

The Histological changes in female Albino rats That exposed to permethrin during organization stage

التغيرات النسيجية في اناث الجرذان البيض البالغة عند التعرض للبرمثرين خلال المراحل النشوءية

*** فاضل جواد ال طعمة
كلية الطب

** عبد الامير عودة اسماعيل
كلية التربية للعلوم الصرفة

*وفاء كاظم جاسم
كلية الطب البيطري

بحث مستقل

المستخلص

اجريت الدراسة الحالية في كلية الطب البيطري /جامعة كربلاء لدراسة التغيرات النسيجية عند التعرض للبرمثرين خلال المراحل النشوءية في اناث الجرذان البيض. استعمل في التجربة (28 اناث و 12 ذكور) من الجرذان المختبرية البالغة 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- ا جرعت المجموعة الاولى ب 0.02 والثانية 25 والثالثة 75) وجرعت في اليوم السابع من الحمل الى اليوم 21 ثم تركت جرذان الجيل الاول حتى عمر 60 يوم دون تجريع, بين الفحص النسيجي حدوث التنخر والاحتقان الملاحظ في الكبد والكلى والطحال وفقدان البويضة والنزف وتراكيب شبيهة بالاكياس وانسلاخ المبيض والرحم لاناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل.

نستنتج من الدراسة الحالية ان التعرض للبرمثرين خلال المراحل النشوءية من حياة اناث الجرذان (الحمل) يسبب تغيرات نسيجية مهمة في انسجة كل من الكبد والكلى والطحال والمبيض والرحم لاناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل ونوصي بتجنب تعرض الانسان او الحيوان لهذا المبيد وخصوصا الاناث والاطفال .

ABSTRACT

The present study was conducted at Veterinary Medicine college / University of Karbala to investigate the Histological changes of exposure to Permethrin during gestation stages of life in female rats . In the experiment 40 rats, 28 female and 12 male rats were used, 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 gavage with distal water 0.5 ml/kg/BW of 0.001 ethanol Daily for period differently lasted according to the experiment protocol, the rest three treated groups, in which the rats orally

administered 0.02, 25, 75 mg/kg/day) respectively daily for 15 day extended for gestational day 7 of gestation till the day 21 and their offspring were reared and hold without more dosing untile day 60 of age then after the offspring were also hold to day 60 of age. Results showed changes including cell degeneration, necrosis and congestion observed in liver, kidney and spleen, Also loss ova ,bleeding, cyst like structure and sloughing observed in ovary. In conclusion , the present study suggest that the permethrin exposure during organization stages of life causes histopathological lesion in the organs of females and we recommended avoiding exposure human to Permethrin especially females and infant.

المقدمة

الاضطرابات التكاثرية كونت مفهوم عن معرقات الغدد الصم التي لها القدرة على عرقلة جهاز الغدد الصم , اذ تعمل هذه المركبات على تثبيط فعالية الهرمون او التحويل الوظيفي الطبيعي لجهاز الغدد الصم , ان اختلال الغدد الصماء هو انها تظهر الاثار السلبية بجرعات منخفضة حتى عندما تظهر جرعات اعلى اي اثار, ويجري حاليا ربط الاضطرابات التي زاد انتشارها في السنوات الاخيرة مثل النمو غير الطبيعي للغدد التناسلية والعقم والتغيرات النسيجية للاعضاء التناسلية.(1) احدى معرقات الغدد الصم الاستروجينية هو البرمثرين اذ 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 تبدو غير مؤذية ولكن لديه القدرة على التسبب بالضرر على المدى الطويل على الانظمة الحيوية واثاره شامله على 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 (3) ومن اكثر المراحل تأثراً بالمركبات المعرّقة للغدد الصماء ومنها البرمثرين هي سن البلوغ وهي الفترة المهمة من التغيرات الفسلجية السريعة مثل الطفرات في النمو ونضوج الغدد التناسلية والدماغ (4) الاستروجين من الهرمونات الاساسية في سن البلوغ وهو مهم للتمايز الجنسي , الاستروجينات الطبيعية ترتبط مع مستقبلات الاستروجين ومن ثم ترتبط مع العناصر المستجيبة الاستروجينية وتحدث التعبير بالجينات بالخلايا الهدف وهذه الخلايا هي الاعضاء التنكاثرية (المهبل , الرحم , قناة البيض , المبيض , الخصية) والغدد اللبنية والدماغ والغدة النخامية والغدد الدرقية وغيرها من الاعضاء (5)

وتهدف الدراسة الحالية معرفة تأثير البرمثرين كمعرق استروجيني وبيان تأثيره على التغيرات النسيجية في الاعضاء المدروسة (الكبد , الكلى , الطحال, الرحم والمبايض) باناث الجرذان البيض خلال المرحلة الجنينية.

المواد وطرائق العمل

الدراسة في البيت الحيواني لكلية الطب البيطري –جامعة كربلاء , استخدم فيها 40 جرد بالغ بحيث قسمت هذه الجرذان الى 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 للتأقلم لمدة شهر.

الجرذان الاناث تم فحصها باخذ المسحة المهبليّة للتأكد ان لها دورة شبقية منتظمة (6) و التي تكون بالدورة الشبقية يسمح لها بان تلقي مع الذكور باقفاص منفصله. وبعد الالتقاء فان المسحة المهبليّة تؤخذ منها , وعدت الحيوانات حوامل عند وجود الحيوانات المنوية في مسحها المهبليّة (7) وقسمت عشوائيا الى 4 مجاميع كل مجموعة تتكون كالآتي :

1-مجموعة السيطرة : 7 اناث حوامل كمجموعة سيطرة اعطيت 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 اعطيت 0.02 من البرمثرين فمويا ابتداء من اليوم الاول السابع من الحمل الى 21 من الحمل .

3- المجموعة الثانية : 7 اناث حوامل اعطيت 25 من البرمثرين فمويا ابتداء من اليوم السابع من الحمل الى اليوم 21 من الحمل .

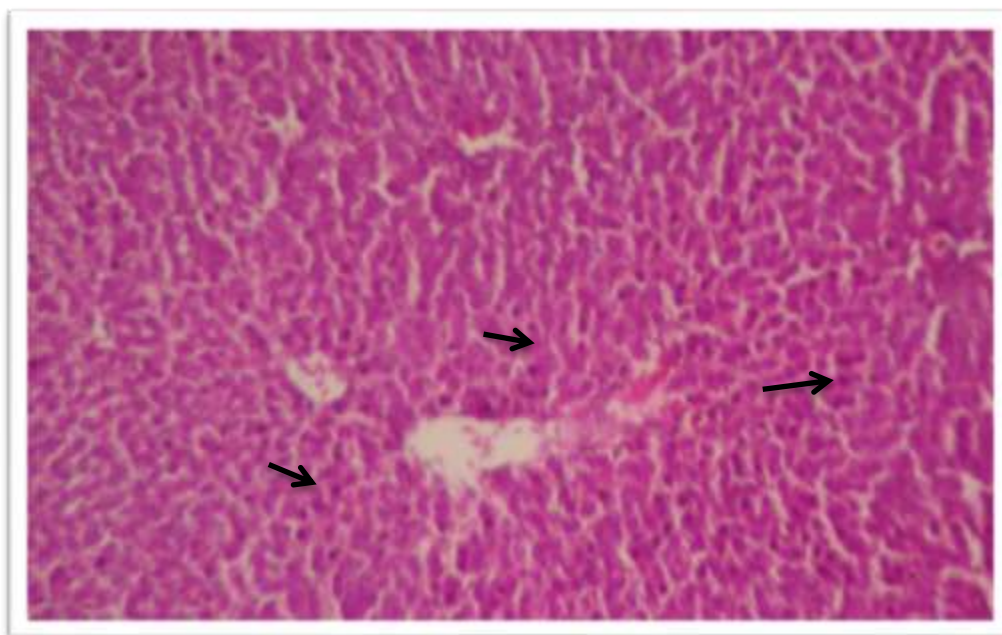
3- المجموعة الثالثة : 7 اناث حوامل اعطيت 75 من البرمثرين فمويا ابتداء من اليوم السابع من الحمل الى اليوم 21 من الحمل . تم ايقاف التجريب في اليوم 22 من الحمل وبعد الولادة تركت مواليد الجيل الاول الى مرحلة البلوغ (60 يوم من العمر) وفي نهاية التجربة وبعد الولادة فان الجرذان الاناث البالغة من مواليد الجيل الاول لكل مجموعة قد اخذت وشرحت وجمعت الاعضاء منها لاغراض الدراسات النسيجية .

ازيل الكبد و الكلى والطحال والمبيض والرحم لكل حيوان بسرعة وحضرت للدراسة النسيجية تبعا لطريقة (8) وفحصت بالمجهر الضوئي من نوع Olympus ياباني المنشأ , وبعد الفحص تم تصوير المقاطع النسيجية باستخدام مجهر من نوع SM - LuxLeitz مزود بألة تصوير .

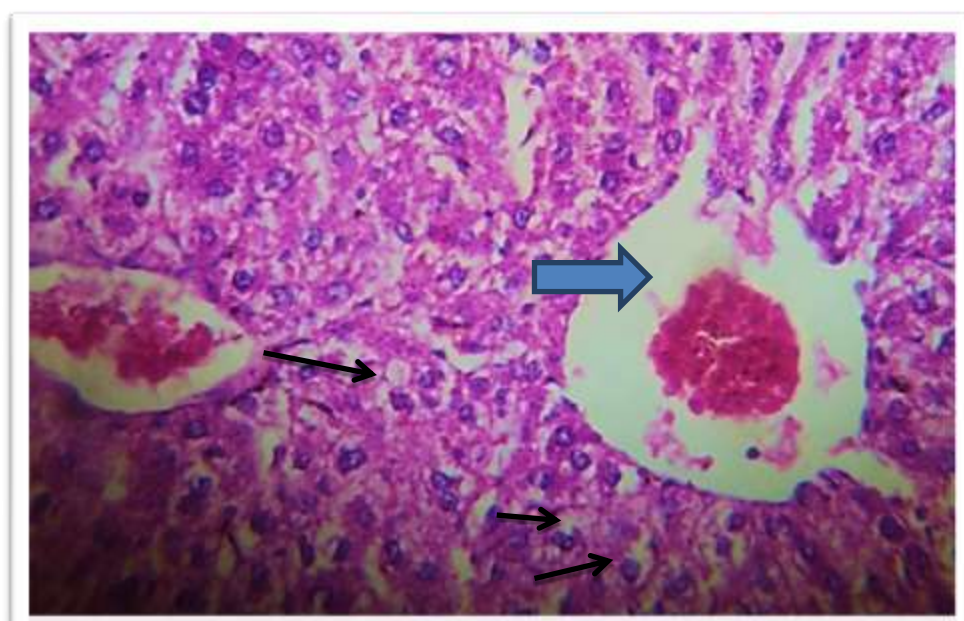
بيّنت نتائج الدراسة باستخدام المتوسط +_ الخطأ القياسي و أنجزت التحليلات الإحصائية الخاصة بهذه الدراسة باستخدام اختبار (anova) واختبار التباين على مستوى الاحتمالية 0.05 وباستعمال برنامج التحليل الإحصائي SPSS, بالإضافة إلى الطرائق المعيارية المستخدمة في تحديد المتوسط Mean والخطأ القياسي (SE) Standard Error (9).

النتائج

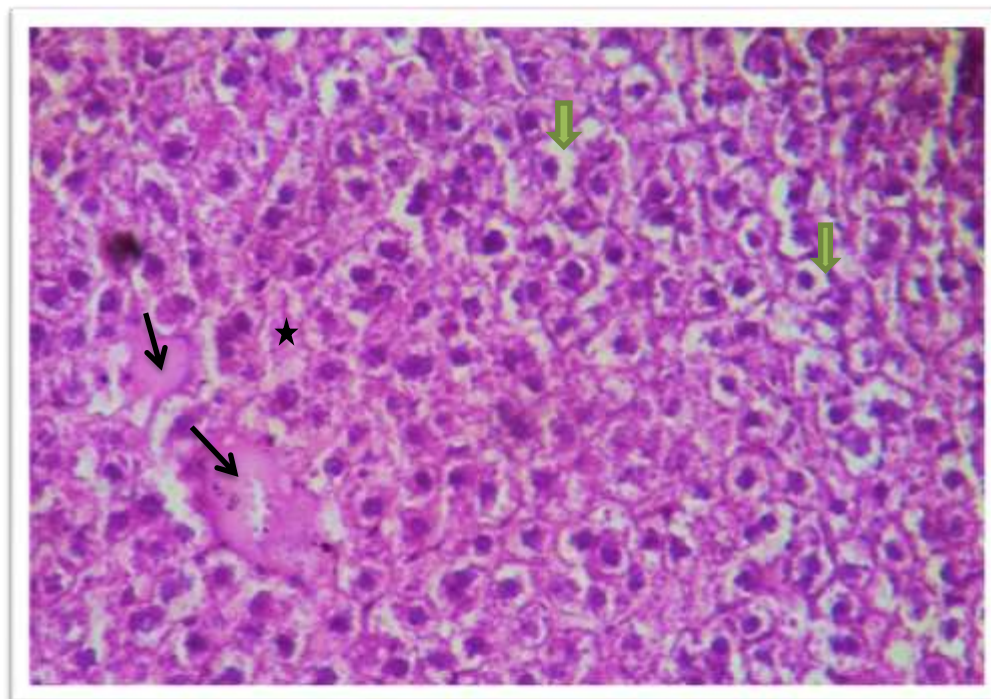
يلاحظ من المقطع النسيجي (صورة 1) لمجاميع السيطرة التركيب الطبيعي لنسيج الكبد اذ يظهر المقطع النسيجي وجود الوريد المركزي الطبيعي central Vein ومايحيط به من الخلايا الكبدية Hepatocytes مرتبة على شكل شعاعي طبيعي , اما المقطع النسيجي للكبد لاناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتركيز 0.02 خلال مرحلة الحمل اظهر وجود احتقان بالوريد المركزي central vein congestion بالإضافة الى وجود تغيرات تنكسية من نوع Hydropic degeneration اذ تظهر الفراغات او الفجوات الحاوية على سائل لذلك تكون الخلايا متورمة وقريبة من بعضها (صورة 2) اما الاناث التي تعرضت الى تراكيز اعلى للبرمثرين (25-75 mg/kg/day) اظهرت تغيرات اكثر شدة مما هو عليه في التركيز (0.02) في الكبد اذ اظهر التقطيع النسيجي وجود الوذمة Oedema و تنخر تجلطي coagulative necrosis إضافة الى الاحتقان في الوريد المركزي كما في (الصورة 3 و 4)



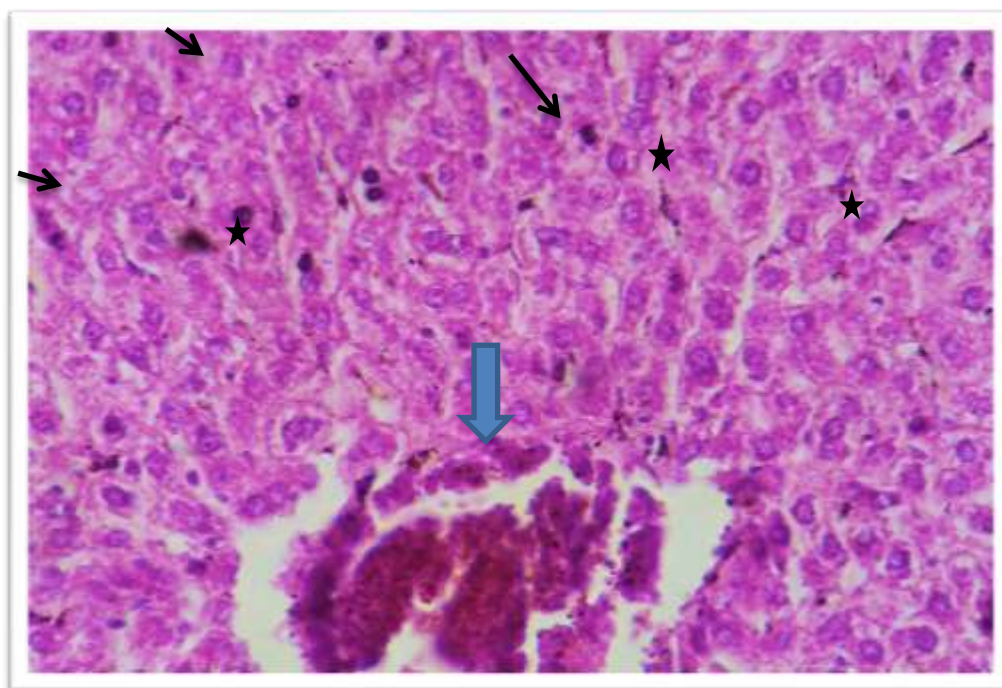
صورة (1) توضح الخلايا الكبدية (السهم باللون الاسود) للكبد بمجاميع السيطرة بمرحلة الحمل
(100x),(H&E)



صورة (2) تمثل مقطع عرضي لنسيج الجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 0.02 (mg/kg/day) ويظهر وجود احتقان في الوريد المركزي (السهم الازرق) مع وجود تغيرات تنكسية (السهم الاسود) بمرحلة الحمل.(H&E),(40x)

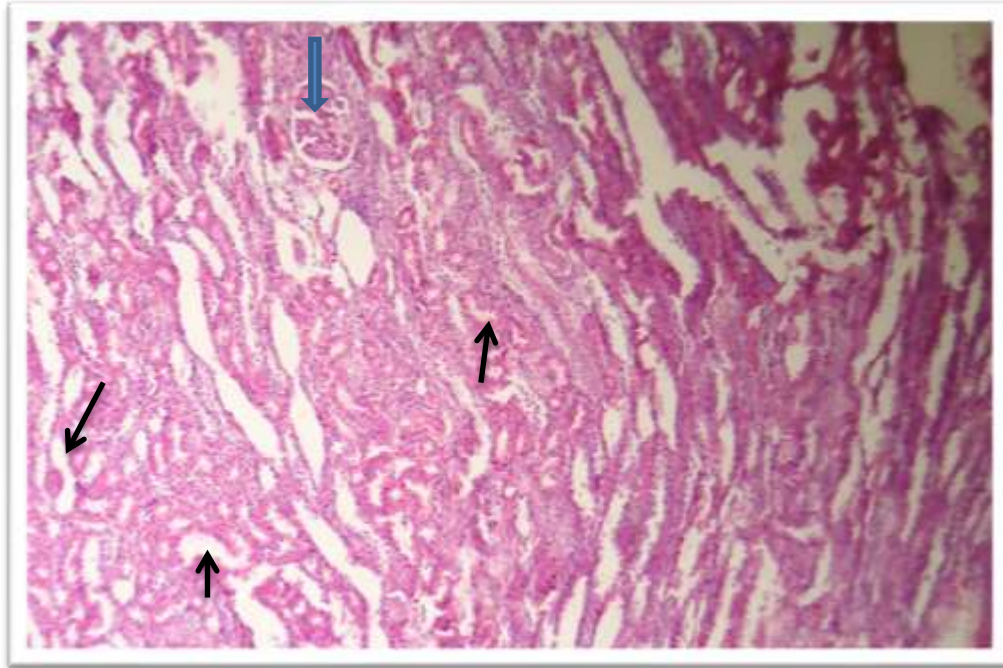


صورة (3) توضح مقطع عرضي لنسيج كبد الجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 25 (mg/kg/day) توضح الوذمة (السهم الاسود) كما توضح تغيرات تنكسية (السهم الاخضر) وتوضح تنخر تجلطي (النجمة) بمرحلة الحمل. (H&E), (100x)

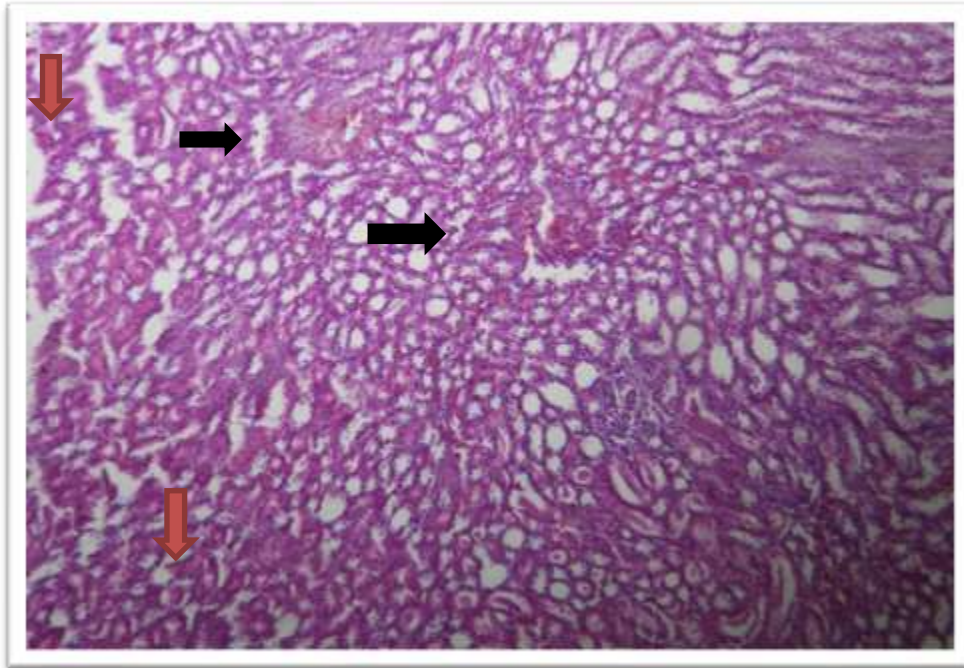


صورة (4) توضح مقطع عرضي لنسيج كبد الجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 75 (mg/kg/day) توضح الاحتقان الدموي (السهم الازرق) وتوضح تغيرات تنكسية (السهم الاسود) كما توضح تنخر تجلطي (النجمة) بمرحلة الحمل. (H&E), (100x)

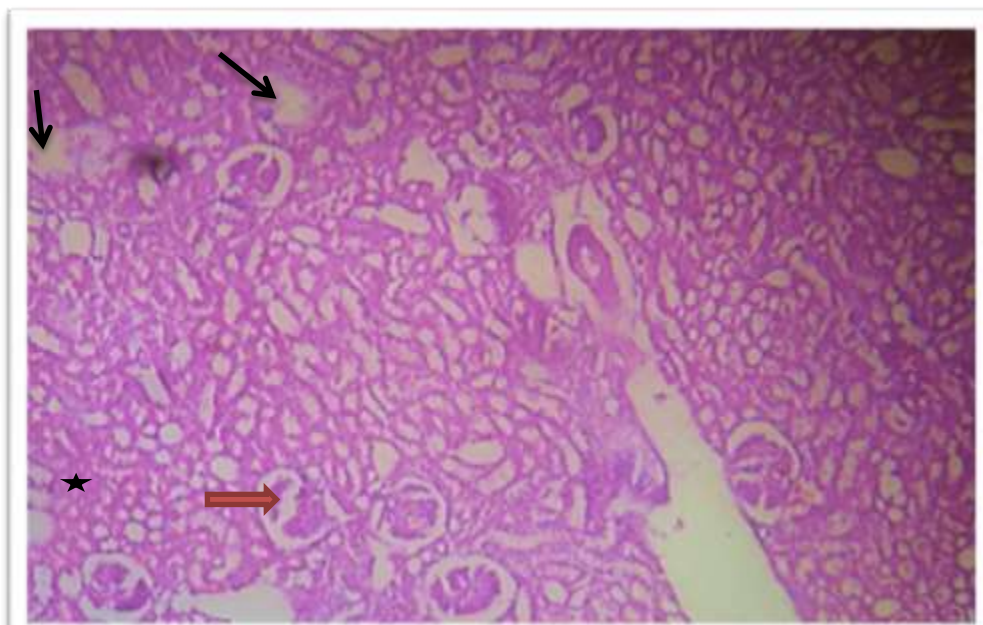
يلاحظ من المقطع النسيجي (صورة 5) لنسيج الكلية لمجموعة السيطرة التركيب الطبيعي للنيبيات الكلوية renal tubules و الكبيبة Glomeruli. اما المقاطع النسيجية للكلية لاناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بتركيز 0.02 اظهرت احتقان بالاووعية الدموية كما لوحظ تغيرات تنكسية (صورة 6) و الاناث التي تعرضت للتركيز العالية من البرمثرين (25-75) لوحظ فيها تحلل الكبيبة اضافة الى توسع محفظة بومان اضافة الى تنخر تجلطي (صورة 7 و 8)



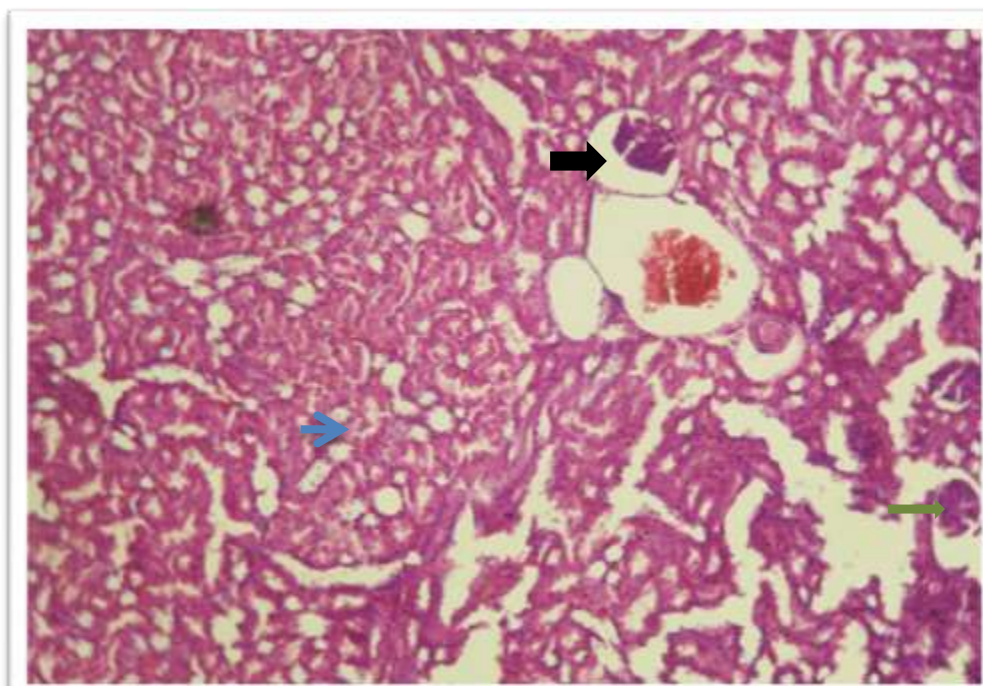
صورة (5) توضح الكبيبة الكلوية (السهم باللون الازرق) كما توضح النبيب الكلوي (السهم باللون الاسود) للكلية بمجاميع السيطرة بمرحلة الحمل (H&E 40X)



صورة (6) تمثل مقطع عرضي لنسيج كلية الجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 0.02 (mg/kg/day) يظهر وجود الاحتقان الدموي (السهم الاسود) مع وجود تغيرات تنكسية (السهم الاحمر) بمرحلة الحمل. (H&E), (100x)

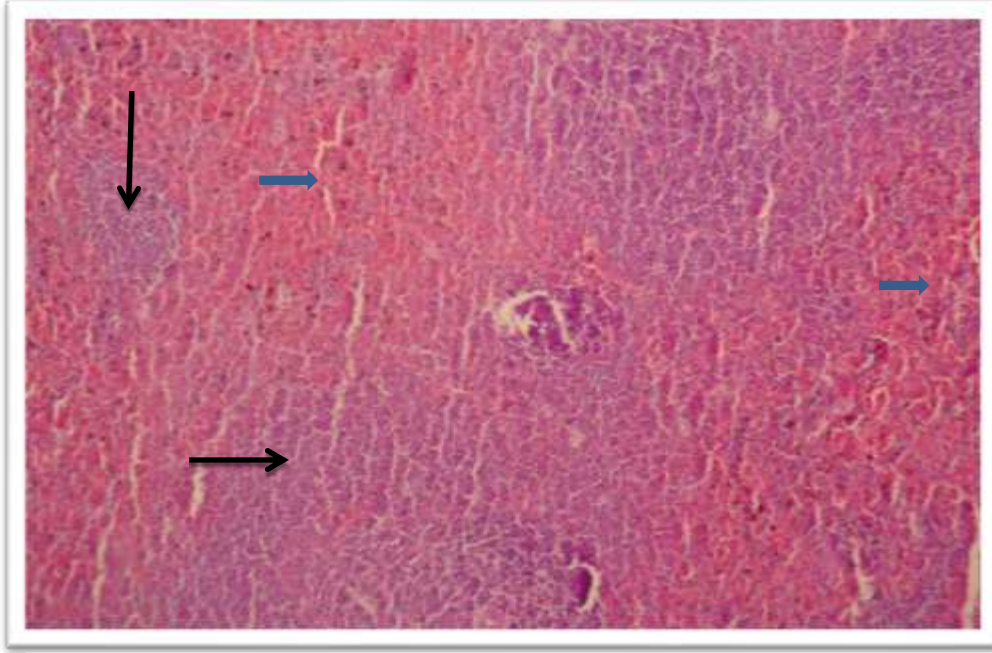


صورة (7) مقطع عرضي لنسيج الكلية للجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 25 (mg/kg/day) توضح تحلل الكبيبة (السهم الاسود) كما توضح توسع محفظة بومان (السهم الاحمر) وتوضح تنخر تجلطي (النجمة) بمرحلة الحمل. (H&E), (40x)

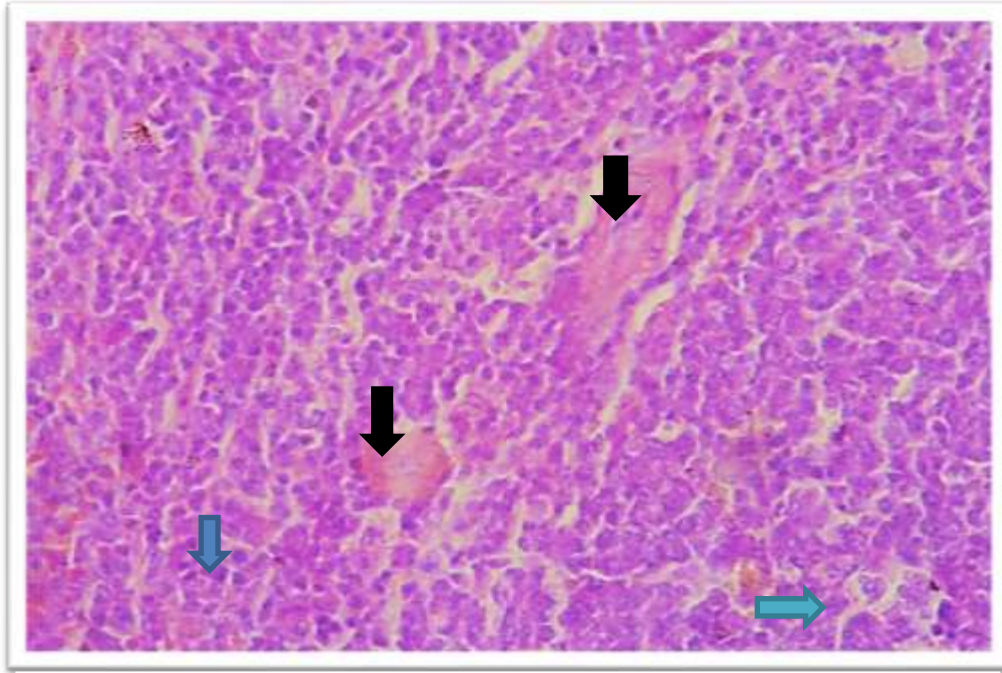


صورة (8) مقطع عرضي لنسيج كلية للجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 75 (mg/kg/day) توضح توسع محفظة بومان (السهم الاسود) وتوضح تحلل الكبيبة (السهم الاخضر) وتوضح تنخر تجلطي (السهم الازرق) بمرحلة الحمل. (H&E), (40x)

يلاحظ من المقطع النسيجي (صورة 9) لمجاميع السيطرة التركيب الطبيعي لنسيج الطحال حيث يلاحظ اللب الابيض White Pulp واللب الاحمر Red Pulp , و اوضحت المقاطع النسيجية لاناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتراكيز الثلاثة وجود احتقان بالاوعية الدموية Congestion (صورة 10)

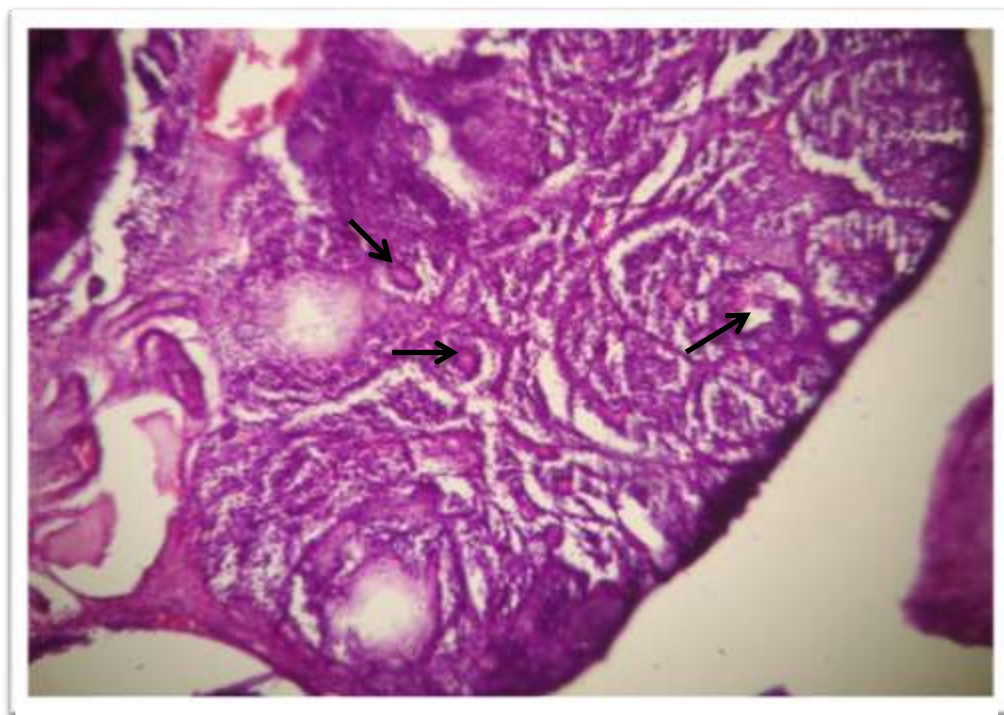


صورة (9) توضح اللب الاحمر (السهم الاسود) وتوضح اللب الابيض (السهم الازرق) للطحال لمجموعة السيطرة بمرحلة الحمل. (H&E), (100x)

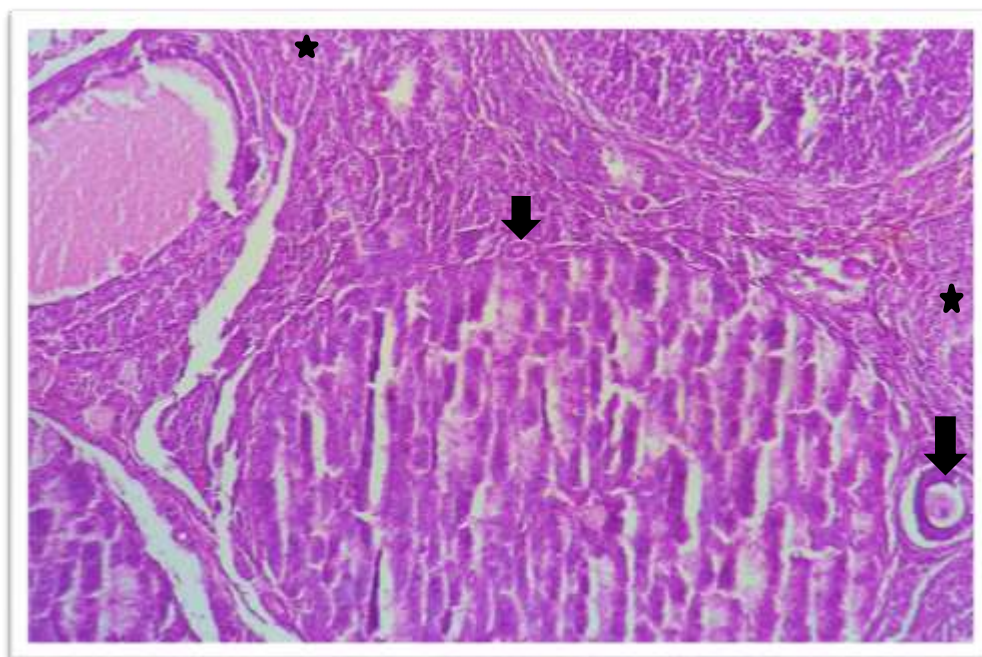


صورة (10) توضح الاحتقان بالاوعية الدموية (السهم الاسود) كما توضح الخلايا العملاقة ضخمة النوى (السهم الازرق) للطحال بمرحلة الحمل. (H&E), (40x)

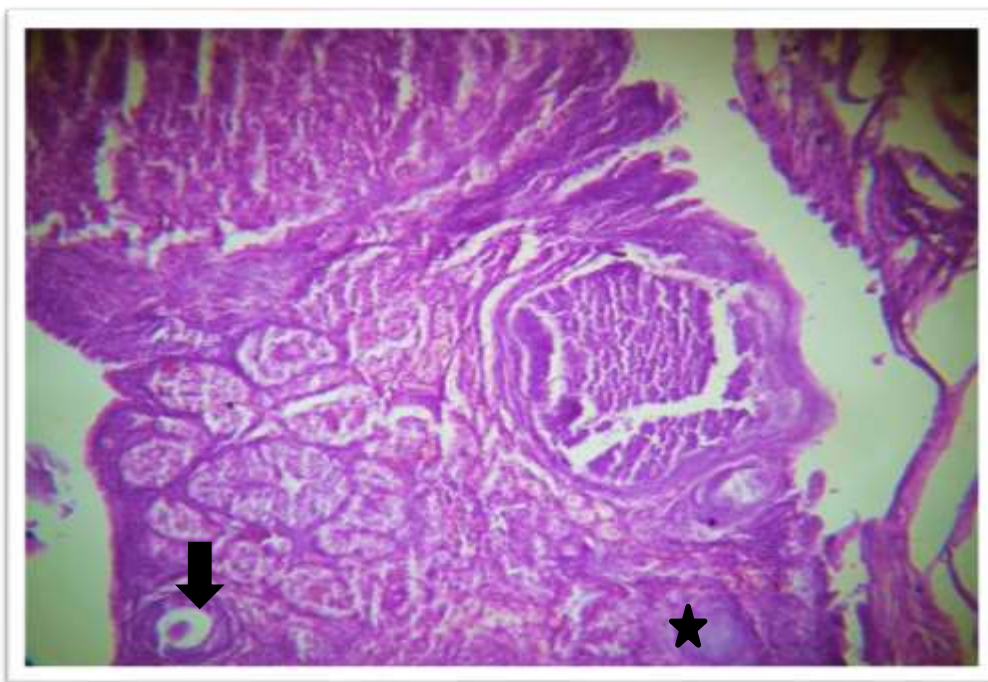
المقاطع النسيجية لمجاميع السيطرة (صورة 11) اظهرت الجريبات المبيضية الابتدائية والثانوية وجريبات كراف Graafin Follicles والجسم الاصفر Corpus Luteum. في حين ان المقاطع النسيجية لاناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتركيز 0.02 اظهرت قلة في عدد البويضات في مراحلها التطورية كافة اضافة الى تنخر تجلطي كما في (صورة رقم 12) وعند التراكيز العالية من البرمثرين (25-75) اصبحت التغيرات اكثر شدة حيث اظهر التقطيع النسيجي لها وجود تنخر تجلطي وقلة عدد جريبات كراف دون Ova (صورة 13 و 14)



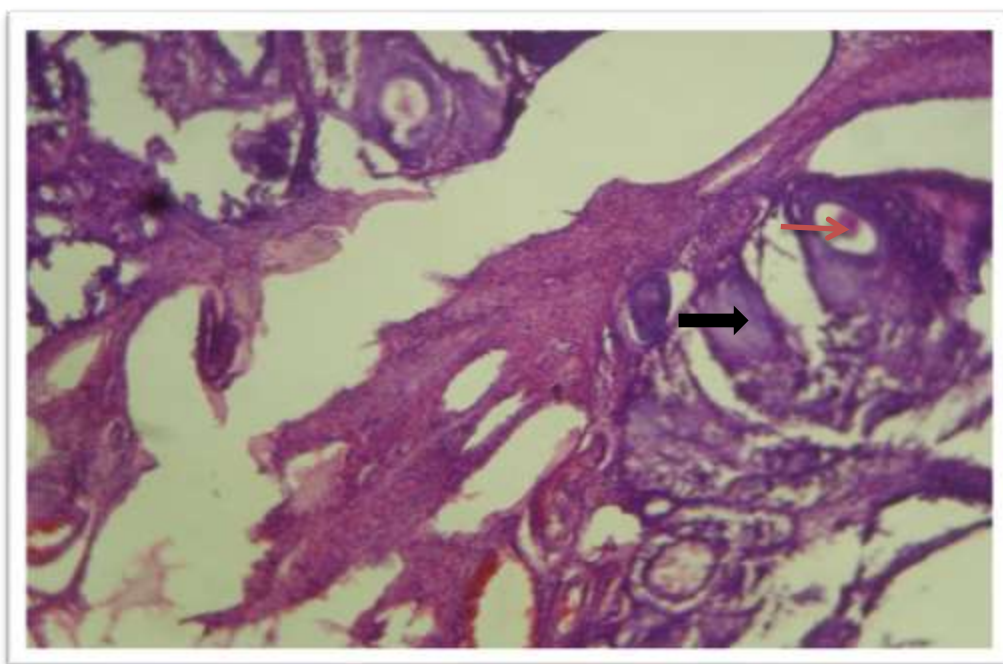
صورة (11) توضح مراحل مختلفة من نضج البويضة لمجاميع السيطرة بمرحلة الحمل. (H&E), (40x)



صورة (12) مقطع عرضي لنسيج المبيض للجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 0.02 توضح تنخر تجلطي (نجمة) كما توضح قلة عدد الجريبات (السهم الاسود) بمرحلة الحمل. (H&E), (40x)

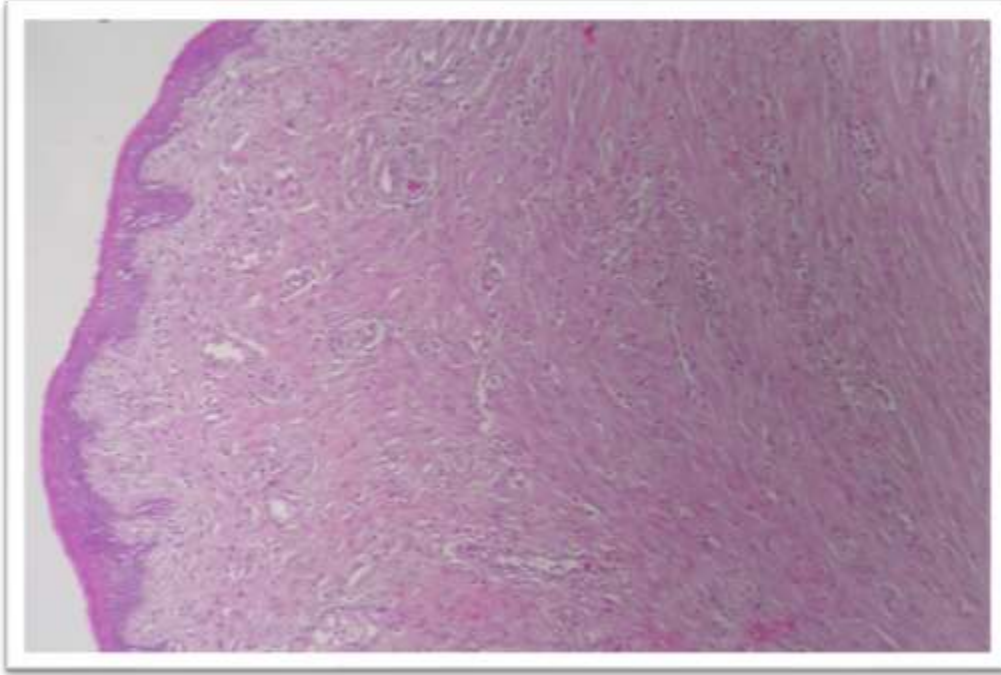


صورة (13) تمثل مقطع عرضي لمبيض الجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 25 توضح تنخر تجلطي (نجمة) وقلة عدد الجريبات (السهم الاسود) بمرحلة الحمل. (H&E), (40x)

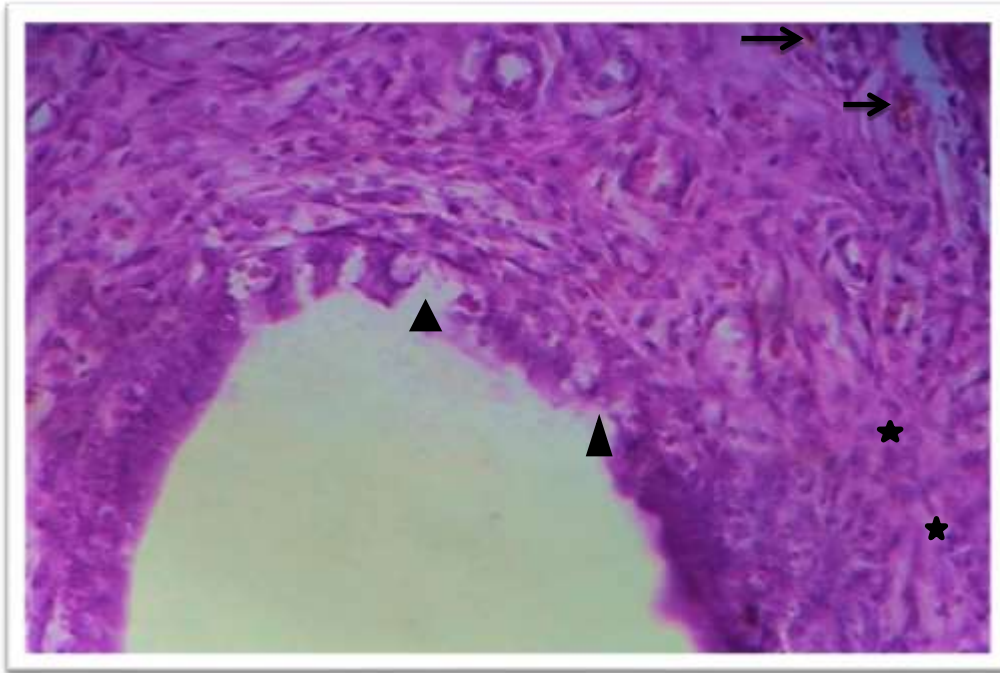


صورة (14) مقطع عرضي لنسيج المبيض للجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 75 توضح قلة عدد الجريبات (السهم الاحمر) وتنخر تجلطي (السهم الاسود) بمرحلة الحمل. (H&E), (40x)

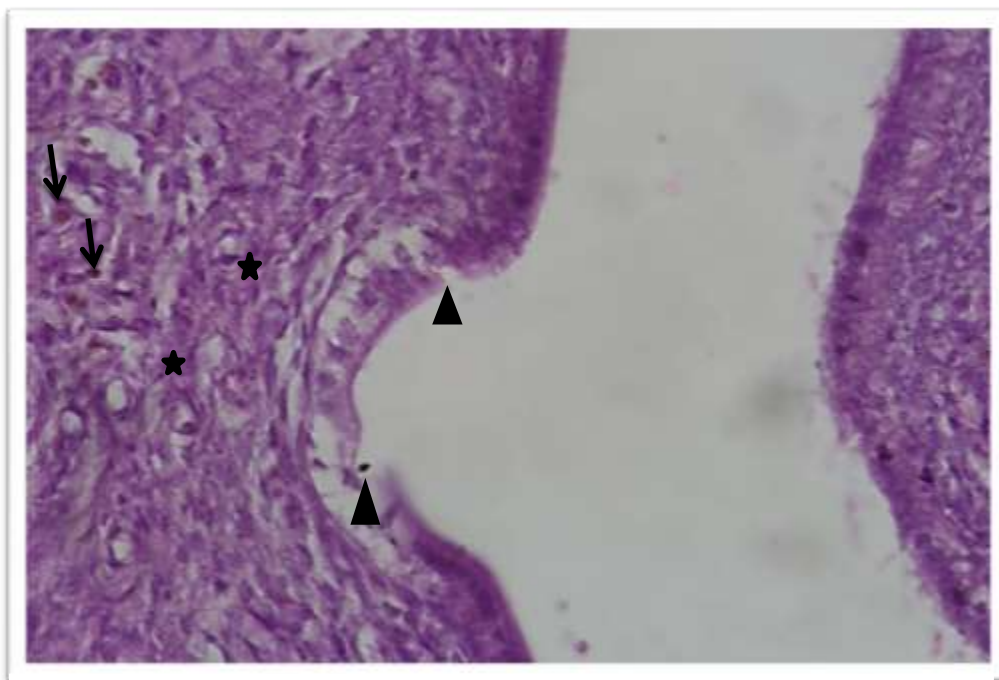
الفحوصات النسيجية للرحم لمجاميع السيطرة اظهرت التركيب الطبيعي للبطانة الرحمية Endometrium والتجويف الرحمي Uterine Lumen (صورة 15) اما اناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتراكيز 0.02-25-75 المقاطع النسيجية لها اظهرت وجود تنخر مع انسلاخ البطانة الرحمية مع وجود نزف محدد في مناطق محددة (صورة 16 و 17 و 18



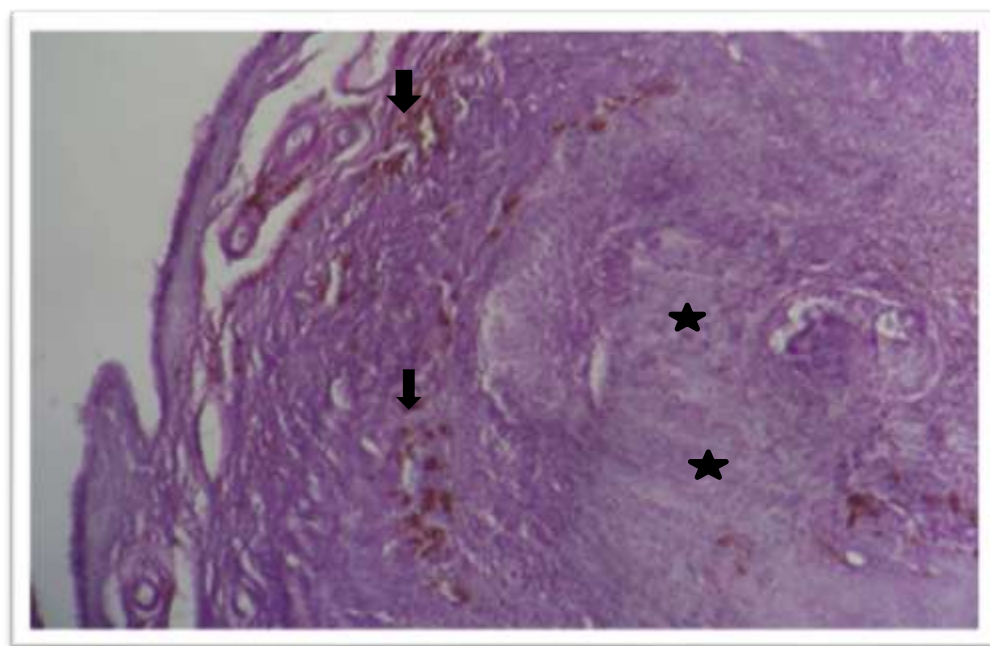
صورة رقم 15 توضح التركيب الطبيعي للبطانة الرحمية لمجموعة السيطرة لمرحلة الحمل (H&E, 40x)



صورة (16) تمثل مقطع عرضي للرحم للجرذ المتعرضة بتركيز 0.02 (mg/kg/day) توضح نزف (السهم الاسود) كما توضح انسلاخ البطانة الرحمية (راس السهم) وتوضح تنخر تجلطي (نجمة) بمرحلة الحمل. (H&E), (40x)



صورة (17) تمثل مقطع عرضي للجرد المتعرضة للبرمثرين بتركيز 25 (mg/kg/day) توضح انسلاخ البطانة الرحمية (راس السهم) كما توضح نزف (السهم الاسود) وتنخر تجلطي (نجمة) بمرحلة الحمل. (H&E). (100x)



صورة (18) تمثل مقطع عرضي لنسيج الرحم للجرد المتعرضة للبرمثرين بتركيز 75 توضح تنخر بالبطانة الرحمية (نجمة) كما توضح نزف (السهم الاسود) بمرحلة الحمل. (H&E). (100x)

المناقشة

اظهرت الفحوصات النسيجية بعض التغيرات التنكسية والاحتقان بالوريد المركزي خلال المرحلة الجنينية ومرحلة الرضاعة .

(10,11) الكبد هو العضو الاساسي للايض وازالة سمية المبيدات ومنها البرمثرين لهذا فإن الكبد يكون حساس للجرعات السمية حتى لو كانت واطئة اكثر من اي عضو اخر. (12)

كما ان التغيرات الملاحظة نسيجيا بالكبد يمكن ان تُعزى الى الاجهاد التاكسدي Oxidative Stress حيث ان الاجهاد يستطيع احداث الضرر بالمقدرات وبدوره هذا الضرر يولد مركبات (Ros) اكثر او من الممكن ان يعود هذا لتجمع المركبات السامة وموادها الايضية بالخلايا الكبدية بالجرع المستخدمة خلال التجربة. (13) كما لوحظ بالدراسة الحالية ان البرمثرين سبب ارتشاح الخلايا والنخر necrosis (14) .

وزيادة عدد الفجوات بين الخلايا الكبدية Vacuolated hepatocytes والوذمة odma (15,16) . اظهرت الفحوصات النسيجية للكلية في الدراسات السابقة العديد من التغيرات منها تغيرات تنكسية hydropic degeneration بضمور اللمة الشعرية وتوسع محفظة بومان واحتقان بالاوعية الدموية وتحلل الكبيبة ونخر تجلطي. (17) كما لوحظ ايضا الترشيح للمفاوي (18) قد تكون هذه التغيرات راجعة الى تجمع المواد السامة لهذه المبيدات وعدم قدرة الكلية على اخراج هذه المواد وايضا الاجهاد التاكسدي الحاصل على مستوى النبيبات الكلوية الحاصل بسبب البرمثرين.

(13, 19) . او قد يعزى الى hypoxia قلة الاوكسجين الحاصل داخل الخلايا. (18) بينت الفحوصات النسيجية للطحال وجود احتقان بالاوعية الدموية وهذا يعزى الى تأثير البرمثرين على احداث الضرر البرتكيمي وبالتالي احداث الاجهاد. (15)

كما لوحظ انتشار الخلايا العملاقة ضخمة النوى Megakaryocyte وتسمى ايضا (large nuclear cell) التي تكون مسؤولة عن انتاج الصفائح الدموية Platelet وهي تنشأ من نخاع العظم وتنتج بصورة اساسية من الكبد والكلية والطحال ونخاع العظم .

(20, 21) . وهي نوع من الخلايا الالتهابية تعتبر هي الخلايا الام للصفائح الدموية وقد يكون سبب تكونها هو حدوث الاحتقان فيكونها الجسم للوقاية من النزف الحاصل لتكون مصدر للصفائح الدموية لوقف هذا النزف . (22)

اظهرت الفحوصات النسيجية الملاحظة بالجرذان المعرضة لتراكيز مختلفة من البرمثرين خلال مرحلة الحمل ومرحلة الرضاعة تنخر تجلطي وقلة عدد البويضات في مراحلها التطورية . (23) و ان البرمثرين يؤثر على الجهاز التكاثري وبالتالي يؤثر على تثبيط المبيض مؤديا الى قلة اعداد الخلايا البيضية Oocyte . (11, 24).

اشارت الدراسات الحديثة الى ان المركبات الشبيهة بالاستروجين يمكن ان تثبط عملية تكوين الجزيئات (25) كما ان الفحوصات النسيجية للمبيض عند التعرض للبرمثرين خلال مرحلة الرضاعة اظهرت تراكيب شبيهة بالاكياس كأحدى التغيرات النسيجية الرئيسية في المبيض . (26) ان مبايض الاناث تكون حساسة للتداخل مع معرقلات الغدد الصم Endocrine disruptors ومنها البرمثرين (27)

مؤديا الى خلل بالجهاز التكاثري والعديد من الحالات المرضية للمبايض ومنها ظهور هذه الاكياس (28,29) هذه المواد السامة تؤدي الى تغيرات جنينية في الموروثات و ان تطور ونضج الجريبات المبيضية تكون اكثر تحسس للتغيرات بتعبيرات الجينات حيث ان التعرض لهذه المبيدات يؤدي الى العديد من الطفرات التي بدورها تحدث تغيرات لتعبير الجينات بالخلايا وبالنسيج كله . (11, 30)

بينت الفحوصات النسيجية للرحم في الجرذان المعرضة للبرمثرين خلال مرحلة الحمل ومرحلة الرضاعة بالتراكيز الثلاثة تنخر مع انسلاخ بالبطانة الرحمية والنزف والتغيرات التنكسية , و الضرر الحاصل بالخلايا واختزال حجمها يؤدي الى ضعف استخدام الطاقة وان الخلل بمسار استخدام الطاقة يؤدي الى موت الخلية او الاستلاخ بالخلايا الطلائية .

(11, 23) . ان هذه التغيرات النسيجية تدل على سُمية البرمثرين نتيجة التعرض الطويل للمبيد و ان التعرض لهذه المركبات يحدث تغيرات بتعبير العديد من الجينات التي تؤثر على تطور الجهاز التكاثري ومنها قناة مولر Mullerian dnct التي تبقى مع تطور هذا الجهاز لتشكل قنوات فالوب والرحم والجزء الاعلى من المهبل . (31)

- 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 disrupting 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- **Couse** , J.F. and Korach , K. S.(1999) : Estrogen receptor null mice : what have we learned and where will they lead us ? Endocr Revie ., 20:358-417.
- 6- **GeOffrey** , M. (2007) :Ovulatory cycle effects on tip earnings by lap dancers :e conomic evidence for human estrus.Evolut.,28:375-391.
- 7- **Barcelona**, R.; Fanelli, O. and Campana, A.(1977): Teratological study in rat and rabbit. Toxicol.,2:87-94.
- 8- **Mescher**,A.L. (2010): Junqueira, a basic histology text and atlas.12th Ed.PP:1-5.
- 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- **Tos**, S.; Haratym, A.; Latuszynska, J. ; Obuchowska, P. and Tokaryskaroda, B.(2001): Oral toxicity of permethrin and fenalerate swiss mice Ann agric. Environ.Med. ,8(2):245-54.
- 11- **Mohamed**, H.;Egla, H.; Syiad, A. and Sabagl, A. (1993): Effects of fevalerate and permethrin treatment on the histological picture of some organs of non- pregnant and pregnant rats and thirir newborn . J.Sci., 5:77-94.
- 12- **Moon**, M.; Kim, J.; Juny, I.; Koo, Y.; Ann, H.; Lee,K. and Yoon, Y.(2012): Permethrin A impair mitochondrial function in the liver at doses below the no observed advers effect level. J.Med.Sci., 27:644-652.
- 13- **Asahi**, J.; Kamo, H.; Baba, R.; Doi, Y.; yamashita, A. and Hirano, T.(2010): Permethrin induced endoplasmic reticulum stress associated apoptosis in mouse –non-parenchymal hepatocyteslife. Sci.,87:431-438.
- 14- **Khurshid**, N. (2003): Toxicological effect of single treatment of permethrin injected into the eggson 0 day of incubation on the liver of newly hatched chick.J. Biol. Scie.,3(7): 660-673.
- 15- **Roma**, G.; Olivera, P. ;Bechara. G. and Camargo, M. (2012): Cytotoxic effect of permethrin on mouse liver and spleen cells. Aveni. ,75(2); 229-38.
- 16- **Kostka**, G.; Palut, D.;Kopec, J. and Ludwicki, J.(2000): Early hepatic changes in rats induced by permethrin in comparison with DDT. Toxicol., 142(2): 135-43.
- 17- **Nahed**, M. ; Hassanein , M. and Roauf, H.(2003): comparative histopathological evaluation of permethrin, pirimiphos, methyl and bendiocarb toxicities intestis liver are kidney of rat.4(20): 228-240.
- 18- **Manikkam** ,M.; Rebcca, T. ;Carlos, G. and Michael , K.(2013): Pesticide and insect repellen mixture (permethrin and DEET) induces epigenetic trans generational in heritage of disease and sperm epimutations. Vol.,34,P: 708-719.
- 19- **Poovala**, V.;Huang , H. and Salahudeen , A.(1999): Role of reactive oxygen metabolites in organophosphate –bidrin-induced renal tubular cytotoxicity.J.Am Soc Nephrol, 10(8):1746-52.
- 20- **Deutsch**, V. and Tomer, A.(2006): Megakarocyte development and platlet production. Bri. J. Heam.,134(5): 55- 46.

- 21- **Sunita,R;** John, H.; hartwig, H. and Joseph, E.(2005): The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. J. Clin. Invest., 115(12): 3329.
- 22- **Pang, L;** Weiss, M. and Poncz,M.(2005): Megakaryocyte biology and related disorders. Clin. Invest.,115(12): 3332-3338.
- 23- **Ullah, M;** Ahmed, N.; Ahmed, Z. and Khan, I.(2006): Toxic effect of permethrin in female rabbits. J. Vet.,26(4): 193-196.
- 24- **Braz, J.**(2005):Effect of sub lethal concentrations of permethrin on ovary activation in the predator suppution cincticeps (Heteroptera: peutaomidae). J.Biol., Vol. 65.
- 25- **Jafferson, W;** Newbold, R.; Padilla, E. and Pepling , M.(2012): Neonatal genistein treatment alters ovarian differentiation in the mouse, inhibition of oocyte nest breakdown and increased oocyte survival. Biol.Repr.,74:161-168.
- 26- **Newbold, R;**Padilla,E.;Snyder,R.;Phillips, T. and Jefferson, W.(2007): Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. Reprod. Toxicol., 23(3):290-296.
- 27- **Bradraoui, R;** Abdelmoula,N.; Feki, N;Ben, H. and Rebai, T.(2010): Endocrine disruptors and ovarian morphometric response in rats following exposure to tetradifon. Gen. Endocri.,166:268-272.
- 28- **Padmanabhan, V;**Sarma, H.;Savabieasfahani, M. and Veiga, A.(2011):Developmental reprogramming of reproductive and metabolic dysfunction in sheep: native steroid vs,environmental steroid receptors modulation . Int.J.Androl., 33:394-404.
- 29- **Uzumcu, M.** and Zachow, R. (2007):Deveopmental exposure to environmental endocrine disruptors: consequences within the ovary and on female reproductive function. Reprod. Toxicol. , 33:337-352.
- 30- **Nilsson, E;** Larsen, G.; Manikkam, M.; Guerrero, B. and Savenkova, M.(2012): Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease. Plos.,7:361.
- 31- **Taylor, H.S.**(2008): Endocrine disruptors effect developmental programming of HOX gene expression. Fertil.Steril, 89:57-58.