Deneysel Hemorajik Şokta Köpek Karaciğer İnce Yapısı *

Dr. Yavuz Özoran** Dr. Âfet Görgen***
Dr. İlhan Kerse*** Dr. Naci Bor*****

GİRİŞ

Şok etiopatogenezi, bu konuya yönelik çok sayıda araştırma yapılmasına karşın günümüzde de yeterince aydınlatılamamış konulardandır. Şokta dolaşım bozukluğu ve doku geçirgenliği azalması her organda hemodinamik ve metabolik değişikliklerin yanı sıra yapısal farklanmaya da neden olmaktadır. Yapı bilimciler deneysel hemorajik şok modellerinde çeşitli organları özellikle karaciğer ve iskelet kasını ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde incelemişlerdir.[1,2,3,4,5,6]

1970 yılında Lazarus hemorajik şokda karaciğer parankima hücre çekirdeğinde ribonükleik asit sentezinin - şok evlerine de bağlı olarak - değiştiğini göstererek bir kez daha hücre enerji metabolizması bozukluğuna neden olan hemorajik şokun moleküler düzeyde bir hastalık olduğuna dikkati çekmiştir.[7] Bu nedenle daha sonraki çalışmalarda hemorajik şokda karaciğer parankima hücreleri organel ve inklüzyonları açısından özellikle araştırılmıştır.[5,6]

Şokun geri dönüşlü (reversible) ve geri dönüşsüz (irreversible) evrelerindeki farklı hemodinamik ve metabolik koşullar da

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Faültesi Histoloji - Embriyoloji Bilim Dalı ve Cerrahi Araştırma Merkezi ortak çalşıması.
** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji - Embriyoloji Bilim Dalı öğretim görevlisi.
*** Aynı Bilim Dalı öğretim görevlisi.
**** Aynı Bilim Dalı profesörü.
***** Aynı Fakülte Fizyoloji profesörü ve Cerrahi Araştırma Merkezi müdürü.

gözönüne alınarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde geliştirilen standardize hemorajik şok modelinde köpek karaciğeri ince yapısı tartışmalı olan konuya ve kliniğe katkıda bulunabilmek ereği ile incelendi.

MATERYEL VE METOT

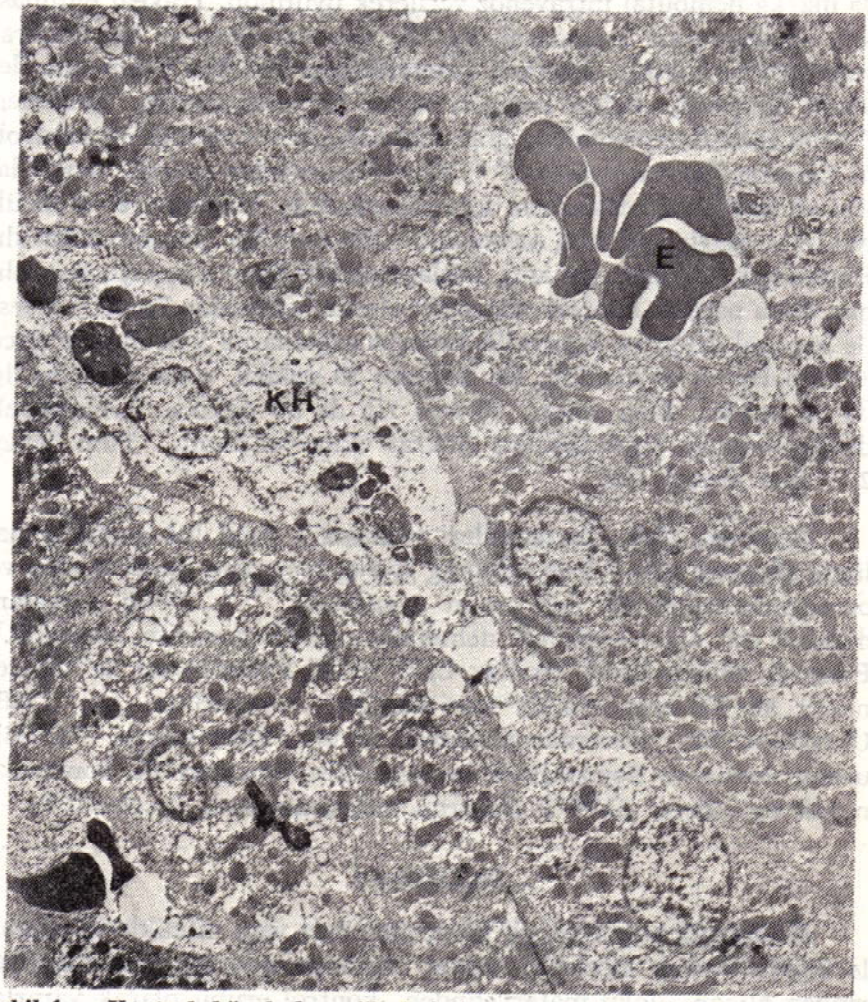
Bu çalışmada, 22 kg. ağırlığındaki dişi köpek Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Bölümünden sağlandı. Deney hayvanı birgün önce aç bırakılarak deney günü 25 mg/kg nembutal intravenöz verilerek uyutuldu. Trakeal entübasyon ile hava yolu sağlanarak her iki femoral arter ve bir femoral vene kateter takıldı. Arteriyel kateterlerden biri kan basıncının devamlı kontrolu, diğeri Lamson ve De Turk tarafından tariflenen Fine'ın modifiye yöntemine göre Lamson şişesi aracılığı ile kontrollu kanama için kullanıldı.[8,9,10] Venöz kateterden gerekli sıvı tedavisi ve hayvanın beslenmesi için yararlanıldı. Manometre ile ölçüldükte intraarteriyel kan basıncının 140 mm Hg. olduğu anlaşıldı. Hemorajik şok için kanama başlatılmadan önce karaciğerden alınan doku parçası kontrol materyeli olarak kullanıldı. Lamson şişesi ile femoral arterden kontrollü kanama sağlanarak kan basıncı önce 80 mm Hg ya düşürüldü. Bu değerde 30 dakika, sonra 50 mm Hg da 30 dakika, daha sonra 30 mm Hg da 30 dakika bekletilerek deney sonunda karaciğerden tekrar materyel alındı. Tüm deney 2 ½ saat devam etti.

Karaciğer doku materyelleri yaklaşık 1 mm^3 lük parçalar halinde alınarak pH - 7,4 de millonig fosfat tamponlu gluteraldehit ve ozmiyumtetroksit ile ikili tesbit uygulandı.[3,12,13] Doku parçaları dereceli etil alkol serisinde dehidrate edilerek araldite gömüldü.[14] Elektron mikroskopik bloklar LKB 11800 Pyramitome ile trimlenerek 200-300 angströmlük ince kesitler Porter-Blum ve LKB-Ultratome III ultramikrotomlarda alındı. İnce kesitle % l'lik uranil asetat ve Reynolds'un kurşun sitrat boyaları ile kontraslanarak Carl Zeiss EM-9 A elektron mikroskopunda incelendi.[15]

BULGULAR

Hemorajik şokta köpek karaciğeri ince yapı nitelikleri normalle kıyaslı olarak incelendi. Deney başlangıcında köpeğin karaciğerinden alınan doku materyelinden kontrol grubu olarak yararlanıldı. Bloklardan elde edilen doku kesitleri elektron mikroskopta incelendikte aşağıda sıralanan nitelikleri saptadık.

1-2 çekirdekcik kapsayan ökromatik çekirdekli karaciğer parankima hücreleri görüldü (Şekil - 1). Parankima hücreleri arasında sinuzoid tipte kan kapillerleri yer alıyordu (Şekil - 1). Normal görünümde orta elektron yoğunlukta mitokondrionlar, onlarla yakın ilişkide granüllü endoplazma retikulumu tüpleri, az sayıda ve çoğunlukla primer lizozomlar görüldü (Şekil - 1). İleri elektron mikroskop büyütmelerinde organeller ayrıntıları ile gözlendi (Şekil - 2). Bu organeller arasında sitoplazmada çok sayıda tek tek veya rozetler halinde glikojen granüllerine de raslandı (Şekil - 2). Glikojen dışında az sayıda lipid inklüzyonları görüldü (Şekil - 2).



Şekil 1 — Kontrol köpek karaciğerlerinden genel bir görünüm. Karaciğer parankima hücreleri arasında sinüzoidler ve bir Kupffer hücresi (KH) izlenmekte. E, Eritrosit X 4950.

Kupffer hücreleri karaciğer parankima hücreleri arasında düşük elektron yoğunlukta sitoplazmaları ile kolayca ayırt edildi (Şekil - 1). Ökromatik çekirdekler, orta elektron yoğunlukta mitokondrionlar ve lipid inklüzyonları Kupffer hücrelerinin en belirgin yapıları idi (Şekil - 1).

Hemorajik şokta köpek karaciğeri doku materyelinde gözlediğimiz ince yapı niteliklerini aşağıdaki dizide olduğu gibi özetleyebiliriz.



Şekil 2 — İleri elektron mikroskobu büyütmesinde bir karaciğer parankima hücre sitoplazmasından bir bölüm. Granüllü endoplazma retikulumu (GER) ile yoğun mitokondrionların (M) yakın ilişkisi ve glikojen granülleri (GL) ve ökromatik çekirdek görülüyor X 18000.

Çekirdek bir çok parankima hücresinde normal görünümde idi (Şekil - 3). Uygulanan tesbit yöntemine bağlı dalgalı kromatin dağılımı gösteriyordu (Şekil - 3,5,6,7,8). Ancak bazı çekirdeklerde yer yer küçük, düzensiz, yoğun kümeler gösteriyordu (Şekil - 6,7,8). Normalde gözlemediğimiz ilginç bir bulguda çekirdek içindeki kristal inklüzyondu (Şekil - 7,8). Keskin kenarlı, poligonal, homojen ve elektron yoğun olan bu kristalin iç yapısı ileri elektron mikroskop büyütmelerinde de gözlenemedi (Şekil - 8).

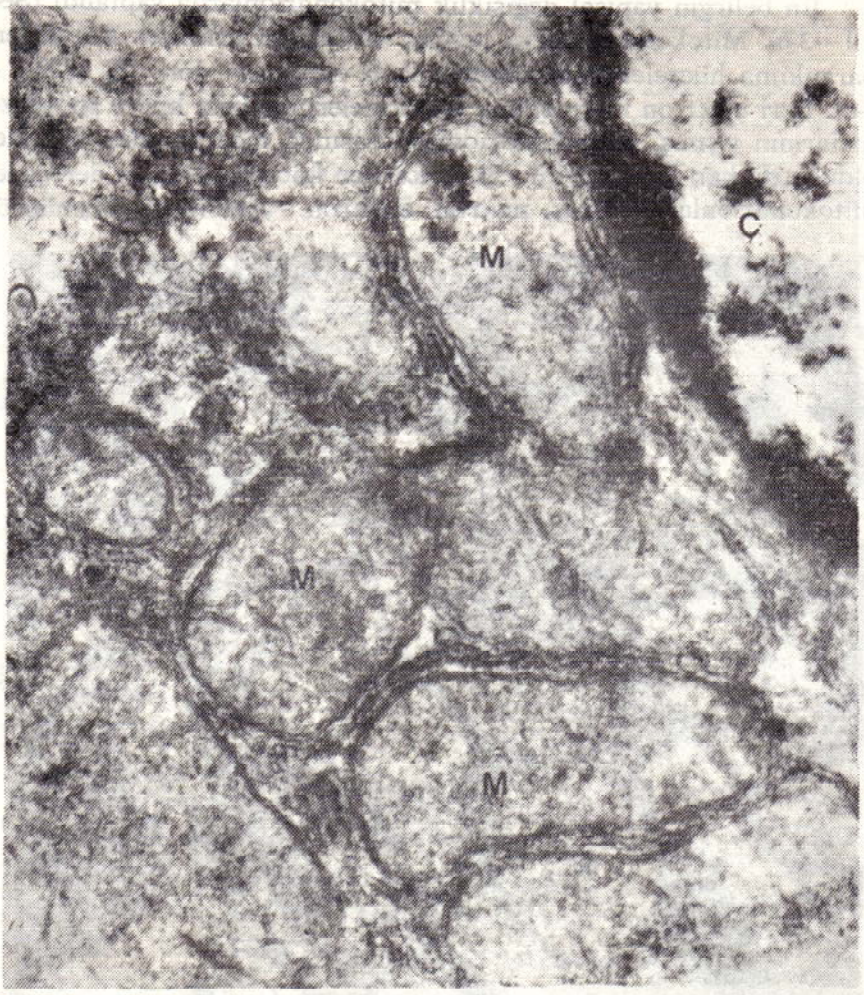


Şekil 3 — Hemorajik şoktaki köpek karaciğerinden panoramik bir görünüm. İnce uzun mitokondrionlar ve çeşitli lizozomlar kapsayan parankima hücreleri ile bir Kupffer hücresi (KH) görülmekte, Ç, Çekirdek X 4950.

En belirgin yapısal değişiklik mitokondrionlarda saptandı (Şekil - 3-6). Mitokondrionların sayıları ve çapları artmıştı. Karaciğer parankima hücreleri mitokondrionlarla tıka basa dolu idi (Şekil - 3-6). İleri elektron mikroskopu büyütmelerinde bazı hücre sitoplazmalarının şişmiş, mitokondrionlar arasında ince bandlar halinde olduğu dikkati çekti (Şekil - 5). Hücreden hücreye değişen derecede mitokondrionlar şişmiş, matriks elektron yoğunluğu düşmüşdü



Şekil 4 — Matrikslerinin elektron yoğunluğu azalmış ve ileri derecede büyümüş mitokondrionlar (M) ve aralarında yer alan granüllü endoplazma retikulumu tüpleri ile dolu bir parankima hücre sitoplazması ile lipid inklüzyonları ve yer yer genişlemeler gösteren granülsüz endoplazma retikulumu tüpleri kapsayan bir Kupffer (KH) izlenmekte X 18000.



Şekil 5 — Bir karaciğer parankima hücresinde birbirlerine ve sitoplazmaya açılmalar gösteren mitokondrionlar (M), Ç. Çekirdek X 18000.

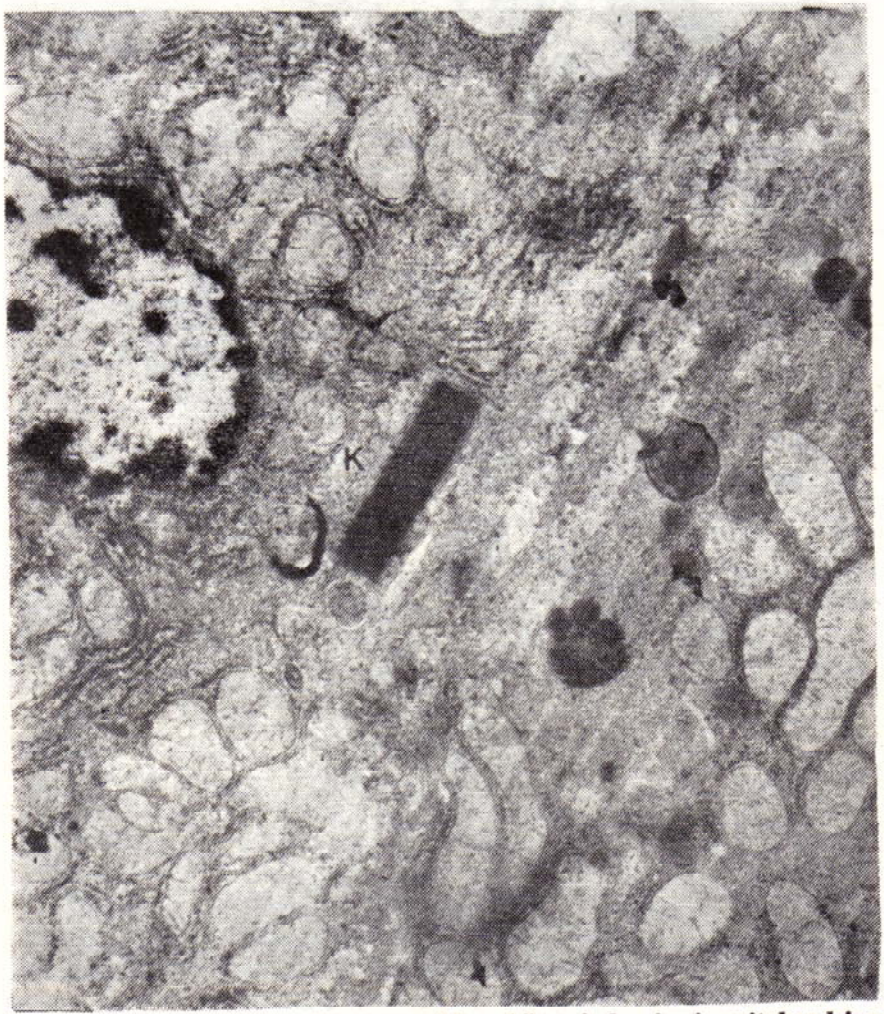
(Şekil - 4-6). Bazı mitokondrionların dış zarlarının iyi korunmasına karşın (Şekil - 4), dış zarlarında yer yer açılmalar olan bazılarının ise birbirlerine (Şekil - 5) ve sitoplazmaya (Şekil - 5-6) kapsamlarını boşalttıkları görüldü. Bir kısım hücrede ise tümü ile harap olmuş mitokondrionlara ait kalıntılar vardı (Şekil - 6).

Mitokondrionlarla yakın ilişkideki granüllü endoplazma retikulumu tüplerinin görülmesine karşın granülsüz endoplazma retikulumu tüplerine hiç rastlanmadı (Şekil - 3-6).

Karaciğer parankima hücre sitoplazmalarında primer ve sekonder lizozomların yanı sıra (Şekil - 4,6) bunların son ürünü olan lipofusin pigmentine de (Şekil - 7,8) sıklıkla rastlandı.

Her hücrede olmamakla beraber bazı hücrelerde tek tek veya rozetler halinde glikojene de rastlandı (Şekil - 5).

Normalde saptamadığımız diğer bir bulguda sitoplazmadaki kristal inklüzyonlardı (Şekil - 6). Homojen, elektron yoğun olan kristaller dikdörtgen biçiminde idi ve iç yapısı seçilemedi.

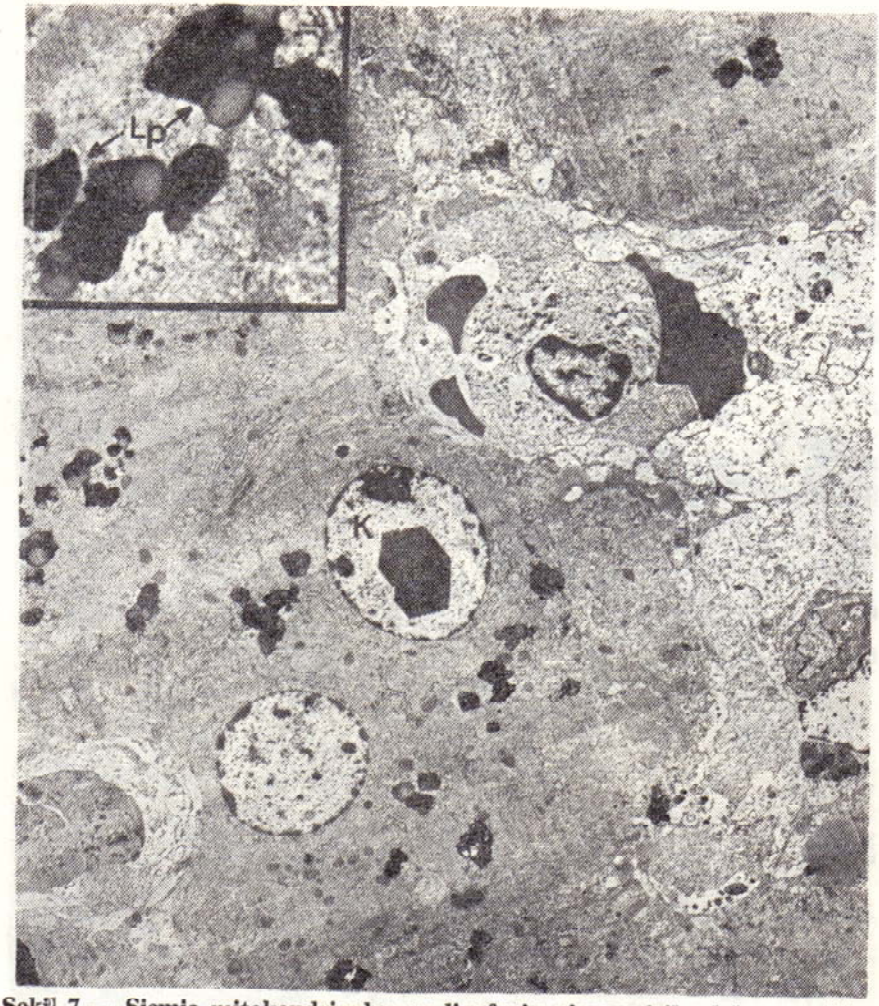


Şekil 6 — Diğer bir karaciğer parankima hücresinde şişmiş mitokondrionlar, granüllü ve granülsüz retikulumu tüpleri, sekonder lizozomlar ve bir kristal inklüzyon (K) görülmekte X 18000.

Kupffer hücre çekirdekleri normal görünümde idi (Şekil - 3, 4,9). Sitoplazmada elektron yoğun mitokondrionlar, genişlemiş granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu tüpleri ve lipid inklüzyonları dikkati çekiyordu (Şekil - 4,9).

TARTIŞMA

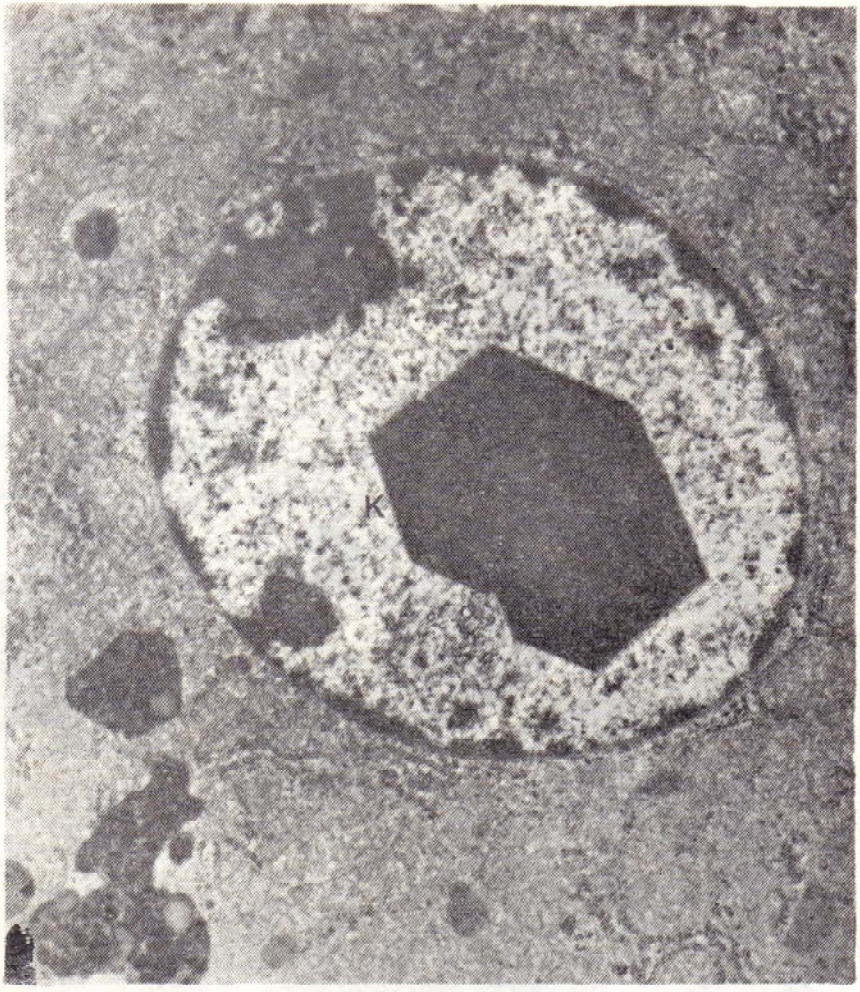
Tartışmalı olan şok etiyopatogenezine yönelik çalışmalar çoğunlukla fizyoloji ve biyokimyasal yöntemlere dayanmaktadır.[8, 10, 16]



Şekil 7 — Şişmiş mitokondrionlar ve lipofusin pigmenti ile dolu parankima hücreleri ve bir hücre çekirdeğinde kristal inklüzyon (K) dikkati çekmekte X 4950. Sol üst köşede lipofusin pigmenti (Lf, ok) ayrıntıları ile görülüyor X 18000.

Lazarus, yapısal protein sentezinin şok evrelerine bağlı değişkenliğini göstermesinden sonra bu konudaki yapısal çalışmalar hız kazanmıştır.[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 17, 18, 19]

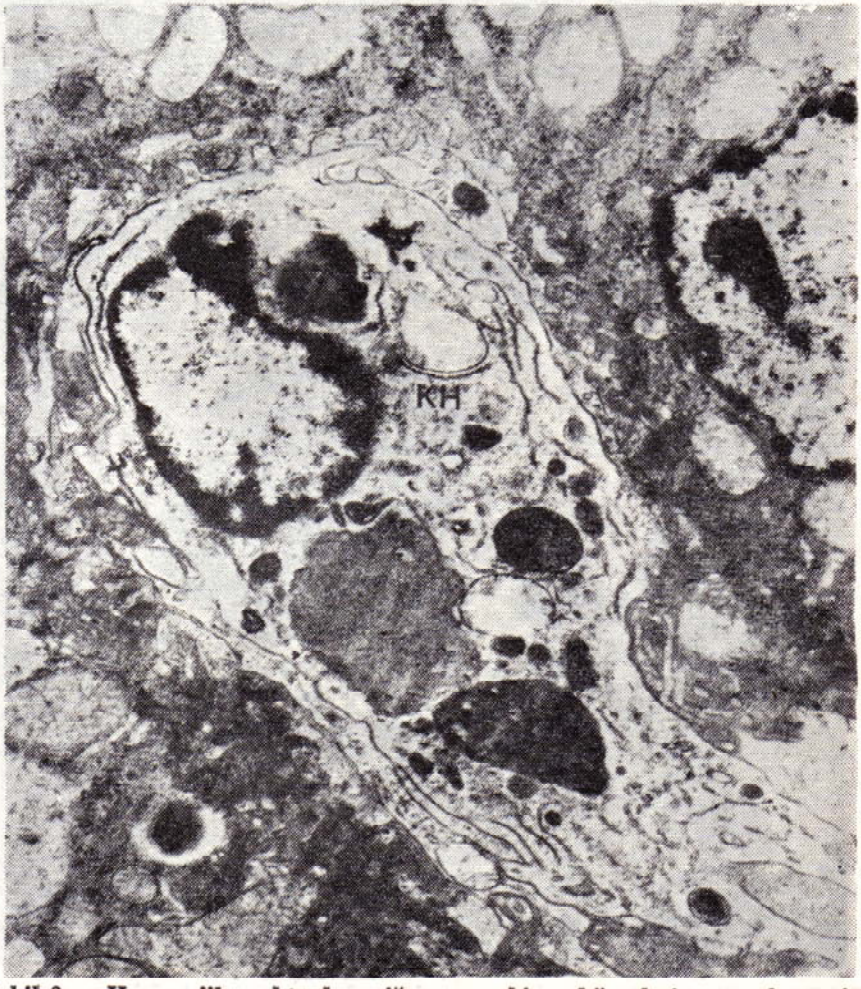
Yapı bilimciler hemorajik şokta kritik organ olarak nitelendirdikleri karaciğer, böbrek, iskelet ve kalp kası üzerinde deneysel şok modelleri ile araştırmalar yapmaktadırlar.[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 18, 20, 21] Işık mikroskopu düzeyinde hemorajik şokta karaciğer lobcuklarında perisentral engorjman gözlenmektedir.[2] Şokun çeşitli evrelerinde



Şekil 8 — Bir önceki karaciğer parankima hücresinin ileri elektron mikroskopu büyütmesindeki görüntüsü. Sitoplazmada lipofusin pigmenti kümeleri ve çekirdek içindeki kristal inklüzyonu (K) görülmekte X 18000.

karaciğer yapısını inceleyen Feroldi ve arkadaşları, şok başlangıcından 45 dakika sonra karaciğerde vasküler konjesyon, 2 saat sonra hemorajik nekroz, 2,5 saat sonra ise parankima hücrelerinde vakuoler dejeneresans ve ödem ile endotel hücrelerinde destrüksiyon izlemişlerdir[4]. İnce yapı düzeyindeki çalışmalarda sitoplazmada ödem ile çeşitli organel ve inkluzyonlarda yapısal değişiklikler saptanmaktadır.[2, 3, 4, 6, 17, 18, 19, 22]

Şokta çekirdek ribonükleoprotein sentezi değişikliği gösterilmiş olmasına karşın, diğer araştırıcılar gibi bizde karaciğer paran-



Şekil 9 — Hemorajik şokta karaciğer parankima hücreleri arasında genişlemiş granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu tüpleri ve lipid inklüzyonları kapsayan bir Kupffer hücresi (KH) görülmekte X 18000.

kima hücresi kromatin dağılımında yapısal bir farklılık izleyemedik (Şekil 1 - 7)[7]. Diğer araştırıcıların deyinmedikleri bir bulgumuzda çekirdek içinde ve sitoplazmada gözlediğimiz kristaloidlerdi (Şekil 6-7). Çeşitli hayvan türlerinde, organların parankima hücreleri içinde kristaloidler tariflenmektedir.[32, 33, 34] Kristaloidler çoğunlukla protein yapılı inklüzyonlardır[34]. Buna dayanarak normalde gözlemediğimiz yalnızca hemorajik şokta saptadığımız çekirdek içi ve sitoplazmadaki kristaloidin varlığını şokta normal düzeninden sapan hemodinamik ve metobolik koşullara ve şoktaki değişik nükleoprotein sentezine bağlayabiliriz[7].

Hemorajik şokta karaciğer parankima hücrelerindeki en belirgin değişikliğin mitokondrionlarda olduğunu diğer araştırıcılar gibi bizde saptadık (Şekil 3, 4, 5, 6).[2, 3, 4, 6, 8, 9, 21, 22] Araştırıcıların çeşitli şok modellerinde izledikleri mitokondrionlarda şişme, matriks densite ve krista azalması, granül yokluğu elektron mikrograflarda dikkati çekti. (Şekil 4).[17, 18, 19, 21, 22, 23] Daha ileri yapısal dejenerasyon gösteren mitokondrionların dış zarlarının yer yer silindiği gözlendi (Şekil 5)[22]. Bazı yapı bilimcilerin deyindikleri mitokondrion içi parakristalin oluşumları gözleyemedik[3, 4]. Hemarojik şoktaki mitokondrion yapısal bozukluğu şoktaki aerobik oksidasyon değişimine bağlıdır[9]. Aerobik oksidasyon ise yalnızca şok nedeni ile oluşan, hücresel hipoksiye değil, nöroendokrin cevaba, kapiller perfüzyon azlığı sonucu ekstraselüler sıvı kimyasal ve fiziksel değişiklikliğine de bağlıdır.[2, 5, 20] Yukarıda sayılan nedenler mitokondrionlarda yapısal defekt ve oksidatif fosforilasyon bozukluğu oluşturmasalarda hücre içinde sıvı toplanmakta ve enerji yapımı defektif olmaktadır[6].

Hemorajik şokta mitokondrionların rolünü yeterince açıklığa kavuşturabilmek ereği ile şok süresince deney hayvanlarına mitokondrion süspansiyonu verilmiştir[30]. Erken evrede organizmanın kompansasyonu için yardımcı olduğu, geç evrede ise ana fizyolojik parametrelere etkisiz kaldığı saptanmıştır[30]. Şok sonrası evrede (post hemorrhagic adynamic state) organizmaya mitokondrion süspansiyonu verilmesi kompansasyon hızını arttırmaktadır[30].

Vak'amızda granüllü endoplazma retikulumu tüplerinin normal görülmesine karşın granülsüz endoplazma retikulumu tüplerinin görülmemesi Ashford'un bulgularına uymamaktadır[22]. Oysa glikojenin morfolojik silinmesini bizde izledik (Şekil 4, 5).

Karaciğer parankima hücrelerinde lizozomların sayıca artışı, primer lizozomların yanı sıra sekonder lizozomların ve son ürün

olan lipofusin pigmentinin görülmesi daha önce değindiğimiz organel ve inklüzyonların harabiyetinin diğer bir kanıtıdır.

Karaciğer ince yapısına çeşitli enzim sistemlerine etkili olan maddeler ve koşullarda şoka benzer etki göstermektedir. Örneğin, kolloidal civa[20], difteri toksini[23], ethionine[24], endotoksin[27] ve ferritin[28] karaciğer parankima hücresi mitokondrionlarında yapısal bozukluğa neden olmaktadır.

Parankima hücreleri dışında Kupffer hücrelerinde de mitokondrionlarda şişme, granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu tüplerinde genişleme izledik (Şekil 7).

Karaciğerde ince yapı düzeyinde bu değişiklikler şokun iki evresine bağlı görülmektedir.[4]

1 — Hemodinamik evre : Karaciğer parankima hücresi portal sirkülasyona karşı direnç kazanır,

2 — Biyokimyasal evre : Kanda şeker ve laktik asit seviyesi artar,

Şokun bu evrelere bağlı olarak önce hücre organellerinin zarlarını bozduğu, daha sonra organelleri harap ettiği anlaşılmıştır[26]. Kortikosteroidler şokta organel zarlarını korurlar[25, 26, 31]. Bu nedenle farmakolojik dozlarda verilen kortikosteroidler şokta hayat kurtarıcı olmaktadır.*

ÖZET

Deneysel hemorajik şokta köpek karaciğeri ince yapısı normalle kıyaslı olarak incelendi.

Şokta karaciğer ince yapısında gözlenen değişiklikler; 1 - Çekirdek ve sitoplazmada görülen kristaloidler, 2 - Mitokondrionların sayıca artması ve çaplarının genişlemesi, kristalarının seyrelmesi ve dış zarlarının silinmesi, 3 - Granülsüz endoplazma retikulumu tüplerinin silinmesi, 4 - Glikojenin morfolojik silinmesi olarak sıralanabilir.

KAYNAKLAR

1 — Shoemaker, W. C. and L. B. Fitch.: Hepatic lesion of Hemorrhagic shock. Arch. Surg., 85: 492, 1962.

2 — Holden, W. D., De Palma, R. G., Drucker, W. R. and A. Mc. Kalen.: Ultrastructural changes in hemorrhagic shock. Electron misrocopic

study of liver, kidney and striated muscle cells in rats. Ann. Surg. 162: 517, 1965.

3 — Blair, O. M., Sterger, R. J., Hopkins, R. W. and F. A. Simeone.: Hepatocellular ultrastructure in dogs with hypovolemic shock. Lab. Invest., 18: 172, 1968.

4 — Feroldi, J., Mallet-Guy, Y., Braconnot, P., Guillet, R. and P. Mallet-Guy: Experimental histologic and ultrastructural study of the liver in shock. Lyon. Chir., 65: 720, 1969.

5 — De Palma, R. G., Levey, S. and W. D. Holden: Ultrastructure and oxidative phosphorylation of liver mitochondria in experimental hemorrhage shock. J. Travma., 10: 122, 1970.

6 — De Palma, R. G., Harano, Y., Robinson, A. U. and W. D. Holden: Structure and function of hepatic mitochondria in hemorrhage and endotoxemia Surg. Forum., 21: 3, 1970.

7 — Lazarus, H. M., Herman, A. H., Rutenburg, A. M. and R. H. Egdahl.: Hepatic nuclear ribonucleic acid synthesis in hemorrhagic shock. Surg. Forum. 21: 14, 1970.

8 — Fine, J.: Verglcich vershicdener formen des Experimentellen Schocks in Bock. K. D. (ed.) Schock, Pathogenese und Therapie, Ein Internationales Symposion, Springer Verlag, Berlin-Göttingen - Heidelberg, 1962, p. 26.

9 — Fine, J.: The intestinal circulaton in shock, in: Symposium: The gastrointestinal circulation, Gastroenterology, 52: 454, 1967.

10 — Kircheim, H. and H. Baubkus.: Saeure-Base veraenderungen im standardisierten Haemorrhagischen Schock. Pflügers. Arch. Ges. Physiol, 295: 293, 1967.

11 — Milloing, G.: The advantage of a phosphate buffer for OsO_4 solutions in fixation. J. Apply. Physiol., 32: 1637, 1961.

12 — Barka, T. and P. J.Anderson: Histochemistry Theory. Practice and Bibliography. Hoeber Medical Division, 1963, p. 409.

13 — Palade, G. E.: A study of fixation for electron microscopy. J. Exp. Med., 95: 285, 1952.

14 — Kerse (Büyüközer) I.: Lenf düğümünün elektron mikroskopik yapısı. Tıp Bülteni, 13: 1, 1967.

15 — Reynolds, E. S.: The use of lead cytrate of high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. J. Cell. Biol., 17: 208, 1963.

16 — Lillehei, R. C., Langerbeam, J. K., Bloch, J. H. and W. G. Manax: The nature of irreversible shock. Expermental and clinical observations. Ann. Surg., 160: 682, 1964.

17— Mölbert, E. and D. Guerritone: Elektronen mikroskopische untersuchungen am Leberparenchymbei akuter hypoxie. Beitr. Path. Anat., 117: 32, 1957.

18 — Bassi, M., Barnelli - Zazzera, A. and E. Cassi : Electron microscopy of rat liver celis in hypoxia, J. Path. Bact., 79: 179, 1960.

19 — Hubner, G. and W. Bernhard : Das submikroskopische Bild der Leberzelle nach temporaerer Durchblutungssperre. Beitr. Path. Anat., 125 : 1, 1961.

20 — Queda, P.R. : Anoxic changes of liver cells. Electron microscopic study after injection of collcidal mercury. Lab. Invest., 12 : 386, 1963.

21 — Sulkin, N.M. and D.F. Sulkin : An electron microscopic study of the effects of chronic hypoxia on cardiac muscle, hepatic and autonomic ganglion cells. Lab. Invest.. 14: 1523, 1965.

22 — Ashford, T.P. and W.J. Burdette: Response of the isolated perfused hepatic parenchyma to hypoxia. Ann .Surg., 162 : 191, 1965.

23 — Paralisi, F. : Mitochondrial swelling induced by diphteria toxin in cell cultures. Path. Microbiol., 30 : 481, 1967.

24 — Meldosi, J. Clementi, F., Chiesara, E., Conti, F. and A. Fanti : Cytoplasmic changes in rat liver after prolonged treatment with low doses of ethionine and adenine. Lab. Invest., 17 : 265, 1967.

25 — Thomas, C.S. jr. and S.K. Brackman : The role of adrenal corticosteroid therapy in escherichia coli endotoxin shoch. Surg. Gynec. Obst., 126 : 61, 1968.

26 — Schumer, W. and L.M. Nyhus : The role of corticoids in the management of shock. Surg. Clin. N. Amer., 49 : 147, 1969.

27 — Schumer, W., Das Gupta, T.K., Moss, G.S. and L.M. Nhyhus : Effect of endotexenila on liver cell mitochondria in man. Ann. Surg., 1971 : 875, 1970.

28 — Örs, Ü. : The ultrastructure of liver in antigenic hyperstimulation. Hacettepe Bulletin ofMedicine Surgery, 3 : 2, 1970.

29 — Sayeed, M.M. and A.E. Bave. : Mitochondrial metabolism of succinate, beta hydroxy butyrate and alfa ketoglutamate in hemorrhagic shock. Amer. J. Physiol., 220 : 1275, 1971.

30 — Laborit, H., Baron, C. and F. Thoret : Infusion of a mitochondrial suspension of rabbit liver into the animal in irreversible hemorrhagic shock. Agressologie, 13 : 161, 1972.

31 — Örs, Ü., Gülgönen, A. and I. Kerse (Büyüközer) : Deneysel hemorajik şokta köpek karaciğerindeki ince yapı değişikliklerine kortizonun etkisi. Hacettepe Tıbbi Cerrahi Bülteni (In Press).

32 — Wils, E. : Crystelline structures in the mitochondria of normal luman liver parenchymal cells. . Cell. Biol., 24 : 511, 1965.

33 — Shibata, D. : Crystalloids in the pancreatic aciner cells of the mouse. Exp. Cell. Res., 47 : 655, 1967.

34 — Fawcett, D. W. : Crystalline Inclusions. In «The Cell» 1 ed. W. B. Saunders Company. 1966, p. 319.