

تأثير التعرض للبرمثرين خلال المرحلة النشوية على بعض هرمونات التكاثر ومضادات

الاكسدة في اناث الجرذان البالغة

*وفاء كاظم جاسم ** عبد الامير عودة اسماعيل ***فاضل جواد ال طعمة

كلية الطب البيطري كلية التربية للعلوم الصرفة كلية الطب

The effect of exposure to permethrin during organization Stages on some reproductive Hormone and antioxidants in female rats

الخلاصة

اجريت الدراسة الحالية في كلية الطب البيطري /جامعة كربلاء لدراسة تأثير التعرض للبرمثرين خلال المراحل النشوية من الحياة على هرمونات التكاثر ومضادات الاكسدة في اناث الجرذان البالغة . في التجربة استعمل 40 جرد , 28 اناث و 12 ذكور من الجرذان المختبرية البالغة (لغرض التزاوج) , قسمت الاناث الحوامل عشوائيا الى اربع مجاميع بالتساوي (7 اناث حامل لكل مجموعة) , المجموعة الاولى اعتبرت مجموعة سيطرة وجرعت فمويا ماء مقطر بتركيز 0.5 مل لكل كغم من وزن الجسم (0.001 من محلول الايثانول) , اما المجاميع الثلاثة الباقية فهي مجاميع المعاملة بالبرمثرين :1- اذ جرعت المجموعة الاولى ب 0.02 والثانية 25 والثالثة 75 mg/kg/day) و بدأ التجريع في التجربة من اليوم السابع من الحمل الى اليوم 21 من الحمل ثم تركت جردان الجيل الاول حتى عمر 60 يوم دون تجريع . اظهرت نتائج التجربة تغيرا معنويا بالهرمونات التكاثرية تمثل بانخفاض مستوى التستوستيرون في مصل جميع اناث الجرذان وارتفاع معنوي في مستوى هرمون البروجيستيرون في مصل اناث الجرذان وانخفاضا معنويا في المستوى الهرموني لهرمونات الرضاعة والهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات في مصل اناث الجرذان البالغة مقارنة بمجموعة السيطرة. كما اظهرت النتائج انخفاض معنوي في مستوى مضادات الاكسدة متمثلا بانخفاض معنوي في فعالية سوبر اوكسيد الدسموتيز وانخفاض معنوي في مستوى مضاد الاكسدة الكلي مقارنة بمجموعة السيطرة.

نستنتج من الدراسة الحالية ان التعرض للبرمثرين خلال المراحل النشوية من حياة اناث الجرذان (الحمل) يسبب اضطراب بالوظيفة التكاثرية من خلال انخفاض مستويات هرمونات

التكاثر, كما ان التعرض للبرمثرين يسبب الاجهاد التاكسدي للخلايا مؤديا الى خلل بانزيمات مضادات الاكسدة. ونوصي بتجنب تعرض الانسان او الحيوان لهذا المبيد وخصوصا الاناث والاطفال .

Summary

The present study was conducted at Veterinary Medicine college / University of Karbala to investigate the effect of exposure to Permethrin during gestation stage of life on some hormones related with reproductive and antioxidants . In the experiment 40 rats, 28 female and 12 male rats were used gestation, then pregnant female albino rats were separated from the stud and divided into four main groups (7 for each group) .

the first group served as control, in which the rats orally gavedged with distal water 0.5 ml/kg/BW of 0.001 ethanol, and other three treated groups orally administered 0.02, 25, 75 mg/kg/day) respectively daily the pregenant female dosed permethrin daily according to their groups from gestational day 7 of gestation till the day 21 and their offspring were reared and hold without more dosing untile day 60 of age on the other hand, The reproductive hormone were significantly ($P < 0.05$) altered in response to exposure to Permethrin by reduction of Testosterone and elevation of Progesterone of all treated groups, The level of Prolactin, LH,FSH were significantly decreased of all treated groups . the level s of antioxidants of Super oxide dismutase and Total anticapcity were significantly decreased in all treated groups.

In conclusion , the present study suggest that the permethrin exposure during organization stages of life casues Disturbance the hormone levels in females and we recommended avoiding exposure during pregnancy and during childhood to permethrin.

المقدمة

ان الحدوث الكبير للاضطرابات التكاثرية الملاحظة في السنوات الماضية كونت مفهوم عن معرقات الغدد الصم التي لها القدرة على تحويل او عرقلة جهاز الغدد الصم , حيث تعمل هذه المركبات على تثبيط فعالية الهرمون اوالتحويل الوظيفي الطبيعي لجهاز الغددالصم , النمط الكلاسيكي لاختلال الغدد الصماء هو انها تظهر الاثار السلبية بجرعات منخفضة للغاية حتى عندما تظهر جرعات اعلى اي اثار, ويجري حاليا ربط الاضطرابات التي زاد انتشارها في السنوات الاخيرة مثل النمو غير الطبيعي للغدد التناسلية والعقم واضطرابات الغدة الدرقية لتعرض الجنين لاختلال الغدد الصماء .(1) احدى معرقات الغدد الصم الاستروجينية هو البرمثرين حيث يظهر خصائص اختلال الغدد الصم هذه الاختلالات التي تتداخل مع نظام الغدد والهرمونات والمستقبلات الخلوية التي تتحكم في بناء الجسم من الحمل وحتى الولادة, يوجد البرمثرين في بيوتنا في طعامنا وحتى في الملابس التي نرتديها ,اثاره ليست واضحة على الفور مما يجعلها تبدوغير مؤذية ولكن لديه القدرة على التسبب بالضرر على المدى الطويل على الانظمة الحيوية واثاره شامله الاطفال والنساء الحوامل. (2)

وكاستروجين بنائي له القدرة على الارتباط مع مستقبلات الاستروجين وبالتالي فان البرمثرين تمتلك القدرة على التغيير بالتطور للمراحل المختلفة من تطور الاعضاء, وان المسار البيوكيميائي الذي يسمح بادخال تغيرات في تراكيز الهرمون وبالتالي تنشيطها تعتمد على ارتباط الهرمونات مع مستقبلاتها ثم البدا بسلسلة من الاحداث يؤدي اخيرا الى تنشيط الجينات وان البرمثرين يعمل كمعرقل استروجيني يثبط من فعالية هذه الهرمونات مؤديا الى تغير بوظائف جهاز الغدد الصماء عن طريق التداخل مع التركيب والتمثيل الغذائي اوالاستجابات الخلوية لهرمون الاسروجين الطبيعية . (3) ومن اكثر المراحل تاثرا بالمركبات المعرقلة للغدد الصماء ومنها البرمثرين هي سن البلوغ وهي الفترة المهمة من التغيرات الفسلجيةالسريعة مثل الطفرات في النمو ونسوج الغدد التناسلية والدماغ . (4) التركيب المتشابه بين المعرقات الاستروجينية مثل البرمثرين وبين الاستروجين يسمح بالارتباط وتنشيط مستقبلاته واطهار استجابة مماثلة حتى في غياب هرمون الاستروجين , وهذا يمكن ان يؤدي الى البلوغ المبكر مما يؤكد علاقة وظيفة هذه المعرقات وتداخلها مع التطور الجنسي خلال فترة البلوغ(5)

لذا رغم كثرة الدراسات التي تناولت التأثيرات الحيوية للبرمثرين ولكن بقي هناك جدل في هذه الدراسات استدعى اجراء العديد من البحوث , لهذا فان هدف الدراسة الحالية كان لمعرفة تأثير البرمثرين كمعرقل استروجيني وبيان تأثيره على فعالية الغدد الصم والتكاثر باناث الجرذان عن طريق دراسة تأثير التعرض للبرمثرين خلال المرحلة الجنينية وكالاتي:

1-تأثير البرمثرين على بعض مضادات الاكسدة.

2-تأثير البرمثرين على مستويات بعض هرمونات التكاثر

المواد وطرائق العمل

هذه الدراسة اجريت في البيت الحيواني لكلية الطب البيطري –جامعة كربلاء , استخدم فيها40 جرد بالغ بحيث قسمت هذه الجرذان 4 مجاميع كل مجموعة تتكون من 10 من 7 اناث و3 ذكور وكانت اعمار هذه الجرذان 14-16 اسبوع مع معدل وزن الجسم 200-250 للذكور و 250-300 للاناث حيث وضعت الحيوانات في اقفاص معدة لهذا الغرض وتم توفير الماء لها عن طريق قناني زجاجية وتركت للتاقلم لمدة شهر.

تصميم التجربة

الجرذان الاناث تم فحصها باخذ المسحة المهبلية للتأكد ان لها دورة شبقية منتظمة (6) و التي تكون بالدورة الشبقية يسمح لها بان تلتقي مع الجرذان الذكور باقفاص منفصله. وبعد الالتقاء فان المسحة المهبلية تؤخذ منها , وعدت الحيوانات في اول يوم من الحمل عند وجود الحيوانات المنوية في مسحتها المهبلية .(7)

الاناث الحوامل في هذه التجربة تقسم عشوائيا الى 4 مجاميع كل مجموعة تتكون من 10 حيوانات 7 اناث و3 ذكور وكالاتي :

1-مجموعة السيطرة :7 اناث حوامل صنفتم كمجموعة سيطرة تم اعطائها الماء المقطر 0.5 مل لكل كغم من وزن الجسم محلول 0.001 محلول الايثانول وحسب مدة العلاج لكل تجربة.

2- المجموعة الاولى : 7 اناث حوامل تم اعطائها (mg/kg/day) 0.02 من البرمثرين فمويا ابتداء من اليوم الاول السابع من الحمل الى 21 من الحمل .

3- المجموعة الثانية : 7 اناث حوامل تم اعطائها (mg/kg/day) 25 من البرمثرين فمويا ابتداء من اليوم السابع من الحمل الى اليوم 21 من الحمل .

3- المجموعة الثالثة : 7 اناث حوامل تم اعطائها (mg/kg/day) 75 من البرمثرين فمويا ابتداء من اليوم السابع من الحمل الى اليوم 21 من الحمل . تم ايقاف تجريع هذه المجاميع في اليوم 22 من الحمل وبعد الولادة تركت مواليد الجيل الاول الى مرحلة البلوغ (60 يوم من العمر) وفي نهاية التجربة وبعد الولادة فان الجرذان الاناث البالغة من مواليد الجيل الاول لكل مجموعة قد اخذت وتم تشريحها وجمع عينات الدم منها لاغراض الدراسات الهرمونية ومضادات الاكسدة.

المعايير المستخدمة

قياس الهرمونات

قياس تركيز الهرمون المحفز للجريبات

Estimate of Follicular Stimulating Hormones Concentration

المبدأ لطريقة العمل:

اعتمد مبدأ قياس تركيز الهرمون المحفز للجريبات على طريقة

Enzyme immunoassay sandwich method with a final Fluorescent detection .

قياس تركيز الهرمون اللوتيني

Estimate of Luteinizing Concentration(LH)

اعتمد مبدأ قياس تركيز الهرمون على حدوث تنافس بين المستضد الموجود في العينة النهائية يتكون ناتج مشع تم قياس كمية هذا الاشعاع Anti-LH antibodies والمستضد المعلم عن طريق الجهاز بشكل اتوماتيكي . أما بالنسبة لطريقة العمل فقد تم أتباع الطريقة ذاتها المستخدمة في أثناء قياس الهرمون المحفز للجريبات .

قياس تركيز هرمون البروجستيرون

Estimate Progesteron Hormone concentration

اعتمد مبدأ قياس تركيز هرمون البروجستيرون على التنافس للقياسات المناعية للانزيم competitive enzyme immunoassay

قياس تركيز هرمون التستوستيرون

Estimate Testosterone Hormone concentration

المبدأ الاساس: يعتمد على التفاعل التنافسي لهرمون التستوستيرون والارتباط بين الانزيم والهرمون, كمية الارتباط بين الانزيم والهرمون تتناسب عكسيا مع تركيز التستوستيرون بالعينة.

قياس تركيز هرمون الرضاعة

Estimate of Prolactin Hormone Concentration

المبدأ الاساس: مبدأ قياس هذا الهرمون يعتمد على التنافس بالقياسات المناعية للانزيم Competitive enzyme assay, طريقة العمل المتبعة هي ذات الطريقة المتبعة في قياس تركيز هرمون محفز الجريبات .

تقدير فعالية أنزيم سوپر اوكسيد دسميوتيز (SOD)

Determination of Superoxide Dismutas Activity in Blood

المبدأ الأساس: تم تقدير فعالية انزيم سوپر اوكسيد دسميوتيز باستخدام طريقة

Modified photochemical NitroblueTetrazolum (NBT) method

وتضمنت هذه الطريقة استخدام سيانيد الصوديوم كمتبط لانزيم البيروكسيديز وتعتمد هذه الطريقة على تقدير فعالية الانزيم SOD بطريقة غير مباشرة من خلال ظهور تغير في الكثافة الضوئية للفورمارين المتكون من اختزال O_2^- لصبغة نايترولوتتزازوليوم (NBT) الذي بدوره يتولد من تشيع مصل الدم (8) إذ ان الانخفاض في الكثافة الضوئية للفورمارين دلالة على زيادة فعالية انزيم (SOD) .

التحليل الإحصائي Statistical analysis

بُينت نتائج الدراسة باستخدام المتوسط +_ الخطأ القياسي و أنجزت التحليلات الإحصائية الخاصة بهذه الدراسة باستخدام اختبار (anova) واختبار التباين على مستوى الاحتمالية 0.05 وباستعمال برنامج التحليل الإحصائي SPSS, وقورنت الفروق المعنوية بين المتوسطات باختبار الفرق المعنوي الاصغر (LSD) Least significant Differences (9).

النتائج والمناقشة

تأثير البرمثرين على بعض مستويات هرمونات التكاث في اناث الجرذان البالغة

اوضح شكل رقم (1) ان تحليل التباين اظهر وجود انخفاض معنوي $P < 0.05$ في مستوى هرمون Testosterone في مصل جميع اناث الجرذ المعرضة للبرمثرين بتركيزه الثلاثة مقارنة بمجموعة السيطرة, كما لوحظ ان الانخفاض لم يكن معنويا بين المجاميع نفسها. حيث ان معرقات الغدد الصم ترتبط مع العديد من مستقبلات الهرمونات النشطة ثم تقلل فعاليتها حيث تعمل على غلق هذه المستقبلات وتنشط اي فعالية لها, كما ان هذه المعرقات تتداخل مع بناء ونقل وايض وازالة الهرمونات لذا فان هذه المعرقات تعمل على تقليل الهرمون الطبيعي (10). بينت العديد من الدراسات ان مجاميع البايروثرويد ومن ضمنها البرمثرين يمكن ان تسبب خلل بالوظيفة التكاثرية حيث ان هذه المركبات تثبط ارتباط التستوستيرون مع مستقبلات الاندروحين وارتباط هرمونات الجنس مع الكلوبيولين حيث ان مجاميع البايروثرويد يمكن ان يغير مستوى الهرمونات الستيرويدية بالمصل بواسطة زيادة او تقليل مسارات الهدم للستيرويدات وازالتها لذلك فان التأثير المضاد للمبيدات الحشرية هذه على مستوى الهرمونات الستيرويدية يمكن ان يتوضح اما بواسطة الفعالية المباشرة للمبيدات على التعديل بعد عملية الترجمة translation للانزيمات الستيرويدية او من خلال التغييرات بالتعبير الجيني, واتفقت نتائج العديد من الدراسات مع نتائج دراستنا الحالية حيث بينت هذه الدراسات انخفاض معنوي في مستوى هرمون التستوستيرون لان التعرض للبرمثرين يمكن ان يعرقل البناء الحيوي للتستوستيرون عبر تحطيم الاغشية المايوتوكندرية لخلايا ليدج Ldg عن طريق تقليل تجهيز الكولسترول الى المايوتوكندريا وتقليل تحويل الكولسترول الى Pregnenolone في الخلايا لهذا يقل انتاج التستوستيرون بالتدريج. (11, 12, 13)

بينما جاءت نتائج دراسة اخرى توضح ان انخفاض التستوستيرون نتيجة التعرض للبرمثرين يكون استجابته لقلّة اعداد النطف المتسببة نتيجة التعرض للمبيد وقلّة حركة هذه النطف.

(14)

وفي الشكل رقم (2) يلاحظ ارتفاع معنوي $P < 0.05$ في مستوى هرمون البروجستيرون Progesterone في المجاميع المعاملة بالبرمثرين للتركيز 25-75 مقارنة بمجموعة السيطرة, غير ان هذا الارتفاع لم يكن معنويا الا في مجموعة التركيز الاول 0.02 فقط مقارنة بمجموعة السيطرة.

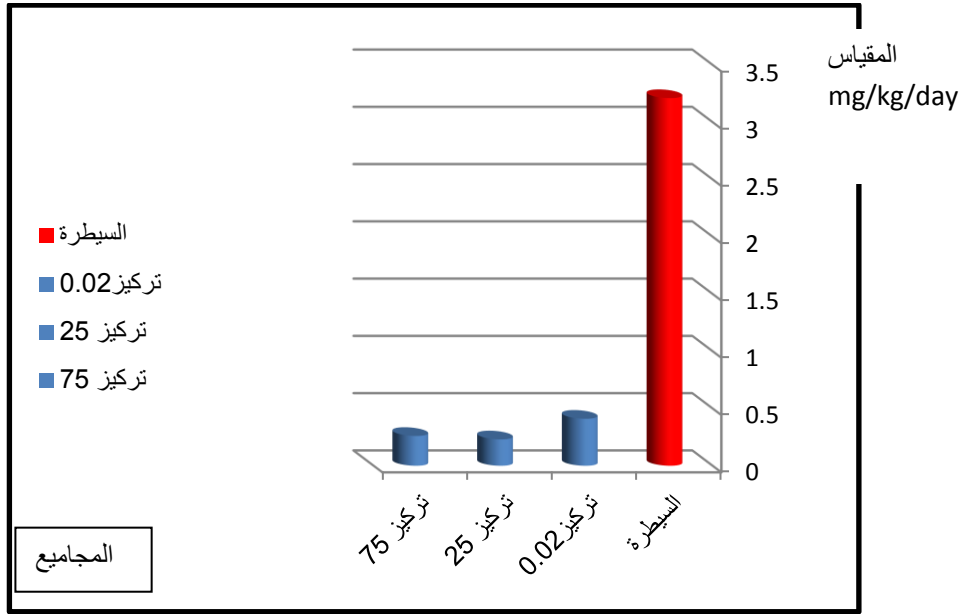
وكذلك اشارت الاشكال رقم (3, 4, 5) الى انخفاض معنوي $P < 0.05$ في المستوى الهرموني ل Prolactin, LH, FSH في مصل الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتركيز الثلاثة مقارنة بمجموعة السيطرة, وان هذا الانخفاض لم يكن معنويا بين المجاميع الثلاثة.

بينت الدراسة الحالية انخفاض معنوي في مستوى هرمون FSH وهذا متفق مع دراسات اخرى بينت ان استخدام العديد من المركبات الكيميائية ومنها المبيدات كالبرمثرين يمكن ان تغير من فعالية الهرمونات عن طريق التفاعل مع مستقبلات الهرمونات وتسمى معرقات الغدد الصم وهذه المعرقات تعمل على تغيير الوظائف للغدة النخامية وغدة Pituitary لذلك تعمل على تغيير glycosylation لـ FSH مؤديا الى اختزال فعاليته. (15, 16)

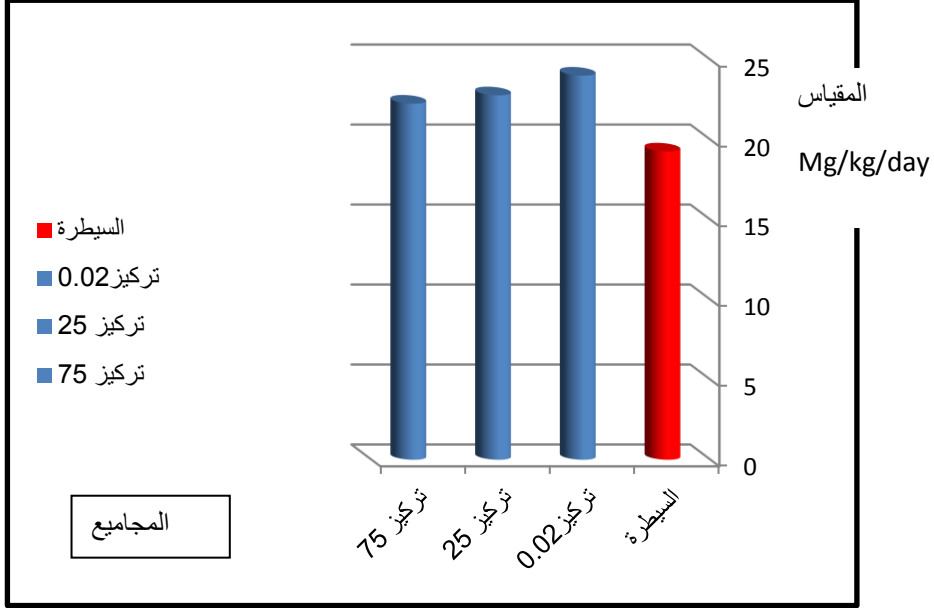
كما بينت دراسة اخرى ان انخفاض FSH يعود الى التأثير المباشر للبرمثرين على الغدة النخامية الامامية وغدة Pituitary. (17). ان FSH والتستوستيرون يلعبان دور مهم في عملية تكوين النطف Spermogenesis اما لوحده او بالتوافق والانسجام معا. (18) ان تثبيط spermatogenesis يكون متوقع انه نتيجة مصاحبة مع قلّة مستوى FSH ولكن ليس دائما (19). لكن دراسة اخرى بينت ان استخدام البرمثرين لم يؤثر على مستوى هرمون FSH (20)

كما بينت نتائج دراستنا الحالية وجود انخفاض معنوي في مستوى هرمون LH وهذا يتوضح بقدرة البرمثرين على التداخل مع مستقبلات ارتباط LH نتيجة عدم ارتباط LH مع مستقبلاته والذي يسهم بتقليل تحفيز LH في Steroidogenesis. (11) وهذا الخلل التكاثري reproductive dysfunction يؤثر على مستوى الغدة النخامية ليثبط هرمون (LH-RH) luteinizing hormone releasing hormone وافراز LH حيث ان البرمثرين يُحدث اختزال بالبناء الحيوي لهرمون (LH-RH) في الغدة النخامية او التأثير المباشر للبرمثرين على افراز LH من غدة Pituitary

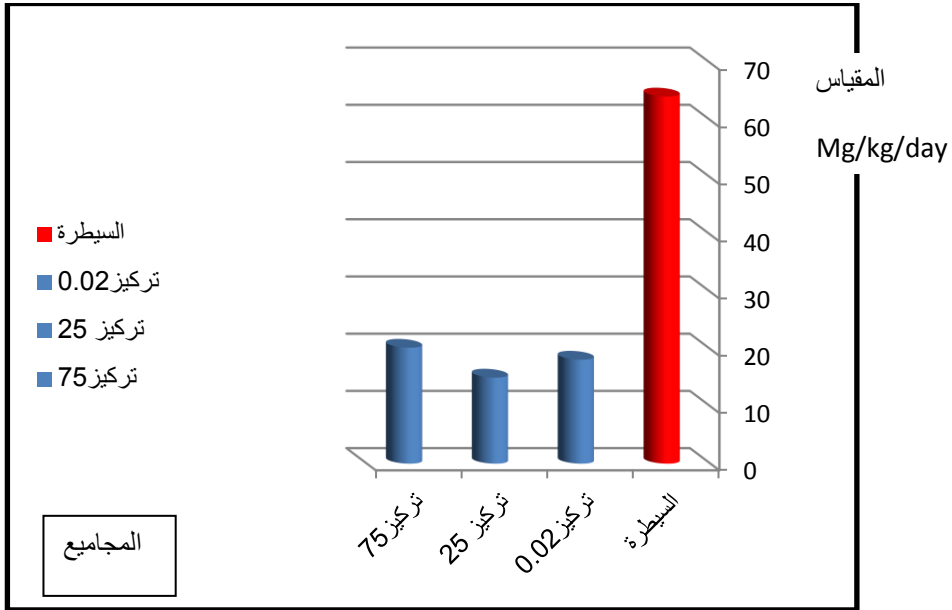
(21) في حين دراسات اخرى اشارت الى ان استخدام البرمثرين يؤدي الى زيادة في مستوى هرمون LH وذلك لان البرمثرين يؤدي الى انخفاض مستوى التستوستيرون لذلك يرتفع مستوى LH بالفترة المعرضة للمبيد , حيث ان افراز LH من غدة Pituitary يزداد استجابة لانخفاض مستوى هرمون التستوستيرون بواسطة التغذية الراجعة السالبة الطبيعية للمحور (hypothalamus-pituitary) (1, 20)



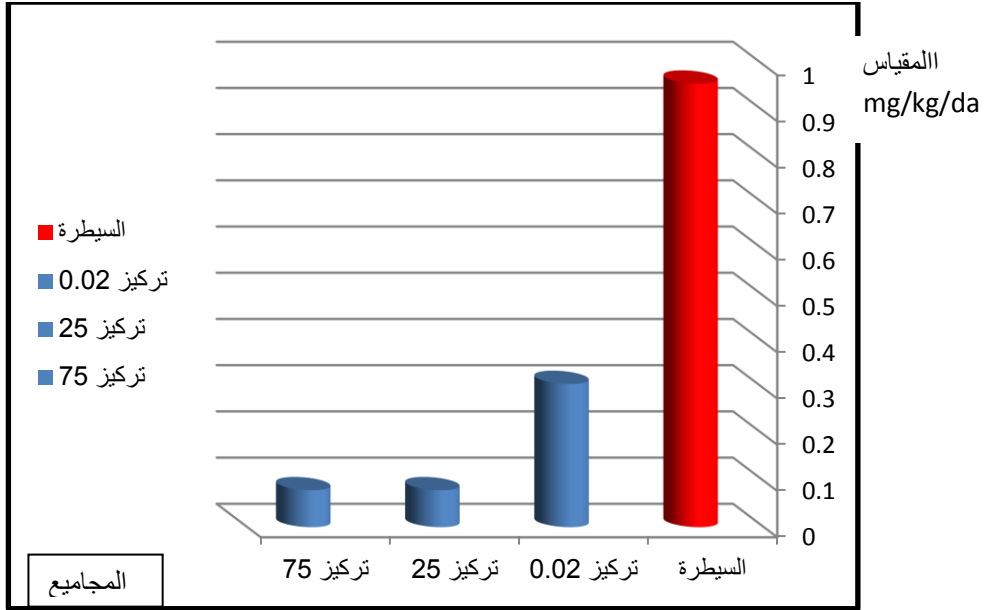
شكل رقم 1 يبين تأثير البرمثرين على مستوى هرمون التستوستيرون في انث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل



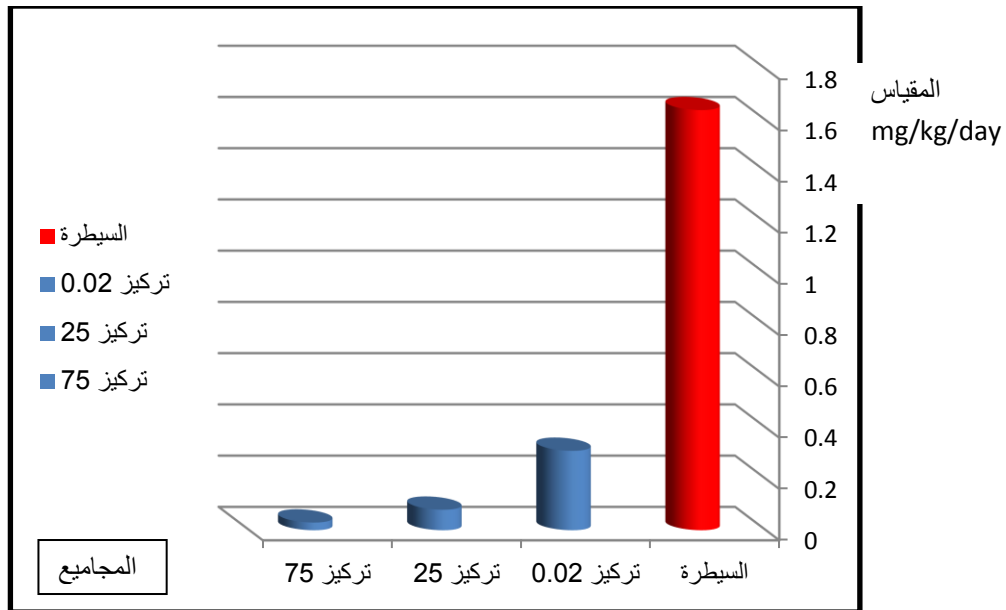
شكل رقم 2 يبين تأثير البرمثرين على مستوى هرمون البروجستيرون في اناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل



شكل رقم 3 يبين تأثير البرمثرين على مستوى هرمون الرضاعة في اناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل



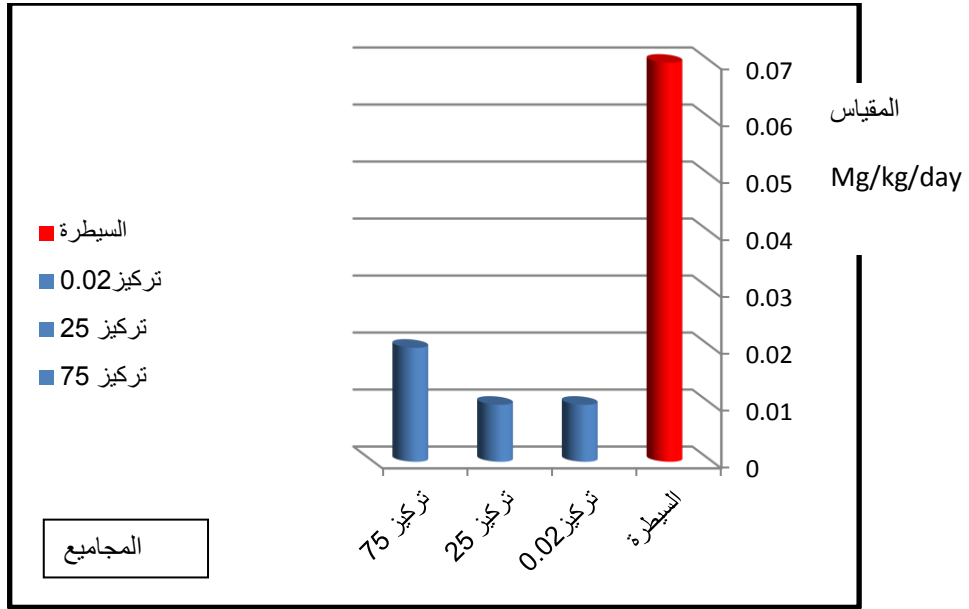
شكل رقم 4 يبين تأثير البرمثرين على مستوى الهرمون اللوتيني في اناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل



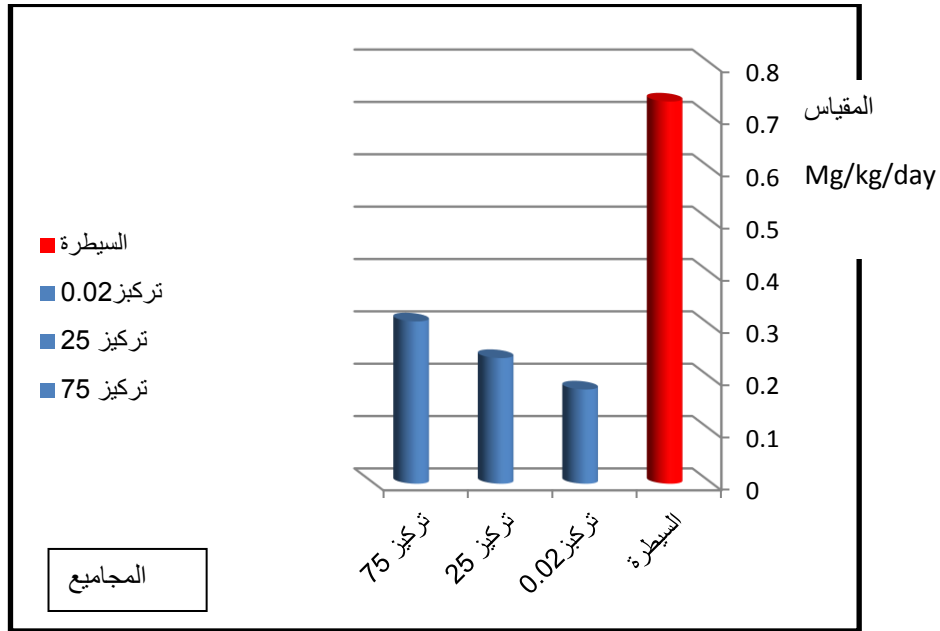
شكل رقم 5 يبين تأثير البرمثرين على مستوى هرمون المحفز للجريبات في اناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل

تأثير البرمثرين على بعض مضادات الاكسدة في اناث الجرذان البالغة
اوضح شكل رقم (6) وجود انخفاض معنوي $P < 0.05$ في مستوى فعالية super oxide
dismutase في مصل اناث الجرذان المعاملة بالبرمثرين للتركيز الثلاثة 0.02 - 25 - 75
مقارنة بمجموعة السيطرة, وان هذا الانخفاض لم يكن معنويا بين المجاميع الثلاثة المعاملة.
حيث ان SOD هو الخط الاول والرئيسي للدفاع ضد نشاط O_2 وغيرها من Reactive (Ros)
oxygen species . (22) . ان انزيم ال SOD هو عبارة عن انزيم مضاد للاكسدة وهو يحد
من احتمالية وقوع جذور الاوكسجين الحرة التي تشكلت اثناء عمليات خلل التمثيل الغذائي
الطبيعية للأوكسجين وليبروكسيد الهيدروجين (23) .
ان جذور Super oxide radical تنتج في المايتوكوندريا والشبكة الأندوبلازمية كترج
للاكسدة الذاتية لمكونات السلسلة الالكترونية للنقل , وان SOD يحول الجذور الحرة الى
بيروكسيد الهيدروجين والأوكسجين وان انخفاض فعالية SOD هو بمثابة نجاح لتكوين الجذور
الحرة للنقص الحاصل بهذا الانزيم لاستعماله المفرط . (24)
كما ان دراسة اخرى اوضحت زيادة SOD بسبب الخاصية القطبية له hydrophilic وهذا
نتج عن زيادة السيولة للبرمثرين وقطبية مناطق hydrophilic-hydrophobic للمناطق
ثنائية القطب في كرية الدم الحمراء بالجرعات الواطئة من البرمثرين وبالجرعات العالية فان
الترشيح خلال الغشاء يكون اكثر سهولة . (25) في حين ان دراسات اخرى بينت عدم تأثير
للمبيد على مستوى SOD. (26)

كما بينت النتائج ايضا في الشكل رقم (7) وجود انخفاض معنوي في مستوى مضاد الاكسدة
الكلي Total antioxidant في مصل اناث الجرذان المعاملة بالبرمثرين للتركيز الثلاثة مقارنة
بمجموعة السيطرة , ولم يكن هناك فروق معنوية في الانخفاض للمجاميع الثلاثة , وهذا متفق مع
دراسات اخرى حيث ان استعمال البرمثرين يمكن ان يحدث الاجهاد التأكسدي بتكوينه
aldehydes و lipophilic conjugates الأخرى , وهذا يؤدي بدوره الى اختزال او تقليل
الوظائف المايتوكوندريية . (27, 28)
كما ان دراسات اخرى اوضحت ان استعمال البرمثرين يسبب انخفاض في TAC بسبب عرقلة
الجهاز الصم لتكون الجذور الحرة واحداث Lipid peroxidation للانسجة باللبائن وحصول
ضرر ب (DNA) (27)



شكل رقم 6 يبين تأثير البرمثرين على مستوى السوبر اوكسايد الدسموتيز في اناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل



شكل رقم 7 يبين تأثير البرمثرين على مستوى مضاد الاكسدة الكلي في اناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل

- 1- **Mnif** , W.; Pillion , A.; Bartegi, A. and Balsguer, P. (2011) : Effects of endocrine disruptor pesticides :Areview . International J. , P:2265-2303.
- 2- **Kim**, I. Y.; Han, S. Y.; Kang, T. S.; Lee, B. M.; Choi, K. S.; Moohn, H. J.; Kim, T. S.; Kang, I. H.; Kwack, S. J.; Moon, A.; Ahn, M. Y. and Kim, H. S. (2005) :Pyrethroid Insecticides, Fenvalerate and Permethrin, Inhibit Progesterone-induced Alkaline Phosphatase Activity in T47D Human Breast Cancer Cells. J. Toxicol. Environ. Health , 68, 2175-2786.
- 3- **Roy**,J.; chakraborty, S. and chakraborty,T.(2009): Estrogen-like endocrine disrrupting chemicals affecting puberty in humans-areview. Med .Sci.Monit.,15(6):RA134-45.
- 4- **Welsons**, W.V.; Thayer , K. S.; Taylor ,J. ;Judy , B. and vom Saal , F.S. (2003) : Large effects from small exposure : I.Mechanisms for endocrine disrupting chemicals with estrogen activity .Environ . Health Perspect ., 111(8) :994- 1006.
- 5- **Nelson**, LR. And Bulun , SE. (2001) : Estrogen production and action . J.Am. Acad.Dermatol ., 45:S 24-116.
- 6- **Cohen**, R.L.(1966): Applied teratology 203-2235.
- 7- **Barcelona**, R.; Fanelli, O. and Campana, A.(1977): Teratological study in rat and rabbit. Toxicol.,2:87-94.
- 8- **Brown** , M.S. and Godstein ,(1983): Ann Rev.Biochem., 25,223 cited by Al-Zamely et al., 2011.
- 9- **AL-Rawi**, K. M. and Khalaf –Allah, A. M. (2000): Design and analysis of agriculture experiments . Musel University. Ministry of Higher Education and Scientific Reesearch. P. 488.

10- Cocco, P.(2002): On the rumors about the silent spring:review of the scientific evidence linking occupational and environment pesticides exposure to endocrine disruption health effects. *Cad. Saude.*, 18:379-402.

11- Issam,C.; Samir, H.;Zohra, H.; Monia, Z. and Hassen, B.(2010): Toxic response to permethrin low doses of gonads, sex hormones and lipoperoxidation in male rats following substances treatment . *Toxico. Sci.*, 34(6): 70-663.

12- Zhang, Y.; Yuki, I.; Osamu, Y.; Yukie, Y.; Miya, K. and Kazuyoshi, T.(2008):Disrupt Testosterone biosynthesis via mitochondrial membrane damage of leydig cells in adult male mouse. *Toxicol.*,248:136-141.

13- Afaf, L. ;Nessiem, N. S. and Salwa ,A. M.(2003) : Comparative Histopathological Evaluation of Permethrin, Pirimiphos Methyl and Bendiocarb Toxicities in Testes, Liver and kidney of rat. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine Vol.*, 11 : 58 –73 .

14- Sahar, A. ; Laila, M.E. and Amira S. (2011): Pyrethroid Toxic Effects on some Hormonal Profile and Biochemical Markers among Workers in Pyrethroid Insecticides Company. *Life Science Journal*, Volume 8, Issue 1.

15- Poongothai, M. R.and Balikrishna ,P.(2008): Endocrine Disruption and Perspective Human Health Implications: A Review. *The Internet Journal of Toxicology*. 2008 Volume 4 Number 2.

16- Masutomi, M.; Shibutani,M.; takaqi, H.; Uneyama, G. and Hirose, M. (2004): Alteration of pituitary hormone –immunoreactive cell population in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine active chemicals. *Arch.Toxicol.*,78:232-240.

17- Poonam, S.; Amir, U.and Rembir, S.(2012): Permethrin induced reproductive toxicity in male wistar rats :protective role of tribulus terrestris. *Enviro.*, 45:233-250.

18- Ruwanpura, S.; Mclachlan, R. and Meachem, S.(2010): Hormonal regulation of male germ cell development. *J. Endocri.*, 205:117-131.

19- Mclachlan, A.; Robertson, D. ; Pruyers, E., Ugon, A.; Matsumoto, A. ; Anawalt, B. and Merigiola, C.(2004): Relationship between serum gonadotropins and spermatogenic suppression in men undergoing steroidal contraceptive treatment . J.clinic. Endocri. Meta., 89:142-149.

20- Zhang , Y.; Ito, Y. and Yamanoshita, O. (2007): Permethrin may disrupt testosterone biosynthesis via mitochondrial membrane damage of leydig cells in adult male mouse. Endocri., 148: 3941-3949.

21- Koike,K.; Aono,T.; Miyalce, A.; chatani, F. and Kurachi, K.(2000): Effect of pituitary on the LH-RH concentration in the medial basal hypothalam and hypophysis portal blood , Brain, Res.,301:253-258.

22- Nitin , D.;Rajinder, R.and Adil , M.(2012): Toxic effects of permethrin and fluoride on antioxidant parameters in rats .J.Indi., 6049-55.

23- Muller,F.(2000): The nature and mechanism of superoxide production by the electron transport chain:Its relvance to aging. AGE.,23(4): 227-253.

24- Barondean,D.; Kassman, C.; Bruns,K.;Taine, T. and getzo, E.(2004): Nickel superoxide dismutase structure and mechanism. Bioche.,43(25): 8038-47.

25- Nasuti, , C.; Gabbianeli , R.; Stetano, A.;Sozio, P. and antalamessa, F.(2003):Different effects of type I and type II pyrethroids on erythrocyte plasma membrane properties and enzymatic activity in rats.Toxico.,191(2-3):233-44.

26- Toxicology, (2007): Dopaminergic system modulation ,behvirol changes and oxidative sress after neonatal administration of pyrethroids. J.299(3):194-205.

27- Husan, T. and basak, T.(2011): Olive (olea europaea L,) leaf extract counteracts genotoxicity and oxidative stress of permethrin in human lymphocytes. Enviro.,44:66-74.

28- Karen, D.; Li, W.; Harp, P.; Gillette, J. and Bloomquist, J.(2001):
Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin
and chlorpyrifos. *Neurotoxicology*, 22:7-81.

