● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره نهم، شمارهٔ ٤، مهر – آبان ١٣٨٦، صفحه ١٥-٢٢
دریافت: ٨٥/١١/٤، ارسال جهت اصلاح: ٨٦/٢/٢٦، پذیرش: ٨٦/٥/٣

تاثیر دیازینون بر روی سلول های لایدیگ و سطح هورمون های جنسی در موش سفید کوچک

اسماعیل فتاحی [*1]، کاظم پریور[2]، سیدغلامعلی جورسرایی[3]، علی اکبر مقدم نیا[4]

۱- عضو هیأت علمی دانشگاه آزاد آیت اله آملی و دانشجوی دکترای زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات ۲- استاد گروه زیست شناسی جانوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات ۳- استادیار گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی بابل ۴- استاد گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: دیازینون از سموم ارگانوفسفره است که در اثر تماس، باعث تخریب بافتهای بدن می شود. با توجه به مصرف فراوان این سم در مزارع برنج و باغ مرکبات و ضررراحتمالی آنها، تأثیر دیازینون بر روی سلولهای لایدیگ بیضه و سطح هورمونی در موش سفید کوچک مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روشها: این مطالعه به روش آزمایشگاهی، بر روی ۳۵ سر موش از نژاد NMRI در سه گروه آزمایشی، کنترل و شم، انجام پذیرفت. گروه آزمایشی به مدت یک ماه (پنج روز متوالی و دو روز استراحت) به میزان ۳۰mg/kg دیازینون بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه شم تنها آب مقطر دریافت کرده و گروه شاهد تزریقی نداشتند. هورمونهای FSH،LH و تستوسترون، با روش Radioimmunoassay اندازه گیری شد. با تهیه برش های بافتی، سلولهای لایدیگ در واحد سطح با استفاده از eye piece شمارش شدند.

یافته ها: تعداد سلولهای لایدیگ در گروه آزمایشی(٦/٢٩٥±٠/٣٦١) نسبت به گروه کنترل (١١/٣٧±٠/٧٦٩) و شم (١١/٢٦±٠/٣٤٧) پایین تر بود (p=٠/٠٠١). میزان هورمون تستوسترون نیز در گروه آزمایشی(٣/٦٨±٠/٩١) نسبت به گروه کنترل (١/٢١± ١٥/٢) و شم (١٥/١٢±٠/٨٤) کمتر بوده است (p=٠/٠٠١). هورمونهای FSH و LH در گروه آزمایشی نسبت به گروه های دیگر افزایش نشان داد.

بحث و نتیجه‌گیری: در این بررسی، تأثیر منفی دیازینون بر روی بافت بیضه موش به خصوص کاهش تعداد سلولهای لایدیگ و هورمون تستوسترون و افزایش در هورمونهای FSHوLH مشخص گردید، که می تواند احتمال ناباروری را افزایش دهد. بنابراین مدیریت صحیح استفاده از این گونه سموم پیشنهاد می شود.

واژه های کلیدی: *دیازینون، سلولهای لایدیگ، تستوسترون، FSH، LH*

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره نهم، شماره ۴، مهر – آبان ۱۳۸۶، صفحه ۱۵-۲۲

مقدمه

دیازینون از سموم ارگانوفسفره است که معمولا به صورت امولیسون ۰/۱ تا ۰/۲ درصد در مزارع کشاورزی و باغ مرکبات، برای از بین بردن آفات وکرم ساقه خوار، مورد استفاده قرار می گیرد (۱و۲). مکانیسم اثر آن، بیشتر مهار آنزیم کولین استراز است (۳-۵). در الکل واستون حل شده و در آب، امولسیون تشکیل می دهد (۶). عوارض گوناگونی از این گونه سموم، در مطالعات مختلف گزارش شده است که عموماً کشاورزان، باغ داران و ساکنین مجاور درگیر آن می باشند. سردرد، تهوع، استفراغ، مشکلات گوارشی، تنفسی و عصبی، عوارض پوستی، مشکلات کبدی و کلیوی و حتی تشنج و مرگ، از جمله موارد گزارش شده است (۷). همچنین بر روی اعصاب مرکزی اثر مخرب بر جای گذاشته و می تواند باعث مرگ جنین، در مراحل اولیه بارداری شود (۸-۱۰). این گونه سموم پس از استفاده معمولا به مدت ۱۴-۱۲ هفته درخاک، بصورت فعال باقی می مانند و در برخورد با پوست و مخاط، به آسانی جذب شده و علاوه بر ایجاد عوارض مختلف عصبی و هورمونی در کبد هم به متابولیت های فعال تبدیل می شوند (۱۱و۱۲). گرچه مقدار زیادی از

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.4.2.9]

این متابولیت ها از بدن دفع می شوند ولی باقیمانده آن در بافت های بدن از جمله در اندام های جنسی ممکن است تاثیر منفی بر جای بگذارند، در بعضی از مطالعات از تأثیر آن بر روی سلولهای جنسی نر و افزایش ناهنجاری در ساختار اسپرم افرادی که در معرض این گونه سموم هستند گزارش شده است (۱۳). همچنین باعث آتروفی شدن سلو لهای لایدیگ شده و سطح تستوسترون سرم خون را کاهش می دهد. قطر سلولهای ژرمینال را نیزکاهش داده و روند تولید اسپرم ها را به تاخیر می اندازد، گاهی اوقات نیز باعث افزایش و بعضی مواقع سبب کاهش قطر مجاری اسپرم ساز می گردد (۱۴). البته این گونه عوارض تنها به جنس نر اختصاص ندارد، بلکه در جنس ماده نیز قطر تخمدان را کاهش داده و باایجاد بافت نکروزه در تخمدان، میزان فولیکولهای آترتیک را نیز زیاد می کند و یا اینکه با کاهش سطح استرادیول، اووسیت های بالغ را تخریب می سازد (۱۵). در بعضی مواقع تقسیم میتوزی را در مراحل اولیه تقسیم سلولی کاهش می دهد و با تخریب میکروفیلامنت ها، اسکلت سلولی را از بین برده و بر روی سنتز DNA اثر منفی می گذارد (۱۶). همچنین ممکن است باعث جهش در ژنها و القاء مرگ سلولی گردد و بر روی تمایز سلولی اثر منفی بگذارد و موجب ناهنجاری هایی در مراحل اولیه تشکیل جنین شود (۱۷و۱۸). گرچه مکانیسم اصلی این گونه سموم، مهار آنزیم کولین استراز است، ولی فعالیت آنزیم هایی مثل، آلکالین فسفاتاز و اسید فسفاتاز را نیز کاهش می دهد (۱۹).

دیازینون، در روند تولید بعضی از اسید آمینه ها مثل تریپتوفان و هیستیدین اختلال ایجاد کرده وگاهی اوقات باعث افزایش اسید آمینه های آزاد می گردد (۲۰و۲۱). همچنین با افزایش پراکسیداسیون لیپید ها و تولید رادیکالهای آزاد، سلولهای بیضه را تخریب می سازد (۲۲و۲۳). دوزهای غیر کشنده بعضی از ارگانوفسفره ها باعث تغییر در ساختار سیستم تولید مثل شده و با فسفریله کردن پروتامین هسته و یا کاهش ترکیبات پروتئینی RNA و DNA و یا آسیب مستقیم به DNA، سبب تغییر در ساختار کروماتین سلول ها می شوند که نهایتا ناهنجاری در ساختار اسپرم را بدنبال خواهد داشت (۹و۱۰و۱۹و۲۴).

همچنین کاهش فسفولیپیدها و HDL-C و افزایش LDL-C و تری گلیسیریدها از جمله تاثیرات منفی است که در خصوص دیازینون گزارش شده است (۲۵). جایگاه اولیه عمل ارگانوفسفره ها سیستم عصبی مرکزی و محیطی است و ممکن است استیل کولین استراز را مهار کرده و در سیتم هورمونی بدن اختلال ایجاد کند (۲۶). بنابراین این مطالعه با هدف بررسی اثر سم دیازینون در حالت in vivo بر روی سلولهای لایدیگ بیضه و تغییرات هورمونی در موش سفید کوچک، انجام شد.

مواد و روشها

مطالعه به روش آزمایشگاهی بر روی ۳۵ سر موش نر بالغ با وزن متوسط ۲۵تا۳۰ گرم و سن متوسط ۱۰ تا ۱۲ هفته، از نژاد NMRI، که از انستیتو پاستور تهران تهیه شده بودند، انجام شد. موشها بطور تصادفی به ۳ گروه آزمایشی، کنترل و شم تقسیم گردیدند. موشها در قفس های استاندارد در شرایط ۲۵ درجه و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند.

با اضافه کردن ۰/۲ میلی لیتر سم دیازینون به ۱۰ میلی لیتر آب ۲۵ درجه، امولسیون آن تهیه گردید (۲۷). بعد از تعیین LD50، دوز تزریقی برابر ۳۰mg/kg تعیین شد. گروه آزمایشی به مدت یک ماه (پنج روز متوالی در هفته و دو روز استراحت) به میزان mg/kg ۳۰ دیازینون (تهیه شده از شرکت شیمی کشاورز) بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. به گروه کنترل تنها آب مقطر ۲۵ درجه تزریق شد و گروه شاهد نیز هیچگونه تزریقی نداشتند. بعد از گذشت یک ماه، به مدت یک هفته موشها در شرایط اپتیمم قرار گرفته، سپس نمونه برداری برای هر سه گروه انجام پذیرفت.

برای ارزیابی سلولهای لایدیگ، بیضه ها خارج شده و در داخل فرمالین ۱۰٪ قرار گرفتند. پس از انجام مراحل تهیه بافت، برش هایی به ضخامت پنج میکرون تهیه گردید. لام های تهیه شده با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند. سپس سلول های لایدیگ، بااستفاده ازصفحه چشمی مدرج(eye piece) که بر روی عدسی چشمی میکروسکوپ نوری سوار می گردد، در واحد سطح شمارش شدند. برای اندازه گیری هورمونهای LH، FSH و تستوسترون، تمامی خون موشها از ناحیه زیر بغل جمع آوری و با استفاده از سانتریفیوژ (دور ۲۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه) سرم خون جدا شد. سپس با استفاده از روش Radioimmunoassay و کیت تهیه شده از شرکت کاوشیار ایران، هورمون ها مورد سنجش قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل داده ها با آزمون های Turkey's HSD One way – ANOVA انجام شد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.4.2.9]

یافته ها

با شمارش سلو لهای لایدیگ در واحد سطح، مشخص گردید که میانگین تعداد سلولهای لایدیگ در گروه آزمایشی ۶/۲۹۵±۰/۳۶۱، در گروه کنترل ۱۱/۳۷±۰/۷۶۹ و در گروه شم ۱۱/۲۶±۰/۳۴۷ به دست آمد، که تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت. ولی گروه آزمایشی نسبت به دو گروه شم و کنترل، به طور معنی داری پایین تر بوده است (p=۰/۰۰۱).

میانگین هورمون LH در گروه آزمایشی برابر ۴±۰/۶۵۴ بود. میزان این هورمون در گروه کنترل، ۳±۰/۵۳۴ و در گروه شم نیز ۳±۰/۵ بود. تفاوت معنی داری بین دو گروه اخیر مشاهده نگردید، اما با گروه آزمایشی تفاوت معنی داری بود (p=۰/۰۰۱).

میزان هورمون FSH در گروه کنترل و گروه شم به ترتیب برابر ۲/۵±۰/۵۳۷ و ۲/۵۵±۰/۵۲۷ بدست آمد ولی هیچگونه تفاوت معنی داری بین این دو گروه مشاهده نشد. همچنین میزان این هورمون در گروه آزمایشی برابر ۵/۴±۱/۰۵، بود که تفاوت معنی داری با دو گروه دیگر داشت (p=۰/۰۰۲). میزان هورمون تستوسترون در گروه آزمایشی حدود چهار برابر نسبت به گروههای کنترل و شم، کمتر بوده است. میانگین هورمون تستوسترون در گروه آزمایشی برابر با ۳/۶۸±۰/۹۱، در گروه کنترل ۱۵/۲±۱/۲۱ و در گروه شم برابر ۱۵/۱۲±۰/۸۴ بدست آمد (p=۰/۰۰۱) (جدول ۱).

جدول ۱. اثر تزریق داخل صفاقی دوز مکرر دیازینون بر تعداد سلول های لایدیگ و سطح هورمون های FSH، LH و تستوسترون در موش سفید کوچک

پارامتر / گروه ها	تعداد سلولهای لایدیگ Mean±SD	LH(U/L) Mean±SD	FSH (IU/L) Mean±SD	تستوسترون (nMol/L) Mean±SD
کنترل	۱۱/۳۷±۰/۷۶	۳±۰/۵۳	۲/۵±۰/۵۳	۱۵/۲±۱/۲۱
شم	۱۱/۲۶±۰/۳٤	۳±۰/۵	۲/۵۵±۰/۵۲	۱۵/۱۲±۰/۸٤
دیازینون	۶/۲۹±۰/۳۶	۴±۰/٦٤	۵/۴±۱/۰۵	۳/۶۸±۰/۹۱

بحث و نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که دیازینون میزان سطح تستوسترون سرم را کاهش و سطح LH وFSH را افزایش داده است. و با توجه به اینکه تعداد سلو لهای لایدیگ که تولید کننده هورمون تستوسترون هستند، کاهش یافته اند، در نتیجه میزان تولید این هورمون نیز کمتر شده است. بسیاری از مطالعات حاکی از آن است که سم دیازینون به طور مستقیم بر روی بافت ها و سلولهای جنسی اثر گذاشته و سبب آسیب های مختلفی بر روی ساختار بیضه و رده های مختلف سلولی در فرآیند اسپرماتوژنزیس و اختلالات هورمونی می شود (۲۸). گزارشات متعددی در خصوص عوارض آن برروی دستگاه گوارشی و تناسلی بدن انسان و حیوانات، نیز ذکر شده است (۲۹). در مطالعه ما با توجه به اینکه تعداد سلولهای لایدیگ بافت بیضه، پس از تزریق دوز مکرر دیازینون کاهش یافت تا حدودی می تواند آن را توجیه نماید. لذا به نظر می رسد که اگر این گونه سموم، به مدت طولانی وارد بدن شوند، ممکن است علاوه بر آسیب به دستگاههای مختلف بدن، بر روی سیستم تناسلی نیز تاثیر بگذارند. این نظریه در مطالعات دیگران نیز به نوعی بیان شده است که دیازینون باعث آتروفی شدن سلولهای لایدیگ و کاهش سطح تستوسترون سرم خون می شود (۱۵). عده ای معتقدند که تزریق داخل صفاقی دیازینون، تعداد سلولهای لایدیگ را در رتها کاهش داده و دوز مکرر آن، کاهش بیشتری را نسبت به حالت تک دوز ایجاد می کند (۳۰). لذا باید بعد از کاهش سلولهای لایدیگ که مسئول ترشح هورمون تستوسترون در جنس نر هستند، این انتظار را داشت که متعاقب آن میزان این هورمون نیز در سرم خون کاهش یابد. در واقع با کاهش یافتن سطح تستوسترون، اولین موضوعی که مطرح می شود تغییراتی است که باید در سلولهای لایدیگ اتفاق افتاده باشد. به نظر می رسد که این سلولها یا باید دژنره شده باشند یا اینکه در اثر آتروفی، قابلیت ترشح هورمون تستوسترون را از دست داده باشند. گر چه در مطالعه ما به هر یک از این دو حالت می توان استناد نمود ولی به نظر می رسد که کاهش تعداد سلولها، بیشتر

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.4.2.9]

موید این باشد که سلولهای لایدیگ ناشی از تزریق طولانی مدت دیازینون، دژنره شده و از محیط حذف گردیده اند. ترکیبات شیمیایی موجود در محیط، سبب تخریب سیستم آندوکرینی شده وممکن است فعالیت آنها را مهار کنند (۳۱). این گونه ترکیبات شیمیایی می توانند از راههای مختلف، تمایز جنسی را مختل ساخته و یا آنتاگونیسم گیرنده آندروژن ها باشند و همچنین می توانند مانع تولید، انتقال و یا متابولیسم آندروژنهایی شوند که برای تمایز جنسی ضروری هستند (۳۲و۳۳).

مطالعات مختلف نشان داد که سمومی مثل دیمتوآت و لیندان مستقیما با تخریب پروتئین تنظیم کننده (STAR) استروئید، تولید آن را در سلولهای لایدیگ مهار می کنند و سبب کاهش تستوسترون می شوند (۳۴-۳۶). ارگانو فسفره ها سطح هورمونهای استروئیدی سرم را از طریق افزایش کاتابولیسم، کاهش می دهند و بررسی های مختلف نشان می دهد، سمومی مثل دی کلروفوس، دروسبان، دیازینون، فورادان و کلروپیریفوس تولید هورمون استروئیدی را مهار می کنند (۲۶و۳۷). بعضی از ارگانوفسفره ها مثل کینولفوس مستقیما بر روی بافت بیضه اثر گذاشته و باعث کاهش تولید هورمون تستوسترون می شوند (۳۸).

به نظر می رسد روند دفع متابولیت های ارگانوفسفره بیشتر از طریق ادرار باشد (۳۹). در بعضی از انواع آن قبل از اینکه بصورت متابولیت، سریعا از بدن دفع شود، تاثیر آن بر روی ارگانهای مختلف مخصوصا سیستم تناسلی، نمود می یابد. در مقابل ارگانوفسفره هایی مثل متیل پاراتیون، تاثیر خاصی بر روی سلولهای جنسی ندارند (۴۰). البته ارگانو فسفره ها عوامل آلکیله کننده هستند و باعث آزاد شدن سولفور اتمی از اسید تیوفسفریک شده و با ماکرومولکولهای اصلی سلول، مثل پروتئین ها، اسیدهای نوکلئیک و لیپید واکنش می دهند (۴۱). دیازینون که یکی از ارگانو فسفره ها است، با فسفریلاسیون پروتامین ها و تخریب DNA باعث تغییر در ساختار کروموزوم سلولهای جنسی شده و حتی می تواند پروتئین های غشای پلاسمایی سلولها را نیز فسفوریله کند (۴۲). ترکیبات آلی فسفردار با فسفریله کردن جایگاه فعال آنزیم کولین استراز، اثر آن را غیر فعال ساخته و با پراکسیداسیون لیپیدها، دستگاه تولید مثلی را آسیب می رسانند (۴۳).

یکی دیگر از مواردی که در خصوص عوارض ارگانوفسفره ها ذکر می شود، تاثیر برروی هورمون های جنسی است. در مطالعه ما، هورمون های FSH وLH بعد از تزریق دیازینون در دراز مدت افزایش یافتند. باید در نظر داشت، پروتئین StAR که در سلولهای لایدیگ وجود دارند توسط هورمون LH تحریک می شوند و بعضی از ارگانوفسفره ها، مسیر تحریک LH را مهار کرده و سبب کاهش هورمون استروئید می شوند، در صورتی که ارگانوفسفره های دیگری مثل متیل پاراتیون با جلو گیری از مهار برگشتی، باعث افزایش LH می شوند (۴۴و۴۵).

لذا به نظر می رسد که در مطالعه حاضر سم دیازینون که باعث افزایش این هورمون شده است، در قالب همین گروه قرار می گیرد و با جلوگیری از مهار برگشتی، هورمون LH را افزایش داده است. البته این هورمون نقش مهمی در شروع و ادامه تخریب مراحل مختلف اسپرماتوژنزیس داشته و افزایش آن می تواند سلولهای بافت بیضه راکاهش دهد. در بررسی ما این نظریه قوت می گیرد که همراه با افزایش این هورمون که شاهد کاهش سلولهای ژرمینال و لایدیگ بوده ایم، این امکان وجود دارد که در دراز مدت سمومی مانند دیازینون باعث تغییر در ساختار بیضه و تخریب سلول های جنسی شده و ناباروری ثانویه در فرد ایجاد گردد. البته باید در نظر داشت که ارگانوفسفره ها حالت ضد گنادی داشته و به طور مستقیم عمل بیضه را مهار می کنند و یا اینکه با اثر بر روی هیپوفیز سبب تغییراتی در گنادوتروپین ها و غلظت ناقلین شیمیایی عصبی می شوند (۴۶). دیازینون نیز با اثر بر روی هیپوفیز و آزادسازی گنادوتروپین و ایجاد اختلال در آن، رشد و نمو اسپرماتوزوئید را تحت تاثیر قرار می دهند (۱۵).

بررسی ما نشان داد که دیازینون میزان سطح تستوسترون سرم را کاهش و سطح LH وFSH را افزایش داده است. با توجه به کاهش سلولهای لایدیگ که تولید کننده تستوسترون هستند، میزان تولید این هورمون نیز کاهش یافته است. چرا که این گونه سموم به طور مستقیم یا غیر مستقیم روی سیستم آندو کرینی اثر گذاشته و با کاهش هورمونهای استروئیدی سبب کاهش مقدار اسپرم می شوند (۴۷).

عمل سموم شیمیایی به سطح دوز و زمان تماس آنها بستگی دارد. با افزایش استفاده آفت کش های ارگانو فسفره در مزارع و منازل جهت از بین بردن آفت ها، سلامت تولید مثلی در انسان و جانوران نیز به مخاطره می افتد. غلظت متناسب تستوسترون و گنادو تروپین در فرآیند اسپرماتوژنزیس و تمایز جنسی نقش بسیار مهمی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.4.2.9]

دارند و تغییر در غلظت این هورمونها می تواند درحرکت و بقای اسپرم و همچنین تعداد آنها اثر داشته باشد وسبب نا باروری در انسان شود. با توجه به استفاده این سم در مزارع کشاورزی و باغ مرکبات، پیشنهاد می گردد که مدیریتی صحیح در استفاده بهینه از این گونه سموم صورت پذیرد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری و حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران، آقای دکتر ابراهیم سرابی، آقای منصف، آقای جعفری، موسوی صباغ و خانم سوهان فرجی تقدیر و تشکر می شود.

****

منابع

۱. اسماعیلی م، میر کریمی ا، آزمایش فرد پ. حشره شناسی کشاورزی، چاپ اول، انتشارات دانشگاه تهران ۱۳۷۰؛ ص: ۱۱۰-۱۵.

2. Dutta HM, Maxwell LB. Histological examination of sublethal effects of diazinon on ovary of bluegill, lepomis macrochirus. Environ Pollut 2003; 121(1): 95-102.

3. Oliveira Silva JJ, Alves SR, Meyer A, Perez F, Sarcinelli PN, Da Costa Mattos RC, Moreira JC. Influence of socioeconomic factors on the pesticides poisoning, Brazil. Rev Saude Publica 2001; 35(2): 130-5.

4. Gallo MA, Lawryk N. Organic phosphorus pesticides. In: Hayes WJ, Laws Jr Er (Eds). Handbook of pesticide toxicology: classes of pesticides, 2nd ed, New York, Academic Press 1991; pp: 917-1123.

5. Wu HX, Evreux-Gros C, Descotes J. Diazinon toxicokinetics, tissue distribution and anticholinesterase activity in the rat. Biomed Environ Sci 1996; 9(4): 359-69.

6. Coppage DL, Matthews E. Short-term effects of organophosphate pesticides on cholinesterases of estuarine fishes and pink shrimp. Bull Environ Contam Toxicol 1974; 11(5): 483-8.

7. Vittozzi L, Fabrizi L, Di Consiglio E, Testai E. Mechanistic aspects of organophosphorothionate toxicity in fish and humans. Environ Int 2001; 26(3): 125-9.

8. Hatjian BA, Mutch E, Williams FM, Blain PG, Edwards JW. Cytogenetic response without changes in peripheral cholinesterase enzymes following exposure to a sheep dip containing diazinon in vivo and in vitro. Mutat Res 2000; 427(1-2): 85-92.

9. Pina Guzman B, Solis Heredia MJ, Quintanilla Vega B. Diazinon alters sperm chromatin structure in mice by phosphorylating nuclear protamines. Toxicology and Applied Pharmacology 2005; 202(2): 189-98.

10. Sanchez Pena LC, Reyes BE, Lopez Carrillo L, Recio R, Moran Martinez J. Changes on sperm chromatin structure in organophosporus agriculture works. Toxicol Appl Phamcol 2004; 196 (1): 108-13.

11. Dahlgren JG, Takhar HS, Ruffalo CA, Zwass M. Health effects of diazinon on a family. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42(5): 579-91.

12. Konda LN, Czinkota I, Fuleky G, Morovjan G. Modeling of single-step and multi-step adsorption isotherms of organic pesticides on soil. J Agric Food Chem 2002; 50(25): 7326-31.

13. Abdel Aziz MI, Sahlab AM, Abdel Khalik M. Influence of diazinon and deltamethrin on reproductive organs and fertility of male rats. Dtsch Tierarztl Wochenschr 1994; 101(6): 230-2.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.4.2.9]

14. Dutta HM, Meijer HJ. Sublethal effects of diazinon on the structure of the testis of bluegill, Lepomis macrochirus: a microscopic analysis. Environ Pollut 2003; 125(3): 355-60.

15. Maxwell LB, Dutta HM. Diazinon-induced endocrine disruption in bluegill sunfish, Lepomis macrochirus. Ecotoxicol Environ Saf 2005; 60(1): 21-7.

16. Pesando D, Huitorel P, Dolcini V, Angelini C, Guidetti P, Falugi C. Biological targets of neurotoxic pesticides analysed by alteration of developmental events in the Mediterranean sea urchin, Paracentrotus lividus. Mar Environ Res 2003; 55(1): 39-57.

17. Slotkin TA, Seidler FJ. Comparative developmental neurotoxicity of organophos- phates in vivo: Transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems. Brain Res Bull 2007; 72(4-6): 232-74.

18. Aluigi MG, Angelini C, Falugi C, et al. Interaction between organophosphate compounds and cholinergic functions during development. Chem Biol Interact 2005; 157-158, 305-16.

19. Luskova V, Svoboda M, Kolarova J. The effects of diazinon on blood plasma biochemistry in carp. ACTA Vet Berno 2002; 71: 117-23.

20. Ansari BA, Kumar K. Diazinon toxicity: effect on protein and nucleic acid metabolism in the liver of zebrafish, Brachydanio rerio (Cyprinidae). Sci Total Environ 1988; 76(1): 63-8.

21. Kushaba Rugaaju S, Kitos PA. Effects of diazinon on nucleotide and amino acid contents of chick embryos. Biochem Pharmacol 1985; 34(11): 1937-43.

22. Contreras HR, Bustos Obregon E. Morphological alterations in mouse testis by single does of malathion. J Exp Zool 1999; 284(3): 355-9.

23.Altuntas I, Kilinc I, Orhan H, Demirel R, Koylu H, Delibas N. The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in erythrocytes in vitro. Hum Exp Toxicol 2004; 23(1): 9-13.

24. Recio R, Robins WA, Ocmpo Gomez G, Borja-Aburto V. Organophosphorus pesticide exposure increase the frequency of sperm sex null aneuploidy. Environ Health Perspect 2001; 109(12): 1237-40.

25. Ibrahim NA, El-Gamal BA. Effect of diazinon, an organophosphate insecticide, on plasma lipid constituents in experimental animals. J Biochem Mol Biol 2003; 36(5): 499-504.

26. Civen M, Lifrak E, Brown CB. Studies on the mechanism of inhibition of adrenal steroidogenesis by organophosphate and carbamate compounds. Pesticide Biochem Physiol 1977; 38(2): 169–82.

27. Kamrin MA. Pesticide profiles: toxicity environment impact, and fate, 2nd ed, New York, Lewis 1997; pp: 156-9.

28. Evans D. Factors effecting pituitary gonadotrophs. The physiology of fishes. CRC Press LLC 2 1998; pp: 466-83.

29. Howard F, Philip H. Fate and exposure data for organic chemicals, volume III pesticide, London, England, Lewis Publishers 1993; 204(3): 245-54.

۳۰. جورسرایی س غ, بیگی ع ا, سرابی ا. بررسی اثر تزریقی دیازینون وهینوزان بر بافت بیضه رت و اسپرماتوژنزیس در حالتIn vivo . پایان نامه دوره پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده پزشکی سال ۱۳۸۵.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.4.2.9]

31. Kelce WR, Gray LE, Wilson EM. Antiandrogens as environmental endocrine disruptors. Reprod Fertil 1998; 10(1): 105-11.

32. LeBlanc G, Bain LG, Wilson VS. Pesticides: multiple mechanisms of demasculinization. Mol Cell Endocrinol 1997; 126(1): 1-5.

33. George FW, Wilson JD. Sex determination and differentiation in the physiology of reproduction (E. Knobile and J.D.Neill, eds), 2nd ed, New York, Raven Press 1994; pp: 3-28.

34. Hass PJ, Buck WB, Hixon JE, Shanks RD, Wagner WC, Weston PG, Whitmore HL. Effect of chlorpyrifos on Holstein steers and testosterone-treated Holstein bulls. Am J Vet Res 1983; 44(5): 879-81.

35. Krausa W. Influence of DDT, DDVP and malathion on FSH, LH and testosterone serum levels and testosterone concentration in testis. Bull Environ Contam Toxicol 1977; 18(2): 231-42.

36. Walsh LP, Webster DR, Stocco DM. Dimethoate inhibits steroidogenesis by disrupting transcription of the steroidogenic acute regulatory (StAR) gene. J Endocrinol 2000; 167(2): 253–63.

37. Civen M, Brown CB. The effect of organophosphate insecticides on adrenal corticosterone formation. Pesticide Biochem Physiol 1974; 4(3): 254-9.

38. Ray A, Chattarjes S, Ghosh S, Bhattacharya K, Pakrashi A, Deb C. Quinalphos-induced suppression of spermatogenesis, plasma gonadotrophins, testicular testosterone production, and secretion in adult rats. Environ Res 1992; 57(2): 181-9.

39. Hill EF, Camardese MB. Toxicity of anticholinesterase insecticides to birds: Technical grade versus granular formulations. Saf 1994; 32: 28-41.

40. Andrews P, Freyberger A, Hartmann E, et al. Feasibility and potential gains of enhancing the sub acute rat study protocol (OECD test guideline No. 407) by additional parameters selected to determine endocrine- mediated of the antiandrogenic drug flutamide. Arch Toxicol 2001; 75: 65-73.

41. DeMatteis F. Phosphorothioates. In: Darmani LA (Ed), Sulphorcontain drugs and related organic compounds. London, Ellis Horwood 1989; pp: 9-33.

42. Evenson DP, Higgins PH, Grueneberg D, Ballachey BE. Flow cytometric analysis of mouse sprmatogenic function following exposure to ethylnitrosourea. Cytometry 1985; 6(3): 238-53.

43. Bustos Obregon E, Gonzalez JR, Espinoza O. Melatonin as protective agent for the cytotoxic effects of diazinon in the spermatogenesis in the earthworm Eisenia foetida. Ital J Anat Embryol 2005; 110(2 Suppl 1): 159-65.

44. Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, Laws SC, Gray LE Jr. Environmental hormone disruptors: Evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. Toxicol Appl Pharmacol 1994; 126(2): 276–85.

45. Kilarkaje N, Narayan PR, Arunkumar NA, Laxminarayana K, Bairy, Urban JDA. An organophosphate insecticide methyl parathion (0-0-dimethyl 0-4- nitrophenyl phosphorothioate) induces cytotoxic damage and tubular atrophy in the testis despite. Elevated testosterone levels the rat. The Journal of Toxicology Science 2006; 31: 177-89.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.4.2.9]

46. Sarkar R, Mohanakumar KP, Chowdhury M. Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo– pituitary– gonadal axis in adult male rats. J Reprod Fertil 2000; 118(1): 29–38.

47. Betancourt M, Resendiz A, Fierro EC. Effect of two insecticides and two herbicides on the porcine sperm motility patterns using computer-assisted semen analysis (CASA) in vitro. Reprod Toxicol 2006; 22(3): 508-12.

* آدرس نویسنده مسئول: آمل، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت اله آملی، تلفن: ۲۵۵۹۷۷۱-۰۱۲۱.

esmail_fattahy@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.4.2.9]