: تبيّن من خلال الدراسة والتحليل الإحصائي لنتائج التحاليل المخبرية الدور الواضح للكادميوم في تطور كل من أمراض سرطان الرئة والكلية والمثانة، وعدم وجود تأثير واضح لهذه المادة في تطور سرطان الثدي، وجهاز الهضم، والبروستات والجهاز التناسلي الأنثوي.

الكلمات المفتاح: الكادميوم، الأمراض السرطانية، التدخين، جهاز الامتصاص الذري، اختبار ستيودنت.

* قسم تأثير الأدوية والسموم- كلية الصيدلة – جامعة دمشق

** قسم تأثير الأدوية والسموم- كلية الصيدلة – جامعة دمشق

The Cadmium Role in the Development of Cancer

Prof. Sophie Barguil[*] **Dr. Pharm. Feras berrow**[**]

Abstract

Aim: To evaluate the cadmium effect on the different kinds of cancer and to define the most cancer influenced by it.

Materials and Methods: This research was realized including a sample of 100 cancer patients. We explored the patients' serum to calibrate the cadmium, using the Atomic Absorption Spectrometry Technique.

After collection and analysis of results, we conducted statistical study using the "student test" between groups, considering the breast cancer as the witness sample.

Results: the statistical study showed us very important indicators about the role of this material, from its two sources the smoke and industries, in the emergence and the development of different kinds of this disease.

Conclusions: This study and the statistical analysis of laboratory results, revealed the explicit role of Cadmium in the development of the lung, kidney and bladder cancer resources, and the absence of a clear toxic impact of this material in the development of breast, digestive system, prostate and female Reproductive System.

Key words: cadmium, cancerous diseases, smoking, atomic absorption spectrometer, Student test.

[*]Dept. of Pharmacology and toxicology- Faculty of Pharmacy - Damascus University . sophie.barguil@hotmail.com
[**]Dept. of Pharmacology and toxicology- Faculty of Pharmacy - Damascus University. feras.berrow@hotmail.com

المقدمة:

رغم كون الكادميوم Cd من المعادن النادرة إلا أنه شائع الوجود ولو بنسب صغيرة جداً في الطعام ومياه الشرب، كما يعدُّ واحد من المركبات السامة للتبغ، وفي بعض الصناعات مثل الأصبغة والدهانات والبطاريات، وهذا ما يجعل الإنسان عرضة للتسمم بالكادميوم عن طريق الفم ومن خلاله إلى الجهاز الهضمي والتنفسي (1). تؤدي مجموع هذه المصادر إلى تراكم الكادميوم في الجسم في زمن يستمر تقريباً من سن الخامسة حتى الأربعين (2).

أظهرت دراسات عدة التأثيرات السمية للكادميوم في جسم الإنسان، وبيّنت أنه من أكثر المعادن تحريضاً للأمراض السرطانية ولاسيَّما سرطان الرئة (3). ونظراً إلى أهمية هذا الموضوع وللدور المتداخل بين الكادميوم الحر المستخدم كمادة أساسية في بعض الصناعات والتدخين، سعينا في هذه الدراسة إلى الفصل بين دور هذين العاملين المحرضين، وتحديد مساهمة الكادميوم الحر في تنشيط الظاهرة السرطانية، فأخذنا في بحثنا منحيين

- دراسة المستويات العامة للكادميوم عند الأشخاص المصابين بمرض السرطان من المدخنين وغير المدخنين؛ متفقين على أن الكادميوم أحد المركبات السامة للتبغ.
- مقارنة المستويات المصلية للكادميوم عند الأشخاص المصابين بأحد أنواع السرطانات، واستنتاج نوع السرطان الأشد ارتباطاً به.

مراجعة نظرية حول سمية الكادميوم

يعدُّ الكادميوم من أشد المعادن سمية للإنسان، ويكون التسمم به عادةً إمَّا تسمماً حاداً (Acute Poisoning) أو تسمماً مزمناً (Chronic Poisoning) .

يتم التسمم الحاد عبر طريقين رئيسيين، الطريق التنفسي والطريق الهضمي، ويتسبب بظهور بعض المؤشرات والأعراض الصحية (4) (5) التي تصل بالإنسان في بعض الحالات إلى الموت.

أمَّا التسمم المزمن فيجد طريقاً له عبر الجهاز البولي Uric system، والجهاز التنفسي Respiratory System، والجهاز العصبي Nervous System، والجهاز التناسلي Reproductive System وأنسجة العظم Bone Tissues: (5) (6) (7)، مسبباً تخريباً للأنسجة وظهور عوارض صحية مزمنة.

الآثار المسرطنة للكادميوم

يعمل الكادميوم على تفكيك خيوط الـ DNA مما يسبب في تغيير بنية الكروموزومات Chromosomal aberrations، وظهور العديد من الطفرات التي تسبب بدورها نمواً للخلايا بشكل لا يمكن السيطرة عليه (4) . Uncontrolled cell growth هذا وبنتيجة تراكم كمية قليلة من الكادميوم لدى المدخنين ولدى العمال المعرضين للكادميوم في أثناء عملهم يمكن أن يحدث تثبيط عملية إصلاح الـ DNA وتزايد هذه الطفرات (5).

يتزايد خطر الكادميوم في حالة سرطان الرئة بإضعاف الجين الكابح لهذا الورم Tumor suppressor gene P_{53} [6] وتنشيط العوامل الناسخة له Transcription factors، أو تنشيط بعض الجينات الأولية المولدة للسرطان Proto-oncogene التي تؤدي بدورها إلى إحداث عملية تكاثر للخلايا Cell Proliferation (5).

في حالتي سرطان الخصية والبروستات تسهم عملية الميتالوتيونين (Metallothionin) في تراكم الكادميوم في

منطقة الفصوص Lobes؛ مما يساعد في زيادة فعل هذه الآلية (7).

أمَّا في حالة البنكرياس والكبد فيحل الكادميوم مكان الزنك (8) محدثاً العديد من الانقسامات وتشكل الأورام، كما يسهم في تعزيز عمل مواد مسرطنة أخرى مثل دي ميثل نتروز أمينDimethyl-nitros-amine (5) مسبباً في ظهور التهاب الكبد B (Hepatitis B).

في حالة سرطان الثدي وبطانة الرحم Endometrial يستطيع الكادميوم أن يسهم في إحداث الجين المولد للسرطان Oncogene وتثبيط الجين P_{53} الكابح لهذا الورم (4)، كما يمكن للكادميوم أن يقلد تأثيرات الإستراديول Oestradiol وذلك في خطوط خلايا سرطان الثدي المتجاوبة مع الأيستروجين (8).

المواد والطرائق (الدراسة البحثية)

عينة الدراسة:

استعنا بملفات مجموعة من المرضى الذين تابعوا العلاج في مشفى البيروني لمعالجة الأورام السرطانية. بلغ عدد الحالات التي أجري عليها الدراسة 100 حالة جميعها مصابة بالسرطانات، اتصف أفراد هذه المجموعة بتعرضهم للكادميوم إما بشكل مباشر باستخدام الكادميوم الصناعي الحر أو بشكل غير مباشر بواسطة التدخين.

قُسِّمَتْ هذه العينة إلى مجموعات بحسب نوع السرطان، وأخذ بالحسبان عند تحليلنا للنتائج دور التدخين في رفع نسبة الكادميوم لدى المدخنين من المرضى، ولهذا الغرض صُنِّفَتِ العينة بحسب عادة التدخين إلى مجموعتين (جدول 1) فكان التصنيف كالآتي:

- 7 مجموعات من المرضى بحسب نوع السرطان

- مجموعتا المدخنين وغير المدخنين من المرضى بالسرطان

جدول 1- عدد المرضى حسب توزيع المجموعات

نوع السرطان	حسب المرض	مدخنون	غير مدخنين
سرطان الثدي	27	53	47
سرطان الرئة	20		
سرطان جهاز الهضم	20		
سرطان البروستات	5		
السرطان النسائي	4		
سرطان رأس العنق	16		
سرطان الكلية والمثانة	8		
المجموع	100	100	

الاعتيان

سُحِبَ 5 ml دم وريدي من كل فرد مريض، وذلك على أنبوب جاف، نبذت بعد ذلك مباشرةً بالسرعة 3000 دورة/دقيقة مدة 10 دقائق، ثم وزع المصل إلى أنابيب إيبندورف، وحفظت في الدرجة -80 C° إلى حين إجراء التحاليل المخبرية والمقايسات.

طرائق التحليل المخبرية:

تمّ تحليل عينات المصل على جهاز الامتصاص الذري Atomic Absorption spectrometry، وفرن الغرافيت (GFAAS) Varian نوع GTA 110 Furnace graphite وهو جهاز طيفي بطول موجة wave length نوعي للكادميوم قدره 228.8 نانو متراً، وعرض الشق Slit width 0.5 نانو متراً. جمعت نتائج هذا التحليل في جداول للبيانات التي خضعت فيما بعد للدراسة والتحليل الإحصائي.

التحليل الإحصائي:

1- حُسِبَ المتوسط الحسابي $\bar{X}_i$ ومعدل الانحراف المعياري $\pm S_d$ لكل مجموعة من المجموعات وفق تصنيفها واعتمدت كقيم إحصائية لهذه المجموعة مع افتراض i: نوع المرض وj: علاقة المريض مع التدخين.

2- استخدمنا اختبار ستيودنت-فيشر Student-Fisher Test أو "t test"، لتحديد مدى التقارب أو التباعد بين كل

مجموعتين ولتحديد هل الفارق بين المجموعتين يعود لمجرد المصادفة أم أنه يعود لأسباب ذات تباين جوهري؟.

عَدَدْنا أن عتبة عدم الثقة P=5% لاحتمال التباين بين المجموعتين هو الحدّ الحرج للدلالة الإحصائية، حيث يتم تحديد هذه الدالة وفق هل P أكبر أو أصغر من 5%. فإذا كانت قيمة t المحسوبة بمقارنة المجموعتين حسب اختبار "t-test" أصغر من تلك الموافقة للحدّ P=5% لايكون للفارق أي دلالة ويمكن عَدّ المجموعتين متقاربتين وتحملان قواسم ومواصفات متشابهة، أما إذا كانت قيمة t المحسوبة بمقارنة المجموعتين أكبر من تلك الموافقة للحدّ P=5% عندها يكون للفارق دلالة حيث يمكننا عَدّ المجموعتين متباينتين بالمواصفات والخصائص، أو أن إحدى المجموعتين تخضع لشروط تختلف عن شروط المجموعة الثانية.

النتائج

نبيّن في الجدول 2 نتائج الحساب الإحصائي لتركيز الكادميوم في مصل الدم:

تحليل النتائج

في دراستنا لأثر التدخين عَدَدْنا مجموعة غير المدخنين "المجموعة الشاهد" لتحديد دور التدخين في ظهور هذا المرض أو تطوّره.

جدول 2- متوسط التراكيز وقيمة الإنحراف المعياري حسب توزيع المجموعات

µg/l $\bar{X}_{ij} \mp \sigma_i$			
نوع السرطان	حسب المرض	مدخنون	غير مدخنين
سرطان الثدي	**3.004± 0.975**	**4.408± 2.543**	**2.793± 0.944**
سرطان الرئة	**5.205± 2.825**		
سرطان جهاز الهضم	**3.866± 2.352**		
سرطان البروستات	**2.880± 1.129**		
السرطان النسائي	**2.976± 1.091**		
سرطان رأس العنق	**3.635± 2.115**		
سرطان الكلية والمثانة	**2.244± 0.752**		

أمَّا في دراسة أثر الكادميوم الصناعي الحر في أنواع السرطان فتم تفريق الأفراد المرضى حسب طبيعة عملهم، فيما إذا كان مرتبطاً بالكادميوم الصناعي الحر أم لا (جدول 3)

جدول 3- توزيع الأفراد حسب طبيعة عملهم في الصناعات

المرض	العدد الكلي	غير عامل	عامل
سرطان الثدي	**(27)**	**25**	**2**
سرطان الرئة	**20**	**9**	**11**
سرطان جهاز الهضم	**20**	**11**	**9**
سرطان البروستات	**5**	**5**	**0**
السرطان النسائي	**4**	**4**	**0**
سرطان رأس العنق	**16**	**12**	**4**
سرطان الكلية والمثانة	**8**	**5**	**3**

من خلال هذا الجدول نجد أن 2 فردين فقط من مجموعة سرطان الثدي عاملة في المجالات الصناعية التي تستخدم الكادميوم بشكله الحر، فإذا قبلنا العينة المعدلة والمكونة من 25 فرداً غير عاملة نستطيع عَدّ هذه العينة عينة شاهد أكيدة كفيلة بالكشف عن دور الكادميوم الصناعي في ظهور الأمراض السرطانية. علماً بأن $\bar{X}_{ij} \mp \sigma_i$ 0.947 ±3.01= من أجل n=27 و $\bar{X}_{ij} \mp \sigma_i$ 0.905 ±3.121= من أجل n=25، وهذه القيم توضح عدم وجود فارق كبير بين الحالتين؛ مما يسمح لنا بتبني الإجراء الذي اعتمد في اختيار المجموعة الشاهد.

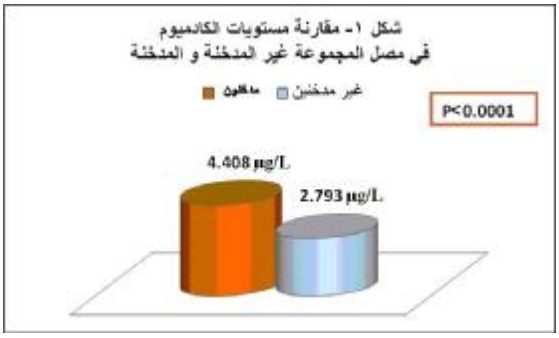
أثر التدخين ودوره:

من خلال مقارنة نتائج تراكيز الكادميوم في مصل المصابين بالسرطان بين طائفة المدخنين وطائفة غير المدخنين نجد أن متوسط تراكيز الكادميوم لدى المدخنين يزيد على غير المدخنين بنحو 60%، وهو مؤشر واضح عن دور التدخين في زيادة نسبة هذه المادة السامة في جسم الإنسان.

بالاعتماد على اختبار ستيودنت-فيشر في المقارنة بين القيم الإحصائية (المتوسط والانحراف المعياري) يتبيّن لنا أنه من أجل P=5%، t≈2 في حين بلغت القيمة الفعلية t=4.08 بين الطائفتين، أي إنَّ احتمال أن يتفق فرد من

إحدى المجموعتين بخصائص المجموعة الأخرى هو احتمال صغير جداً وشبه معدوم إذْ الاحتمال من مرتبة $P \approx 0.0001$.

مما يعني أن الفارق بين مستويات الكادميوم المصلية لدى مجموعة الأشخاص المدخنين ومجموعة الأشخاص غير المدخنين هو فارق جوهري وحقيقي، ولا يمكن بأي حال من الأحوال أن تتوافر قواسم مشتركة بين المجموعتين، ومن ثمَّ فإن للتدخين دوراً جوهرياً ومحسوساً في رفع نسبة الكادميوم في دم العمال المدخنين.

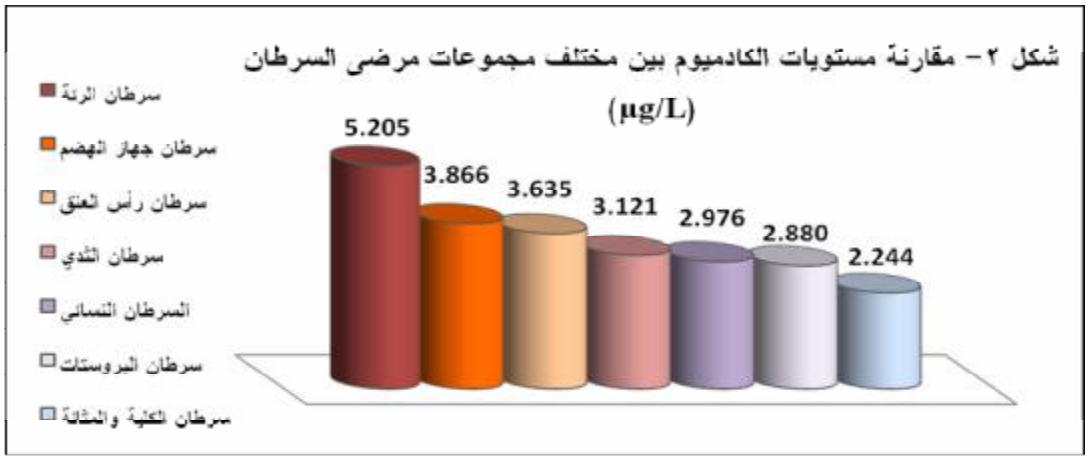


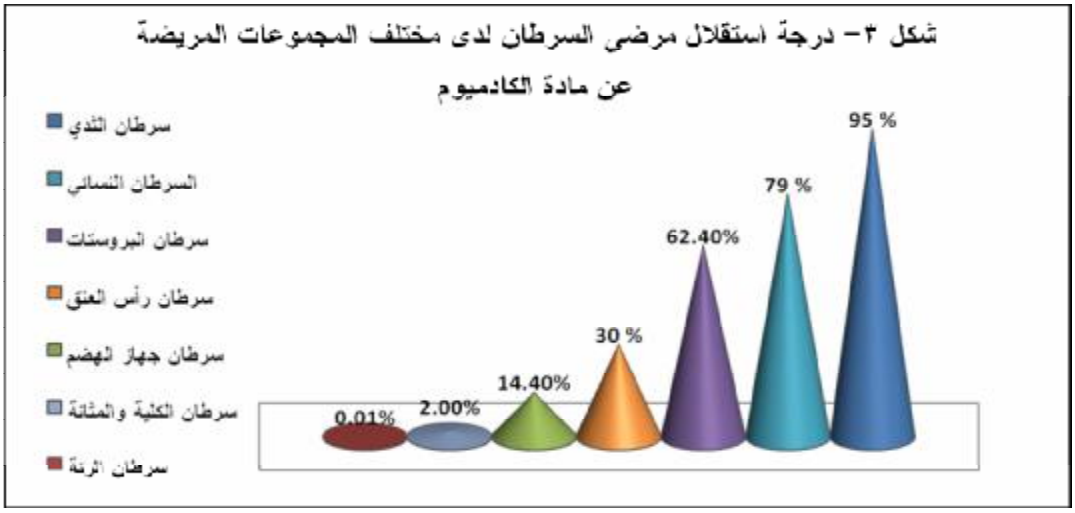
علاقة الكادميوم بنوع السرطان:

نظراً إلى صعوبة الفصل من ناحية بين دور التدخين وأثر الكاديموم الصناعي بالنسبة إلى بعض المجموعات حيث يتصف بعض أفرادها بالتدخين والعمل في المجال الصناعي الملوث بالكادميوم مثل مجموعة مرضى سرطان الرئة وسرطان جهاز الهضم، ومن ناحية أخرى لا يمكننا تجزئة المجموعات الصغيرة العدد، اعتمدنا على النتيجة السابقة لتقييم نسبة دور التدخين في رفع معدل الكادميوم المصلي لدى مرضى السرطان. وكما سبق وذكرنا حول اختيارنا لمجموعة سرطان الثدي (n=25) كمجموعة شاهد حُسِبَتْ قيمة "t" لمختلف المجموعات (جدول 4) والتي على أساسها قيمنا احتمال أن يتفق أحد أفراد هذه المجموعات باكتساب خصائص المجموعة الشاهد:

جدول 4- قيمة t مقارنة م بالسرطان الثدي إذْ من أجل P=5%

نوع السرطان	عدد المرضى	متوسط التركيز	t الافتراضية	t الحسابية	P
سرطان الرئة	**20**	**5.205**	**2.093**	**3.5**	**<<0.001**
سرطان جهاز الهضم	**20**	**3.866**	**2.093**	**1.46**	**≈0.144**
سرطان البروستات	**5**	**2.880**	**2.776**	**0.49**	**≈0.624**
السرطان النسائي	**4**	**2.976**	**3.182**	**0.027**	**≈0.79**
سرطان رأس العنق	**16**	**3.635**	**2.12**	**1.07**	**≈0.28**
سرطان الكلية والمثانة	**8**	**2.244**	**2.365**	**2.31**	**≈0.02**





المناقشة:

بيّنت نتائج التحليل الإحصائي على مستويات الكادميوم لدى مجموعة الأشخاص المصابين بالسرطان بأن سرطان الرئة هو أكثر السرطانات انتشاراً، يليه سرطان جهاز الهضم ثم وإلى حد قريب سرطان رأس العنق، يتبعه سرطان الثدي، ثم السرطان النسائي ثم سرطان البروستات والكلية والمثانة.

بيّن لنا اختبار ستيودنت "t-test" عدم وجود توافق بين مجموعة سرطان الثدي وسرطان الرئة إذْ $t=3.5>2$ وهو يكافئ احتمال $P\approx0.001$، أي إنّه من كل 1000 حالة يمكن أن نجد حالة واحدة فقط من مرضى الثدي يمكن أن تكون معرضة للأسباب نفسها المؤدية إلى سرطان الرئة، والعكس صحيح، وهذا مؤشر لوجود فارق جوهري بين مجموعة سرطان الرئة ومجموعة سرطان الثدي، مما يدلُّ وبشكل واضح على دور الكادميوم الصناعي في تنشيط مرض السرطان لدى هذه المجموعة من المرضى.

في حال مرضى سرطان جهاز الهضم فإن $P\approx0.144$ أي احتمال وجود 14 حالة من أصل مئة حالة يمكن أن تنتمي إلى كلتا المجموعتين، وهو مؤشر عن وجود بعض التوافق مع مجموعة سرطان الثدي، وعن ضعف دور الكادميوم في انتشار مرض سرطان جهاز الهضم عند العاملين في الصناعات التي تستخدم الكادميوم مباشرة في مكوناتها.

كذلك الأمر بالنسبة إلى مرضى سرطان البروستات إذْ $t=0.49<<2$ التي تعطي قيمة $P\approx0.624$، وهذا يعني أنها قريبة جداً بخصائصها من مجموعة سرطان الثدي وعدم تأثرها بالكادميوم الصناعي، وإذا ما أخذنا بالتحريات التي تفيد بأن مجموع أفراد هذه المجموعة لا يعملون بأي نوع من الصناعات موضوع دراستنا يمكننا أن نقرر بأن لا علاقة للكادميوم الناتج من احتراق السجائر (لدى المدخنين منهم) إذْ لا يوجد سوى 2 فردين فقط مدخنين في مجموعة سرطان الثدي. وعليه يمكننا القول: إنَّ انتشار السرطان لدى هذه المجموعة لا يعود إلى مادة الكادميوم بمصادرها المختلفة وإنما إلى مصادر سمية أخرى.

أمَّا حال مجموعة السرطان النسائي فهي تماثل مجموعة سرطان البروستات من حيث توافقها مع مجموعة سرطان الثدي، ونجد $t=0.027$ و $P\approx0.79$.

بالنسبة إلى مجموعة مرضى رأس العنق وعددها 16

فاختبار ستيودنت يبيّن لنا أن P≈0.28، وهي قيمة أكبر من P=0.05، وهذا مؤشر عن وجود بعض التماثل مع مجموعة سرطان الثدي، ويمكننا أن نرجع انتشار هذا المرض لأسباب لا ترتبط بمادة الكادميوم.

يظهر اختبار ستيودنت تماثلاً ضعيفاً بين مجموعة سرطان الكلية والمثانة من ناحية، وسرطان الثدي من ناحية أخرى، إذْ P≈0.02 رغم احتواء هذه المجموعة على عاملين في الصناعات المستخدمة للكادميوم.

الاستنتاجات:

- تبيّن من تحليل النتائج أن سرطان الثدي يعود لأسباب لا علاقة لها بمادة الكادميوم بمصادره المختلفة الحر منه أو الموجود في السجائر.

- أظهرت لنا الدراسة دور الكادميوم وتأثيره الكبير في تنشيط السرطان بشكل واضح وعالٍ في الرئة والكلية والمثانة.

- أمَّا جهاز الهضم فهو قليل التأثر بالكادميوم ونسبة وجوده في جسم الإنسان لا يسهم إسهاماً كبيراً في انتشار مرض السرطان، وربما يعود ذلك إلى قدرة الجسم على التخلص من هذه المادة عبر إطراح ما يتبقى من عملية الهضم.

- فيما يخص البروستات ورأس العنق والسرطان النسائي فتبيّن لنا النتائج التي توصلنا إليها تشابه هذه الأمراض مع حالة سرطان الثدي واستقلالها عن تأثير الكادميوم؛ مما يدفعنا لتفسير انتشار هذا المرض إلى أسباب أخرى لم تدخل في دراستنا.

- بمراجعة مختلف التحاليل المخبرية والدراسة الإحصائية التي أجريت يمكننا أن نتوقع دوراً كبيراً للجهاز الدموي في حمل هذه المادة إلى عضوية الإنسان، ومساهمته في نشر مرض السرطان، في حين نرى أن الجهاز الهضمي والجهاز التناسلي قليل التأثر بهذه المادة وهو ما نعزوه لأسباب حيوية صرفة تعمل على التقليل من اثر الكادميوم في نشر مرض السرطان.

- يمكننا أن نضع صحة بعض النتائج موضع الشك نظراً إلى صغر عينات بعض الأمراض، وضعف دلالاتها، فعدد أفراد عينة البروستات 5، وأفراد سرطان النساء 4 فقط، أي إنّه ربما تعود هذه النتائج إلى المصادفة فقط.

التوصيات والمقترحات

نتيجة لتحليل دراستنا الإحصائية على مجموع البيانات المسجلة على عينة مرضى السرطان نرى ضرورة ما يأتي:

- إجراء دراسات نوعية لتأثير الكادميوم في كل نوع من أنواع السرطان على حدة، وذلك مع عدد أكبر من المرضى لتحديد دور الكادميوم في استثارة هذا المرض بشكل أكثر دقة.
- لم نتمكن في دراستنا تناول المرضى بسرطان البنكرياس ودور الكادميوم في إضعاف حركة النطاف أو العقم لدى العمال الذكور، لعدم توافر حالات مسجلة لهذه الأمراض، ونرى ضرورة إجراء دراسة شاملة لتحديد دور الكادميوم وآثاره في مثل هذه الأمراض.

بناء على نتائج هذه الدراسة يمكن أن نوصي بما يأتي:

- ضرورة وقاية وحماية العاملين في مجال الصناعات التي يدخل الكادميوم كمادة أولية في عملية التصنيع، لما لهذه المادة السامة من تأثيرات مضرة ومسببة لزيادة احتمال الإصابة بمرض السرطان.
- ضرورة وجود بدائل لمادة الكادميوم في التطبيقات الصناعية، وإن تعذر ذلك نرى ضرورة اتخاذ التدابير الوقائية اللازمة للحد من تأثيرات الكادميوم في العمال العاملين في الصناعة النوعية التي تدخل هذه المادة السامة في مكوناتها.

شكر

نشكر العاملين في مشفى البيروني لمعالجة الأمراض السرطانية لما أبدوه من تعاون في تقديم المعلومات اللازمة لتقدم هذا البحث.

References:

1- Shaham J, Meltzer A, Ashkenazi R, Ribak J.. Biological monitoring of exposure to cadmium, a human carcinogen, as a result of active and passive smoking. J Occup Environ Med. 1996 Dec;38(12):1220-8

2- Palmer KC, Mari F, Malian MS.. Cadmium-induced acute lung injury: compromised repair response following thyroidectomy. Environ Res. 1986 Dec;41(2):568-84.

3- Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L, Vangronsveld J, Van Hecke E, Staessen JA. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. Lancet Oncol. 2006 Feb;7(2):119-26.

4- Bertinand G; Averbeck D. Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). Biochimie. 2006 Nov;88(11):1549-59. Epub 2006 Oct 17.

5- Koizumi T; Li ZG; Tatsumoto H. DNA damaging activity of cadmium in Leydig cells, a target cell population for cadmium carcinogenesis in the rat testis.. Toxicology Letter, 1992; 63 (2):211–220.

6- Ishido M, Homma ST, Leung PS, Tohyama C. Cadmium-induced DNA fragmentation is inhibitable by zinc in porcine kidney LLC-PK1 cells.. Life Sci, 1995; 56:351–356.

7- Palus J, Rydzynski K, Dziubaltowska E, Wyszynska K, Natarajan AT, Nilsson R. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. Mutat Res. 2003 Sep 9;540(1):19-28.

8- Stoica A, Katzenellenbogen BS, Martin MB. Activation of estrogen receptor-alpha by the heavy metal cadmium. Mol Endocrinol. 2000 Apr;14(4):545-53.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2009/10/27

تاريخ قبوله للنشر 2010/5/17