جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله‌ی علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد پاییز ۱۳۸۸، سال پنجم، شماره ۳ (پیاپی۱۹)، صفحه ۱۹۰-۱۸۵

اثرات سفیکسیم برسطح تستوسترون، گنادوتروپین‌های هیپوفیزی و مورفولوژی بیضه در موش سوری نر بالغ نژاد balb/c

زهره احمدی
کارشناس ارشد زیست‌شناسی- دانشگاه پیام نور- واحد تهران

داوود سهرابی
استادیار گروه بافت‌شناسی و جنین‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

مینا رمضانی
استادیار گروه علوم جانوری-دانشگاه آزاد اسلامی واحد آشتیان

نگارنده‌ی پاسخگو: زهره احمدی
آدرس: زنجان، شهرک آزادگان، مجتمع مخابرات، بلوک ۱، واحد ۱
تلفن : ۰۲۴۱-۴۲۱۳۱۱۱
نمابر : ۰۲۴۱-۴۲۱۳۱۱۱
پست الکترونیک :
zohreh_rima@yahoo.com

تاریخ وصول:۱۳۸۸/۱۱/۵
تاریخ تایید: ۱۳۸۹/۲/۹

مقدمه

سفیکسیم یک آنتی‌بیوتیک باکتریال با طیف گسترده است که توانایی مقابله با پاتوژن‌های گوناگون به ویژه ارگانیسم‌های گرم منفی را دارد. امروزه استفاده‌ی گسترده‌ای از سفالوسپورین‌ها، به ویژه سفیکسیم در بیماری‌های عفونی می‌شود.

هدف

با توجه به اثرات این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها بر سیستم تولید مثل این تحقیق به منظور تعیین اثرات سفیکسیم روی هورمون‌های محور هیپوفیز-گناد، گنادوتروپین‌ها و مورفولوژی بیضه در موش‌های نر سوری‌نژاد balb/c صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق ۱۸ سر موش سوری نر، نژاد balb/c به سن ۱۶-۱۲ هفته و به وزن تقریبی ۵ ± ۳۵ گرم انتخاب و به سه گروه ۶ تایی شامل شاهد، شم (گروهی که فقط حلال دارو را دریافت می‌کند) و تجربی تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت ۱۰ روز متوالی سفیکسیم را با دوز ۰/۵ گرم/کیلوگرم که در حلالی به نام دی‌متیل سولفوکساید (DMSO) حل شده بود به صورت داخل صفاقی دریافت کرد. گروه شم در این مدت فقط حلال دارو (DMSO) دریافت کرد و گروه شاهد هیچ ماده‌ای دریافت ننمود. در انتهای تحقیق میزان هورمون‌ها با روش رادیو ایمنو اسی اندازه‌گیری شد. معیارهای مورفولوژیک بیضه (حجم، طول و وزن) اندازه‌گیری شد. نتایج با استفاده از آزمون تی و نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

هورمون محرک فولیکولی (FSH) بین گروه‌های تجربی و کنترل اختلاف معنی‌داری داشت. اختلاف هورمون دی هیدرواپی آندروسترون (DHEA) در بین گروه‌های تجربی و شم نیز معنی‌دار بود. تفاوت معنی‌داری در سنجش معیارهای مورفولوژیک بیضه، هورمون لوتئینی (LH) و تستوسترون مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نقش فیزیولوژیکی سلول‌های سرتولی در طول اسپرماتوژنز، ممکن است کاهش هورمون FSH اثرات منفی روی تولید اسپرم و پتانسیل تولید مثلی موش نر داشته باشد.

واژه‌های کلیدی

Cefixime, Testosterone, Gonadotropins, Testis, Mice

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

سفیکسیم یک آنتی‌باکتریال با طیف گسترده است که توانایی مقابله در برابر پاتوژن‌های گوناگون به ویژه ارگانیسم‌های گرم منفی را دارد (۱).

سفیکسیم در درمان عفونت‌های بخش فوقانی و تحتانی سیستم تنفسی، گوش میانی، سینوس پارانازال، سیستم ادراری و سوزاک (بیماری التهاب مخاط اندام‌های جنسی) مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). سفیکسیم یک سفالوسپورین نیمه سنتز شده خوراکی است (۳).

سفالوسپورین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند که در سنتز دیواره‌ی سلولی مداخله می‌کنند. این گروه حدودا ۶۵ درصد از آنتی‌بیوتیک‌های تجویزی کل دنیا را تشکیل می‌دهند و فروش کلی آن‌ها تقریبا ۱۵ میلیارد دلار آمریکا در سال ۲۰۰۳ بوده است (۴). درباره‌ی تاثیر این دارو روی توان تولید مثلی افراد نر مطالعات اندکی صورت گرفته است.

در مطالعه ای سفیکسیم در طول سه ماهه اول حاملگی ۱۱ فرد استفاده شد. نتایج تحقیق به صورت: ۲ سقط، ۱ سقط ترجیحی، ۶ تولد طبیعی، ۱ تولد زودرس و ۱ مورد نامشخص بود (۵).

آنتی بیوتیک‌های سفالوسپورین حاوی ان- متیل تیوتترازول (NMTT)، سبب آسیب های عمده بیضه در رت‌های جوان می‌شوند(۶). سفاماندول یک آنتی بیوتیک بتا لاکتام با یک زنجیره جانبی NMTT است (۷). این آنتی‌بیوتیک از نسل دوم سفالوسپورین‌ها است(۸).

سفاماندول سبب تاخیر در بلوغ اپی‌تلیوم جنسی رت‌های نابالغ در ۳۶- ۶ روزگی می‌شود. اکثر سلول‌های جنسی گروه تحت تیمار با سفاماندول دارای اسپرماتیدهای فاز آکروزوم بودند در صورتی که رت‌های گروه شاهد اسپرماتیدهای بالغ داشتند (۷). سفامتازول نیز یک آنتی‌بیوتیک سفالوسپورین حاوی NMTT است که دوزهای بالای آن سبب کاهش وزن بیضه و تاخیر در سلول‌های جنسی اسپرماتوژنیک در رت‌های نابالغ می‌شود (۸). از بین ۱۱ آنتی‌بیوتیک با فعالیت مخرب روی میتوز و میوز سلول‌های جنسی، جنتامایسین و سفوروکسیم (از نسل دوم سفالوسپورین‌ها) دارای اثرات بیشتری هستند (۹). مصرف برخی از آنتی بیوتیک‌ها مثل جنتامایسین، استرپتومایسین و داکسی سایکلین بر روی بعضی از پارامترهای semen مانند تحرک اسپرم و میزان تستوسترون تاثیرگذار می‌باشد (۱۰).

آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل تتراسایکلین با غلظت کمتر از mg/ml ۲/۵ مانع از حرکت سریع اسپرماتوزوآ می‌شود و با غلظت بیش از mg/ml ۵۰ اثر معنی‌داری در کاهش شدید جنبش اسپرماتوزوآ دارد (۱۱).

سیپروفلوکسازین از آنتی‌بیوتیک‌های خانواده فلوروکینولون می‌باشد که سبب تغییرات پاتولوژیک در بافت بیضه‌ی موش‌های صحرایی شده است (۱۰).

کشف و توسعه‌ی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام یکی از موفق‌ترین دست آوردهای تکنولوژی و علوم مدرن است و موفق‌ترین نمونه‌ی کاربرد محصولات طبیعی و شیمی درمانی می‌باشد (۱۲). با توجه به طیف وسیع کاربرد این داروها و به خصوص سفیکسیم، همین طور اثراتی که این گروه دارویی روی توان تولید مثلی نر دارد تاثیر منفی سفیکسیم بر تولید مثل و میزان هورمون‌ها نیز دور از انتظار نیست.

این مطالعه با توجه به کاربرد وسیع سفیکسیم در اغلب بیماری‌های عفونی اثر آن را بر تستوسترون، گنادوتروپین‌های هیپوفیزی و مورفولوژی بیضه در موش سوری نر بالغ و توان تولید مثلی آن ها بررسی می‌کند.

روش کار

در این مطالعه ۱۸ سر موش نر سوری بالغ Balb/c از محل تکثیر حیوانات دانشگاه آزاد زنجان تهیه شد. وزن موش‌ها ۵±۳۵ گرم بود. موش‌ها در محل نگهداری حیوانات دانشگاه آزاد و در شرایط ۲۵ درجه سانتی‌گراد، ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ساعت در تاریکی نگهداری شدند.

موش‌ها به سه گروه ۶ تایی شامل شاهد، شم و تجربی تقسیم شدند.

گروه تجربی gr/kg ۰/۵ سفیکسیم را به صورت محلول در ۰/۲۵ میلی‌لیتر دی‌متیل سولفوکساید (DMSO) به مدت ۱۰ روز و با تزریق زیرصفاقی (IP) دریافت کردند.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

گروه شم فقط ۰/۲۵ میلی‌لیتر از حلال DMSO را به مدت ۱۰ روز دریافت کردند. گروه شاهد چیزی دریافت نکرد.

از آن جا که دوره‌ی درمان با این دارو اکثرا ۱۰ روزه است مدت تیمار (مصرف دارو) در این موش‌ها نیز ۱۰ روز در نظر گرفته شد.

پس از ۱۰ روز موش‌ها ابتدا توزین شدند. سپس با اتر بیهوش شده و پوست شکم با برش طولی از ناحیه‌ی بالای پنیس تا زیر گردن بریده شد. سپس زیر جناق سینه سوراخ کوچکی ایجاد و برشی V مانند ایجاد گردید. با بلندکردن این قسمت، پوشش قلب با قیچی برداشته شد و ۲ میلی‌لیتر خون توسط سرنگ از بطن چپ گرفته شد. با سانتریفوژ ۲۰۰۰ دور در دقیقه سرم آن جدا شده و تا زمان اندازه‌گیری در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

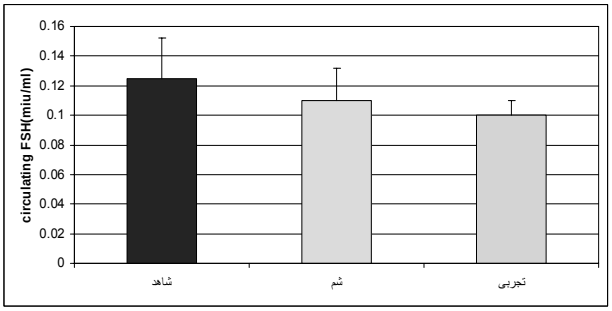
شکم حیوانات نیز باز شده و هر دو بیضه خارج شد. ابتدا وزن، طول، عرض و حجم بیضه‌ها به تفکیک راست و چپ اندازه‌گیری و پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین و تهیه برش‌های بافتی با ضخامت ۵ میکرومتر تعداد سلول‌های سرتولی، لیدیگ، اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید و اسپرماتوزوئید با روش شمارش سلولی در میدان‌های دیدی که به طور تصادفی (از طریق شماره دادن به لام‌ها و تهیه‌ی جدولی و انتخاب تصادفی شماره‌ها) از روی لام‌ها انتخاب شده بود تعیین شد.

به این ترتیب برای هر گروه ۲۰ لام و در هر لام یا برش ۳ لوله اسپرم‌ساز به طور تصادفی انتخاب شد. ابتدا صفحه‌ی لام از وضوح خارج می‌شد و سپس با جابجا کردن نمونه در جهت طولی و عرضی در یک نقطه تصادفی واضح می‌شد.

برای تعیین حجم بیضه‌ها ابتدا قطر کوچک و بزرگ توسط کولیس اندازه‌گیری شد و با استفاده از فرمول $V = (\frac{1}{6}\pi \times D)\, L \times K$ حجم بیضه‌ها محاسبه شد که V معادل حجم، D معادل قطر بزرگ و L معادل قطر کوچک و K معادل ۰/۹ است (۱۳). سنجش هورمون‌ها با روش رادیو ایمونواسی با کیت هورمونی Elecsy ۲۰۱۰ شرکت Roche Co ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. آنالیز آماری با استفاده از آزمون تی و نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۱۲ انجام شد. این مطالعه در تابستان و پاییز ۱۳۸۸ انجام گرفت.

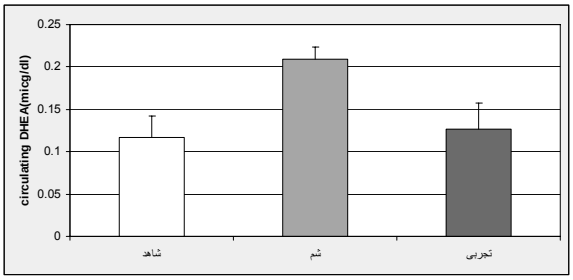
نتایج

بررسی سطح هورمون‌های تستوسترون، LH، FSH و DHEA سرم نشان می‌دهد که میانگین غلظت هورمون FSH در گروه تجربی کاهش معنی‌داری با گروه شاهد داشته است ($P<0/05$) (نمودار ۱).



نمودار ۱: نتایج حاصل از سنجش غلظت FSH در بین گروه‌های شاهد و تجربی اختلاف معنی دار است ($P<0/05$).

غلظت هورمون DHEA نیز در گروه تجربی در مقایسه با گروه شم کاهش معنی‌داری داشته و افزایش این هورمون در گروه شم در مقایسه با گروه شاهد نیز معنی‌دار بود ($P<0/05$). (نمودار ۲). اختلاف میانگین غلظت سایر هورمون‌ها معنی‌دار نبود.



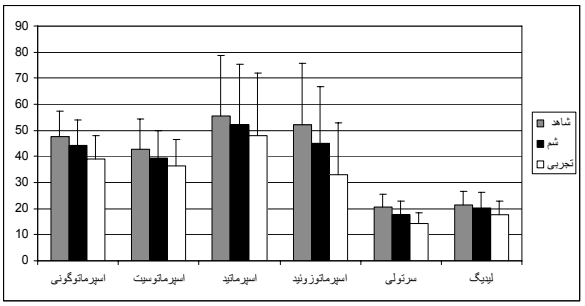
نمودار ۲: نتایج حاصل از سنجش غلظت DHEA در بین گروه‌های شم و تجربی. اختلاف معنی‌دار است ($P<0/05$).

نتایج بررسی تغییرات حجم و وزن بیضه‌ها نشان داد که هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری بین میانگین حجم و وزن بیضه‌ها به تفکیک راست و چپ و وزن نسبی بیضه‌ها به بدن یا GSI (Ganado Somatic Index) در گروه‌های مختلف وجود ندارد. هم‌چنین وزن بدن در موش‌های گروه‌های شم و تجربی با زمان قبل از دریافت دارو و محلول تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

جدول ۱: بررسی اثرات سفیکسیم بر بافت بیضه و وزن بدن (میانگین± انحراف معیار) در موش‌های سوری

گروه‌ها	وزن قبل از تزریق گرم	وزن بعد از تزریق گرم	وزن بیضه راست گرم	وزن بیضه چپ گرم	حجم بیضه راست میلی‌متر ۳	حجم بیضه چپ میلی‌متر۳	وزن نسبی بیضه به بدن
شاهد	۳۵/۲۵ ±۳/۰۹	۳۳/۵ ±۱/۰۴	۰/۰۸۰ ±۰/۰۰۸	۰/۰۸۹ ±۰/۰۰۵	۲۷/۵۲۷ ±۱/۷۸۱	۲۶/۱۹۳ ±۰/۷۰۵	۰/۵۴۵ ±۰/۰۲۰
شم	۳۵/۱۶۶ ±۱/۵۳۸	۳۴/۸۳۳ ±۵/۰۳۶	۰/۰۸۴ ±۰/۰۱	۰/۰۸۰ ±۰/۰۰۹	۲۴/۹۶۲ ±۱/۷۶۶	۲۶/۲۴۳ ±۱/۰۹۵	۰/۴۵۸ ±۰/۰۷۲
تجربی	۳۸/۲۵ ±۲/۷۸	۳۹/۰۸ ±۷/۷۹۱	۰/۰۹۳ ±۰/۰۱۹	۰/۰۹۴ ±۰/۰۲۲	۲۵/۸۱۸ ±۳/۹۲۹	۲۷/۱۲۶ ±۳/۰۳۶	۰/۴۹۳ ±۰/۱۲۸

بررسی پارامترهای مورفومتریک در بیضه نشان داد که میانگین اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید، اسپرماتوزوئید، سلول‌های سرتولی و لیدیگ در گروه تجربی کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه‌های شاهد و شم داشته است (P<۰/۰۱). (نمودار ۳)



نمودار۳: نتایج حاصل از شمارش تعداد اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید، اسپرماتوزوئید، سلول‌های سرتولی و لیدیگ. همه فاکتورها در مقایسه گروه های شم - تجربی و شاهد – تجربی اختلاف معنی‌داری دارند (P<۰/۰۱).

بحث

مطالعات در انسان‌ها و پستانداران نشان داده است که آنتی‌بیوتیک‌ها در همه‌ی کلاس‌ها اثرات زیان آوری روی اسپرماتوژنز و انتقال اسپرم به اندام تولید مثلی داشته‌اند و کارکرد اسپرم را تحت تاثیر قرار داده اند (۱۴).

گزارش‌هایی وجود دارد که آنتی‌بیوتیک‌های حاوی زنجیره NMTT سبب بروز سمیت در بیضه می‌شوند (۱۵).

تزریق زیر جلدی ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز از sodium cefoperazone (cefobid) سبب کاهش جمعیت سلول‌های زایشی و واکوئله شدن سیتوپلاسم سلول‌های سرتولی می‌شود. دوزهای مصرفی ۱۰۰۰- ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز نیز در تعداد اسپرماتیدها کاهش ایجاد می‌کند (۱۶).

با توجه به قابلیت جذب سفیکسیم که حدود ۵۰ - ۴۰ درصد جذب می‌شود (۱)، در این پژوهش اثرات سفیکسیم را روی پارامترهای مورفولوژیک در بیضه‌ی موش سوری بالغ نژاد Balb/c که تا کنون تحقیقی روی آن انجام نشده بررسی کردیم. مطالعه نشان داد که استفاده از آنتی‌بیوتیک سفیکسیم به مدت ۱۰ روز اثری روی وزن، حجم بیضه‌ها و GSI (نسبت وزن بیضه‌ها به وزن بدن) ندارد.

در آزمایشی که از سفیکسیم استفاده شده بود بعد از یک ساعت از مصرف دوز خوراکی، سفیکسیم به شش‌ها، کبد، قلب، طحال و مغز و ۵ دقیقه بعد از دوز تزریقی در کلیه‌ها، مثانه، خون، کبد و شش‌ها منتشر شد. در سگ‌ها انتشار سفیکسیم در صفرا، کلیه، کبد، شش‌ها، بیضه‌ها، قلب و مغز بعد از دوز تزریقی IV گزارش شده است (۱).

نتایج مطالعه نشان داد که میانگین هورمون‌های LH و تستوسترون اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تحت مطالعه نداشت ولی DHEA در گروه تجربی در مقایسه با گروه شم کاهش معنی‌داری را نشان داد.

مقدار این هورمون در گروه شم در مقایسه با شاهد افزایش معنی‌داری دارد. این افزایش می‌تواند به دلیل استفاده از محلول در گروه شم باشد ولی از آن جایی که در گروه تجربی هم محلول و هم دارو استفاده شده است دارو در گروه تجربی می‌تواند دلیل کاهش سطح این هورمون شده باشد. هورمون محرک فولیکولی (FSH) از بخش قدامی هیپوفیز ترشح و موجب تحریک سلول‌های سرتولی می‌شود. این سلول‌ها

(سرتولی) مایع مغذی لازم برای تغذیه سلول‌های زایشی و ترشح و تبدیل اسپرماتوزوئید به اسپرم را تسریع می‌کنند.
FSH با اتصال به سلول‌های سرتولی سبب ساخته شدن پروتئین مخصوص اتصال آندروژن ABP (Androgen Binding Protein) می‌شود. ABP یک گلیکو پروتئین است که تستوسترون به آن متصل می‌شود. ABP به فضای لوله‌های اسپرم‌ساز ترشح شده و در جریان این فرآیند تستوسترونی را که به وسیله‌ی سلول‌های لیدیگ ساخته شده با غلظت زیاد به مکان ساخت اسپرماتوژنز حمل می‌کند. انجام این مرحله بسیار با اهمیت است (۱۷).
با توجه به کاهش FSH در این تحقیق می‌توان انتظار اختلال در روند مراحل فوق را داشت. از آن جایی که FSH مانع از دژنره‌شدن طبیعی سلول‌های زایشی (germinal) می‌شود (۱۸)، کاهش آن می‌تواند دلیلی برای کاهش عوامل اسپرماتوژنز باشد. سلول‌های بنیادی اسپرماتوژنز (Spermatogonial Stem Cells: SSCs) اساس اسپرماتوژنز هستند که می‌توانند تعداد زیادی سلول‌های زایشی تمایز یافته ایجاد کنند. سلول‌های سرتولی از عوامل اصلی تنظیم کننده SSCs هستند.

GDNF[1] عامل نوروتروفیک مشتق از دودمان سلولی گلیالی یکی از مشارکت کننده‌های کلیدی در تنظیم SSCs است که توسط سلول‌های سرتولی از تولد تا بزرگ‌سالی تولید می‌شود. مسیر سیگنال دهی GDNF توسط FSH تنظیم می‌شود (۱۹).
در این مطالعه FSH کاهش معنی‌داری را در گروه تجربی در مقایسه با گروه شاهد نشان داد. با توجه به اهمیت FSH در اسپرماتوژنز، کاهش آن می‌تواند تاثیر منفی بر اسپرماتوژنز داشته باشد. ضمنا سلول‌های جنسی محصول اسپرماتوژنز یعنی اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید، اسپرماتوزوئید، سلول‌های سرتولی و لیدیگ نیز در گروه تجربی کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد و شم نشان دادند.

نتیجه‌گیری

با توجه به کاهش معنی دار FSH در گروه تجربی و تاثیر این هورمون بر سلول‌های سرتولی از یک طرف و تاثیری که این سلول‌ها در تغذیه سلول‌های زایشی و تبدیل اسپرماتوژنز به اسپرم دارند هم‌چنین کاهش معنی‌دار عوامل اسپرماتوژنز در گروه تجربی، احتمال تاثیر منفی این دارو در تولید اسپرم و توان تولید مثلی نر وجود دارد.

[1]Grow derived necrosis factor

یافته‌ی نوین	کاربرد بالینی
احتمال تاثیر منفی این دارو در تولید اسپرم و توان تولید مثلی نر وجود دارد ولی تحقیقات بیشتر توصیه می‌شود.	با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق رعایت احتیاط در تجویز این دارو توصیه می شود.

References

1. Brogden RN, Campoli-Richards DM. A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs.1989; 38(4): 524-50.
5. Wilton LV,Pearce GL,Martin RM, Mackay FJ , Mann RD. 1998.The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England.Br J Obstet Gynaecol.1998; 105:882-9.
6. Hoover DM, Hoyt JA, Seyler DE, Abbott DL, Hoffman WP, Buening MK. Comparative effects of disulfiram and N-methyltetrazolethiol on spermatogenic development in young CD rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1991 jan; 107(1): 164-72.
8. Dmain LA, Elander PR. The B-lactam antibiotics: Past, Present and Future. Antonie Van Leeuwenhook. 1993: 75:5-19.
13. Shariati M, Mokhtari M, Shahidian SH. Effect of alcoholic cuminum cyminum on testosteron and infertility effects in male rats. Zanjan Olum Pezeshki. 2005; 50:8-13.
14. Schlegel PN, Chang TS, Marshall FF. Antibiotics:potential hazards to male fertility.Fertil Steril.1991; 55(2): 235-45.
15. Manson JM, Zolna LE, Kang YJ, Johnson CM. Effects of cefonicid and other cephalosporin antibiotics on male sexual development in rats. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1987; 31: 991-7.
16. Mangi RJ, Greco J, Rayan J. Cefoperozone versus combination antibiotic therapy of hospital-acquired pneumonia. Am J Med.1988; 84:68-74.
19. Dadoune JP. New insights into male gametogenesis: What about the spermatogonial stem cell niche?. Folia Histochemica Et Cytobiologica.2007; 45: 141-7.