تأثير الكادميوم في خصوبة ذكور الأرانب المحلية

رسالة تقدمت بها
ندى سعد ناجي الطائي

إلى
مجلس كلية العلوم- جامعة بابل
وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في علوم الحياة/ علم البيئة

ربيع الأول 1426هـ آيار 2005م

" أنزَلَ مِنَ السَّماءِ ماءً فَسالَتْ أَودِيَةٌ بِقَدَرِها فَاحتَمَلَ السَّيْلُ زَبَداً رَّابِياً وَمِمَّا يُوقِدُونَ عَلَيهِ فِي النَّارِ ابتِغاءَ حِلْيَةٍ أَو مَتاعٍ زَبَدٌ مِّثْلُهُ كَذَلِكَ يَضرِبُ اللهُ الحَقَّ وَالبَاطِل فَأَمَّاَ الزَّبَدُ فَيذهَبُ جُفاءً وَأَمّا مَا يَنْفَعُ النَّاسَ فَيَمْكُثُ فِي الأرضِ كَذلِكَ يَضْرِبُ اللهُ الأَمثالَ " (17)

١

صدق الله العلي العظيم
سورة الرعد/ الآية: 17

الإهداء

إلى خالق السماوات والأرض ... اللـــــه

جل جلاله

إلــى مدينــة العلـم..... محمد

سيد المرسلين

إلى سفينة النجاة وركابها ..... الأئمة

الطيبين الأطهار

إلى من غمراني الحب في نفسي وبدعائهما وفقني الله ... والديَّ

أطال الله في

عمرهما

إلى من زرعوا الطموح في نفسي وسقوه بينابيع عواطفهم ووفائهم

... أخوتي

وفقهم الله

أهدي ثمرة جهدي المتواضع هذا

نـــــــــد

ى

الشكر والتقدير

الحمد لله الذي جعل الحمد مفتاحاً لذكره والشكر له شكراً كثيراً والصلاة والسلام على خاتم النبيين وسيد المرسلين محمد وآل بيته الأطهار ...

يطيب لي وأنا أنجز بحثي هذا أن أقدم شكري الجزيل وامتناني إلى أستاذيّ المشرفين لاقتراحهما موضوع البحث وهما كل من الأستاذ الفاضل الدكتور فارس ناجي عبود الهادي لجهوده المخلصه وملاحظاته القيمة وتوجيهاته السديدة التي أغنت البحث وأستاذتي الدكتورة ميسون مهدي صالح الطائي لجهودها الطيبة، وتوفيرها بعض المواد الكيمياوية وبعض المصادر العلمية.

أتقدم بجزيل شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة بابل وعمادة كلية العلوم ورئاسة قسم علوم الحياة وقسم الكيمياء لدعمهم المتواصل ولتوفير بعض المستلزمات والتسهيلات الخاصة بالبحث، وشكري وتقديري إلى منتسبي قسم علوم الحية لمساعدتهم لي خلال مدة البحث.

وأتقدم بوافر الشكر والتقدير إلى كل من مدَّ لي يد العون والمساعدة، وأخص بالذكر منهم الدكتور كريم حميد رشيد والسيدة نهى فالح والسيدة منار محمد وإلى كل من الآنسة أنوار الحسيني وذكرى الكعبي وزينة هادي وآمال حسين وسها طه.

ومن الوفاء أن أسجل شكري وتقديري وامتناني للجهود التي بذلها أخي محمد في توفيره الحيوانات المستخدمة في البحث وغذاءها ومرافقته لي طوال مدة البحث.

وأخيراً شكري وتقديري لكل من ساعدني ولو بكلمة طيبة

والله ولي التوفيق

ندى

EFFECT OF CADMIUM IN FERTILITY OF THE NATIVE RABBITS

A Thesis submitted

By

NADA SA'AD NAJI AL-TAEE

TO

THE COUNCIL OF THE COLLEGE OF SCIENCE-UNIVERSITY OF BABYLON IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE

In

Biology/Ecology

May, 2005 *Rabee Al-Thani, 1426*

الخلاصة

استهدفت هذه الدراسة معرفة تأثير التعرض الفموي لتراكيز مختلفة من عنصر الكادميوم بشكل محلول كلوريد الكاديوم في خصوبة ذكور الأرانب البالغة، إذ شملت هذه الدراسة استعمال ثلاثة تراكيز مختلفة من كلوريد الكاديوم (3 و6 و9 جزء بالمليون) في ماء الشرب لمدة 3 أشهر.

اشتملت طرق عمل هذه الدراسة كل من الفحص العياني والذي شمل حجم العينة واللون ومدة الاماعة واللزوجة، والفحص المجهري الذي شمل تركيز النطف والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف والنسبة المئوية للنطف غير السوية.

أُستُعمِلَ جهاز مطياف الامتصاص الذري اللهبي لتقدير تركيز عنصر الكادميوم في أعضاء الجسم المختلفة (الخصى والكبد والكلية)، إضافة إلى البلازما المنوية. كما شملت الدراسة معرفة تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكاديوم في معدل وزن الجسم العام للحيوان وكذلك في معدل أوزان كل من الخصى والكلى.

أوضحت نتائج الدراسة حدوث نقص معنوي ($p<0.05$) في تركيز النطف للحيوانات المعاملة بـ 6 و9 جزء بالمليون من كلوريد الكادميوم مقارنة بمجموعة السيطرة. كذلك لوحظ فرق معنوي ($p<0.05$) في كل من درجة نشاط النطف والنسبة المئوية للنطف المشوهة للمجاميع المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة، وكان النقص المعنوي ($p<0.05$) على أشده في مجموعة الحيوانات المعاملة بـ 6 و9 جزء بالمليون. أما فيما يخص النسبة المئوية للنطف المتحركة فقد لوحظ وجود نقص معنوي ($p<0.05$) للمجاميع الثلاثة المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة، فضلاً عن وجود فرق معنوي في المجموعة المعاملة بـ 6 جزء بالمليون مقارنة بالمجموعة المعاملة بـ 3 جزء بالمليون.

أما تأثير المعاملة بكلوريد الكادميوم على مستواه في كل من أنسجة الخصى والكبد والكلى والبلازما المنوية فقد لوحظ وجود زيادة معنوية ($p<0.05$) في تراكيز الكادميوم في كل من الخصى والكلى والبلازما المنوية للحيوانات المعاملة بالتراكيز المذكورة مقارنة بمجموعة السيطرة. أما فيما يخص الكبد فقد لوحظت الزيادة ذاتها وللمجموعة المعاملة بـ 9 جزء بالمليون فقط.

أما تأثير المعاملة بكلوريد الكادميوم على وزن الجسم ووزن بعض الأعضاء فقد لوحظ وجود نقص معنوي ($p<0.05$) في كلى الحيوانات المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة وفيما بينها، في حين لم يلاحظ أي فرق معنوي في كل من وزن الجسم ووزن الخصى.

قائمة المحتويات

التسلسل	الموضوع	رقم الصفحة
	الخلاصة باللغة العربية	**I**
	قائمة المحتويات	**II**
	قائمة الأشكال	**VI**
	قائمة الجداول	**VI**

	قائمة الرموز والمختصرات	VII
الفصل الأول: المقدمة		
1	المقدمة	1
1-1	الهدف من الدراسة	2
الفصل الثاني: استعراض المراجع		
2	استعراض المراجع	
1-2	الكادميوم	3
1-1-2	الصيغة الكيميائية	3
2-1-2	استعمالات الكادميوم	3
3-1-2	الانتشار	4
4-1-2	الامتصاص	5
5-1-2	الأيض	5

التسلسل	الموضوع	رقم الصفحة
6-1-2	الطرح	6
2-2	التعرض البيئي للكادميوم	7
1-2-2	الكادميوم في الغذاء	7
2-2-2	التدخين	8
3-2	الكادميوم في البيئة (هواء، تربة، ماء)	9
4-2	السمية	10
5-2	التأثيرات السامة	11
1-5-2	السمية الحادة	11
2-5-2	السمية المزمنة	11
1-2-5-2	التسمم الكلوي	12
2-2-5-2	التسمم الكبدي	13
3-2-5-2	تسمم الجهاز التناسلي الذكري	14
4-2-5-2	التسمم المناعي	15
5-2-5-2	التسمم الهيكلي	16
6-2-5-2	تسمم الجهاز الوعاء القلبي	17

التسلسل	الموضوع	رقم الصفحة
6-2	التسرطن	17
7-2	التأثيرات غير المسرطنة	18
الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل		
3	المواد وطرائق العمل	20
1-3	الكادميوم	20
2-3	الأجهزة المستعملة في القياس	20
3-3	المواد الكيمياوية المستعملة	21
4-3	الحيوانات	21
1-4-3	الجرع	22
5-3	فحص السائل المنوي	23
1-5-3	جمع العينات	23
2-5-3	معالم النطف المفحوصة	24
1-2-5-3	الفحص العياني	24
1-1-2-5-3	الحجم	24
2-2-5-3	الفحص المجهري	24
1-2-2-5-3	تركيز النطف	24

التسلسل	الموضوع	رقم الصفحة
3-5-2-2-2	النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف	25
3-5-2-2-3	النسبة المئوية للنطف غير السوية	26
3-5-3	قياس الكادميوم في البلازما المنوية	26
3-6	الحصول على العينات	27
3-6-1	استخلاص العنصر النزر من الأعضاء	27
3-7	تصميم التجربة	28
3-8	التحليل الإحصائي	28
الفصل الرابع: النتائج		
	النتائج	29
الفصل الخامس: المناقشة		
	المناقشة	41
	الاستنتاجات والتوصيات	53
	المصادر	54
	الخلاصة باللغة الإنكليزية	A

قائمة الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
4	تراكيز الكادميوم المختلفة (mg/kg) في الخصى والكبد والكلية والبلازما المنوية للأرانب المحلية	37

قائمة الأشكال

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
1	تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في تركيز النطف لدى الأرانب المحلية	30
2	تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في درجة نشاط النطف لدى الأرانب المحلية	31
3	تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في النسبة المئوية للنطف المتحركة لدى الأرانب المحلية	33
4	تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في النسبة المئوية للنطف غير السوية لدى الأرانب المحلية	34
5	تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في حجم القذفة لدى الأرانب المحلية	35
6	تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في معدل أوزان أجسام ذكور الأرانب	38
7	تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في معدل أوزان كلى الأرانب	39
8	تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في معدل أوزان خصى ذكور الأرانب	40

قائمة الرموز والمختصرات

Symbol	Description
ATSDR	Agency for toxic substance and disease registry
AV	Artificial vagina
CAMS	Center for accelerator mass spectrometry
Cd-MT	Cadmium-Metallthionein
CdSP	Cadmium seminal plasma
EAC	East Anglia chemicals
EOH	Environmental & Occupational hazard
EPA	Environmental protection agency
FDA	Food and drug administration
FSH	Follicle stimulating hormone
IDLH	Immediately dangerous to life or health concentration
IRIS	Integrated risk information system

Symbol	Description
LH	**Luteinizing hormone**
MT	**Metallothionein**
NAP	**National academies press**
NIOSH	**National institute for occupational safety and health**
NTP	**National toxicology program**
OEHHA	**Office of environmental health hazard assessment**
PHG	**Public health goal**
RCHAS	**Reproductive & cancer hazard assessment section**
SCOPE	**Scientific committee on problems of the environment**
SF	**Seminal Fluid**
SP	**Seminal Plasma**
WHO	**World health organization**

6

توصية الأستاذين المشرفين

نشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة بـ (**تأثير الكادميوم في خصوبة ذكور الأرانب المحلية**) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة/ كلية العلوم/ جامعة بابل، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة (البيئة).

التوقيع:
المشرف: د. فارس ناجي عبود الهادي
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل
التاريخ: / /2005

التوقيع
المشرف: د. ميسون مهدي الطائي
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل
التاريخ: / /2005

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى توصية الأستاذين المشرفين أعلاه، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع:
الاسم: د. علي شعلان الأعرجي
المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: كلية العلوم / جامعة بابل
التاريخ: / /2005

ز

قرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة التقويم والمناقشة، بأننا اطلعنا على الرسالة الموسومة بـ (**تأثير الكادميوم في خصوبة ذكور الأرانب المحلية**) المقدمة من قبل الطالبة (**ندى سعد ناجي**) وقد ناقشناها في محتوياتها، وفيما له علاقة بها، ووجدنا أنها جديرة بالقبول لنيل درجة ماجستير في علوم الحياة / البيئة.

رئيس اللجنة

التوقيع:
الاسم: د. فكرت مجيد حسن
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: كلية العلوم للبنات / جامعة بغداد
التاريخ: / /2005

عضو اللجنة

التوقيع:
الاسم: د. يحيى السلطاني
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: كلية الطب / جامعة الكوفة
التاريخ: / /2005

عضو اللجنة

التوقيع:
الاسم: د. سعد مرزه الأعرجي
المرتبة العلمية: مدرس
العنوان: كلية الطب / جامعة بابل
التاريخ: / /2005

عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع:
الاسم: د. فارس ناجي عبود
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل
التاريخ: / /2005

عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع:
الاسم: د. ميسون مهدي الطائي
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل
التاريخ: / /2005

مصادقة عمادة كلية العلوم

أصادق على ما جاء في قرار اللجنة اعلاه.

التوقيع:
الاسم: أ.د. عوده مزعل ياسر
المرتبة العلمية: أستاذ
العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل
التاريخ: / /2005

Chapter One الفصل الأول

1- المقدمة Introduction

تقام معظم التجمعات السكانية والمشاريع الزراعية والمنشآت الصناعية عادة على ضفاف الأنهار وقرب مصادر المياه وذلك لأهميتها في توفير مستلزمات إدامة هذه الأنشطة وأهمها مياه الشرب، ويمكن أن تتعرض المصادر المائية للتلوث بسبب ما يطرح فيها من فضلات صناعية وزراعية أو منزلية.

وتعد العناصر النزرة من أهم الملوثات التي تدخل البيئة المائية وذلك بسبب ثبوتيتها العالية وفترات بقائها غير المحددة، إذ يمكنها أن تنتقل إلى مسافات بعيدة عن مناطق نشوئها، ويمكن أن تتضاعف تراكيز هذه العناصر من خلال السلسلة الغذائية، لذلك تصبح بعض الحيوانات أو النباتات وبسبب احتوائها لتراكيز عالية من بعض هذه العناصر الخطرة مصدراً للتسمم وخطراً كبيراً على الصحة (العمر، 2000). كما لا يمكن تحلل العناصر والقضاء عليها بوساطة البكتريا والعمليات الطبيعية الأخرى، إذ يمكن تغيير نوع المركب ولكن العنصر يبقى ويزداد تركيزه تدريجياً (SCOPE, 2000; Hurst *et al*., 1997).

تقسم العناصر النزرة من حيث أهميتها إلى مجموعتين الأولى هي العناصر النزرة الأساسية (Essential Trace Metal) وهي العناصر التي لا يمكن للكثير من الفعاليات الحيوية أن تتم بدونها مثل: الكوبلت والنحاس والحديد والمنغنيز والخارصين. أما الثانية فهي العناصر النزرة غير الأساسية (Non-Essential Trace Metal)، والتي ليست لها أهمية حيوية كيمياوية معروفة، وتضم هذه المجموعة الملوثات الأكثر أهمية في البيئة المائية مثل: الكادميوم والرصاص والزئبق والكروم والزرنيخ (Viarengo, 1985).

ويعد الكادميوم من العناصر النزرة السامة جداً لمعظم النباتات والحيوانات (Rees, 1993)، وله القابلية على تعطيل التبادل الأيوني مغيراً بذلك صفات النفاذية لغشاء الخلية (Bougnegnea & Gilles, 1979). ويسبب الكادميوم تأثيراً واضحاً على الجهاز التناسلي الذكري من خلال تداخله في عمل الخارصين الضروري لفعالية عدد كبير من الإنزيمات التي تشترك في بناء وإصلاح الحامض النووي الرايبي منقوص الأوكسجين (DNA) والحامض النووي الرايبي (RNA) وبناء البروتينات (Telisman *et al*. 2000; Stec, 2000; GSDL, 2000; Bertram and Kemper, 1986).

وقد وجد في بعض الدراسات أن التعرض للكادميوم بشكل غبار يؤدي إلى مشاكل تنفسية يعقبها أو يتسبب عنها أعراض ومشاكل أخرى مثل الشعور بجفاف الفم والبلعوم وصعوبة التنفس وصداع وتشنج عند زيادة التعرض، كذلك قد تتطور الحالة إلى امتلاء الرئتين بالسوائل (الاستسقاء الرئوي)، يرافقها حالة التهاب كلوي وتغيرات نسيجية في الكبد، كما لوحظ حالة تنخر

القشرة الكلوية في حالات التعرض طويل الأمد، بالإضافة إلى انخفاض الاستجابة المناعية (Immune Response) وتردي النمو (growth retardation) (Sabolic *et al*., 2002; Waalkes and Diwan, 1999; WHO, 1996).

1-1 أهداف الدراسة The Aim of The Study

1. تهدف الدراسة الحالية إلى معرفة تأثير التراكيز المختلفة لعنصر الكادميوم على خصوبة ذكور الأرانب المحلية والتي تضمنت دراسة معالم النطف (تركيز النطف والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف والنسبة المئوية للنطف غير السوية).
2. دراسة التراكيز المختلفة لعنصر الكادميوم المترسبة في أعضاء الجسم المختلفة والتي تضمنت (الخصى والكبد والكلية) فضلاً عن دراسة تراكيز العنصر المذكور في البلازما المنوية (Seminal Plasma).

Chapter Tow الفصل الثاني

2- استعراض المراجع

1-2 الكادميوم Cadmium

يُعد الكادميوم من العناصر غير الضرورية بايولوجياً، إذ يظهر في البيئة بتراكيز نزرة وهو ذو سمية عالية (Klaassen *et al.*, 1986). اكتشف هذا العنصر عام 1871 ويؤلف حوالي 1-2 جزء بالمليون من قشرة الأرض (Public Health Goal, 1999; Environment Canada, 1994). وهو عنصر لا يوجد في الطبيعة بحالة نقية وإنما يكون مرتبطاً بخامات كبريتيد الخارصين والرصاص والنحاس (Gary *et al.*, 1999; ATSDR, 1993).

1-1-2 الصيغة الكيميائية Chemical Formula

يتواجد الكادميوم في الطبيعة على هيأة أوكسيد الكادميوم (CdO) وكاربونات الكادميوم ($CdCO_3$) وكلوريد الكادميوم ($CdCl_2$) وكبريتيد الكادميوم (CdS) وكبريتات الكادميوم ($CdSO_4$). تمتاز مركباته بأن لها مدىً واسعاً من الذوبان، وتتراوح هذه المديات من سهلة الذوبان مثل كلوريد الكادميوم إلى المعقدات غير الذائبة مثل كبريتيد الكادميوم (ATSDR, 1999; Alexanter, *et al.*, 1999; ATSDR, 1997).

2-1-2 استعمالات الكادميوم

يدخل الكادميوم في كثير من الصناعات مثل الصناعات البلاستيكية والبطاريات والأصباغ وفي الطلاء الكهربائي لمختلف المعادن كالحديد والفولاذ والصلب والسبائك لتجهزها بغطاء واقٍ لمنعها من التآكل (Lappe and Chalfin, 2002; WHO, 1992; Underwood, 1977) فضلاً عن استعماله في الصناعات البتروكيمياوية وصناعة الأسمدة الفوسفاتية والمستحضرات المستعملة لمعالجة القشرة (WHO, 1996; Bertram and Kemper, 1986).

3-1-2 الانتشار

هنالك اختلاف في توزيع تراكيز الكادميوم في جسم الإنسان، فقد أشارت الدراسات إلى أن المستويات العالية تتركز في الكبد والكليتين لدى الإنسان مقارنة مع تراكيزها الواطئة في كل من الخصى والدم (OEHHA, 1996; Elinder *et al.*, 1987).

يؤدي التعرض المزمن إلى تراكم الكادميوم في الكبد والكلية (القشرة الكلوية)، فقد وجد بأن 75% من الكادميوم الكلي للجسم يتواجد في هذه الأعضاء (Kowalczyk *et al.*, 2003; WHO, 1992).

إن تراكم الكادميوم في الكبد وإعادة توزيعه إلى الكلية يعزى إلى كفاءة تصنيع ميتالوثايونينات (MT) Metallothioneins في الكبد، إذ يتحرر المعقد (Cadmium-Metallothionein) ببطء إلى البلازما ومن ثم من خلال ترشيحه في الكبيبة (Glomerulus) ويعاد امتصاصه في النبيبات الكلوية (Kidney Tubules)، لذلك عند التعرض بجرعات عالية وحتى بعد التعرض غير المستمر يمكن لتراكيز الكادميوم في القشرة الكلوية أن تبقى لفترات طويلة ويمكن أن يستمر في الزيادة إذا كان خزن الكبد عالٍ (Brzoska *et al.*, 2000; WHO, 1992).

2-1-4 الامتصاص

يمتص الكادميوم بسهولة من الجهازين التنفسي والهضمي، ويتأثر هذا الامتصاص بعّدة عوامل منها السن ونقص مستويات الكالسيوم والحديد والبروتين في الجسم، ويعتمد على الشكل الكيمياوي للملح، فالوجبات الغذائية التي تحتوي على مستويات منخفضة من الكالسيوم والحديد أو البروتين تساعد على زيادة امتصاص الكادميوم من القناة الهضمية (WHO, 2000; Friberg *et al.*, 1992). أما الامتصاص الرئوي فيتوقف على حجم الدقائق الداخلة إلى الرئتين وذوبانيتها وعلى عمق الحركات التنفسية وسرعتها (Mason, 1981; العمر، 2000) إذ أن الكادميوم الداخل إلى الجسم عند طريق الرئة ذو فعالية أكثر في إحداث الضرر (Young, 1991).

2-1-5 الأيض

لم تظهر في الأنظمة البايولوجية علامات واضحة تبين تحمل الكادميوم المباشر لعمليات الأيض مثل الأكسدة أو الاختزال ومع ذلك، ترتبط الشحنة الموجبة لأيون الكادميوم Cd^{+2} مع مجاميع الشحنة السالبة في الجزيئات الكبيرة، مثل مجاميع Sulfhydryl في البروتينات (ATSDR, 1999). يرتبط الكادميوم بشكل أولي بميتالوثايونين ويكون في البلازما مرتبطاً بميتالوثايونين والالبومين وجزيئات أخرى (PHG, 1999). إن ارتباط أيونات الكادميوم بالميتالوثايونين يحمي الكبد والكلية من التأثير السام للكادميوم، ولكن عندما يصل الكادميوم في الكلية إلى المستوى الحرج الذي يبلغ 200 مايكروغرام/غرام، يبدأ الكادميوم بتحطيم الكلية، بسبب عدم بقاء كل الكادميوم مرتبطاً بميتالوثايونين أو عند هذا التركيز تصبح الميتالوثايونين المرتبطة بالكادميوم سامة (ATSDR, 1999; WHO, 1996; Tohyama *et al.*, 1996).

2-1-6 الطرح

تختلف معدلات طرح الكادميوم بمديات واسعة، إذ يطرح الكادميوم بشكل أولي عن طريق البراز والإدرار (Brzoska *et al.*, 2000; Cirkt and Tichy, 1974). يؤثر الكادميوم في إنجاز وظيفة الكلية عن طريق حدوث خلل وظيفي للنبيبات الكلوية وتغييرات نسجية وفشل في امتصاص المواد طبيعياً وينتج عن ذلك وجود كل من البروتينات والأحماض الامينية والكلوكوز. كما ويقلل امتصاصية النبيبات الكلوية للفوسفات (OEHHA, 2001; WHO, 1992; Elinder *et al.*, 1987). فقد وجد أن 2 – 20 مايكروغرام/لتر من مستويات الكادميوم موجودة في الإدرار عند التعرض الفموي والاستنشاقي وهي نوعاً ما أعلى من مستواها في الدم (Sheiner *et al.*, 2003; WHO, 1992; Adamsson *et al.*,1979).

علما أن معظم الكادميوم الداخل مع الغذاء وغير الممتص يتم إخراجه عن طريق البراز في حين أن الكادميوم الممتص والمنتقل إلى الأنسجة يتم طرحه عن طريق البول (Hayes, 2001; Klaassen and Kotsonis, 1977)، إلا أن دراسات أخرى أشارت إلى أن الكادميوم الداخل إلى الجسم عن طريق الرئة ذو فعالية أكثر في إحداث الضرر (Young, 1991)، فضلاً عن ذلك فأن الوجبات الغذائية التي تحتوي على مستويات منخفضة من الكالسيوم تساعد على زيادة امتصاص الكادميوم من القناة الهضمية (WHO, 2000; Friberg *et al.*, 1992).

2-2 التعرض البيئي إلى الكادميوم

Environmental Exposure to Cadmium

يتعرض الإنسان إلى الكادميوم من جميع الأوساط البيئية والتي تشمل الهواء وماء الشرب، فضلاً عن الغذاء والتدخين. إذ يُعد الغذاء والتدخين من المصادر الأساسية للتعرض، أما الهواء وماء الشرب فيسهما بنسبة أقل (Cekic, 1998; Jaeger *et al.*, 1992).

2-2-1 الكادميوم في الغذاء Cadmium in the Diet

للكادميوم سمية عالية تجاه الإنسان والكثير من الكائنات الحية الأخرى (OEHHA, 1996). إذ بينت عدة دراسات حدوث حالات تسمم ناتجة عن تواجد عنصر الكادميوم النزر في الغذاء والذي يعد بشكل عام أكثر المصادر عرضة للتلوث بالكادميوم (U.S. FDA, 2000; Dourson and Diamond, 1996)، فبعض الكائنات المائية التي تستعمل الكادميوم غذاءً مثل القشريات والمحار تحتوي على نسبة عالية من هذا العنصر نتيجة تراكمه الحيوي (Bioaccumulation) داخل الأنسجة الطرية (Soft tissues) أكثر من تراكمه في الأنسجة الصلبة (hard tissues) (EPA, 2002; Bustamante *et al.*, 2002; NAP, 1980) فضلاً عن ذلك تحتوي الأغذية الأساسية كالرز والقمح في المناطق ذات المياه الملوثة بالعنصر على تراكيز عالية من الكادميوم (NTP, 1991; Buhler, 1972).

وإن إرواء المزارع بالمياه الملوثة تؤدي إلى انتقال العناصر النزرة عبر الحبوب الزراعية وهذا ما حدث باليابان نتيجة لانتقال الكادميوم بوساطة الدقائق المعلقة إلى حقول الأرز التي أدت إلى الإصابة بالمرض المعروف ايتاي-ايتاي (Itai-itai) في النساء اليابانيات (Bastarache, 2003; SCOPE, 2000; NTP, 1991, 1984).

2-2-2 التدخين Smoking

يُعد التدخين من المصادر الأكثر أهمية في التعرض للكادميوم (Ellis *et al.*, 1979)، إذ وجد أن الكادميوم يتراكم في أوراق التبغ بتراكيز عالية، ويتم استنشاق ما يقارب من 10% من محتوى الكادميوم في السكائر (Al-Hamzawi, 2002). وتختلف تراكيز الكادميوم في السكائر باختلاف مناشئ التبغ، فقد وجد أن القيم الواطئة له (0.1-0.5 مايكروغرام) كانت في العينات المأخوذة من الأرجنتين والهند (Elinder *et al.*, 1987; Bernard and Lauwerys, 1984).

يعاني الأشخاص المدخنين من الاختزال في مستوى هرمون الشحمون الخصوي (Testosterone) والذي يعد الهرمون المسؤول عن بعض الحماية للجسم من سموم الكادميوم (Lappe and Chalfin, 2002). ويعمل التدخين على إحداث تلف وراثي (genetic damage) في نطف المدخنين والذي يحتمل أن ينتقل من الآباء إلى الأبناء (Zavos *et al.*, 1999; Rubes *et al.*, 1998; Shaarawy and Mahmoud, 1982). أشار الباحثان Broverman و Klaiber (1988) إلى أن التدخين يزيد من تحول هرمون الشحمون الخصوي إلى الاسترادايول مسبباً انخفاضاً في مستوى هرمون الشحمون الخصوي وارتفاع في مستوى الاسترادايول الذي بدوره يؤدي إلى انخفاض معنوي في عدد النطف (Zavos *et al.*, 1998). كما أن للتدخين تأثيراً شديداً في التراكيب الدقيقة لذيل النطفة إذ يعمل على تغيير ترتيب النبيبات الدقيقة وعددها التي تكوّن محور النطف (Ryder *et al.*, 1990; Zavos *et al.*, 1988). كما لم يلاحظ وجود أي علاقة بين التدخين ومستوى كل من الهرمون اللوتيني Luteinizing Hormone (LH) وهرمون محفز الجريبيات (Follicle Stimulating Hormone) (FSH) عند المدخنين (Vogt *et al.*, 1986).

3-2 الكادميوم في البيئة (هواء، تربة، ماء)

Cadmium in the Environment (air, soil, water)

إن مستوى الكادميوم في ماء الشرب نوعاً ما مهمل، إذ لا يزيد عن 1 مايكروغرام/لتر (Avenue and Minneapolis, 2002)، ويمكن أن يصبح ماء الشرب ملوثاً بالكادميوم نتيجة لاستعمال الكادميوم في سبيكة اللحيم المستعملة في الأنابيب المعدنية التي تنقل ماء الشرب، وتزداد قابلية ذوبان الكادميوم الموجود في السبيكة عندما يميل الماء للحامضية (SCOPE, 2000; PHG, 1999; Gary *et al.*, 1999). ويتم ادمصاص حوالي ثلثي إلى ثلاثة أرباع $\frac{3}{4}-\frac{2}{3}$ الكادميوم في الماء السطحي والماء الجوفي على المادة العالقة، ويعاد حركته من الرواسب عن طريق عوامل تكوين المعقدات (Complexing agents) (Friberg *et al.*, 1992). كما وجد بأن تسمم الأسماك بالكادميوم يعتمد على محتوى الماء من الكالسيوم، إذ تساعد التراكيز العالية للكالسيوم على اختزال التأثير السام للكادميوم على الأسماك (WHO, 2000; Gary *et al.*, 1999; WHO, 1992,)

تسهم عملية حرق الوقود المتحجر (الفحم) والنفط ونفايات مجاري البلدية في تلوث الهواء الجوي بالكادميوم (HHFS, 2001)، إذ يمكن لتراكيز الكادميوم أن تزداد في المناطق التي تقع قرب المواقع الصناعية مثل معامل الصهر ومعامل صنع البطاريات ومعامل الطلاء

(Matyka *et al.*, 2003; Chezzi *et al.*, 1985). لقد درست العلاقة بين التعرض للعناصر النزرة مع إنتاج ووظيفة النطف في الإنسان وبصورة رئيسة للمتعرضين مهنياً لتراكيز عالية من العناصر الدقائقية الموجودة في الهواء (Xu *et al.*, 2003; Benoff *et al.*, 2000)، فقد وجدت تراكيز عالية للكادميوم في الدم والبلازما المنوية ناتجة عن التعرض المزمن لهذه المواد. أشارت الدراسات الأولية بأن عملية نشأة النطف (Spermatogenesis) تختزل في العّمال المتعرضين إلى الكادميوم (Smith *et al.*, 1960). وإن التعرض إلى الكادميوم لا يرتبط مع اختزال نوعية السائل المنوي (Telismam *et al.*, 2000)، أو مع انخفاض معدل الولادات الحية (Benoff *et al.*, 2000) لكن قد يؤدي إلى زيادة الإصابة بسرطان البروستات (Achanzar *et al.*, 2001).

تتلوث التربة بالكادميوم نتيجة تصريف فضلات الكادميوم وأوحال المجاري واستعمال الأسمدة الفوسفاتية (Kim *et al*, 1998)، إذ يتراكم الكادميوم في الجذور، وتزداد امتصاصية الكادميوم مع انخفاض الأس الهيدروجيني (pH) للتربة (Homer *et al*, 2000)، لذلك أصبحت التربة الملوثة بالعناصر النزرة من المشاكل المهمة، مسببة لفقدان صلاحية إنتاج الحقول الزراعية بالإضافة للتأثيرات الصحية المؤذية للإنسان عند دخولها في السلسلة الغذائية (PHG, 1999; Forstner and Wittmann, 1981).

4-2 السمية Toxicity

تعتمد بعض التجمعات البشرية في غذائها على لحوم بعض الحيوانات والتي قد -تحتوي على تراكمات عالية من الملوثات، وهذا يعني بأنها تأخذ نسباً عالية من العناصر النزرة، وقد حدثت الكثير من حالات التسمم بالعناصر والتي كان سببها اعتماد بعض المجاميع البشرية في التغذية على بعض الأحياء الملوثة بالعناصر النزرة كالأسماك والمحار. فمثلاً أدت عملية تصريف الفضلات في مدينة توياما اليابانية الحاوية على الكادميوم، والمطروحة من منجم كاميوكه لشركة متسوى للتعدين والصهر والتي تنتج النحاس والرصاص والخارصين إلى نهر جنتسو Jintsu، وعند استعمال ماء النهر لغرض الري وانتقال هذا العنصر إلى مزارع الرز وتركز الكادميوم في الرز عام 1947 فأنه أدى إلى اخطر حالات التلوث البيئي، إذ سجلت أكثر من 100 وفاة إلى نهاية عام 1965 (Forstner and Wittmann, 1981).

5-2 التأثيرات السامة Toxicological Effects

1-5-2 السمية الحادة Acute Toxicity

لوحظ إن الجرعة القاتلة LD_{50} لمركبات الكادميوم الذائبة المحقونة بلغت 2.5 – 25 ملغم/كغم من وزن الجسم، وبعد الحقن بمدة قصيرة يحدث تلف حاد في البطانة الظهارية للأوعية الدموية الصغيرة للجهاز العصبي المحيطي والخصى. كما يلاحظ تغييرات كبدية واضحة بعد بضعة ساعات من الحقن (WHO, 1992). إن التأثيرات الحادة على الغدد التناسلية قد تكون نتيجة تحطم الأنسجة الظهارية للأوعية الدموية وانخفاض جريان الدم الشعيري وموت الخلايا الموضعي (Shimizu and Morita, 1990; Balaraman *et al.*, 1989). وقد استنتج الباحث Solhaug وجماعته (2004) من دراسته على أكباد الجرذان المجرعة 6 ملغم/كغم من وزن الجسم بأن الكبد هو العضو الهدف الأولي الرئيس لسمية الكادميوم الحادة. ودعمت هذا الاستنتاج دراسات أخرى، إذ وجد بأن تراكم الكادميوم يحدث في الكبد بشكل أولي ثم ينتقل إلى الكلية (Bustamante *et al.*, 2002; WHO, 1992).

2-5-2 السمية المزمنة Chronic Toxicity

إن التعرض المزمن للكادميوم في الجرذان يمكن أن يحفز فرط ضغط الدم إليها، إذ إنَّ الجرع الواطئة (2 – 5 ملغرام كادميوم/لتر) في ماء الشرب ولمدة سنة تسبب ارتفاع ضغط الدم، ولكن عند الجرع العالية (10 – 25 ملغرام/لتر) يلاحظ ارتفاع زائل إذ يعود إلى الحالة الطبيعية خلال سنة واحدة، بينما يلاحظ عند التعرض للمستويات العالية جداً (50 ملغرام كادميوم/لتر) انخفاض في ضغط الدم بعد (12) شهراً من التعرض (Bertram and Kemper, 1986). كما وجد في تجارب التعرض المزمن للكادميوم لمياه الشرب في الجرذان أن مستويات 0.1 – 20 جزء بالمليون يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم الانبساطي (Diastolic) والانقباضي (Systolic)، وإلى زيادة أعداد الحيوانات النافقة (PHG, 1999). أما في الجرذان حديثة الولادة المعطاة 1 و 5 و 25 جزء بالمليون في ماء الشرب لمدة سنة فقد لوحظ زيادة في الضغط الانقباضي تتراوح مابين 13 – 19ملم.ز (OEHHA, 1996). يمكن اختزال تأثير الكادميوم في الماء على فرط ضغط الدم بإضافة السيلنيوم والخارصين أو النحاس لمياه الشرب (Welsh and Manghan, 2002; Perry *et al.*, 1980).

2-5-2-1 التسمم الكلوي Renal Toxicity

تظهر الفحوصات الأولية لتحطم الكلية تواجد البروتينات ذات الوزن الجزيئي الواطئ (alpha, beta, gama, globulins) في الإدرار، بسبب ترشيح هذه البروتينات من كبيبات الكلية التي تعاني من التلف جراء زيادة مركبات الكادميوم ويحدث هذا النوع من التحطم الكلوي في العمال الذين يمتلكون مستويات من الكادميوم في الدم فوق 1 مايكروغرام/لتر من الدم (Friberg *et al.*, 1992; Hutton, 1983).

ولوحظ في دراسات أخرى بأن الخلل الوظيفي النبيبي يتطور بصورة عامة فقط بعد وصول الكادميوم إلى مستوى العتبة في القشرة الكلوية (حوالي 200 مايكروغرام وزن رطب) (Kim *et al*, 1998). بصورة عامة لا يؤدي توقف التعرض للكادميوم إلى أي انخفاض في تركيز البروتين في الإدرار لدى العمال المعرضين مهنياً، وقد يعزى إلى كون مستوى الكادميوم في الكلية ينخفض ببطء شديد بعد التوقف عن التعرض (WHO, 1992; NAP, 1980).

وأشارت إحدى الدراسات بأن تحطم الكلية يمكن أن يستمر بعد توقف التعرض (Long *et al.*, 1998). وقد بين في دراسات أخرى أن التعرض للكادميوم يسبب قلة في فعالية الكبيبات وتلف النبيبات الكلوية (renal-tubular damage) مما يؤدي إلى انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي وحتى عند زوال الفعل السمي للكادميوم فأن فعله سيستمر في إحداث الضرر بسبب تراكمه داخل الكلية مؤدياً إلى حدوث الفشل الكلوي (renal failure) (Solhaug *et al.*, 2004; Rauser, 1999).

2-2-5-2 التسمم الكبدي Hepatic Toxicity

يتراكم الكادميوم في جسم الإنسان مع تقدم العمر وخاصة في الكبد والكلية، إذ يخلو جسم الإنسان منه عند الولادة (Kowalczyk *et al.*, 2003; Mason, 1981; Underwood, 1977). أن نصف عمر الكادميوم هو 10 سنوات، لذلك يمكن أن تحدث علامات سمية الكادميوم بعد عدة سنوات من التعرض (Yoshida *et al.*, 1987)، فضلاً عن أن المدة الطويلة لتراكم الكادميوم في الكبد والكلية هو بسبب احتواء هذه الأعضاء على معظم الميتالوثايونينات (Kowalczyk *et al.*, 2003). يظهر تأثير الكادميوم المحطم للكبد بوساطة زيادة إنزيم Aspartate aminotransferase وتعد فعالية إنزيم alanine aminotransferase العلامة الأكثر خصوصية لمعرفة تحطم خلايا الكبد إذ تزداد فعالية هذه الإنزيمات نتيجة لسمية الكادميوم (Friberg *et al.*, 1992).

يتراكم الكادميوم في أكباد وكلى الحيوانات، وأن تجنب تناول هذه الأعضاء ضرورياً لتقليل التعرض للكادميوم، إذ وجد في المناطق القديمة من كندا أن هناك زيادة كبيرة في مستوى الكادميوم، نظراً لامتياز هذه المناطق في أكل أكباد وكلى حيوانات الفأر (Mcchuggage, 1991). لقد قدر تركيز التعرض للكادميوم في المناطق غير الملوثة بمقدار 136 مايكروغرام/أسبوع، وأن 16 مايكروغرام منها عن طريق التدخين. وأشارت إحدى النش،ريات حدوث تليف أكباد الأرانب المعاملة بصورة مستمرة تحت الجلد بعد امتصاص 160 ملغرام كادميوم/لتر في ماء الشرب، فضلاً عن ترسب الكولاجين بين الفصيصات (Al-Maamori *et al.*, 1997; WHO, 1992).

3-2-5-2 تسمم الجهاز التناسلي الذكري Reproductive Toxicity

إن تركيز الكادميوم في البيئة يكون في حالة متزايدة ومستمرة وتعد اللبائن أكثر الكائنات الحية حساسية للتأثيرات السمية لهذا العنصر وأظهرت بعض الدراسات بأن الكادميوم مادة مسرطنة (Alexander *et al.*, 1999; Brown *et al.*, 1994)، كما أنه يحدث أضراراً كبيرة في خصى ومبايض الإنسان والحيوانات (Johnson, 2002; Moruzzi *et al.*, 1988). وقد اهتم الكثير من الباحثين بدراسة التأثيرات الضارة للكادميوم في الجهاز التناسلي الذكري لأهميتها الوظيفية وخصوصيتها في بقاء الأنواع (Ashkenas, 2002; WHO, 1992).

يؤدي التعرض الفموي للكادميوم (بالجرع المقاربة للجرع المميتة) لمدة 10 أيام إلى حدوث تنخر في أنسجة خصى الجرذان والفئران، (Bench *et al.*, 1999) ويؤدي إلى إحداث تغييرات في جدران الشعيرات الدموية في الخصى وتلف الأوعية الدموية وانحلال الخلايا الظهارية للنبيبات ناقلة المني وحدوث تنخر كامل وموت الخلايا المولّدة. كما لوحظ تقلص الخلايا الظهارية واحتواء النبيبات ناقلة المني فقط على الخلايا المتنخرة وحطام الخلايا (Toman *et al.*, 2000). أشار الباحثان Klaassen و Kotsonis (1977) إلى حدوث اختزال عملية نشأة النطفة وتنخر أنسجة خصى الجذران المعطاة جرع فموية مفردة 100 أو 150 ملغرام كادميوم/كيلوغرام وزن جسم بعد 2 – 12 يوم من التجريع. ولقد أشارت الدراسات الأخرى إلى أن حقن الكادميوم وتأثيره على الخصى كانت نتيجة للتحطم الظهاري للأوعية الدموية الصغيرة، إذ يسبب زيادة النفاذية الشعرية، مؤدية إلى حدوث الوذمة وانخفاض جريان الدم الشعيري وتنخر الخلايا الخصوية (Schrader, 2000; Aoki and Hoffer, 1978).

ويعد الكادميوم ذا سمية مباشرة على خلايا ليدك، إذ يسبب التعرض للكادميوم انخفاض عدد خلايا ليدك السوية ويسبب زيادة في تحطم الدنا فيها مما يسبب انخفاض فعالية هذه الخلايا في إنتاج هرمون الشحمون الخصوي (Yang *et al.*, 2003; Klaassen *et al.*, 1986).

4-2-5-2 التسمم المناعي Immuno Toxicity

إنَّ انتشار كميات كبيرة من جزيئات المعادن (الرصاص والنيكل والكادميوم والخارصين والمغنيسيوم) في هواء المدن الصناعية ومناطق التعدين يؤثر بشكل واضح على القدرة المناعية للرئتين ضد المسببات المرضية وذلك بتأثيرها على النشاط والقابلية الدفاعية للخلايا البلعمية الكبيرة في الحويصلات الهوائية. ولوحظ تأثير هذه الملوثات البيئية على الجهاز المناعي من خلال التفاعلات الداخلية بينها وبين الأنسجة اللمفية في الإنسان والحيوان بشكل يؤدي إلى تغيير توازن النظام المناعي (WHO, 1996). وأشارت دراسات أخرى إلى أن

الخلايا اللمفاوية T وB المحيطية في الإنسان تكون قادرة في إنتاج الميتالوثايونينات في استجابتها للتعرضات الكادميوم، إذ إن كلا النوعين من الخلايا تمتلك ميكانيكية حماية الخلايا من سمية الكادميوم (PHG, 1999).

بينت الدراسات التي أجريت على العمال المتعرضين للكادميوم والرصاص عن طريق الاستنشاق بأن هذين العنصرين لهما تأثيرات مضادة على مستويات (gamma interferon). إذ يؤدي التعرض إلى الرصاص إلى اختزال في مستويات (gamma interferon)، بينما أظهر العمال المتعرضين للكادميوم تسريعاً واضحاً لمستويات (gamma-interferon) (WHO, 1992; PHG, 1999). كما تؤدي التراكيز العالية لـ (interferon-alpha and gamma) تأثيرات ضارة على حركة النطف (Marshburn *et al.*, 1989).

أظهرت الدراسات أن التعرض الفموي في الفئران والجرذان والقرود للكادميوم يمكن أن يحدث تأثيرات معقدة في النظام المناعي (ATSDR, 1999). إذ وجد أن التعرض الفموي للجرذان إلى الكادميوم في ماء الشرب ولمدة 30 يوماً عند تراكيز 200 و 400 جزء بالمليون يؤدي إلى تغيير الطبيعة القاتلة (Natural Killer) لفعالية الخلية، إذ تقل فعالية الخلية في القتل خلال 30 يوماً من المعاملة، وعند استمرارية المعاملة تزداد الفعالية وصولاً إلى فترة 6 أشهر. وتزداد خلايا الاستجابة المناعية غير المباشرة للقردة عند الامتصاص الفموي للكادميوم عند الجرعة 5 ملغرام/كيلوغرام وزن رطب ويتداخل نقص الكالسيوم مع هذا التأثير (Matyka *et al.*, 2003; PHG, 1999).

5-2-5-2 التسمم الهيكلي Skeletal Toxicity

يؤدي الانحلال النبيبي للكلى الناتج من التعرض للكادميوم إلى فقدان الكالسيوم الذي يؤدي بدوره إلى إضعاف العظام (Uriu *et al.*, 1999)، ويظهر هذا التزامن في شكله الشديد في مناطق اليابان حيث يكون الرز ملوثاً بالكادميوم، بسبب فعالية تعدين المعادن غير الحديدية (Hu, 2002; Friberg *et al.*, 1992).

فقد بينت الدراسات بأن التعرض للكادميوم للأزمان طويلة يؤدي إلى حدوث تغييرات بشكل مباشر أو غير مباشر على الهيكل العظمي في الإنسان والحيوانات تتمثل بلين العظام (Osteomalacia) وتخلخلها (Osteoporosis) بسبب نقص الكالسيوم بشكل مباشر (Bertram and Kemper, 1986; Larsson and Piscator, 1971) أو تؤثر في امتصاص الكالسيوم وفيتامين D من الأمعاء والكلى بشكل غير مباشر (Bastarache, 2003; Marlowe *et al.*, 1985).

6-2-5-2 تسمم الجهاز الوعاء القلبي Cardiovascular Toxicity

يعمل الكادميوم على زيادة ضغط الدم، وقد أظهرت الدراسات بأن الأفراد الذين ماتوا بسبب زيادة ضغط الدم أن لديهم تراكيز عالية من الكادميوم في الكلى قدرت بـ 36 مايكروغرام/غرام وزن رطب مقارنة بالأفراد الذين ماتوا من حالات أخرى 27 مايكروغرام/غرام وزن رطب (Karppanen *et al.*, 2002; PHG, 1999)، وربما يكون سبب زيادة ضغط الدم من جراء تراكم الكادميوم الناتج من التدخين، إذ إنَّ أمراض القلب وضغط الدم يكون حدوثها في المدخنين أكثر مما في غيرهم (Benoff *et al.*, 2000; WHO, 1992; Bertram and Kemper, 1986).

6-2 التسرطن Carcinogenicity

يؤدي التعرض إلى الكادميوم من خلال الاستنشاق إلى زيادة نسبة الإصابة بسرطان الرئة في عمال مصانع البطاريات (PHG, 1999)، وكذلك زيادة سرطان البروستات (Chan *et al.*, 2003; ARN, 2002). وعُدَّ الكادميوم مسرطناً كامناً للإنسان عند دخوله عن طريق الفم لعدة أسباب: 1. إنه مسرطن للإنسان عن طريق الاستنشاق، 2. إنه سام للمادة الوراثية (Genotoxic) مؤدياً للطفرات الوراثية والتشوهات الكروموسومية، 3. يحفّز أورام الخصى أو البروستات في الجرذان المعرضة له عن طريق الغذاء بالإضافة إلى تسببه بإحداث سرطان الرئة عند الاستنشاق (PHG, 1999; Elinder *et al.*, 1987).

7-2 التأثيرات غير المسرطنة

Non Carcinogenic Effects

يعتمد تحطم أنسجة الكلية على تراكيز الكادميوم الكلوية بعد بلوغها إلى المستوى الحرج الذي يعادل 200 مايكروغراماً من الوزن الرطب حسب دراسة Friberg وجماعته (1992). في حين أشارت دراسة أخرى في اليابان بأن المستوى الحرج يكون 120 – 150 مايكروغرام/غرام، ويضل المستوى 200 مايكروغرام/غرام مقبول كلياً (PHG, 1999).

لا ترتبط الميتالوثايونينات بالكادميوم فقط ولكن أيضاً ترتبط بالخارصين والنحاس والزئبق والفضة والقصدير (Hallenbeck, 1984). ومن المعلوم أن هناك أكثر من نوع من الميتالوثايونينات متواجدة في بعض أنسجة أعضاء اللبائن ولاسيما الكبد والكلية ومثالها الميتالوثايونين I وII (WHO, 1992). إن للميتالوثايونينات أهمية كبيرة في الحفاظ على التوازن الداخلي للمعادن والعناصر المهمة في الجسم كالخارصين والكالسيوم، فضلاً عن كونها مضادة لسمية العناصر النزرة كالفضة والزئبق والكادميوم (Tohyama *et al.*, 1996) وأنها تقوم بدور واضح في توزيع الكادميوم بين النسج وإزالة سميته (Chowdhury *et al.*, 2003)، وذلك بتكوين معقد الكادميوم-الميتالوثايونين (Cd-MT Complex) (Gary *et al.*, 1999) ولقد لوحظ بأن الكادميوم المطروح مع البول يكون مرتبطاً بالميتالوثايونين (WHO, 2000). إن ارتباط الكادميوم بالميتالوثايونينات يحمي الكلى من التحطم عندما يكون تركيز الكادميوم في القشرة الكلوية دون المستوى الحرج، أما إذا كانت تراكيز الكادميوم في الكلية يفوق السعة الكلية لبناء الميتالوثايونينات وارتباط الكادميوم، فالزائد من الكادميوم سوف يبقى غير مرتبط ويحطم النبيبات الكلوية (ATSDR, 1999; Blais *et al.*, 1992).

وقد أشارت الدراسات إلى أن الكادميوم الموجود في الأنسجة يقسم إلى مجموعتين: تمثل الأولى الكادميوم المرتبط مع الميتالوثايونين، أما المجموعة الثانية فتمثل الكادميوم غير المرتبط (الحر) مع الميتالوثايونين والذي يعد الشكل السام للكادميوم (Satarug *et al.*, 1998; Mcchuggage, 1991)، إذ يوجد بصورة خاصة في شكلين رئيسين:

الأول: قبل حث كميات مناسبة من الميتالوثايونين لاقتناص الكادميوم.

الثاني: بعد تراكم الكادميوم بكميات كبيرة لتصبح أكبر من قابلية العضو المعين على تصنيع الميتالوثايونين الكافي (WHO, 2000; Syring *et al.*, 2000).

Chapter Three الفصل الثالث

3- المواد وطرائق العمل

3-1 الكادميوم

تضمنت الدراسة تحضير ثلاثة تراكيز من الكادميوم 3 و6 و9 جزء بالمليون من المحلول الملحي لكلوريد الكادميوم ($CdCl_2$) عالي النقاوة من شركة East Anglia Chemical (EAC)، إذ يبلغ وزنه الجزيئي 183.32 ودرجة غليانه 960مْ.

3-2 الأجهزة المستعملة في القياس

تم استعمال الأجهزة المبينة أنواعها كما يأتي:

	اسم الجهاز	نوعه
.1	Balance	Sartorius BP 3015
.2	Balance	Sartorius ISO 9001
.3	Centrifuge	Hettiche BH_3O
.4	Freezer	Ocean
.5	Haemocytometer	Witeg
.6	Hot plat	JIassco
.7	Incubator	Galle Kamb 1 H-102
.8	Microscope	Olympus
.9	Oven	Galle Kamb
.10	Shaker	GFL 3015
.11	Water path	Tectron 3000543

3-3 المواد الكيمياوية المستعملة

اسم المادة	الشركة

Merck	Prochloric acid	.1
BDH	Nitric acid	.2
ADWIC	Normal saline	.3
BDH	Glycerin	.4
EAC	Cadmium chloride	.5

4-3 الحيوانات The Animals

أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع لكلية العلوم- جامعة بابل، إذ تم استعمال 60 حيوان بواقع 50 ذكراً و 10 إناث من الأرانب المحلية *Oryctolagus cuniculus*. كان معدل أوزان الأرانب 1.5122، وتراوحت أعمارها ما بين 8 أشهر إلى سنة. وضعت هذه الحيوانات في أقفاص أعدت لغرض تربية الأرانب (Brewer *et al.*, 1994) وتحت ظروف مسيطر عليها من ماء وتهوية والعلف الأخضر المتكون من الجت alfalfa ودرجة حرارة (20 – 25 مْ) وفترة إضاءة 12 ساعة ضوء- 12 ساعة ظلام طوال مدة التجربة (Hillyer and Quesenberry, 1997; Appleby and Hughes, 1997; Allen, 1994).

دُرِّبَتْ الحيوانات على طريقة المهبل الصنعي (Artificial Vagina) ولمدة ستة أشهر متواصلة، وكانت النتيجة استجابة 12 من أصل 50 ذكراً من الأرانب المحلية والتي تأقلمت لهذه الوظيفة. أما البقية فمنها من امتنع عن التدريب، ومنها من كانت غير قادرة على الجماع. جمعت إناث الأرانب مع الذكور مدةً لا تقلُّ عن شهر وبمعدل ثلاث مرات يومياً ليتم التأقلم ولأجل إثارة الاهتمام بين الجنسين، إذ توضع الأنثى في قفص الذكر ولمدة ثلاثة دقائق قبل الجماع، حالما يتم محاولة الذكر للجماع، تصبح الأنثى ملائمة للتجربة، وتهمل الذكور التي تفشل في قبول التدريب والدخول خلال المهبل الصنعي (Weibel *et al.* 1998; Hafez, 1982)

1-4-3 الجرع

حُضِّرَتْ تراكيز 3 و6 و9 جزء بالمليون من المحلول الملحي لكلوريد الكادميوم عالي النقاوة حسب المعادلة الآتية:

$$Wt(g) = \frac{P.P.M \times V(ml) \times M.Wt(CdCl_2)}{10^6 \times At.Wt(Cd)}$$

تم إذابة (0.0049 و 0.0098 و 0.0147) غرام من مادة كلوريد الكادميوم في الماء المقطر وأكمل الحجم إلى لتر للحصول على تراكيز (3 و 6 و 9) جزء بالمليون على التوالي.

أعطيت المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) فموياً الماء المقطر، أما المجموعة الثانية فقد أعطيت ماء الشرب الحاوي على 3ppm من المحلول الملحي لكلوريد الكادميوم، وأعطيت المجموعة الثالثة 6ppm من المحلول الملحي لكلوريد الكادميوم أما المجموعة الرابعة فقد أعطيت 9ppm من المحلول الملحي لكلوريد الكادميوم.

واستمرَّ إعطاء هذه التراكيز لمدة ثلاثة أشهر وتم خلالها دراسة تأثير التراكيز المختلفة للمحلول الملحي لكلوريد الكادميوم على معدل وزن الحيوان، ودراسة السلوك الجنسي وقابلية الحيوان في إعطاء عينات السائل المنوي. وبعد انتهاء المدة شُرِّحتْ الحيوانات لغرض قياس عنصر الكادميوم في الأعضاء (الخصى والكبد والكلية).

5-3 فحص السائل المنوي

1-5-3 جمع العينات Semen Collection

جمعت عينات السائل المنوي صباحاً ومساءاً من ذكور الأرانب المحلية في أنابيب اختبار مدرجة ونظيفة وجافة وباستعمال تقنية المهبل الصنعي المّعد للأرانب والذي يتكون من أنبوبتين متداخلتين يبلغ طول كل منهما 3.5 سم. حيث يبلغ القطر الداخلي للأنبوبة الخارجية 2.5 سم بينما الأنبوبة الداخلية فيبلغ قطرها الداخلي 1.8 سم وقطرها الخارجي 2.7 سم.

يملئ الفراغ بين الأنبوبتين بالماء الدافئ بدرجة حرارة 40 – 43 مْ للوصول إلى درجة الحرارة المثلى 37 مْ للحفاظ على حيوية السائل المنوي من تطرف درجات الحرارة (الحلي، 1989 ;Dalton, 1999).

وُضِعَ المهبل الصنعي وأنبوب الجمع في الفرن (Oven) عند درجة حرارة 45مْ ولمدة 20 دقيقة للوصول إلى درجة الحرارة الملائمة للاستعمال، ثم تم تزيت حافة المهبل الصنعي بمادة الكلسيرين ومن ثم تم حمل المهبل الصنعي بين الأرجل الخلفية لأنثى الأرنب. عند الجماع يتجه العضو الذكري للأرنب نحو الجهة المفتوحة من المهبل الصنعي حيث تجمع العينة بعد فترة العزل عن الإناث والتي لا تقل عن أربعة أيام ولا تزيد عن أسبوع قبل جمع العينات، وتحفظ العينة في الحاضنة بدرجة حرارة 37مْ (Hafez, 1982).

بعد حدوث الاماعة، دُوِّنَ زمنها (Liquefaction Time) وفحصت كل عينة وسجلت بيانات كل من الفحص العياني والمجهري وبالشكل التالي:

الفحص العياني	**Macroscopic Examination**
حجم العينة	Volume
الفحص المجهري	**Microscopic Examination**
تركيز النطف (10^6 ml)	Sperm Concentration
النسبة المئوية للنطف المتحركة	Sperm motility percent
درجة نشاط النطف	Sperm grade activity
النسبة المئوية للنطف غير السوية	Abnormal sperm percent

2-5-3 معالم النطف المفحوصة

1-2-5-3 الفحص العياني Macroscopic Examination

1-1-2-5-3 الحجم Volume

تم قياس حجم السائل المنوي مباشرة بعد جمع العينة وبوساطة أنابيب اختبار مدرجة. وتعد العينة ناقصة الحجم (Hypovolumic) إذا كان حجمها أقل من 0.4 مللتر في حين تعد مفرطة الحجم (Hypervolumic) إذا زاد حجمها عن 6 مللتر، إذ إن الحجم السوي لدفق الحيوان هو 0.4-6 مللتر (نالبندوف، 1982).

3-5-2-2 الفحص المجهري Microscopic Examination

شمل الفحص المجهري لعينات المني التي جمعت من الأرانب المعايير الآتية: تركيز النطف والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف والنسبة المئوية للنطف غير السوية.

3-5-2-2-1 تركيز النطف Sperm Concentration

يتم حساب النطف بوساطة شريحة عد كريات الدم (Haemocytometer) بعد تخفيف العينة بنسبة 20:1. إذ يتم سحب السائل المنوي لحد العلامة 0.5 في الماصة الخاصة لسحب الدم عند عد كريات الدم البيض ومن ثم يكمل الحجم إلى العلامة 11 بوساطة المحلول الفسيولوجي الذي يعد كمحلول تخفيف. بعد إجراء عملية المزج لضمان تجانس العينة مع محلول التخفيف توضع قطرة على شريحة عد كريات الدم، وبعد استقرار العينة تحسب النطف في المربعات الخمس الخاصة بعد كريات الدم الحمر وتضرب بالعامل 10^6 (عجام وجماعته، 1990).

3-5-2-2-2 النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف

Sperm Motility Percent and Grade Activity

توضع قطرة من عينة السائل المنوي على شريحة زجاجية دافئة وتغطى بغطاء الشريحة، تفحص العينة تحت القوة 40x للعدسة الشيئية.

ويتم حساب معدل النسبة المئوية للنطف المتحركة في عشرة مجالات وحسب المعادلة الآتية:

$$\text{النسبة المئوية للنطف المتحركة} = \frac{\text{عدد النطف المتحركة}}{\text{عدد النطف}} \times 100$$

وتم حساب درجة نشاط النطف حسب المعيار الآتي:

غير المتحركة	0
ذات الحركة الموضعية البطيئة	1
ذات الحركة التقدمية الأمامية البطيئة	2

ذات الحركة التقدمية الأمامية الجيدة	3
ذات الحركة التقدمية الأمامية الجيدة جداً	4
ذات الحركة التقدمية الأمامية الممتازة	5

3-2-2-5-3 النسبة المئوية للنطف غير السوية

Abnormal Sperm Morphology Percent

تُعد النطف مشوهة عند ملاحظة أي انحراف في شكلها السوي. وتشمل التشوهات التي تحدث في رأس النطفة الحالات الآتية هي:

الرأس الضخم (Macrocephalic)، الرأس الصغير (Microcephalic)، الرأس المستدق (Tapered head)، ثنائية الرأس (Double head)، مستديرة الرأس (Round head)، غير منتظم الرأس (Amorphous head). أما التشوهات في ذيل النطف فتشمل الذيل الثنائي (Double tail)، الذيل الملتف (Coiled tail)، الذيل المنحني (Bent tail) وعديمة الذيل. وقد لوحظ القطيرة الهيولية التي تكون على شكل جزيئة دائرية متصلة بالقطعة الوسطى (Auger *et al.*, 2001; Acosta *et al.*, 1986)

النسبة المئوية = (عدد النطف غير السوية) \ (عدد النطف الكلي)× 100

3-5-3 قياس الكادميوم في البلازما المنوية

Measurement of Cadmium in Seminal Plasma (SP)

فُصِلَ السائل المنوي Seminal Fluid عن النطف بوساطة جهاز الطرد المركزي عند السرعة 1500 دورة/دقيقة لمدة 10 دقائق عند درجة حرارة الغرفة (Xu *et al.*, 2003; Telisman *et al.*, 2000). تحفظ العينات عند -20مْ في المجمدة لحين قياس العنصر بوساطة جهاز طيف الامتصاص الذري اللهبي Flame Atomic absorption spectrophotometer (Jorhem and Engman, 2000) .

6-3 الحصول على العينات

فُتِحَ التجويف البطني بعد تخدير الحيوانات بمادة الكلوروفورم واستؤصلت الخصى والكبد والكليتين ثم تم وزن هذه الأعضاء في ميزان حساس ووضعت في عبوات مغسولة مرتين بالماء الخال من الأيونات وحفظت عند -20مْ في المجمدة لحين الاستخدام.

1-6-3 استخلاص العنصر النزره من الأعضاء

قُطِعَتْ الأعضاء كلٍ على حدة إلى قطع صغيرة في عبوات نظيفة ومعقمة، ثم وضعت في جهاز الفرن الكهربائي عند درجة حرارة 60مْ لمدة 48 ساعة لغرض التجفيف، بعد ذلك طُحِنَتْ الأعضاء ومُرِرَتْ في منخل حجم فتحاته 0.5 ملم لإزالة الألياف التي لا يمكن كسرها بسهولة، واستعملت طريقة ROPME (1982) لهضم العينة وذلك بوزن 0.5غم من العينة وبعد مرورها من خلال فتحات المنخل ونقلها إلى أنبوبة الهضم وهي من البايركس وأضيف لها 10مل من مزيج حامض النتريك، وحامض البركلوريك المركزين بنسبة 4:1 على التوالي مع الخلط المستمر لمدة 4 – 6 ساعات بوساطة جهاز الهّزاز، وذلك لغرض تجانس الأحماض مع الأنسجة، ثم نقلت العينات إلى حامل من الألمنيوم الخاص بالعينات، وسخنت بدرجة 70مْ بوساطة صفيحة تسخين (Hot Plate) لمدة 2 – 3 ساعات. ثم غسلت محتويات أنابيب الهضم مرتين بالماء الخال من الأيونات، وجمع الغسيل في القناني المعدة لهذا الغرض، ثم بخرّ المحلول بدرجة 70 – 80مْ باستعمال صفيحة التسخين إلى قرب الجفاف. أذيب الراسب بـ 5مل من حامض النتريك المركز وأكمل الحجم إلى 25مل باستعمال حامض النتريك المخفف بتركيز 5% وبهذا تصبح العينة جاهزة للقياس بوساطة جهاز طيف الامتصاص الذري اللهبي.

7-3 تصميم التجربة

تم استعمال 50 ذكراً من الأرانب المحلية، إذ بلغ العدد الكلي للحيوانات الناجحة لتقنية المهبل الصنعي 12 ذكراً، بينما بلغ عدد الحيوانات الفاشلة 28 ذكراً من الأرانب المحلية.

قُسِمَتْ عدد الحيوانات الناجحة إلى أربعة مجاميع رئيسة، احتوت كل مجموعة على 3 ذكور من الأرانب المحلية، وهي مجموعة السيطرة عوملت بالماء المقطر والمجموعة الثانية عوملت بـ 3 جزء بالمليون والمجموعة الثالثة عوملت بـ 6 جزء بالمليون أما المجموعة الرابعة فعوملت بـ 9 جزء بالمليون. وكان عدد عينات السائل المنوي التي جمعت مكن الذكور هي (30 و 35 و 44 و 23) على التوالي.

8-3 التحليل الإحصائي Statistical Analysis

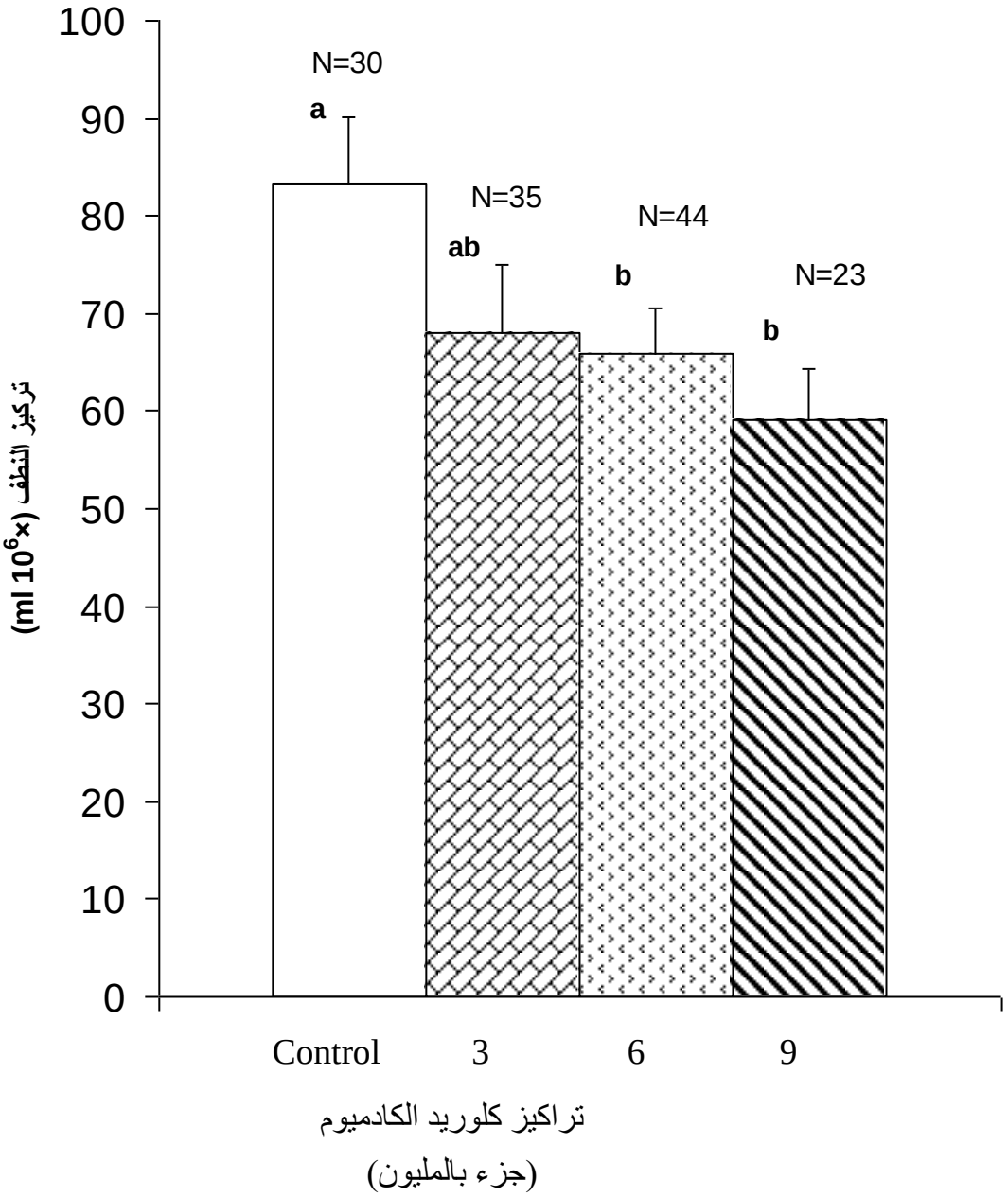
استعمل اختبار T-Student واختبار F للاستدلال على الدلالة المعنوية، كما استعمل الفرق المعنوي الأصغر Least Significant Differences (LSD) في المقارنة بين المعدلات فضلاً عن الطرائق المعيارية المستعملة في تحديد المتوسط Mean والانحراف المعياري Standard Deviation (SD) (الراوي، 2000).

Chapter Four الفصل الرابع

4- النتائج

تضمنت الدراسة دراسة تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في معالم النطف، إذ أظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاضاً واضحاً في تركيز النطف في الحيوانات المعاملة بـ 6 و9 جزء بالمليون (p.p.m) من كلوريد الكادميوم مقارنة بمجموعة السيطرة عند المستوى ($p<0.05$)، وعدم فرق معنوي ($p>0.05$) بين المجموعة المعاملة بـ 3 جزء بالمليون ومجموعة السيطرة. ولم تظهر أية فروقات معنوية ($p>0.05$) في تركيز النطف بين المجاميع الثلاثة المعاملة شكل (1).

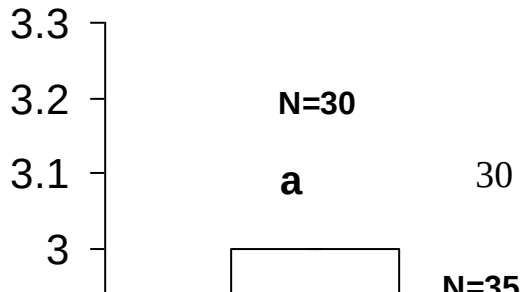
بينت نتائج الدراسة الحالية إلى أن ملح كلوريد الكادميوم يؤثر في درجة نشاط النطف. إذ وجد انخفاضاً في درجة نشاط النطف لحيوانات المجاميع المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة وبشكل معنوي ($p<0.05$). كما لوحظ نقص معنوي ($p<0.05$) واضح في المجموعة المعاملة بـ 6 و9 جزء بالمليون مقارنة بالجرعة المعاملة بـ 3 جزء بالمليون، وعدم ظهور أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين المجاميع المعاملة بـ 6 و9 جزء بالمليون شكل (2).

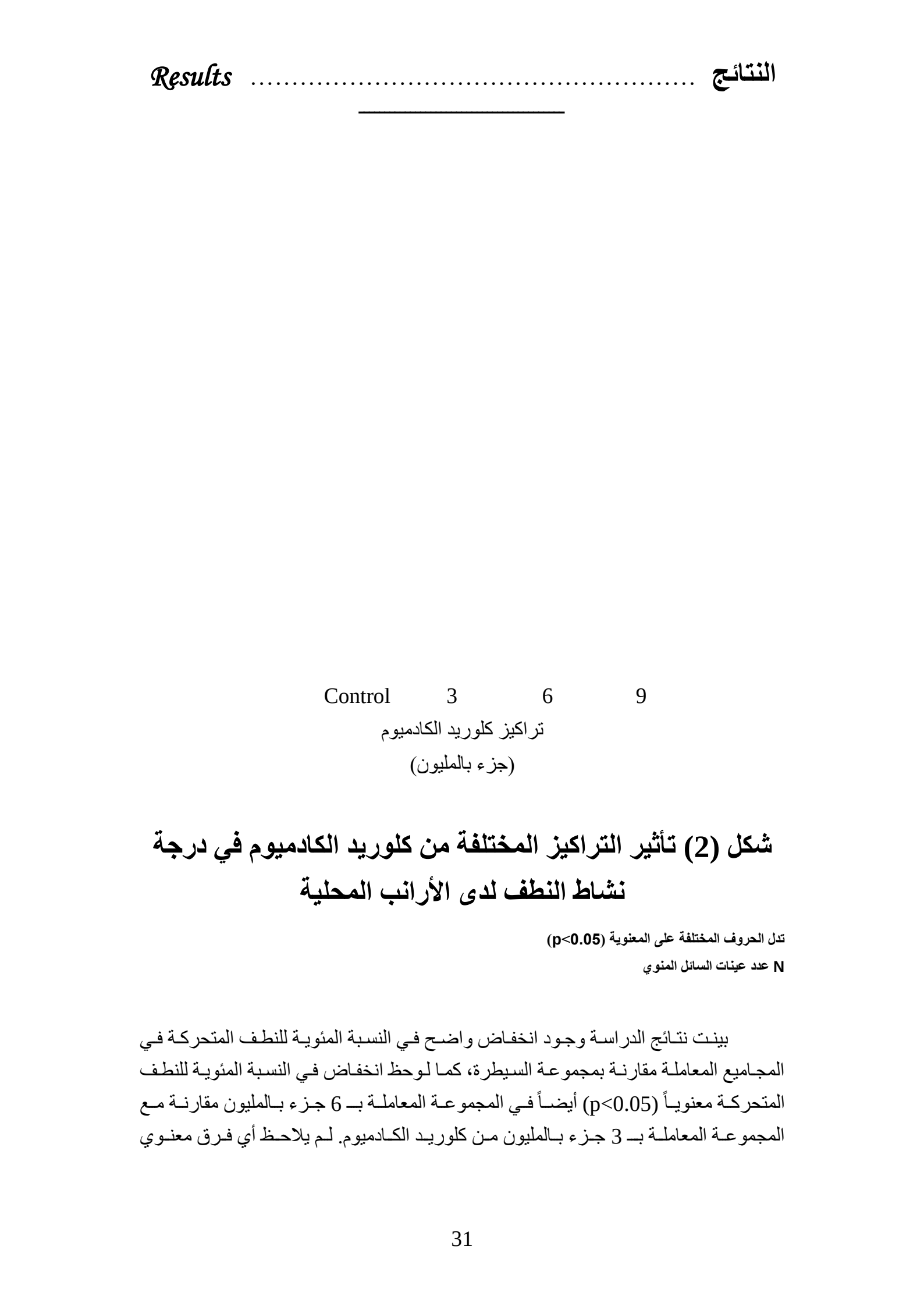


الشكل (1) تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في تركيز النطف لدى الأرانب المحلية

تدل الحروف المختلفة على المعنوية ($p<0.05$)

N عدد عينات السائل المنوي





شكل (2) تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكاديوم في درجة نشاط النطف لدى الأرانب المحلية

تدل الحروف المختلفة على المعنوية ($p<0.05$)

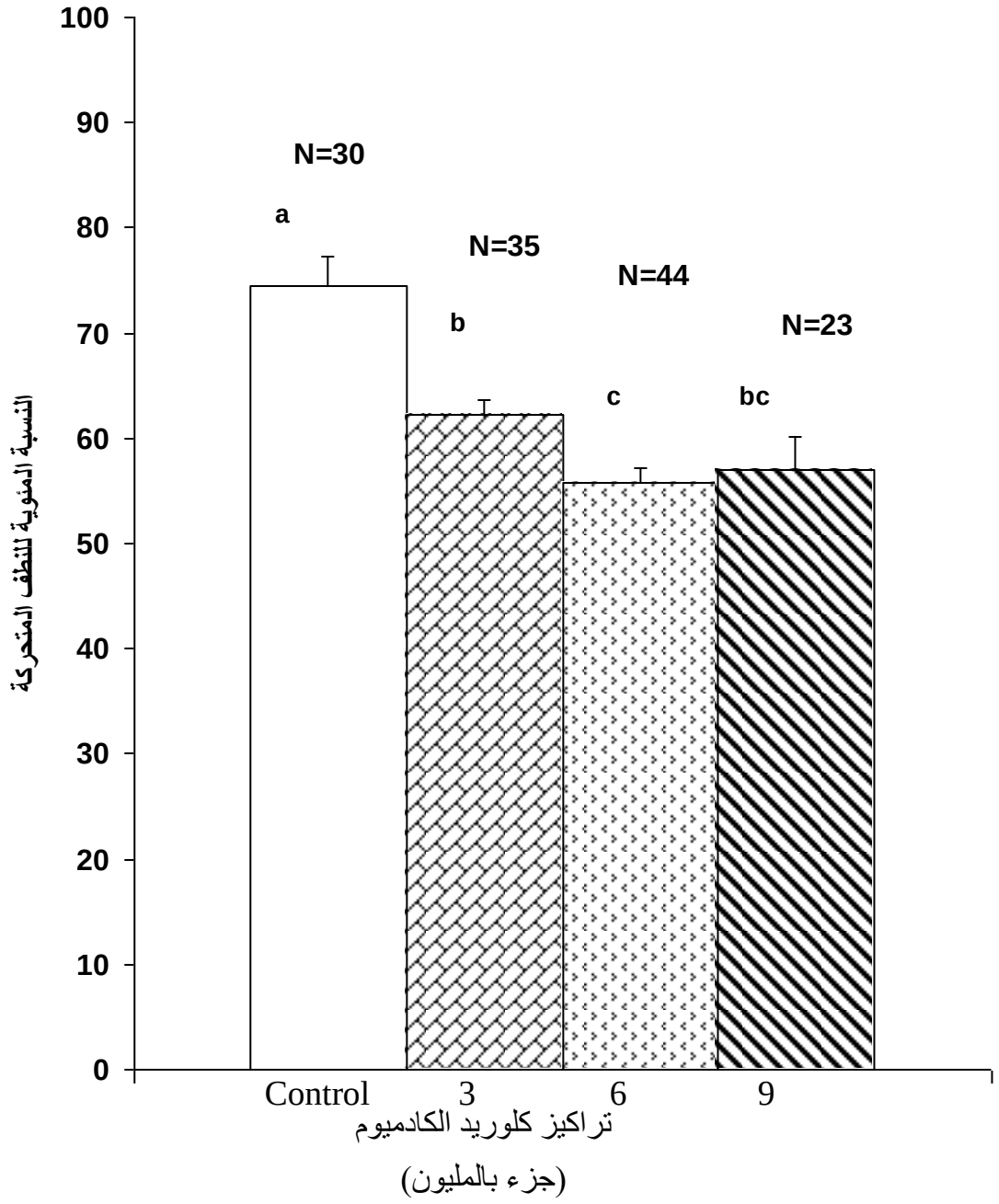
N عدد عينات السائل المنوي

بينت نتائج الدراسة وجود انخفاض واضح في النسبة المئوية للنطف المتحركة في المجاميع المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة، كما لوحظ انخفاض في النسبة المئوية للنطف المتحركة معنوياً ($p<0.05$) أيضاً في المجموعة المعاملة بـ 6 جزء بالمليون مقارنة مع المجموعة المعاملة بـ 3 جزء بالمليون من كلوريد الكاديوم. لم يلاحظ أي فرق معنوي

($p>0.05$) بين المجموعة المعاملة بـ 9 جزء بالمليون من جهة والمجاميع المعاملة بـ 3 و6 جزء بالمليون من جهة أخرى الشكل 3.

يبين الشكل 4 زيادة معنوية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف غير السوية في مجاميع الحيوانات المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة. ولوحظ نقص معنوي ($p<0.05$) عند استعمال التركيز 3 جزء بالمليون مقارنة بـ 6 جزء بالمليون وعدم وجود أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين التركيزين 6 و9 جزء بالمليون.

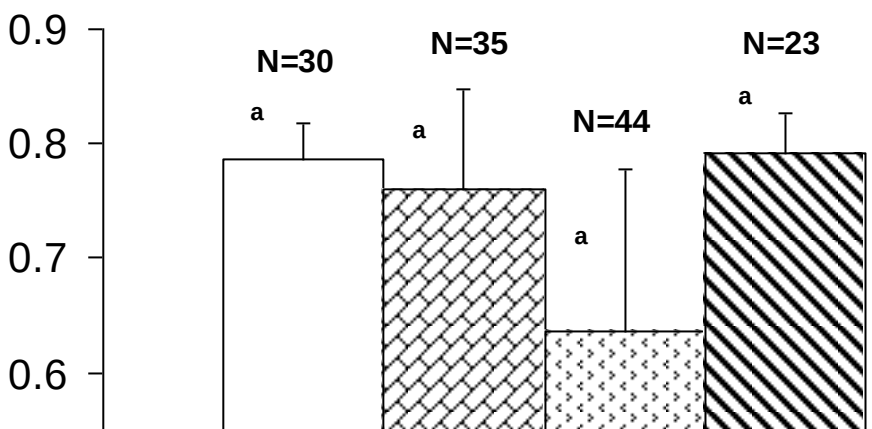
أما فيما يخص حجم الدفق فلم يلاحظ أي تأثير بكلوريد الكادميوم في دفق الحيوانات (الشكل 5).



الشكل (3) تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكاديوم في النسبة المئوية للنطف المتحركة لدى الأرانب المحلية

تدل الحروف المختلفة على المعنوية ($p<0.05$)

N عدد عينات السائل المنوي



Control 3 6 9

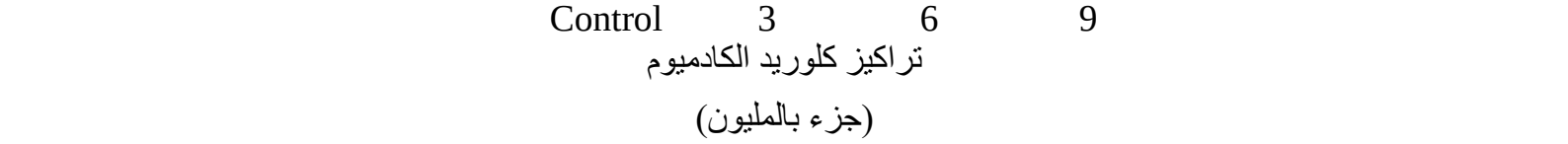
تراكيز كلوريد الكادميوم

(جزء بالمليون)

الشكل (4) تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكاديوم في النسبة المئوية للنطف غير السوية لدى الأرانب المحلية

تدل الحروف المختلفة على المعنوية ($p<0.05$)

N عدد عينات السائل المنوي



الشكل (5) تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكاديوم في حجم القذفة لدى الأرانب المحلية

تدل الحروف المتشابهة على فروق غير معنوية ($p>0.05$)

N عدد عينات السائل المنوي

أشارت نتائج قياس مستوى الكاديوم في الخصى والأكباد والكلى والبلازما المنوية للمجاميع المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة إلى وجود زيادة معنوية لهذه التراكيز ($p<0.05$) في خصى وكلى الحيوانات ولجميع التراكيز المستعملة. أما فيما يخص الأكباد فقد لوحظت الزيادة المعنوية نفسها ($p<0.05$) للمجموعة المعاملة بـ 9 جزء بالمليون. كما لوحظ وجود زيادة في البلازما للحيوانات المعاملة بـ 6 و9 بالمليون مقارنة بحيوانات السيطرة معنوياً ($p<0.05$).

أما نتائج مقارنة مستويات الكاديوم بين التراكيز الثلاثة المستعملة فقد أشارت إلى عدم فروق معنوية ($p>0.05$) في الخصى والكلى والبلازما المنوية للحيوانات المعاملة بين التراكيز المختلفة. في حين لوحظ زيادة معنوية ($p<0.05$) في تركيز الكاديوم في أكباد الحيوانات المعاملة بـ 9 جزء بالمليون مقارنة مع المجموعتين الأخريين جدول (1).

ويبين الشكل 6 عدم وجود فرق معنوي ($p>0.05$) في معدل أوزان أجسام الحيوانات المعاملة بكلوريد الكاديوم مقارنة بمجموعة السيطرة وبين المجاميع المعاملة.

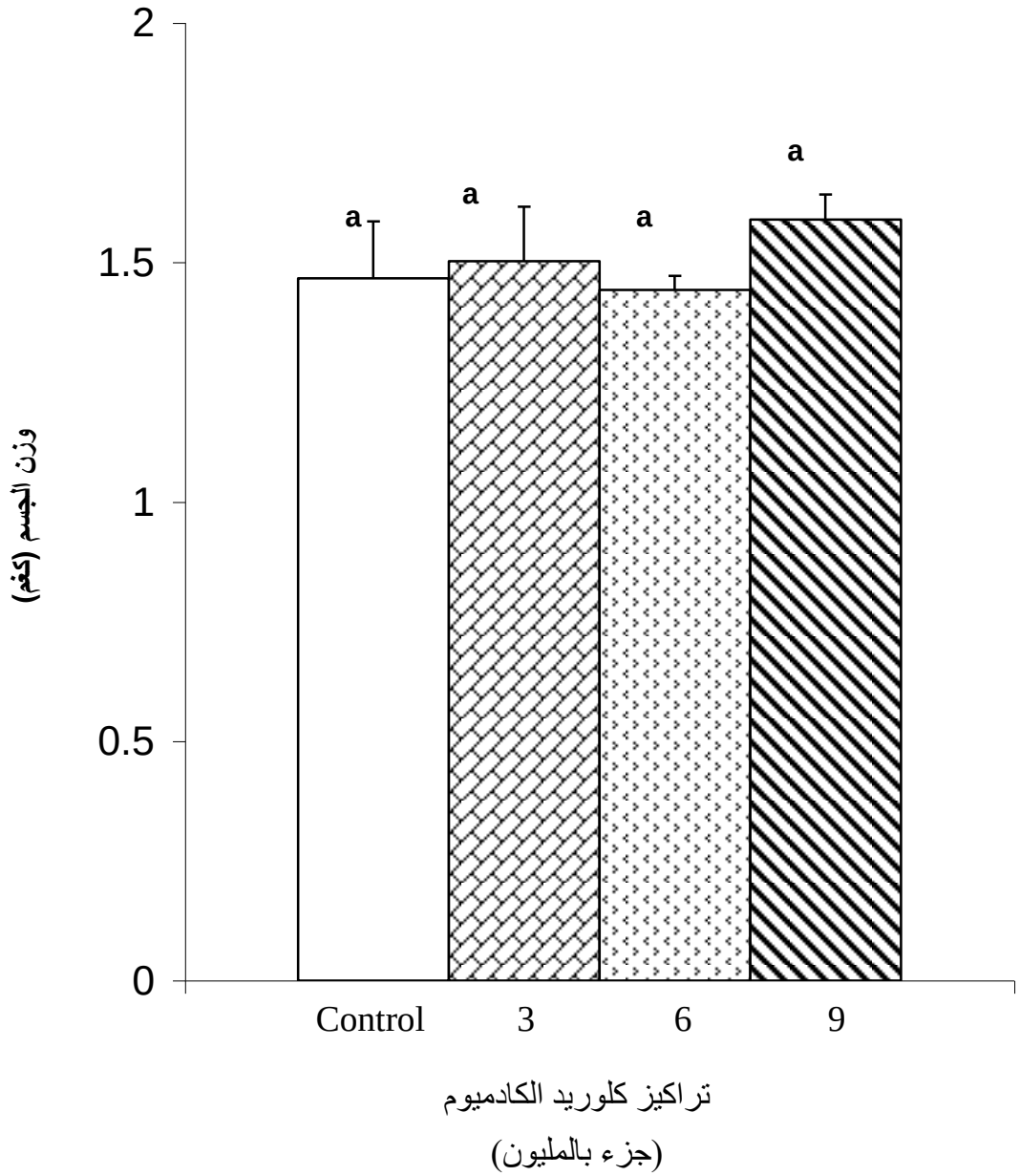
ويبين الشكل 7 عدم تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في معدل أوزان خصى الحيوانات المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة وأيضاً عدم ظهور أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين التراكيز المختلفة لكلوريد الكادميوم.

أما فيما يخص معدل أوزان كلى الحيوانات فقد لوحظ وجود فروق معنوية ($p<0.05$) بين المجاميع المعاملة فيما بينها وكذلك مقارنة مع مجموعة السيطرة شكل (8).

جدول (1) تراكيز الكادميوم المختلفة (mg/kg) في الخصى والكبد والكلية والبلازما المنوية للأرانب المحلية

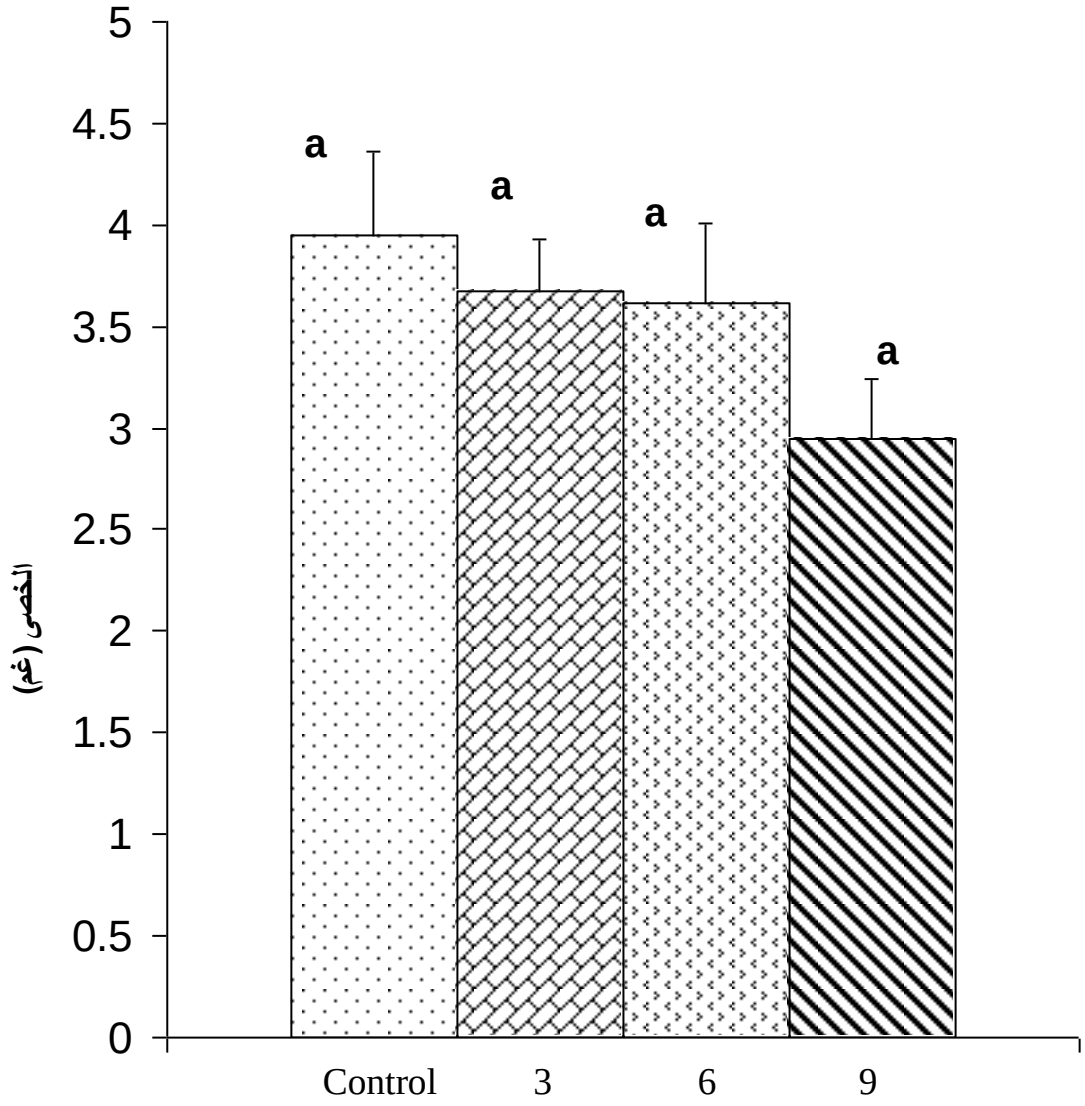
المجاميع	عدد الحيوانات	الأعضاء			
		الخصى المعدل ± الخطأ المعياري	الكبد المعدل ± الخطأ المعياري	الكلية المعدل ± الخطأ المعياري	البلازما المنوية المعدل ± الخطأ المعياري
السيطرة	3	0.0767 a 0.0034±	0.0467 a 0.0034±	0.4867 a 0.0034±	0.2822 a 0.8150±
3 جزء بالمليون	3	1.3800 b 0.1159±	0.2367 a 0.0684±	1.4267 b 0.1317±	0.3322 ab 0.0956±
6 جزء بالمليون	3	1.4367 b 0.1255±	0.2567 a 0.0788±	1.4333 b 0.3219±	0.6149 b 0.0422±
9 جزء بالمليون	3	1.6300 b 0.0058±	0.8000 b 0.1097±	1.4667 b 0.1855±	0.7389 b 0.1321±
L.S.D		0.5379	0.3342	0.2469	0.3198

تدل الحروف المختلفة على المعنوية (p<0.05)



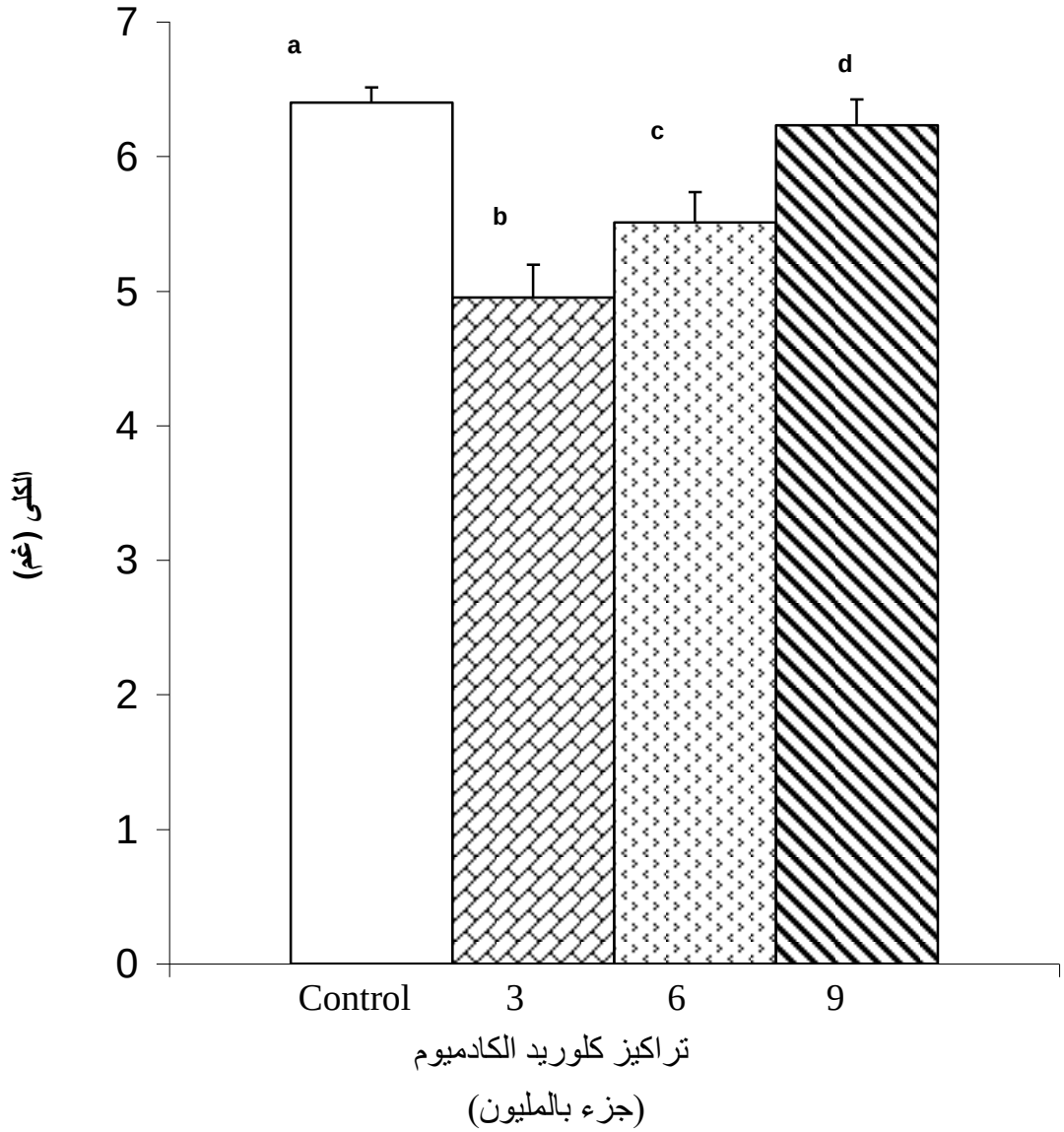
الشكل (6) تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في معدل أوزان أجسام ذكور الأرانب

تدل الحروف المتشابهة على فروق غير معنوية ($p>0.05$)



الشكل (7) تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في معدل أوزان خصى الأرانب

تدل الحروف المتشابهة على فروق غير معنوية ($p<0.05$)



الشكل (8) تأثير التراكيز المختلفة من كلوريد الكادميوم في معدل أوزان كلى ذكور الأرانب

تدل الحروف المختلفة على المعنوية ($p<0.05$)

Chapter Five الفصل الخامس

المناقشة

تعد العناصر النزرة من العوامل المهمة التي تضر بصحة الإنسان ولاسيما العمال الذين يتعرضون لمخلفات المصادر الصناعية التي تطرح هذه العناصر إلى البيئة وبدورها تلوث الهواء والغذاء والماء (Hu, 2002; Carpenter *et al.*, 2002)، لذلك تؤدي التراكيز العالية من هذه العناصر مثل الرصاص والكادميوم في الغذاء أو الماء إلى ظهور أعراض أولية مباشرة نتيجة التعرض الأول لهذه العناصر ويمكن أن تحدث أضراراً تؤدي إلى ظهور أعراض أكثر خطورة في حالة استمرار التعرض (Raynal *et al.*, 2002; Ashkenas, 2002; NAP, 1980). كما أشارت بعض الدراسات إلى التأثيرات السمية للملوثات المطروحة في البيئة أو الناتجة من التعرض المهني وتسببها في إنقاص تركيز النطف المؤدي إلى حدوث حالات العقم (Benoff *et al.*, 2000; Brown *et al.*, 1994)

وقد وجد أن التعرض لبعض العناصر النزرة مثل الرصاص والكادميوم بشكل هباء يؤدي إلى تراكم هذه السموم في أجزاء الجهاز التناسلي الذكري خلال تعرض الأشخاص مهنياً وبيئياً إلى هباء العناصر (Metals Aerosols) (Xu *et al.*, 2003; Oldereid *et al.*, 1993). لذلك درس بشكل رئيس ارتباط التعرض إلى العناصر النزرة مع وظيفته وإنتاج النطف في الرجال المتعرضين مهنياً إلى تراكيز من دقائق العناصر في الهواء (Banning, 2002; Benoff *et al.*, 2000).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاضاً واضحاً في تراكيز النطف في الحيوانات المعاملة فموياً بـ 6 و9 جزء بالمليون من المحلول الملحي لكلوريد الكادميوم مقارنة بمجموعة السيطرة شكل (1)، في حين لم تشِرْ دراسة البيروني (2001) إلى وجود أي فرق معنوي في أعداد النطف في الخصى وبرابخ ذكور الفئران المعاملة بكلوريد الكادميوم بالتراكيز 75 و100 و150 جزء بالمليون ولمدة ثلاثة وستة وتسعة أيام مقارنة مع مجموعة السيطرة، وربما يعود السبب إلى قصر مدة المعاملة، حيث من المعروف بأن تأثير العناصر النزرة ينتج من تراكمها (WHO, 2000). بينما أكدت دراسات أخرى بأن حقن الفئران بـ 2 ملغرام/كغم من كلوريد الكادميوم تحت الجلد أدى إلى حدوث انخفاض في عدد النطف المتواجدة في النبيبات ناقلة المني بسبب انخفاض الخلايا المكونة للنطف في هذه النبيبات (OEHHA, 1996; Bascolo *et al.*, 1985)، وأشار الباحث Bonde (2002) إلى أنّ العوامل البيئية يمكن أن تحدث تأثيرات سلبية على وظيفة الجهاز التناسلي الذكري من خلال عدة آليات مختلفة: 1) من خلال محاكاة الهرمونات أو العوامل المضادة لها المتداخلة مع طبيعة الإفراز الداخلي، 2) من خلال تحطيمها

لأنواع الخلايا الخاصة مثل الخلايا الجرثومية (germ cells)، وخلايا سرتولي (Sertoli Cells)، وخلايا ليدك (Leydig Cells)، 3) أو من خلال تغيير فعاليات الخلية الجرثومية مؤدية إلى إنتاج نطف غير قادرة على الإخصاب أو مسببة إخفاق مبكر (Early Miscarriage)، وتشوهات أو أمراض جينية في النسل.

يؤدي تحطم خلايا ليدك إلى اختزال إفراز هرمون الشحمون الخصوي (Testosterone) ويؤدي بدوره إلى اختلال وظيفة خلايا سرتولي وعملية نشأة النطف (King *et al.*, 1988 Moruzzi *et al.*, 1999). على الرغم من أن أغلب المواد السامة للجهاز التناسلي الذكري تعمل على الخصى بشكل مباشر (Hess, 1998)، إلا أنه يمكن لهذه المواد أن ترتبط مع إفرازات الغدة النخامية وبالأخص من خلال الهرمونين LH وFSH وكذلك إفراز العوامل المحررة المفرزة من تحت المهاد وبذلك يحدث اختزال في نوعية المعايير المنوية (Bonde, 2002; Herak-Kramberger *et al.*, 2002; Pressinger and Sinchair, 1998;).

أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى أن ملح كلوريد الكادمي،وم وبالتراكيز المستعملة سبب انخفاضاً معنويّاً في درجة نشاط النطف مقارنة بمجموعة السيطرة وفروقاً معنوية واضحة بين التراكيز المختلفة شكل (2). تتفق هذه النتيجة مع ما أشارت إليه الكثير من الدراسات التي أجريت، إذ لوحظ بأن معاملة عينات السائل المنوي البشري بالكادميوم في الزجاج (in vitro) قد سببت تثبيط في نشاط النطف من خلال عمل الكادميوم على تثبيط فعالية إنزيم Spermatozoan choline acetyltransferase، مؤدياً إلى تثبيط حركة النطف. أن تثبيط الحركة هي نتيجة عدم الكفاءة المتوفرة للاستيل كولين Acetyl choline الناتج من عدم فعالية الإنزيم (Calabrese and Kostecki, 2003; Bersenyi *et al.*, 1999; OEHHA, 1996).

يعد التعرض إلى الكادميوم، أحد الأسباب التي تعمل على تثبيط تفاعل الجسيم الطرفي للنطفة، إذ يتداخل الكادميوم مع بروتين الاكتين الموجود على الغشاء البلازمي للنطف أثناء حؤول النطف ونضج النطف في البربخ، وهذا بدوره يؤدي إلى تثبيط تفاعل الجسيم الطرفي لتلك النطف لأن بلمرة هذا البروتين تعد ضرورية لتفاعل الجسيم الطرفي (Benoff *et al.*, 1997; Deagan and Whanger, 1985).

أشارت نتائج الدراسة إلى وجود انخفاض واضح في النسبة المئوية للنطف المتحركة من جراء المعاملة بالكادميوم مقارنة بمجموعة السيطرة، وأيضاً إلى انخفاض معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة بـ 6 جزء بالمليون مقارنة مع المجموعة المعاملة بـ 3 جزء بالمليون شكل (3). تتفق هذه النتيجة مع ما أشارت إليه الباحثة البيروني (2001) إلى حدوث انخفاض واضح

في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في خصى ورأس وذيل البرابخ المعاملة بكلوريد الكادميوم وبالتراكيز 75 و100 و150 جزء بالمليون ولفترة ثلاثة أيام وستة وتسعة أيام مقارنة مع مجموعة السيطرة.

أكدت عدة دراسات أن للملوثات البيئية السامة تأثيراً ضاراً على نوعية السائل المنوي، إذ لوحظ حدوث اختزال في حركة النطف والنسبة المئوية لأشكال النطف السوية ونقصان مستوى هرمون الشحمون الخصوي لدى الأشخاص المتعرضين لمركبات الكادميوم مقارنة مع الأشخاص غير المتعرضين (Foster *et al.*, 2001; Auger *et al.*, 2001; Telisman *et al.*, 2000).

نقض الباحث Bench وآخرون (1999) النظرية القائلة بأن اختزال الخصوبة تنتج من خلال اتحاد العناصر النزرة بكروماتين النطفة، محدثة بذلك رابطة شديدة لوحدة الثايول الحرة (Free thiols)، مسببة منافسة مع الخارصين الذي يرتبط بشكل طبيعي مع مخلفات السستين (Cysteine Residues) في Protamine مكوّنة الثايول الفلزي (Metal-SH) أكثر استقرارية. وإنما تتم الميكانيكية من خلال تأثير العناصر النزرة على أنسجة الخصى الداعمة، أو من خلال تأثيرها على المراحل المبكرة لعملية نشأة النطفة. بينما أشار الباحث Gary وجماعته (1999) بأن حقن الجرذان بجرعة مفردة من كلوريد الكادميوم (1ملغم/كغم) أدت إلى خفض في عملية نشأة النطفة، وأكد ذلك Foote (1999) عند استعماله طرائق تجريع مختلفة للكادميوم على ذكور الأرانب إذ لاحظ انخفاضاً في عملية نشأة النطفة وتحطيم معظم عناصر تكوين النطف في النبيبات المنوية. ويعتقد بأن الكادميوم يؤثر بشكل كبير في عنصر الخارصين والذي يعد ضرورياً لنشأة النطفة حيث يحتل الكادميوم أماكن تواجد الخارصين في الخلايا المكونة للنطفة مما يؤدي إلى تلف الخصية.

كما أشارت الدراسات الأخرى بأن تفاعلات العناصر النزرة مع عنصر الخارصين يمكن أن يؤثر على الجهاز التناسلي الذكري (King *et al.*, 2000)، إذ يؤثر الكادميوم على عملية توزيع الخارصين في الجسم الذي يعد ضرورياً لفعالية أكثر من 200 إنزيم يشارك في بناء وتصليح الدنا والرنا (Telisman *et al.*, 2000; Stec, 2000).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية زيادة واضحة في النسبة المئوية للنطف غير السوية من الحيوانات المعاملة بالكادميوم مقارنة بمجموعة السيطرة. كما لوحظ وجود نقص معنوي ($p<0.05$) في المجموعة لمعاملة بـ 3 جزء بالمليون مقارنة بـ 6 جزء بالمليون شكل (4) وقد يكون سبب ارتفاع النسبة المئوية لتشوهات النطف في الخصى نتيجة للاضطرابات الحاصلة في التنظيم الهرموني لعملية نشأة النطفة بسبب انخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي المنتج من خلايا ليدك نتيجة تأثره بالكادميوم (CAMS, 2004; Windham, 2000). كما

المناقشة .....

Discussion

أشـار عدة باحثين بأن التدخين يؤثر على عملية نضج النطف مسبباً زيادة في نسبة النطف غير السوية دون التأثير في عدد النطف أو حركة النطف (Wong *et al.*, 2002; Wong *et al.*, 2000; Evan and Fletcher, 1981). وأضاف باحثون آخرون بأن التدخين يؤثر في عملية نشأة النطفة من خلال انخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي نتيجة تأثيره المباشر على خلايا ليدك (Zavos *et al.*, 1999; Avunduk *et al.*, 1999; Shaarawy and Mahmoud, 1982)، أو من خلال زيادة تحول هرمون الشحمون الخصوي إلى الاسترادايول، إذ يعمل المستوى العالي للأخير على اختزال عدد النطف (Klaiber and Broverman, 1988). أما الباحثان Pressinger and Sinchair (1998) فلقد أشارا إلى أن التراكيز الواطئة للنطف تكون مرتبطة مع التدخين.

إن معاملة ذكور الفئران بكلوريد الكادميوم وبالتراكيز 75 و100 و150 جزءبالمليون للأزمان ثلاثة وستة وتسعة أيام سببت زيادة معنوية كبيرة في النسبة المئوية للنطف المشوهة مقارنة بمجموعة السيطرة وأن هذه الزيادة تكون على أشدها عند استعمال التركيز 150 جزء بالمليون من الكادميوم لمدة تسعة أيام وهذا قاده إلى احتمالية عدم خصوبة الذكور حتى لو كانت هذه النطف حية بسبب زيادة نسبة تشوه النطف الموجودة في الخصى وأجزاء البرابخ. كما لوحظ انخفاض في أعداد خلايا سرتولي. ومن المعلوم أن خلايا سرتولي تقوم بحماية النطف وتغذيتها وتحريرها وامتصاص القطيرات السايتوبلازمية منها، وبما أن هذه الخلايا قد انخفض عددها بسبب تأثرها بالكادميوم لذلك فأن أكثر النطف المنتجة بعملية نشأة النطفة لم تجد الرعاية والحماية من خلايا سرتولي لذلك ازدادت إنتاجية النطف المشوهة خلال تواجدها في رأس البربخ وذيله لأنها خلايا حية حساسة لتأثير الكادميوم الذي نقل إليها عن طريق الدم سواء كانت هذه النطف قد وصلت من الخصية أو كانت موجودة أصلاً في البربخ وقت وصول المادة المؤثرة (البيروني، 2001).

وأشارت نتائج دراستنا إلى عدم تأثير كلوريد الكادميوم وبالتراكيز المختلفة على دفق الحيوانات وهذا يتفق مع الدراسات الأخرى التي أشارت إلى حجم الدفق الطبيعي في الكلاب المعاملة بكلوريد الكادميوم وبالتراكيز 10 و30 جزء بالمليون في الغذاء ولمدة ثلاثة أشهر (OEHHA, 1996). وأيضاً أشارت بعض الدراسات إلى عدم وجود أي نقص معنوي في كل من حجم الدفق وتركيز النطف والعدد الكلي للنطف والنسبة المئوية للنطف المتحركة والسوية في الأشخاص المدخنين (Vogt *et al.*, 1986; Dikshit *et al.*, 1987)، بينما أشار آخرون إلى أن التدخين يختزل حجم القذفة بصورة معنوية، ويعود هذا الاختزال إلى عجز ميكانيكية الدفق (Brix *et al.*, 2000; Nakagawa *et al.*, 1990).

يبين الجدول (1) معدل تركيز الكادميوم في أنسجة الخصى والكبد والكلى فضلاً عن البلازما المنوية. فقد لوحظ وجود زيادة معنوية في مستوى الكادميوم في نسيج خصى حيوانات

المجاميع المعاملة بالكادميوم مقارنة بمجموعة السيطرة، مع عدم وجود أي فروق معنوية بين المجاميع المعاملة. إن تركيز الكادميوم في النسيج البيني للخصى يكون أعلى منه في النبيبات المنوية ولكن أضراره تظهر بشكل واضح على النسيج الظهاري المكونة للنطف وخلايا النسيج البيني في وقت واحد (Cooke *et al.*, 2001; WHO, 2000, 1992). وأشار الباحث Bench وجماعته (1999) إلى وجود تراكيز للكادميوم في خصى الفئران المجرعة 0.1ملغرام/كغم وزن رطب عن طريق الحقن ضمن الصفاقي (Inter peritoneal) ولمدة 52 أسبوعاً، وأن التأثير السمي لكلوريد الكادميوم يزداد تراكمياً بازدياد الجرع المعطاة للحيوان إذ أدت الجرع العالية (24مايكرومول/كغم) إلى اختزال عدد خلايا سرتولي وحيويتها والذي سبب بدوره انخفاض إفراز هرمون الانهبين (Inhibin) وفي النهاية موت الخلايا. وقد تتداخل المواد السامة مع إفرازات خلايا سرتولي أو مع نضوحية الحواجز الخصوية-الدموية مما يجعلها تؤثر بشكل مباشر أو غير مباشر في الخلايا الجرثومية وطلائع النطف المتواجدة في الحيز القريب للجوف النبيبي والتي تعتمد على المحيط البيئي الدقيق لخلايا سرتولي (Claman, 2004; Lafuente *et al.*, 2001; Toman *et al.*, 2000). وأشارت البيروني (2001) من خلال الدراسة التشريحية للفئران المعاملة بكلوريد الكادميوم (75 و100 و150 جزء بالمليون) ولاسيما العالية منها إلى تأثير مباشر على مظهرية الخصى إذ أدت إلى حدوث تغيرات في لون الخصى وحجمها وقوامها واحتقان الأوعية الدموية المجهزة لها وبروزها بشكل واضح على الأنسجة السطحية للخصى. أما الباحث Lafuente وجماعته (2001) فأشار إلى تراكم الكادميوم في خصى الجرذان المجرعة 50 جزء بالمليون من كلوريد الكادميوم في ماء الشرب لمدة شهر واحد.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية زيادة معنوية ($p<0.05$) في مستوى الكادميوم في أنسجة الكبد من جراء المعاملة ب 9 جزء بالمليون من كلوريد الكادميوم مقارنة بمجموعة السيطرة وزيادة معنوية في تركيز الكادميوم في أكباد الحيوانات المعاملة ب 9 جزء بالمليون مقارنة مع المجموعتين الأخريين. تتفق هذه النتيجة مع ما أشارت إليه نتائج دراسة Sabolic وجماعته (2002) إلى أن الكادميوم يتراكم في أعضاء الجسم وبشكل أساسي في الكبد والكلية. إذ إنَّ تراكم المستويات العالية من الكادميوم في الكبد، ربما يعزى إلى سعة ارتباط الكادميوم بالميتالوثايونينات الواطئة في الكلية (Mason, 1981). ينتقل الكادميوم إلى أنسجة الجسم بوساطة بروتينات بلازما الدم عالية الوزن الجزيئي كالألبومين وبعد ذلك يرتبط ببروتينات ذات وزن جزيئي واطئ مثل الميتالوثايونين وهذا يساعد الكادميوم على الانتقال إلى الأنسجة الأخرى مما يؤدي إلى اختفاء السريع من البلازما وبأقل من 30 دقيقة (WHO, 2000). ففي الكبد وخلال الساعات الأولى لا يكون الكادميوم مرتبطاً مع الميتالوثايونين بل يعمل أولاً على حث خلايا الكبد على تصنيع الميتالوثايونين ثم يصبح الجزء الرئيس لكادميوم الكبد مرتبطاً مع هذا

البروتين (Sato and Takizawa, 1982)، وبعد مرور 12 ساعة من التعرض له يكون على شكل كادميوم- ميتالوثايونين (Cd-MT) Cadimuim-Metallo thionein وأن معدل الكادميوم المنتقل على شكل Cd-MT يعتمد على الوقت اللازم لتصنيع الميتالوثايونين في الكبد (Gary *et al*., 1999; OEHHA, 1996). وأشارت الدراسات الأخرى إلى إنَّ تراكيز الكادميوم تزداد في أكباد وكلى الحيوانات المعاملة ب 1 و10 و30 جزء بالمليون في الغذاء لمدة ثلاثة أشهر (OEHHA, 1996; Akahori *et al*., 1994). وأن عدداً من هذه العناصر النزرة ولاسيما الرصاص والزئبق والكادميوم والنحاس والخارصين تسبب ضرراً مباشراً على الكبد لإشغاله موقعاً مهماً ما بين القناة الهضمية وبقية أجزاء الجسم بوصف الكبد يلعب دوراً مهماً في عمليات التحول الحيوي وعمليات طرح الفضلات (Roynal *et al*., 2002; Parker, 1936). فضلاً عن أن الكبد قد يتخلص من تأثير بعض هذه العناصر أو السموم بوساطة عمليات الأيض الثانوية التي تحدث فيه بمساعدة إنزيمات الاوكسيديز Oxidases وربما لا تؤثر هذه العناصر أو السموم التي قد تكون مخزونة في الكبد، أو بالعكس من ذلك فقد يمتد تأثيرها إلى العضو الهدف نفسه (WHO, 1996, 1992; Yoshida *et al*., 1987).

يبين الجدول 1 نتائج قياس مستوى الكادميوم في كلى الحيوانات، إذ أظهرت زيادة معنوية في كلى الحيوانات ولجميع التراكيز المستعملة مقارنة بمجموعة السيطرة وعدم وجود فروق معنوية ($p<0.05$) بين التراكيز الثلاثة المستعملة. فقد أشارت عدة دراسات إلى إنَّ الكلية هي العضو الهدف الأساسي للكادميوم في السكان المتعرضين للملوثات، إذ وجد معدل تراكيز الكادميوم في القشرة الكلوية في أوربا ضمن الأعمار 40 – 60 يكون ضمن المدى 15 – 40 ملغم/كغم، هذه القيم هي أقل بحوالي 4 – 12 مرة من المستويات الحرجة المقدرة في العمال المتعرضين للكادميوم (WHO, 1996). وأظهرت الدراسات التي أجريت في الجرذان والفئران والأرانب بأن التعرض الفموي للكادميوم يؤدي إلى التحطم الكلوي وقد يعزى هذا التحطم الكلوي إلى التعرض إلى جرعات عالية من الكادميوم غير المرتبطة مع الميتالوثايونينات (Decataldo *et al*., 2004; ATSDR, 1999, 1993). تُعَدُّ الكليتان من أقل الأعضاء مقاومة للعوامل السمية بسبب معدلات الترشيح العالية التي تحدث فيها، وهذا يعكس قابليتها على تركيز المواد في تجويف النبيبات الكلوية. يعد وجود العناصر النزرة أحد الأسباب التي تؤدي إلى حدوث الفشل الكلوي الحاد (Acute renal failure)، وللكليتين القابلية على رجوعها إلى حالتها الطبيعية بعد زوال التأثير السمي على عكس ما يحدث في حالة الفشل الكلوي المزمن (Chronic renal failure) إذ لا يمكن استعادة الكلى قيامها بوظائفها الطبيعية بسبب التلف النبيبي الذي يحدث في الكليتين (Bastarachc, 2003; OEHHA, 1996; Buhler, 1972).

إن مدة بقاء الكادميوم الحر في الكلية تكون طويلة تصل إلى 8 أشهر مقارنة مع معدل نصف عمر Cd-MT الذي يصل إلى 3-4 أيام فقط، بعد ذلك يظهر Cd-MT في بلازما الدم

مجدداً (Otvos and Armitage, 1980)، بعدها ينتقل Cd-MT بسرعة إلى الكلية ويترشح بصورة حرة عبر الكبيبات بسبب وزنه الجزيئي الواطئ ثم يعاد امتصاصه من النبيبات الكلوية. يتم تجريد المعقد Cd-MT في النبيبات بوساطة الأجسام الحالّة التي تحتوي أنزيمات هاضمة تعمل على تحرير الكادميوم وهذا يحفز على تصنيع الميتالوثايونين الكلوي الذي يعمل على تراكم الكادميوم بالكلية بمستويات أعلى مما في الكبد فضلاً عن وجود الكادميوم الحر وغير المرتبط بالميتالوثايونين والذي كلما ازداد تركيزه أكثر سبب تلفاً وسمية للنبيبات الكلوية (EOH, 2000; Friberg *et al.*, 1992; Elinder *et al.*, 1987). وقد فسرت الدراسات الفعل السمي للكادميوم على الوظيفة الكلوية، بأن الكادميوم الحر غير المرتبط بالميتالوثايونين في الكبد المعرض للتسمم لفترة طويلة ممكن أن يحفز على تكوين جذور حرة تؤدي إلى خلل وظيفة الكبد (Hepatic dysfunction) وبعدها يزداد Cd-MT وينتقل عبر الدم ليصل إلى النبيب القريب في الكلية والذي يسبب تراكمه فقدان وظيفة النبيب اعتماداً على تركيز هذا المعقد داخل القشرة الكلوية (Brzoska *et al.*, 2000; Nomiyama *et al.*, 1998).

بينت نتائج الدراسة الحالية حدوث زيادة في مستوى الكادميوم في البلازما المنوية للحيوانات المعاملة بالتركيزين 6 و9 جزء بالمليون مقارنة بمجموعة السيطرة. فقد وجد من الدراسات الأخرى أن تراكيز الكادميوم في البلازما المنوية مرتفعة في الرجال العقيمين مقارنة مع الرجال الخصبين وكذلك تكون الزيادة في تراكيز الكادميوم في بلازما الدم في الرجال العقيمين مرتبطة بحالة تشوه Teratozoospermia (Benoff *et al.*, 2000; Balen and Jacobs, 1997). وأشار الباحث Telisman وجماعته (2000) إلى وجود علامة عكسية بين كثافة النطف وحجم الدفق من جهة ومستوى الكادميوم في الدم والسائل المنوي من جهة أخرى.

أشارت بعض الدراسات (Nieman, 2000; Oldereide *et al.*, 1994) إلى أن مستوى الكادميوم في البلازما المنوية عند المدخنين قد ازداد قياساً بالأشخاص غير المدخنين وهذه الزيادة تتناسب طردياً مع زيادة التدخين، وأشارت دراسات أخرى (Pant *et al.*, 2003; Lappe and Chalfin, 2002) إلى ارتفاع مستوى الكادميوم في البلازما المنوية للمدخنين مقارنة بغير المدخنين، على الرغم من عدم تأثير نوعية السائل المنوي ومعالم النطف بذلك. في حين تتوافق نتائج دراسات أخرى (Mclaughlim, 2000; Bench *et al.*, 1999) مع نتائج دراستنا من ناحية وجود علاقة بين تركيز الكادميوم وانخفاض حركة النطف.

إن زيادة مستوى الكادميوم تؤدي إلى انخفاض واضح في مستوى الخارصين، وهذا الانخفاض بالخارصين يحدث حتى مع الاستهلاك الواطئ للسكائر (Sergerie *et al.*, 2000; OEHHA, 1996; Cekic, 1988). وفسر الباحث Xu وجماعته (2003) ذلك الارتباط الواضح بين مستويات 8-Hydroxy-2`-deoxyguano-sine(8-OHdG) في دنا نطف الإنسان وتراكيز الكادميوم في البلازما المنوي، مقترحاً بأن أكسدة الدنا المتحطمة (Oxidative

(DNA damage) في نطفة الإنسان تعود إلى تراكيز الكادميوم في البلازما المنوية. أن تركيز الكادميوم في البلازما المنوية للإنسان تكون واطئة (أقل من 1 جزء بالبليون) وهي أوطأ من تركيزه في الدم.

أشارت النتائج للدراسة الحالية إلى عدم وجود فروق معنوية واضحة من أوزان أجسام الحيوانات مقارنة بمجموعة السيطرة وبين المجاميع المعاملة شكل (6). وهذا يتفق مع الدراسات الأخرى التي أشارت بأن وزن الجسم يكون طبيعياً في الكلاب المجرعة 1 و3 و10 و30 جزء بالمليون من كلوريد الكادميوم في الغذاء لمدة ثلاثة أشهر (OEHHA, 1996). بينما وجد عند دراسة تأثير الكادميوم في مياه الشرب عند التراكيز 25 و50 و100 جزء بالمليون ويشكل كلوريد الكادميوم على إناث الجردان ولمدة 90 يوماً، انخفاضاً واضحاً في وزن الجسم عند التركيز 50 جزء بالمليون (Gary *et al.*, 1999). وأشارت البيروني (2001) إلى الانخفاض الواضح في معدل أوزان أجسام الحيوانات المعاملة بكلوريد الكادميوم وبمختلف التراكيز (75 و100 و150 جزء بالمليون) وللفترات ثلاثة وستة وتسعة أيام مقارنة مع الحيوانات قبل المعاملة، إذ يؤكد حقيقة تأثير كلوريد الكادميوم على هذه الحيوانات ولكون هذه المادة تراكمية فإنها تسبب اضطرابات في الجهاز الهضمي وتؤدي إلى اختلال في الفعاليات الأيضية ومِنْ ثُمَّ تقود إلى فقدان الشهية عند الحيوان وانخفاض وزنه. بينما أشار Lafuente وجماعته (2001) إلى زيادة في أوزان الجرذان المعاملة بكلوريد الكادميوم وبجرع 50 جزء بالمليون من ماء الشرب ولمدة شهر واحد.

أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى عدم وجود فروق معنوية واضحة في أوزان الخصى مقارنة بمجموعة السيطرة وبين المجاميع المعاملة شكل (7). بينما أشارت الباحثة البيروني (2001) إلى أن المعاملة بالكادميوم أدت إلى حدوث انخفاض معنوي في معدل أوزان الخصى ولاسيما عندما تكون مدة المعاملة بالكادميوم ستة وتسعة أيام وبالجرع 75 و100 جزء بالمليون وبالتركيز 150 جزء بالمليون وللفترات ثلاثة وستة وتسعة أيام. وربما يعود السبب إلى الجرع المستعملة في دراسة البيروني هي أعلى بكثير من الجرع المستعملة في دراستنا. في حين اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسات أخرى إذ لم يلاحظ أي فرق معنوي في أوزان خصى فئران الحقل المعاملة بكلوريد الكادميوم وبالتراكيز 15 و40 مايكروغرام/كيلوغرام وللمدتين ثلاثة وستة أشهر والمعطى مع حبوب الحنطة وقد عزى السبب إلى قلة تراكم الكادميوم في الخصى والذي بلغ 0.9 و0.3 مايكروغرام/كغم خلال مدة المعاملة، وكذلك بسبب فقدان الحيوانات لشهيتها نتيجة معاملتها بالكادميوم (WHO, 2000). كما أشارت دراسات أخرى إلى عدم وجود تأثيرات ضارة على أوزان الخصى النسبية في الجرذان المعطاة 0.1 و1 و5 جزء بالمليون من كلوريد الكادميوم في ماء الشرب لمدة 130 يوماً (Funakashi *et al.*, 1997; OEHHA, 1996).

وخيراً أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي واضح في أوزان كلى الحيوانات المعاملة بتراكيز مختلفة من كلوريد الكادميوم مقارنة بمجموعة السيطرة (شكل 8)، أما بالنسبة للاختلافات الحاصلة ما بين التراكيز فأن أسبابها ربما تعود بشكل عام إلى كمية الكادميوم المستهلك من الحيوانات المعاملة به أو بسبب فقدان شهية الحيوانات لشرب الماء المعامل بالكادميوم نتيجة للاضطرابات الحاصلة في الجهاز الهضمي للحيوانات بسبب تراكم كميات الكادميوم المأخوذة من الماء.

تعد الكلى أيضاً من أكثر الأعضاء تحسساً في الإنسان والحيوان عند التعرض المزمن للكادميوم وذلك لأن نصف العمر الحياتي للكادميوم يكون طويلاً في الكلي (WHO, 1992)، فضلاً عن أن الكلية تكون أقل استجابة لتكوين الميتالوثايونين المضاد لسمية الكادميوم (Elinder *et al.*, 1987)، وقد أشارت الدراسات إلى أن التغيرات المرضية النسيجية للكلى التي تحدث عند تعرضها للكادميوم تتمثل في كبر حجم وزيادة عدد أنوية ونويات خلايا النبيبات الدانية (Proximal Tubule) واحتواء النبيبات على حبيبات كثيفة مكتنزة وزيادة في عدد الجسيمات الحالة (Lysosomes) وأجسام ما يلين (Mylein bodies) وحدوث تنكس (Degeneration) وتنخر (Necrosis) خلوي وضمور وتلف النبيبات وتصلبها (OEHHA, 1996).

Abstract

The objective of this study was to investigate the effect of oral exposure of cadmium chloride ($CdCl_2$) on adult male rabbit fertility. There are three oral doses of cadmium chloride (3,6 and 9 ppm) with drinking water were used for three months for each dose.

Seminal fluid analysis were performed for rabbit semen samples. The sperm parameters which were studied include: volume, liquefaction time, sperm concentration, sperm motility percentage, grade activity and abnormal sperm percentage.

The results showed a significant decrease ($p<0.05$) in sperm concentration in the groups treated with 6 and 9 ppm of $CdCl_2$ compared to control while all doses causes significant differences ($p<0.05$) in grade activity, sperm motility percentage and abnormal sperm percentage compared to the control. Also a significant decrease ($p<0.05$) in sperm motility percentage in treated groups with 6 ppm compared to the group. Which treated with 3 ppm $CdCl_2$.

The effect of $CdCl_2$ exposure caused significant increased ($p<0.05$) in cadmium level in testes, kidneys and seminal plasma in treated animals compared to control group. Also the same significant difference was noted in the liver tissue in 9 ppm group only.

The results revealed a significant decrease ($p<0.05$) in kidney's the weight of kidneys of treated animals compared to control group while there are insignificant differences ($p>0.05$) in body weight and testes weight compared to control.

المصادر العربية

- **البيروني،** حنان عدنان عبد اللطيف (2001). التغيرات التركيبية والنطفية المرافقة لإعطاء الكادميوم في الفئران. رسالة ماجستير، كلية التربية (ابن الهيثم)، جامعة بغداد.

- **الجليلي،** محمود (1978). المعجم الطبي الموحد. الطبعة الثانية، مطبعة المجمع العلمي العراقي، بغداد.

- **الحلي،** أحمد صادق علي (1989) تأثير النيكوتين على عملية تكوين الحيامن وتركيز الهرمونات. رسالة ماجستير، كلية الطب، جامعة الكوفة.

- **الراوي،** خاشع محمود (2000). مدخل إلى الإحصاء. الطبعة الثانية، كلية الزراعة والغابات، جامعة الموصل.

- **عجام،** إسماعيل كاظم، حسين عبد الكريم، ومرتضى كمال (1990). فسلجة التناسل والتلقيح الاصطناعي، الطبعة الثانية. كلية الزراعة، جامعة بغداد.

- **العمر،** مثنى عبد الرزاق (2000). التلوث البيئي. الطبعة الأولى. دار وائل للنشر، عمان.

- **نالبندوف،** أي في (1992). فسلجة تناسل اللبائن والطيور. ترجمة طه جاسم آل طه.، قسم الإنتاج الحيواني، كلية الزراعة، جامعة البصرة.

References

Achanzar, W.E.; Diwan, B.A.; Liu J.; Quader, S.T.; Webber, M.M. and Waalkes, M.P. (2001). Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. Cancer research., 61:455-458.

Acosta, A.A.; Uen, J.V.; Ackerman, S.B.; Mayer, J.F.; Stecker, J.F.; Swanson, R.J.; Pleban, P.; Yuan, J. and Brugo, S. (1986). Examination of Male infertility by examination and testing of spermatozoa. In: In-vitro fertilization. Jones, H.W.; Jones, G.S.; Hogden, G.D. and Rosenwak, Z.(eds). Willians and Wilkins Los Angeles.

Adamsson, E.; Piscator, M. and Nogawa, K. (1979). Pulmonary and gastrointestinal exposure to cadmium oxide dust in battery Factory. Environ. Health perspect., 28: 21-222.

Agency For Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (1993). Cadmium and cadmium compounds. Publics service, U.S. Department of health and human services. PP: 40-45.

Agency For Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (1997). Toxicological profile for cadmium draft for public element comment. Public element comment. Publics service, U.S. Department of Health and human services. PP: 1-5.

Agency For Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (1999). Tox FAQs for cadmium (*Cadmino*). Atlanta, G.A. 30333. PP: 1-4.

Akahori, A.; Masaokam T.; Arai, S.; Nomyama, K., Nomlyama, H. (1994). A nine year chronic toxicity study of cadmium in monkeys II. Effects of dietary cadmium on circulatory function, plasma cholesterol and triglyceride. J. Vet. Human Toxicol., 36: 290-294.

Albion Research Notes (ARN). (2002). Minerals and the prostate gland. Albion Advanced Nutrition., 11(3): 1-4.

Alexander, R.; Alexander, E. and Hawes. (1999). Electronics industry Fraud: cancer and birth defects. A public report. San Francisco and San Jose. PP: 1-52.

Al-Hamzawi, A. (2002). Cigarettes smoking and it's effects on health and environment. J. Al-Qadisiya, Pure sciences. 7, (1): 30-35.

Allen, T. (1994). National agricultural library cataloging record: Housing, husbandry and welfare of Rabbits. United States Department of Agriculture. PP: 16-94.

Al-Maamori, J.A.; Al-Badran, A.I. and Saleh, Z.A. (1997). Effect of dietary cadmium chloride on glycogen, cholesterol and protein contents on Liver, Kidney and Muscle in Rat. Basrah J. Science., 15, (1): 77-84.

Aoki, A. and Hoffer, A.P. (1978). Reexamination of the lesions in rat tertis caused by cadmium. J. Boil. Reprod., 18(4):91-579.

Appleby, M.C. and Hughes, B.O. (1997). Animal welfare. CAB international, UK., University press, Cambridge. PP: 195-256.

Ashkenas, J. (2002). Cell interactions in spermatocyte apoptosis. J. Clin. Invest. Invest., 109(4), PP. 429.

Auger, J.; Eustache, F.; Anderson, A.G.; Irvine, D.S; Jorgensen, W.; Skakkeback, N.E. and Jouannet, P. (2001). Sperm morphological defects related to environment, Lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. J. Human reproduction., 16(12): 2710-2717.

Avenue, N.W. and Minneapolis, M.N. (2002). Material safety data sheet integris metals. PP: 1-2.

Avunduk, A.M.; Yaradimci, S.; Avunduk, M.C. and Kurnaz, L. (1999). Cadmium and iron accumulation in rat lens after cigarette smoke exposed the effect of vitamin E(α-tocophcrol) treatment. J. Curr Eye Res., 18(6): 7-403.

Balaraman, R.;Gulati, O.D.; Bhatt, J.D.; Rathod, S.P. and Hemavothi, K.G. (1989). Mechanism of acute pressor response to cadmium chloride. Indian J. pharmacy., 21: 31-37.

Balen, A.H. and Jacobs, H.S. (1997). Infertility in practice. Churchill living stone press. United states of America. PP: 99.

Banning, M. (2002). Male infertility: etiology and diagnosis-Crdentialing center's commission on Accreditation. Stony Brook School of Nursing. New York State. PP. 10.

Bascolo, P.; Sacchcttoni-Logroscino, G.; Ranel-letti, F.O.; Gioia, A. and Carmignani, M. (1985). Effects of long-term cadmium exposure on the testis of rabbits. Ultrastructural study. J. Toxicol. Lett., 24 (2-3): 145-149.

Bastarachc, E. (2003). Cadmium: prevention/screening strategy. Occupational and Environmental Medicine. PP: 1-3.

Bench, G.; Corzett, M.H.; martinelli, R. and Balhorn, R. (1999). Cadmium concentration in the testes, sperm, and spermatids of mice subjected to long-term cadmium chloride exposure. Lauarence livermore national laboratory and livermore Cytometry., 35: 30-36.

Benoff, S.; Hurlcy, I.R., Barcia, M.; Mandel, F.S.; Cooper, G.W. and Hershlag, A. (1997). A potential role for cadmium in the etiology of varicocel-associated infertility. J. Fertile Steril., 67: 336-347.

Benoff, S. (1998). Voltage dependent calcium channels in Mammalian Spermatozoa. Frontiers in Bioscience., 3: 1220-1240.

Benoff, S.; Jocob, A. and Hurley, R. (2000). Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. Human Reproduction Update., 6(2): 107-121.

Bernard, A. and Lauwerys, R. (1984). Cadmium in human population. Experienta., 40: 143-152.

Bersenyi, A.; Fekete, S.; Hullar, I.; Szilagyi, M.; Glavits, R.; Kulcs, M.; Mezes, M. and Zoldag, L. (1999). Study of the soli-plant (carrot)-animal cycle of nutritive and hazardous minerals in rabbit model. J. Acta. Vet. hung., 47(2): 90-181.

Bertram, H.P. and Kemper, F.H. (1986). Pollutants and their ecotoxicological significance. Macmllan publishing company. New York. PP: 426-439.

Blais, A.; Lecoeur, S.; Milhaud, G.; Tome, D. and Kolf-clauw, M. (1992). Cadmium uptake and transepithelial transport in

control and long-term exposed CaCo-2 cells: the Role of metallothionein. J. placenta., 13(4): 55-349.

Bonde, J.P. (2002). Occupationall risk to male reproduction. Gital. Med. Lav. Erg., 24(2): 112-117.

Bougnegnea, J.M. and Gilles, R. (1979). Lipid peroxidation and its role in toxicology, In: Reviews in biochemical Toxicology Hodgson, E.; Bend, J.R. and Philpot, P.M. (eds). PP: 125-129. Elsevier Amsterdam.

Brewer, N.R.; Cruise, L.J.; Manning, P.T.; Ringler, D.H. and Neucomer, C.E. (1994). The Biology of the Laboratory Rabbit. Academic press, San Diego. PP: 1-3.

Brix, T.H.; Hansen, P.S.; Kyvik, K.O. and Hegedus, L. (2000). Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease. Arch. Intern. med., 160: 661-666.

Brown, N.A.; Spielmann, H.; Bechter, R.; Flint, O.P.; freeman, S.J.; Jelinek, R.J.; Koch, E.; Nau, H.; Newall, D.R.; Palmer, A.K., Renault, J.X.; Repetto, M.F.; Vogel, R. and Riger, R. (1994). Screening chemicals for reproductive toxicity: The current Alternatives. The report and recommenda-tions of ECVAM workshop 12. PP: 868-882.

Brzoska, M.M.; Moniuszko-Jakoniuk, J.; JurcZuk, M.; Gaayn-Sidorczuk, M. and Rogatska, J. (2000). Effect of short-term ethanol administration on cadmium retention metabolism in rats continuously exposed to cadmium. J. Alcohol and Alcoholism., 35(5): 439-445.

Buhler, D.R. (1972). Environmental contamination of toxic metal. In heavy metal in the environmental. Orgon. Statae Univ., Corvallis, Oreg. PP. 20.

Bustamante, P.; Cosson, R.P.; Gallien, I.; Caurant, F. and Miramand, P. (2002). Cadmium detoxification processes in the digestive gland of cephalopods in relation to accumulated cadmium concentration. J. Marine environmental. Research., 53: 227-241.

Calabrese, E.J. and Kostecki, P.T. (2003). Non-linear dose-Reponsc Relationships in biology toxicology and medicine, Aninternational conference, PP: 1-18.

Carpenter, D.O.; Arcaro, K. and Spink, D.C. (2002). Understanding the human health effects of chemical Mixtures. Environment health perspectives., 110: 25-37.

Cekic, O. (1998). Effect of cigarette smoking on copper, lead, and cadmium accumulation in human lens. Br.J. Ophthalmol., 82: 186-188.

Center for Accelerator Mass Spectrometry (CAMS). (2004). Molecular structure of mammalian sperm nuclei. Lawrence livermore national laboratory, and energy and environment Directorate. PP: 1-6.

Chan, D.; Env, D.; Knadle, S.A. and stewart, K. (2003). Development health criteria for school risk assessment pursuant to health and safety code section 901(g): proposed child-specific Reference doses (chRDs) for school site risk assessment-cadmium, chlordane, heptachlor/ heptachlor expoxide,

methoxychlor, and nickel-office of environmental protection agency. Sacramento, California. PP: 1-5.

Chezzi, I.; Toffoletto, F. and sesana, G. (1985). Behavior of biological indicators of cadmium in relation to occupational exposure. Int. Arch. Occ. Env. Health., 55: 40-133.

Chowdhury, M.J.; Grosell, M.; Medonald, D.G. and Wood, C.M. (2003). Plasma clearance of cadmium and zinc in non-acclimated and metal-acculimated tract. Aquatic toxicology., 64: 259-275.

Cirkt, M. and Tichy, M. (1974). Excretion of cadmium through bile and intestinal wall in rats. Br. J. int. Med., 31: 134-139.

Claman, P. (2004). Men at risk: Occupation and male infertility. Sexuality, reproduction and menopause., 2(1): 19-22.

Cooke; Gerard, M.; New Some, W.; Bondy; Genevieve, S.; Arnold; Douglas, L.; Tanner, J.R.; Robertson, P.; Whalen; Carohe, M.; Angers and Andre. (2001). The mammalian testis accumulates lower levels of organachlorine chemical compared with other-tissue. J. Reprod. Toxicol., 15(3): 333-338.

Dalton, J.C. (1999). Factors important to the efficiency of artificial insemination in sigle-ovulating and super ovulated cattle. Ph. D. thesis, the virginia polytechnic institute and state university.

Deagan, J.T. and Whanger, P.D. (1985). Properties of cadmium-binding proteins in rat tests. J. Biochm., 231: 83-279.

Decataldo, A.; Dileo, A.; Gaindomenico, S. and Cardellincchio, N. (2004). Association of metals (mercury, cadmium and zine) with metallothionein-like protein in storage organs of stranded dolphins from the mediteranean sea (southern

Dikshit, P.K.; Buch, J.G. and Mansuri, S.M. (1987). Effect of tobacco consumption on semen quality of a population of hypo fertile males. J. Fertil. Steril., 48: 334-336.

Documontal for Immediately Dangerous to Life or Health Concentration (IDLH). (1996). Cadmium compounds (as Cd). OSHA carcinogen policy. PP: 1-5.

Dourson, M. and Diamond, G. (1996). Notes form the december 1996 ITER Peer Review Meeting, Cadmium. Toxicology excellence for risk assessment (TERA). PP: 1-13.

Elinder, G.G.; Neodberg, M.; Palm, B.; Bjoerk, L. and Joensson, L. (1987). Cadmium, zinc, and copper in rabbit kidney metallothioncin-relation to kidney. Environ. Res., 42(2): 553-562.

Ellis, K.J.; Vartsky, D.; Zanzi; I. and Cohn, S.H. (1979). Cadmium: In vivo measurement in smokers and nonsmokers. Sciences., 205: 5-323.

Environment Canada (EC). (1994). Priority substances list assessment report: cadmium and its compounds. Rpt. ID: 40E. PP: 1-3.

Environmental and Occupational Hazards (EOH). (2000). Environmental and occupational Hazards and male in fertility. PP: 1-4.

Environmental Health Criteria (EHC). (1999). Health effects of interactions between tobacco use and exposure to other Agents. World health organization, Geneva. PP. 45.

Environmental Protection Agency (EPA). (2002). Protection of environment. U.S. Government printing office via. GPO Access. PP: 1-8.

Evans, H.J. and Fletcher, J. (1981). Sperm abnormalities and Cigaratte smoking. Lancet., 21: 627-629.

Foote, R.H. (1999). Cadmium affects on testes and Semen of rabbits exposed before and after puberty. J. Reprod. toxicol., 13(4): 77-269.

Forstner, U. and Wittmann, G.T.W. (1981). Metal pollution in the aquatic environment. Springer-verlage, New York. PP. 320.

Foster, P.; Park, T.; Foster, W.; Hughes, C.; Kimmed, C.; Selevan, S.; Skakkeback, N.; Sullivan, F.; Tabacova, S.; Toppari, J. and Ultbrich, B. (2001). Principle for evaluating health risks to reproduction associated with exposure to chemicals. World health organization (WHO). PP: 1-134.

Friberg, L.; Elinder, G.G. and Kjellstrm, T. (1992). Cadmium. Environmental Health criteria (EHC). PP: 1-201.

Funakoshi, H.Q.; Shimada, H. and Kojima, S. (1997). Comparative effects of disulfiram diethyldithiocarbamate against testicular toxicity in rats caused by acute exposure to cadmium. J. Toxicology and environmental health part A., 50(4): 389-400.

Gary, L.; Clewell, H.; Allen, B. and Haber, L. (1999). Toxicological review cadmium and compounds, National center for environmental assessment, and office of research and development, U.S. environmental protection agency. Washigton. B.C. PP: 1-101.

Great Smokies Diagnostic Laboratory (GSDL). (2000). Heavy metal toxins impair male fertility. Great smokies connection., 8(8): 1-4.

Hafez, E.S. (1982). Reproduction and breeding techniques for laboratory animals, rabbits. PP: 273-297.

Hallenbeck, W.(1984). Human health effects of exposure to cadmium. Experientia., 40: 136-142.

Hayes, D. (2001). Naturally-occurring toxicants in foods. Health issues. Holistic animal practitioner. PP: 1-32.

Herak-Kramberger, C.M.; Sabolic, I.; Blanusa, M.; Smith, P.J.; Brown, D. and Breton, S. (2002). Cadmium inhibits vacuolar H^+ ATP ase-mediated acidification in the rat epididymis. J. Biology of reproductive, 63(2): 599-606.

Hess, R.A. (1998). Effect of environmental toxicants on the efferent dusts, epldidymis and Fertility. J. Reprod. Fertility., 53: 247-259.

Hillyer, E.V. and Quesenberry, K.E. (1997). Ferrets, rabbits, and rodents, clinical, medicine, and surgery, W.B. sunders company. PP: 17-239

Hinting, A. (1989). Method of semen analysis. In: Assessment of human sperm fertilizing ability. Ph.D. thesis, Mishigan University.

Homer, B.L.; Domico, L.M.; William, W.; Heaton-Jones, B. and Berry, K.H. (2000). Desert tortoises as sentinels of environmental toxicants. 25th Annval meeting and symposium of the desert tortise Council., PP: 1-2.

Hu, H. (2002). Human health and heavy metals exposure. The environment and human health. PP. 7.

Human Health Fact Sheet. (HHFS). (2001). Cadmium. ANL., November, 2001. PP: 1-2.

Hurst, C.J.; Kundsen, G.R.; Melnenney, M.J.; Set lzenbach, L.D. and Walter, M.V. (1997). Manual of environmental microbiology. American society for microbiology-Washington, D.C. 20005. PP: 475-476.

Hutton, M. (1983). Sources of cadmium in the environment. J. Ecotoxicol. Environ. saf., 7(1): 9-24.

Jaeger, A.; Kopferschmitt, J.; Sauder and Flesch, F. (1992). Cadmium (PTM 089). Strasbourg cedex. France. PP. 45.

Janker, H.M. and Al-Chalabi, K.A. (2001). Effect of cadmium, copper and zinc on the total protein content for free living ciliata ***Tetrahymena pyriformis***. J. of Science., 12(2): 30.

Johnson, J. (2002). Nutritional and environmental approaches to infertility. Positive health. PP: 1-10.

Jorhem, L. and Engman, J. (2000). Determination of lead, cadmium, zinc, copper, and iron in food by atomic absorption spectrometry after micro wave digestion NMKL collaborative study. J. AOAC. int., 83(5): 203-1189.

Karppanen, H.; Pennanen, R. and Passinen, L. (2002). Minerals, coronary heart disease and sudden coronary death. Adv. Cardiol., 25: 9-24.

Katakura, M.; Sugawara, N. and Miyake, H. (1997). Effect of Simultaneous pretreatment with selenium and cadmium on testicular injury by asubequent challenge dose of cadmium in mice in: Interace element in man and animals. Fissher, M.R.; Abbe, K.A.; Cockell, R.S., N.R.C. Research press, Ottawa, Canada. PP: 558-559.

Kim, C.; Chan, H.M. and Receveur, O. (1998). Risk assessment of cadmium exposure in fort resolution, Northwest, Territeries, Canad. BrJ. Nutr., 80(2): 11-205.

King, L.M.; Banks, W.A. and George, W.J. (1999). Differences in cadmium transport to the testis, epididymis, and brain in cadmium-sensitive and-resistant murine strains 129/J and A/J. J. of pharmacology & toxicology., 289(2): 825-830.

King, L.M.; Banks, W.A. and Gerge, W.J. (2000). Differential zinc transport into testis and brain of cadmium-sensitive and-resistant murine strains. J. Andrology., 21(5): 655-663.

Klaassen, C.D. and Kotsonis, F.N. (1977). Bialiary excretion of cadmium in the rat, rabbit and dog. Toxicol. Appl. Pharmacol., 41: 101-112.

Klaassen, C.D.; Amdur, M.D. and Doull, J. (1986). Toxicology, third edition. Macmillam publishing company. New York. PP: 592-598.

Klabier, E.L. and Broverman, D.M. (1988). Dyamic of estradiol and testosterone and seminal fluid index in smokers and nonsmokers. J. Fertil. Steril 50: 630-634.

Kowalczyk, E.; Kopff, A.; Fijalkowsk, P.; Kopff, M.; Niedworok, J.; Blaszczyk, J.; kedziora, J. and Tyslerowicz, P. (2003). Effects of anthocyanins on selected biochemical parameter inrats exposed to cadmium. J. Acta. Bio. chchimica polonica., 50(2): 543-548.

Lafuente, A.; Marquez, N.; Perez-Lorenzo, M.; Pazo, D. and Esqulfino, A.I. (2001). Cadmium effects on hypothalamic-pituitary-testicular Axis in male rats. Experimental biology and medicine., 226(6): 605-611.

Lappe, M. and Chalfin, N. (2002). Identifying toxic risks before plan. conter for ethics and toxics (CETOS). Gualala, California. PP: 32-36.

Larsson, S.E. and Piscator, M. (1971). Effect of cadmium on skeletal tissue in normal and calcium-deficient rats. J. Med. Sci., 7: 495-497.

Long, M.; Zhao, J. and Wang, S. (1998). Changes in trace elements contents of renal cells in cadmium poisoning. J. Chung Hua Yu farg Hsuch Tsachih., 32(2): 5-73.

Marlowe, M.; Cossairt, A.; Moon, C. and Errera, C. (1985). Effect of toxic metals on learning ability and behavior: mechanisms of developmental damage by toxic metals. J. Abnormal child psychology., 2: 1-27.

Marshburn, P.B.; Sloan, C.S. Hammond, M.G. (1989). Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking and ethanol consumption. Steril., 52: 162-165.

Mason, C.F. (1981). Biology of freshwater pollution, third edition. Longman group U.K. press. PP: 15-70.

Matyka, K.; Karasov, W. and Gross, J. (2003). Direct effects of cadmium and lead on growth rate and thyroid Hormone production in ***Rana pipiens*** Todpoles. National Science Foundation. PP: 59-61.

Mcchuggage, D. (1991). Heavy metal poisoning. The national cockatiel society. Boulder, Colorado. PP: 1-5.

Mclaughlim, R.S. (2000). Chemical exposures and human fertility-centre for population health risk assessment, and institute of population health, University of Ohawa. PP: 2-4.

Moruzzi, J.F.; Wyrobek, A.J.; Mayall, B.H. and Gledhill, Bil. (1988). Quantification and classification of human sperm morphology by compter-assisted image analysis J. Fertil. and steril., 50(1): 142-151.

Nakagawa, S.; Watanabe, H.; Ohe, H. and Nakav, M. (1990). Sexual behavior in japanes male relating to area occupation, smoking, drinking and eating habits. Andrological, 22(1): 21-28.

National Academies Press (NAP). (1980). Mineral tolerance of domestic animals, cadmium. Board on A griculture (BOA) print on Demand. PP: 93-130.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). (1984). Current intelligence bulletins 42, cadmium (Cd). Center for disease control, Atlanta. PP: 1-8.

National Toxicology Program (NTP). (1984). Cadmium chloride NTP. Anticipated human carcinogen. PP: 1-7.

National Toxicology Program (NTP). (1991). Cadmium and certain cadmium compounds. In: seventh annual report on carcinogens, Summary 1991. U.S. National toxicology program (NTP), U.S. publish health service, department of health and human services. 114-121.

Nieman, J. (2000). Metals as toxins, cadmium. Metals in health and disease. PP: 1-3.

Nomiyama, K.; Nomiyama, H. and Kameda, N. (1998). Plasma cadmium-metallothionein, a biological exposure index cadmium-induced renal dysfunction, J. toxicology., 129(2-3): 68-157.

Office of Environmental Health Hazard Hssessment (OEHHA). (1996). Evidence on developmental reproductive toxicity of cadmium reproductive and cancer hazard assessment section (RCHAS). California environmental protection agency. October 1996. PP: 1-116.

Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). (2001). Proposition 65 maximum allowable daily level (MADL) for reproductive. Toxicity for cadmium (oral route). Reproductive and cancer hazards assessment section. PP: 1-5.

Oldereid, N.B.; Thomassen, Y.; Altamadal, A.; Olaisen, B. and Purvis, K. (1993). Concentration of lead, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organ of men. Reprod. Fertil., 99(2): 421-425.

Oldereid, N.B.; Thomassen, Y. and Purvis, K. (1994). Seminal plasma lead, cadmium zinc in relation to tobacco consumption. Int. J. Androl., 17(1): 24-28.

Otvos, J.D. and Armitage, I.M. (1980). Structure of the metal clusters in rabbit liver metallothionein. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 77(12): 7094-7098.

Pant, N.; Upadhyay, G.; Pandey, S.; Mathur, N.; Saxena, D.K. and Srivastava, S.P. (2003). Lead and cadmium concentration in the semina-plasma of men in the general population: correlation with sperm quality. J. Reprod. Toxicol., 17(4): 447-450.

Parker, T.J.; W.N. (1936). Anetementary course of practical zoology, fifth edition, the Macmillan company press. London. PP: 483-542.

Perry, H.M.; Erlanger, M.W. and Perry, E. (1980). Inhibition of cadmium-induced hypertension in rats. Sci Tol. environ., 14: 153-166.

Pressinger, R.W. and Sinchair, W. (1998). Environmental causes of infertility. College of public health, University of south Florida. PP: 1-5.

Public Health Goal (PHG). (1999). Cadmium in drinking water. Office environmental health hazard assessment, California

environmental protection Agency, and Pesticide and environmental toxicology section. PP: 1-20.

Rauser, W.E. (1999). Metallothionein in acysteine-based protein that transports metals such as copper, zinc, and cadmium in the body. J. Toxicol. Appl. pharmacol., 31(1): 19-48.

R.O.P.M.E. (1982). Manual of oceanographic observation and pollution analysis methods. ROPME/P.O. Box 16388, 13124 Safa, Kuwait.

Raynal, N.; Hontela, A. and Jumarie, C. (2002). Cadmium transport in the trout and perch steroidogenic cells: impact of mrtal speciation. Des sciences biologique, center de recherché Toxen. Montreal. PP: 1-2.

Rees, T.J. (1993). The Toxicology of male reproduction. MS.C. Thesis, Portsmouth University.

Rubes, J.; Lowe, X.; Moore, D.; Perreault, S.; Slott, V.; Evenson, D.; Selvan, S.G. and Wyrobek, A.J. (1998). Smoking cigarattes is associated with increased sperm disomy in teenage men. Fertil. Steril., 70: 715-723.

Ryder, T.A.; Mobbertey, M.A.; Hughes, L. and Hendry, W.F. (1990). A survey of the ultrastructural defects associated with absenter impaired human sperm motility. Fertile. Steril., 53: 556-560.

Sabolic, I.; Ljubojevic, M.; Herak-Kramberger, C.M. and Brown, D., (2002). Cadmium-metallothionein endocytosis of brush-border transporters in rat renal proximal tubules. Am. J. physiol. Renal physiol., 283: 1389-1402.

Satarug, S.; Haswell, E.; Ehkins, M.R. and Moore, M.R. (1998). Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity inhuman subjects. J. Sci Total. environ., 220(2-3): 45-137.

Sato, M. and Takizawa, Y. (1982). Cadmium-binding proteins in human organs. J. Toxicol. lett., 11(3-4): 73-269.

Schrader, S.M. (2000). Toxic exposures and male infertility. National institute for occupation safety and health. PP:1-11.

Scientific Committee on Problems of the Environment (SCOPE). (2002). Environment cadmium in the food chain: sources, pathways, and risks. Royal academies of sciences of Belgium, the institute mondial du phosphate (IMPHOS), and the U.S. National institute of the environmental health sciences. 75016 Paris-France. PP: 1-7.

Sergerie, M.; Ouhilal, S.; Bissonnette, F; Brodeur, J. and Bleau, G. (2000). Lack of association between smoking and DNA fragmentation in the spermatozoa of normal men. J. Human reproduction., 15(6): 1314-1421.

Shaarawy, M. and Mohmoud, K.Z. (1982). Endocrine profile and semen characteristics in male smokers. J. Fertil. Steril., 38: 255-257.

Shaham, J.; Meltzer, A.; Ashkenazi, R. and Ribak, J. (2000). Biological monitoring of exposure to cadmium, a human carcinogen, as a result of active and passive smoking. Occupational cancer until, occupational health and rhaboiliation institute, PP: 1-2.

Sheiner, E.K.; Sheiner, E.; Hammel, R.D.; Potashnik, G. and Carel, R. (2003). Effect of occupational exposures on male fertility. Industrial Health., 41: 55-62.

Shimizu, M. and Morita, S. (1990). Effects of fasting on cadmium toxicity, glutathione metabolism, and metalllothionein synthesis in rats. J. toxicol. APP. pharmacol., 103(1): 28-39.

Smith, J.P.; Smith, J.C. and Mccall, A.J. (1960). Chronic poisoning from cadmium fume. J. Pathol. Bacterial., 80: 287-297.

Solhaug, M.J.; Bolger, P.M. and Jose, P.A. (2004). The developing Kidney and environmental toxins. National institute of diabetes and digestive and kidney disease, 113(4): 1084-1091.

Stec, J. (2000). Effect of cadmium and lead on $[H]^3$-thymidine uptake in sheep lymphocytes infected with bovine leukaemia virus. J. Bull. Vet. Inst. Pulawy., 47: 77-87.

Storer, T.I.; Usinger, R.L.; Nybakken, J.W. and Stebbins, R.C. (1981). Elements of Zoology, Fourth edition. Mc Graw-Hill Book Company press. Japan. PP: 201-263.

Syring, R.A.; Hoexum, B.J. and Brouwer, M. (2000). Cloning and sequencing of cDNAs encoding for anovelcopper-specific metallothionei and two cadmium-inducible metallothionein from the blue crab callinects sapidus Cell. Mol. Biol.; 46(2): 88-465.

Telisman, S.; Cvitkovic, P.; Pizent, J.; Gavella, M. and Rocis, B. (2000). Semen quality and reproductive endocrine fun relation to biomarkes of lead, cadmium, zinc, copper in men. U.S.

environmental protection agency, and the international lead, zinc research organization., 108(1): 45-53.

Tohyama, C.; Suzui, J.S.; Homma, S.; Karasawa, M.; Kuroki, T.; Nishimura, H. and Nishimura, N. (1996). Testosterone-dependent induction of metallothionein in genital organs of male rats. J. Biochem., 317: 97-102.

Tomon, R.; Massanyi, P. and Lukac, N. (2000). Reproduction toxicology of cadmium: A scanning electron microscopy study. 6th internet world congress for biomedical sciences. Slovakia. PP: 1-3.

Umemura, T. (1985). Experimental reproduction of itai-itaidisease, a chronic cadmium poisoning of humans, inrats and monkeys. Medhypothesis., 17(3): 22-231.

Underwood, E.J. (1977). Trace element inhuman and animal nutrition, fourth edition. Academic press. New York. PP: 243-255.

Uriu, K.; Morimoto, I.; Kai, K.; Okazaki, Y.; Okada, X.; Qie, Y.L.; Okimoto, N.; Kaizue, K.; Nakamura, T. and Eto, S. (1999). Uncoupling between bone formation and resorption in ovariectomized rats with chronic cadmium exposure. Hear Res., 129 (1-2): 61-70.

U.S., Food and drug administration (FDA). (2000). Toxicological principles for the safety assessment of food ingredient, red book I.U.S. food and drug administration, center for food safety and applied nutrition, Washington, D.C. PP: 1-17.

Viarengo, A. (1985). Biochemical effects of trace metal. Mar. Pollut. Bull., 16(4): 153-158.

Vogt, H.J.; Heller, W.D. and Borelli, S. (1986). Sperm quality of healthy smokers, ex-smokers and never-smokers. J. Fertil. Steril., 45: 106-110.

Waalkes, M.P. and Diwan, B.A. (1999). Cadmium-induce inhibition of the growth and metastasis of human lung carcinoma xenografts: Role of apoptosis. J. Carcinogenesis., 20(1): 65-70.

Weibel, E.R.; Taylor, C.R. and Bolis, L. (1998). Principle of animal design, Cambridge University press. New York. PP: 23-218.

Welsh, D. and Maughan, O.E. (2002). Selenium in aquatic habitats at cibola national wildlife refuge. The university of Arizona. Tucson, Arizona 85721. PP. 54.

Windham, B. (2000). Health, hormonal and reproductive effects of endocrine-disrupting chemicals in the food chain: dioxins, PC Bs, other organochlorine chemicals, etc.-summary of health effects, incidence, areas affected, and sources. U.S. Environmental protection agency. PP: 1-2.

Wong, W.Y.; Thomas, C.M.; Merkus, H.M.; Zielhuis, G.A.; Doesburg, W.H. and Theunissen, R.P. (2000). Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. Fertile steril., 74(5): 930-935.

Wong, W.Y.; Merkus, H.M.; Thomas, C.M.; Menkveld, R.; Zielhuis, G. and steegers-Thunissen, R.P. (2002). Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor sub fertility: adouble-blind,

randomized, placebo-controlled trail. J. Fertil. Steril., 77: 491-498.

World Health Organization (WHO). (1992). Cadmium. WHO food Additives series 24. PP: 1-39.

World Health Organization (WHO). (1996). Trace elements in human nutrition and health. PP: 343.

World Health Organization (WHO). (2000). Air quality quite lines, cadmium, second edition. WHO Regional office for Europe, Copenhagen, Denmark. PP: 1-10.

Xu, D.X.; Shen, H.M., Zhu, Q.X. and Wang, Q.N. (2003). The associations among semen quality, oxidative DNA damage in human spermatozoa and concentrations of cadmium, lead and selenium in seminal plasma. Genetic toxicology and environmental Mutagenesis., 534: 155-163.

Yang, J.M.; Arnush, M.; Chen, Q.Y., Wu, X.D.; Pang, B. and Jiang, X.Z. (2003). Cadmium-induced damage to primary cultures of rat leyding cell. J. Reprod Toxicol., 17(5): 60-553.

Yoshida, K.; Sugihira, N.; Suzuki, M.; Sakurada,T.; Saito, S. and Yoshinaga, K. (1987). Effects of cadmium on T_4 outer ring monodeiodination by rat liver. Environ. Res., 42(2): 55-400.

Young, R.A. (1991). Toxicity profiles: Toxicity smmary for cadmium. The risk assessment in formation system (RAIS). PP: 1-2.

Zavos, P.M.; Correa, J.R.; Karagouins, C.S.; Ahaparaki, A.; Forogloa, C.R.; Hicks, C.I. and Zarmakonpis-Zavos, P.N (1998). An electron Microscope study of the an onemal Ultrastructure in

human spermatozoa from male smokers and non-smokers. Fertil. Steril.; 69: 103.

Zavos, P.M.; Zarmkoupis, C.N. and Zavos, P.N. (1999). The impact of cigarette smoking on human reproduction: its effects on female and male fecundity. Middle east fertility society., 4: 94-101.