● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال هفتم، شمارهٔ ۱ (پی‌درپی ۲۵)، صفحه ۲۲ الی ۲۷، زمستان ۱۳۸۳
دریافت: ۸۳/۸/۹، پذیرش: ۸۳/۹/۱۱

اثرات سمی کلرید آلومینیوم بر جفت و رحم موش های حامله

دکتر عباسعلی کریم پور[۱*]، دکتر ژیلا ترابی زاده[۲]، دکتر مهرانگیز صدوقی[۳]، سیدسعید صادقی دارابی[۴]

۱- دانشیار گروه تشریح دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۲- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۳- دانشیار گروه زیست شناسی تکوینی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شمال تهران ۴- کارشناس ارشد جنین شناسی

سابقه و هدف: آلومینیوم ماده سمی شناخته شده‌ای برای بدن می‌باشد. اثرات سمی آن بر ساختمان‌های مختلف حیوانات آزمایشگاهی بالغ مورد مطالعه زیادی قرار گرفت. اما مطالعه اثرات آن بر ساختمان‌های تولید مثلی همچنان ناکافی می‌باشد. در این تحقیق ساختمان جفت و رحم موش‌های حامله‌ای که در یک دوره زمانی کوتاه در معرض کلریدآلومینیوم قرار گرفتند مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روشها : حیوان مورد استفاده در تحقیق موش‌های سفید NMRI بوده است. موش‌های ماده با پلاک واژنی مثبت بطور تصادفی در۶ گروه جای داده شدند(درهرگروه ۱۲ رأس). در سه گروه اول که گروههای تجربی این مطالعه بودند به حیوانات در یک نوبت کلرید آلومینیوم با دوز mg/kg ۱۵۰ و به ترتیب در روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم حاملگی تزریق شد. به موش‌های گروههای شاهد در همان روز نرمال سالین تزریق شد. در روز پانزدهم موش‌ها کشته شده و جنین‌ها ازرحم بیرون آورده شدند.وزن وقطر جفت‌ها اندازه‌گیری شده وساختمان ماکروسکوپی جفت ورحم با استفاده از استریومیکروسکوپ مورد بررسی قرارگرفت. از رحم مقاطع بافتی تهیه و مورد مطالعه میکروسکوپی قرارگرفت.

یافته‌ها: در گروههای تجربی روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم به ترتیب ۱۴/۳، ۱۳/۸ و ۱۳/۳ درصد از جنین‌ها از جفت‌هایی با ظاهری ناهنجار و آتروفی شده برخوردار بودند که بطور معنی‌داری از گروههای شاهد مربوط به خود بالاتر بوده است ($p<۰/۰۵$). میانگین قطر جفت‌ها در گروههای مزبور به ترتیب ۷/۲، ۷/۲ و ۷/۳ میلی‌متر بود در حالی که در هر سه گروه شاهد این میزان ۷/۶ میلی‌متر و بطور معنی‌داری بیشتر بوده است ($p<۰/۰۵$). در ساختمان خارجی رحم گروههای تجربی نواحی هموراژیک و نیز درمقاطع میکروسکوپی واکنش آماسی و کانون‌های نکروزه در میومتر مشاهده شده است.

نتیجه گیری: یافته‌های مطالعه نشان داد که کلرید آلومینیوم می‌تواند باعث ایجاد اختلالات ساختمانی در جفت و رحم موش‌های حامله شود. این یافته می‌تواند اثرات سمی این ماده را بر جنین حیوانات حامله با مکانیسم آسیب جفتی مطرح نماید.

واژه های کلیدی: *کلرید آلومینیوم، آسیب جفتی، آسیب رحمی، تراتوژن.*

مقدمه

آلومینیوم ماده سمی شناخته شده‌ای برای بدن می‌باشد(۳-۱). اثرات سمی آن بر سیستم عصبی بیش از سایر دستگاهها مورد مطالعه قرار گرفته و تمامی این مطالعات ضمن تایید اثرات نوروتوکسینی آلومینیوم، نقش احتمالی این عنصر در بروز برخی بیماریهای عصبی همانند آلزایمر را مطرح‌کرده‌اند(۶-۴) علاوه بر آن اثرات سمی آلومینیوم بر ساختمان برخی دیگر از اجزای بدن همانند استخوان(۷)، کلیه(۱)، خون(۸) و گنادها (۹) نیز گزارش شده است. همچنین برخی محققان گزارش کردند که ترکیبات مختلف حاوی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.3.6]

آلومینیوم بر جنین حیوانات آزمایشگاهی دارای اثرات تراتوژنیک بوده و بروز ناهنجاریهای مادرزادی بخصوص درسیستم اسکلتی و عصبی در فتوس و نوزاد حیواناتی که در دوره بارداری در معرض آلومینیوم بودند افزایش پیدا می‌کند(۱۲-۱۰). آلومینیوم در برخی از افزودنیهای خوراکی، مواد آرایشی و ترکیبات دارویی (مانند آنتی‌اسیدها) یافت شده(۱۳و۳) و از طریق خوراکی و یا جذب پوستی می‌تواند واردبدن شود. بخصوص اینکه اختلالات گوارشی در زمان حاملگی سبب روی آوردن زنان حامله به داروهای آنتی اسید حتی بدون مراجعه به پزشک می‌شود(۱۳و۳). بعلاوه آلودگی محیط زیست به برخی از مواد آلوده کننده حاوی ترکیبات آلومینیوم همانند ذرات گرد و غباری که از کارخانه‌های تولید سیمان پخش می‌شوند(۱۵و۱۴) انسان‌ها را هرچه بیشتر درمعرض آلودگی به این عنصر سمی قرار می‌دهد.

با وجود افزایش قابل توجه مستندات علمی در مورد اثرات سمی آلومینیوم در سالهای اخیر، مطالعاتی کمی در خصوص اثرات سمی این عنصر بر سیستم تولید مثلی انجام پذیرفته است(۳)، بیشتر این مطالعات نیز اثرات آلومینیوم بر غدد جنسی مذکر و فرایند اسپرماتوژنز را مورد بررسی قرار دادند (۱۶و۹). مطالعه اثرات یک ماده سمی تراتوژن بر ساختمان جفت و رحم حیوانات حامله می‌تواند در پاسخ به این سوال راهگشا باشد که آیا همه اثرات تراتوژنیک آن ماده بر ساختمان جنین و فتوس بطور اولیه می‌باشد یا حداقل بخشی از آن ثانویه بوده و با متأثر ساختن جفت و رحم صورت می‌پذیرد؟

در این تحقیق ساختمان جفت و رحم موش‌های حامله‌ای که در دوره زمانی کوتاه در معرض دوز بالا اما غیرکشنده‌ای از کلرید آلومینیوم قرار گرفتند مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روشها

در این تحقیق از موش‌های سفید NMRI استفاده شده است. حیوانات از انیستیتوپاستور تهیه شده و در شرایط مساعد با دمای حدود ^{oc}۲۵، و دوره روشنایی- تاریکی ۱۲-۱۲ ساعت با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. برای آزمایش از موش‌های ماده با وزن ۲۴ الی ۳۳ گرم استفاده شد. موش‌های ماده در قفس‌هایی جداگانه با نسبت یک نر بالغ و دو ماده قرار داده شده و صبح روز بعد ماده‌ها مورد بررسی پلاک واژنی قرار گرفتند. حیوانات با پلاک مثبت از بقیه جدا شده و روز دیده شدن پلاک به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته می‌شد. کلرید آلومینیوم از شرکت مرک تهیه و محلول آن با نسبت ۱۵ mg/ml در سرم فیزیولوژیک آماده شد.

موش‌های حامله بطور تصادفی در ۶ گروه جای داده شدند (در هرگروه ۱۲ راس). درسه گروه اول که گروههای تجربی این مطالعه بودند به حیوانات در یک نوبت کلرید آلومینیوم به نسبت ۱۵۰mg/kg (۳۰mg/kg AL) و به روش داخل صفاقی (IP) تزریق شد. تزریق کلرید آلومینیوم در گروه اول در روز ده، گروه دوم روز یازده و گروه سوم در روز دوازدهم حاملگی انجام پذیرفت. روزهای مزبور جزو مرحله اورگانوژنز دوره حیات داخل رحمی جنین‌های موش محسوب می‌شوند(۱۷). گروههای ۵،۴ و۶ به ترتیب گروههای شاهد سه گروه اول بودند که در همان روز با همان حجم (حدود ۰/۳ml) سرم فیزیولوژیک بدون کلرید آلومینیوم مورد تزریق قرار گرفتند. انتخاب دوز تزریق کلرید آلومینیوم با تعیین LD50 و نیز با ملاحظه مطالعات دیگر(۱۷) انجام گرفت. تمامی حیوانات در روز پانزدهم حاملگی با قطع نخاع گردنی کشته شده و جنین‌ها از رحم بیرون آورده شدند. وزن و قطر جفت‌ها اندازه‌گیری شده و ساختمان ماکروسکوپی جفت و رحم با استفاده از استریومیکرسکوپ مورد بررسی قرار گرفت. از رحم مقاطع بافتی تهیه شده و پس از رنگ‌آمیزی مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گرفت.

برای مقایسه میانگین وزن و قطر جفت درگروههای مختلف از ANOVA و آزمون Tukey استفاده شده است. میزان معنی‌دار بودن در سطح $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد جنین هایی که بهمراه جفت از رحم موش های مورد مطالعه خارج و مورد بررسی قرار گرفتند به ترتیب ۹۰، ۹۴ و ۹۸ مورد برای گروههای تجربی روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم بوده است. در گروههای شاهد روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم به ترتیب ۶۵، ۷۰ و ۷۴ جنین و جفت مورد بررسی قرار گرفتند. در حالی که در گروههای شاهد روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم به ترتیب ۵/۸، ۴/۹ و ۴/۶ درصد جنین‌ها از جفت‌هایی با ظاهری ناهنجار و آتروفی برخوردار بودند در گروههای مورد روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.3.6]

این نسبت‌ها به ترتیب ۱۴/۳، ۱۳/۸ و ۱۳/۳ بوده است که بطور معنی‌داری در مقایسه با گروههای شاهد بالاتر بوده است($p<0/05$). هیچکدام از جفت‌های ظاهراً ناهنجار گروههای شاهد با جنین‌های آتروفی شده همراه نبودند اما در گروههای تجربی به ترتیب۵۷/۱٪، ۴۶/۲ و ۶۶/۷٪ از جفت‌های آتروفی شده وکوچک با جنین‌های آتروفی شده همراه بودند. میانگین قطر جفت در گروههای تجربی روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم به ترتیب۷/۷،۲/۲ و۷/۳ میلی‌متر و در هر سه گروه شاهد ۷/۶ میلی‌متر بوده است. کاهش قطر جفت‌ها در گروههای تجربی در مقایسه با گروههای شاهد معنی‌دار بوده است($p<0/05$) (جدول ۱).

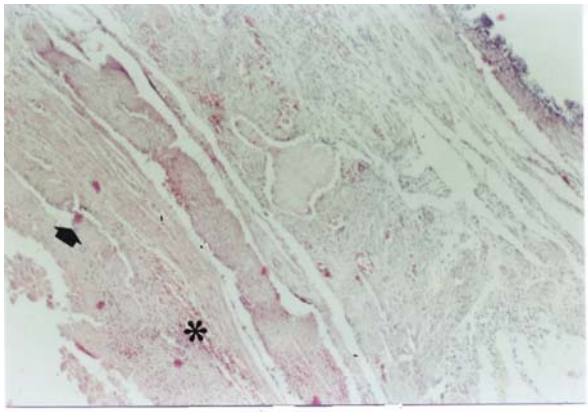
جدول ۱. قطر و وزن جفت‌ها در گروههای تجربی وشاهد

گروه*	قطر (mm) (mean ± SD)	وزن (g) (mean ± SD)
روز دهم (مورد)	۷/۲ ± ۰/۵ **	۰/۱۱۱ ±۰/۰۱**
روز دهم (شاهد)	۷/۶ ± ۰/۴	۰/۱۴۳ ± ۰/۰۰
روز یازدهم (مورد)	۷/۲ ± ۰/۷	۰/۱۲۰ ± ۰/۰۱
روز یازدهم (شاهد)	۷/۷ ± ۰/۴	۰/۱۴۳ ± ۰/۰۰
روز دوازدهم (مورد)	۷/۳ ± ۰/۵	۰/۱۲۴ ± ۰/۰۱
روز دوازدهم (شاهد)	۷/۷ ± ۰/۴	۰/۱۴۰ ± ۰/۰۰

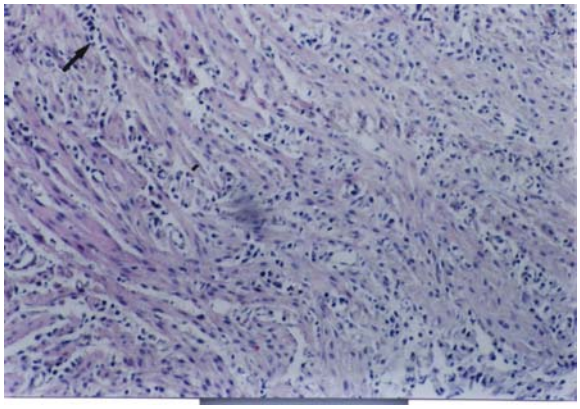
* تعداد جفت های مورد بررسی در تمام گروه ها ۳۵ مورد بوده است.

** اختلاف معنی‌داری در هر ستون در مقایسه بین گروه تجربی و گروه شاهد مربوط به خود ($p<0/05$).

میانگین وزن جفت‌ها در گروههای شاهد روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم به ترتیب ۰/۱۳۹، ۰/۱۴۲ و ۰/۱۴۰ گرم بوده است. این شاخص درگروههای تجربی به ترتیب ۰/۱۱۱، ۰/۱۲۰ و ۰/۱۲۴ گرم بوده است که کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p<0/05$) (جدول ۱). مشاهده رحم موش‌های حامله در گروههای تجربی نشانگر اندازه و ظاهر کوچک‌تر آنها در مقایسه با گروههای شاهد بوده است. در مطالعه سطح خارجی رحم‌ها با استفاده از استریومیکروسکوپ مناطق هموراژیک در دیواره خارجی بسیاری از آنها مشهود بوده است. در برش‌های میکروسکوپی از رحم هر سه گروه تجربی ارتشاح سلولهای التهابی در لایه میومتر کاملاً مشهود بوده که نشانگر آماس میومتر می‌باشد(شکل ۱). همچنین مناطق نکروزهٔ پراکنده درمیومتر رحم گروههای تجربی دیده می‌شد(شکل۲).



شکل ۱. فتومیکروگراف از میومتر رحم موش دریافت کننده کلرید آلومینیوم؛ ارتشاح سلول‌های التهابی در لابلای سلول‌های عضلانی مشاهده می‌شود (فلش) (H&E، ۱۰۰ ×)



شکل ۲. فتومیکروگراف از رحم موش دریافت کننده کلرید آلومینیوم؛ مناطق نکروزه (فلش) و نیز هموراژیک (ستاره) در تصویر قابل مشاهده است (H&E، ۴۰ ×)

بحث

جفت ساختمانی یگانه در عالم حیاتی محسوب می‌شود. عضو منحصر به فردی که دارای دو بخش از دو موجود (بخش مادری و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.3.6]

بخش فتال) با ژنوتیپ متفاوت بوده و علی‌رغم این هتروژنیتی هر دو موجود با آن سازگاری نشان می‌دهند. بدیهی است مطالعه تاثیرپذیری این عضو واسط به دنبال حضور یک ماده سمی تراتوژنیک در بدن مادر در دوره حاملگی از اهمیت بسزایی برخوردار است. یافته‌های این تحقیق نشان داد که جفت در حیوانات حامله‌ای که حتی برای یک دوره کوتاه در معرض دوز بالا اما غیر کشنده‌ای از یک ماده سمی تراتوژنیک(۱۲-۱۰) قرار داشتند دچار توکسیسیتی آشکار شده و وزن و اندازه آن در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی‌داری کاهش می‌یابد. همچنین بین آتروفی جفت و آتروفی فتوس در گروه مورد ارتباط معنی‌داری وجود داشت. برخی محققان گزارش کردند که اثرات سوء یک ماده سمی و تراتوژن در دوزی از آن اتفاق می‌افتد که برای مادر هم سمی بوده و به این ترتیب نتیجه گرفتند که اثرات نامطلوب تراتوژن‌ها بر جنین، ثانویه و متعاقب آسیب دیدن ساختمان‌های مادری صورت می‌پذیرد(۱۸).

اما Chahoud و همکاران که برای بررسی این تئوری مطالعه‌ای را طراحی و اجرا نمودند نتوانستند بین توکسیسیتی مادر و ناهنجاریهای تکوینی فتوس‌ها ارتباط معنی‌داری را نشان دهند(۱۹). همچنین گزارش شده است که تزریق لاکتات آلومینیوم با دوز ۴۰-۱۰ mg/kg به موش‌های حامله تغییری را در وزن جفت آنان در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نکرد(۲۰) اما این محققان افزایشی در میزان بروز آتروفی وناهنجاریهای‌خارجی درفتوس‌های این‌حیوانات نیز مشاهده نکردند.

به نظر می‌رسد در خصوص ارتباط بین توکسیسیتی مادر و فتوس یک قاعده کلی و ثابت وجود نداشته باشد. قطعاً اعضا و بافت‌های جنینی از آستانه آسیب‌پذیری پائین‌تری در مقایسه با ساختمان‌های مادری برخوردار بوده و ترکیبات سمی با دوز پائین‌تر می‌توانند باعث بروز آسیب در آنها شوند(۲۱) اما در این میان نقش جفت هم بسیار با اهمیت است. اینکه نفوذپذیری سدخونی- جفتی در برابر یک ترکیب سمی چقدر باشد می‌تواند تعیین کند که آستانه آسیب‌رسانی ماده تراتوژن در چه حدی بوده و مکانیسم آسیب آن اولیه یا ثانویه یا تلفیقی از هر دو باشد. نفوذپذیری بالای سدخونی ـ جفتی در برابر یک تراتوژن سبب خواهد شد که آن ماده با دوزی به مراتب پائین‌تر از دوز آسیب‌رسان برای مادر، بتواند در جنین ایجاد ناهنجاری نماید. اما اگر سدخونی ـ جفتی نفوذپذیری پائینی را در برابر یک ماده تراتوژن نشان دهد، آن ماده با دوز پائین اثر آشکاری را بر مادر و جنین نشان نخواهد داد. اما بالا رفتن دوز و یا مسمومیت مزمن به آن ماده سبب تجمع بیش از حد آن در ساختمان‌های مادری و از جمله جفت شده و می‌تواند با آسیب رساندن و ایجاد اختلال در عملکرد طبیعی آنها بطور ثانویه سبب آسیب دیدن ساختمان‌های جنینی شود.

کلرید آلومینیوم از جمله ترکیبات سمی است که سدخونی ـ جفتی در برابر عبور آن مقاومت خوبی از خود نشان می‌دهد. گزارش شده است که فقط ۰/۲۳٪ از کلریدآلومینیوم تزریق شده به رت‌های حامله از جفت عبور کرده و وارد بدن فتوس‌ها شدند(۲۱). در چنین حالتی میزان تجمع ماده سمی دربدن مادر و نیز در جفت افزایش می‌یابد. چنانکه همین محققان نشان دادند که میزان کلریدآلومینیوم در جفت رت‌های حامله در حدود ۹۰ درصد میزان کبدی آن بوده است(۲۱). بدیهی است در چنین حالتی تجمع ماده سمی می‌تواند باعث آسیب دیدن جفت شده و بطور ثانویه جنین‌ها را متاثر سازد و یا با آسیب دیدن سدخونی ـ جفتی ورود ماده سمی به بدن جنین را نیز تسهیل نموده و در آسیب رساندن به جنین تلفیقی از هر دو مکانیسم دخالت داشته باشند.

تجمع کلریدآلومینیوم در بافت‌های مادری و نیز جفت می‌تواند اختلالات ماکروسکوپیک و میکروسکوپیک ساختمان رحم که در این مطالعه مشاهده شد را توجیه نماید. هموراژی و نیز واکنش آماسی مشاهده شد در ساختمان رحم می‌تواند نشان دهنده آسیب‌های عروقی رحم تحت تاثیر کلریدآلومینیوم باشد. بدیهی است آسیب ساختمانی رحم می‌تواند جنین‌ها را متاثر سازد.

در مطالعه Colomina و همکاران تغییری در وزن و شکل ظاهر رحم موش‌های دریافت کننده کلریدآلومینیوم مشاهده نشد (۱۲)، اما دوز مورد استفاده آنان نصف مطالعه حاضر بوده ونیز این محققان ساختمان میکروسکوپی رحم را مورد بررسی قرار ندادند. به نظر می‌رسد به دلیل نفوذپذیری پائین سدخونی ـ جفتی در برابر کلریدآلومینیوم فقط دوز بالای این ماده سمی می‌تواند با ایجاد اختلالات ساختمانی در رحم و جفت امکان آسیب رساندن به جنین‌ها را فراهم آورد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.3.6]

****

References

1. Exley C, Burgess E, Day JP, Jeffery EH, Melethil S, Yokel RA. Aluminium toxicokinetics. J Toxicol Environ Health 1996; 48: 569.

2. Golub MS, Germann SL, Han B, Keen CL. Lifelong feeding of a high aluminum diet to mice. Toxicology 2000; 150: 107-17.

3. Domingo JL. Reproductive and developmental toxicity of aluminium:a review. Neurotoxiology and teratology 1995; 17(4): 515-21.

4. Alferey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. New England Journal of Medicine 1996; 294: 184-8.

5. Bilkei Gorzo A. Neurotoxic effect of enteral aluminium. Food and chemical toxicology 1993; 31: 357-61.

6. Canales JJ, Corbalan R, Montoliu C, et al. Aluminium impairs the glutamate-nitric oxide-cGMP path way in cultured neurons and in rat brain in vivo: Molecular mechanisms and implications for neurophatology. Journal of Inorganic Biochemistry 2001; 87: 63-69.

7. Mestaghanmi H, El Amrani S, Saile R. Effects of aluminium chloride administration during gestation in rat. STAL 2002; 27(1): 73-81.

8. Suwalsky M, Ungerer B, Villena F, Norris B, Cardenas H, Zatta P. Effects of ALCL3 on toad skin, human erythrocytes, and model cell membranes. Brain Res Bull 2001; 55(2): 203-10.

9. Guo CH, Huang CJ, Chen ST, Hsu G. Serum and testicular testosterone and nitric oxide products in aluminum treated mice. Environ Toxicol Pharmacol 2001; 10: 53-60.

10. Wide M. Effect of short-term exposure to five industrial metals on the embryonic and fetal development of the mouse. Environ Res 1984; 33: 47-53.

11. Paternain JL, Domingo JL, Liobet JM, Corbella J. Embryotoxic and teratogenic effects of aluminium nitrate in rats upon oral administration. Teratology 1988; 38: 253-7.

12. Colomina MT, Esparza JL, Corbella J, Domingo JL. The effect of maternal restraint on developmental toxicity of aluminium in mice. Neurotoxicology and Teratology 1998; 20(6): 651-6.

13. Agrawal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J, Faber K, Hughes CL JR. Evaluation of the development neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. Fd Chem Toxic 1996; 34(1): 49-53.

14. Kloppel H, Fliedner A, Kordel W. Behaviour and endotoxicology of aluminium in soil and water. Review of the scientific literature. Chemosphere 1997; 35: 353-63.

15. Shehla KF, Prabhavathi PA, Padmavathi P, Reddy PP. Analysis of chromosal aberrations in men occupationally exposed to cement dust. Mutation Research 2001; 490: 179-86.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.3.6]

16. Liobet JM, Colomina MT, Sirvent JJ, Domingo JL, Corbella J. Reproductive toxicology of aluminium in male mice. Fund Appl Toxicol 1995; 95: 45-51.

۱۷. پریور ک، محسنی کوچصفهانی ه. اطلس جنین شناسی و جنین شناسی تجربی، انتشارات جهاد دانشگاهی، دانشگاه تربیت معلم، ۱۳۷۲: ۵۰۷-٤۲۳.

18. Khera KS. Maternal toxicity: a possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species. Teratology 1985: 129-53.

19. Chahoud I, Ligensa A, Dietzel L, Faqi AS. Correlation between maternal toxicity and embryo-fetal effects. Reprod Toxicol 1999; 13: 325-81.

20. Golub M, Gershwin ME, Donald JM, Negri S, Keen CL. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminium exposure in mice. Fundam Appl Toxicol 1987; 8: 346-57.

21. Yomoto S, Nagain H, Matsuzaki H, Matsumura H, Tada W, Nagatsuma E, Kobayashi K. Aluminium incoporation into the brain of rat fetuses and sucklings. Brain Research Bulletin 2001; 55(2): 229-34.

* آدرس نویسنده مسئول: ساری، بلوار خزر دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح، تلفن: ۳۲۵۷۲۳۰-۰۱۵۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.3.6]