

Trofoblastların Yapısal Özellikleri

İsmail Şah HAREM^{1*}

¹Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Geliş Tarihi: 08.01.2013 Kabul Tarihi: 13.03.2013

Özet: İmplantasyon, genetik olarak farklı olan embriyonik ve maternal dokular arasında gelişen başarılı bir kaynaşmadır. Trofoblast hücreleri, anneden fötüse oksijen ve besinlerin taşınması yanında, implantasyon süreci esnasında blastosistin endometriyuma tutunmasından başlayarak gebeliğin başından sonuna kadar diğer işlevlerin yerine getirilmesinde de görevli hücrelerdir. Gebeliğin devamını sağlayan bu işlevler; uterus dokusuna düzenli invazyon, çoğalma, farklılaşma ve immuno-endokrin fonksiyonlardır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, implantasyon, östrojen, progesteron, trofoblast

Structural Properties of Trophoblasts

Abstract: Implantation is a successful fusion between embryonic and maternal tissues which are genetically different. Trophoblast cells of the developing embryo are employed not only for transporting oxygen and nutrients from the mother to the fetus but also for their array of other functions throughout the pregnancy beginning from the attachment of the blastocyst to the endometrium during the process of implantation. The functions which subsequently maintain the pregnancy are regular invasion to the uterine tissue, proliferation, differentiation and immuno-endocrine functions.

Keywords: Pregnancy, implantation, estrogen, progesterone, trophoblast

Giriş

Plasenta, chorion ile uterus mukozasının birbirine kaynaşmasından meydana gelmiş, yavru ile anne arasında metabolik ve hormonal ilişkiyi sağlayan extraembriyonal bir dokudur. İmplantasyon sırasında, blastosistin implante olan embriyonik kutubundaki trofoblast hücreleri, artan bir proliferasyon göstererek çift tabakalı bir trofoblast dizisi oluştururlar. Bunlardan iç tabakadaki tek çekirdekli hücreler sitotrofoblast, bunların çoğalması ve kaynaşmasıyla daha ilerde maternal doku ile direkt olarak yüzleşen, çok çekirdekli, sinsisyotrofoblast olarak adlandırılan sinsisyal dış tabaka meydana gelir.

Memelilerde döllenmeden sonraki dönemde zigotun ekvatoryal ve meridional yönde mitotik bölünmesiyle oluşan hücelere blastomer denmektedir. Blastomer sayısının artması ve dut benzeri görünüm kazanmasıyla morula dönemi başlar, daha sonra iç kısımdaki hücelerde erimeler başlar ve boşluklu tek kat hücreden oluşan top benzeri yapı (blastula) şekillenir. Memeli blastulası (cystoblastula), amphioxus ve kanatlı blastula'sından farklı bir görünüştür. Animal kutuptan yumru şeklinde bir blastomer topluluğu blastocel'e sarkmış durumdadır. Ektoderm hücrelerinden meydana gelmiş olan bu yumru nodus embriyonalis (embriyoblast) adını alır. Blastocel'i çevreleyen yassı

ve tek sıralı, beslenmeyle ilgili olan ektoderm hücreleri trofoblast olarak adlandırılır. Nodus embriyonalis'i örten trofoblast hücrelerine polar trofoblast (Rauber tabakası), blastocel'i çevreleyenlere de pariyetal trofoblast ismi verilir (Hassa ve Aştı, 1997).

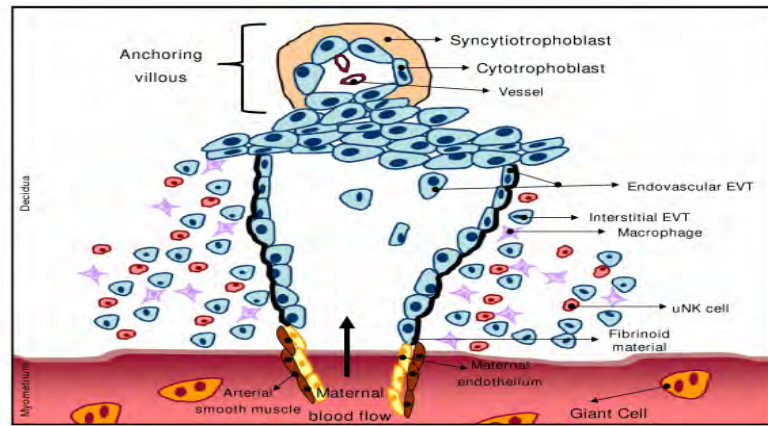
İmplantasyon

İmplantasyon, blastosistin dış tabakası trofoektoderm'in, uterusun luminal epiteli ile etkileşime girdiği genel bir birliktelik safhasını gerektirmektedir (Paria ve ark., 1993; Sarani ve ark., 1999; Susan, 2000). Endometriyumda adezyon molekülleri, sitokinler ve diğer endometriyal proteinlerin miktarlarında değişiklikler olur (Duc-Goiran ve ark., 1999; Paria ve ark., 1993; Parr ve Parr, 1999; Sarani ve ark., 1999). Bu değişiklikler sonucunda, blastosist evresine gelmiş olan embriyo taslağı, kendisini örten zarlar vasıtasıyla uterus mukozasına bağlanır. Plasentayı oluşturan bu bağlantıya "İmplantasyon" denir (Hassa ve Aştı, 1997). İmplantasyonda uterus bezleri glikoproteinleri salgılar, damarlar genişler ve lamina propriyanın yüksekliği hafifçe artar, zona pellucida daha ince bir hale gelir, daha sonra kaybolur. Böylece mukozayı delme kapasitesine sahip olan trofoblast hücreleri ile endometriyum temas haline gelir (Burton, 1986; Demir, 1978; Demir, 1995).

Başarılı bir implantasyon, hem uterusun ovaryum steroidlerince kontrol edilen bir dizi özgün farklılaşması, hem de blastosistin kesin bir aktivasyon evresine erişmiş olmasını gerektirir (Susan, 2000). İmplantasyon anında hücreler daha da yassılaştır ve mikrovillus sayısı azalır. Birçok türde mikrovillusların yerini pinopodlar alır. Bazal membran kalınlığı dikkat çekecek derecede azalır (Bentin-Ley ve ark., 1999). Hücre yüzeyi moleküllerinin dağılımında değişiklikler ortaya çıkar. Sekresyon evresinde 6 integrin'in dağılımı, bazaldan laterale doğru değişir. Desmozomal proteinler, fare luminal epitelindeki lateral hücre yüzeyleri boyunca tekrar dağıtılır ve regüle edilirler. İnsan ve fare luminal epitelinde, implantasyon zamanında desmozom yoğunluğu azalır (Illingworth ve ark., 2000). Zamanla insan da dahil bazı türlerde lateral membrandaki tight junction dağılımı da değişir (Murphy ve ark., 1992). Buna ek olarak, özgün gap junctionlar, implantasyonun olduğu epitelde açığa çıkar ve ovaryum steroidlerince sıkı bir şekilde düzenlenirler (Bentin-Ley ve ark., 1999; Susan, 2000). İnsan uterus epitel hücre serilerinin embriyonun tutunmasını destekleyebilmesi için, E-kadherin, 6, 1 ve 4 integrin gibi bazı bazolateral hücre adezyon moleküllerinin apikal ekspresyonları gerekmektedir (Duc-Goiran ve ark., 1999). Muc-1 gibi bazı anti-adheziv faktörlerin azaltılması, bu hücre serilerinin yapışkanlıklarına katkıda bulunabilir (Susan, 2000).

Maternal ve fetal yarımaların ilişki derecesine göre implantasyon sentral (superficial), eksantrik ve interstisyel tip olmak üzere üçe ayrılır. Tüm türlerde implantasyon, blastosistik trofoblastın apikal plazma membranlarının, uterus epitelinin apikal plazma membranlarına tutunmasıyla gerçekleşir. Bu durum, Denker (1990) tarafından "hücre biyolojisinin bir çelişkisi" olarak tanımlanmıştır. Çünkü normalde epitelin apikal plazma membranları, tutunmayan (nonadheziv)

kutup olarak bilinir. Tutunma sırasında ve endometriyal epitelin invazyonundan sonra, blastosistin implante olan embriyonik kutuptaki trofoblast hücreleri, artan bir proliferasyon göstererek çift tabakalı bir trofoblast dizisi oluştururlar. Bunlardan iç tabakadaki tek çekirdekli hücreler sitotrofoblast olarak adlandırılır. Sitotrofoblastların çoğalması ve kaynaşmasıyla daha ilerde maternal doku ile direkt olarak yüzleşen, çok çekirdekli, sinsisyotrofoblast olarak adlandırılan sinsisyal dış tabaka meydana gelir (Demir, 1995). Sitotrofoblast, sinsisyotrofoblast tabakasının hemen altında, mononükleer ovoid hücrelerin düzensiz bir tabakasından oluşur. Kaynaşma sırasında sinsisyotrofoblast hücreleri, üreme potansiyelini kaybeder. Sitotrofoblast hücreleri ise trofoblastların sürekli bir proliferasyonla büyümesini ve kaynaşmasını sağlayan bir kök hücre konumundadır (Boyd ve Hamilton, 1970; Demir,1993, Demir, 1995). İmplantasyonun erken safhalarında, maternal dokuların erozyonu, sinsisyal trofoblastların eritici aktivitesiyle olur. Bu aşamada, kabuğun altındaki sitotrofoblastın varlığı bu durumu değiştirir. Sitotrofoblastların çoğalması ve endometriyum derinliklerine olan hızlı göçü, invazyonun ilerlemesinden ve implantasyon alanının genişlemesinden sorumludur. Bu süreçte, uterus duvarının derinliklerinde, sinsisyotrofoblastik kabuktan köken alan sinsisyal kalıntılar olduğu ileri sürülmüştür (Boyd ve Hamilton, 1970). Son yayınlarda sinsisyotrofoblastik veya çok çekirdekli dev hücreler olarak belirtilen bu kalıntıların invaziv sitotrofoblastlardan kaynaklandığı bildirilmektedir (Pijnenborg ve ark., 1981). Mekanik uyarımlar ve hormonal aktivite ile trofoblastlar, endometriyal stroma hücrelerinde bölünmeye ve büyümeye yol açarak desidual hücrelerin oluşumuna sebep olur (Welsh ve Enders, 1985).



Şekil. Biomedsearch.com'dan alınmıştır.

Sinsisyotrofoblast

Tüm villus yüzeyini kaplayan, çok çekirdekli, hücrel membran bölmeleri olmayan bir tabakadır. Sinsisyotrofoblast, hücrel bölünmeden ziyade hücrel füzyonla oluşur ve süreklilik gösteren asellüler bir sistemdir; bu yapıyı oluşturan hücrelerin sınırları belirgin değildir. Bu nedenle sinsisyal hücreler şeklindeki terimler literatürde sıklıkla kullanılmakla beraber uygun değildir. Sonuçta, sinsisyotrofoblastın son derece dinamik bir yapı olduğu, yer ve şartlara bağlı olarak amöboid hareketler yapabildiği üzerinde fikir birliği oluşmuştur (Demir, 1995). Bu hücrelerin yüzeyi düzensiz mikrovilluslara sahiptir. Yüzeğe yakın sitoplazma, düz membranla çevrili veziküller içerir. Sinsisyotrofoblastın bu özelliğinin maternal dolaşımına fütusa madde taşınmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu bölgenin altındaki sinsisyotrofoblastların sitoplazması bol miktarda granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum, iyi gelişmiş Golgi kompleksi ile çok sayıda mitokondriyon içerir. Bu ultrastrüktürel özellikler sinsisyotrofoblastların hormonal sekresyonda önemli rol oynadığını gösterir. Sinsisyotrofoblastlar ekstrasitoplazmik boşluklara şekil verir. Bu boşlukların büyüklüğü gittikçe artar ve birbirleri ile ilişkili hale gelerek süngerimsi bir yapı şekillendirirler. Böylece sinsisyotrofoblastlarla, sınırları çizilmiş boşluklar oluşturulur. Sinsisyotrofoblastların eritici enzim faaliyetlerinin artmasıyla venler yarılar ve kan bu lakunaların aralıklarına akar. Maternal kanla direkt ilişkide olan sinsisyotrofoblastların apikal plazma membranı ile villus bağ dokusuyla ilişkide bulunan bazal plazma membranları farklılıklar göstermekle birlikte, apikal ve bazal membranların ortak proteinleri; aktin, alkalın fosfataz, albumin, hPL (Hoshina ve ark., 1984), transferin reseptörü, Ig G ve 35, 55, 180 bin kilo dalton molekül ağırlığına sahip proteinlerdir. Sinsisyotrofoblastın özelleşmiş yüzey alanları hariç, anne kanı ile temasta olan diğer yüzeyleri mikrovilluslarla kaplıdır (Fisher ve Laine, 1983; King, 1981). Yapılan enzim çalışmalarında, mikrovillus yüzeyinde alkalın fosfataz, galaktozil transferaz, alfa amilaz (Fisher ve Laine, 1983), proteinkinaz, Ca ATPaz, siklik 3,5-nükleotid fosfodiesteraz ve 5-nükleotidaz gibi çeşitli enzimlerin varlığı ve lektin bağlanma bölgeleri belirlenmiştir (Gabius ve ark., 1987).

Sinsisyotrofoblast fonksiyonel olarak 3 ana bölgeye ayrılır. Absorbsiyon görevi yapan ve daha çok hücre içi iskeleti elemanlarının büyük bir bölümünün yer aldığı en dıştaki bölge, sitoplazmik organellerin çok iyi geliştiği ve bol bulunduğu, daha çok sekretorik özellikteki orta bölge ve hücrel elemanları içeren bazal bölge. Gebeliğin erken

dönemlerinde sinsisyotrofoblast en homojen katlardan biri olup, nükleusların düzenli ve hücrel organellerin homojen dağılımı, bu katmanda özel yapısal ve fonksiyonel farklılaşmaların olmadığını gösterir. Sinsisyum altında yerleşik olan sitotrofoblastların herbirini ince bir sinsisyum lameli kaplar. Villus yüzeyini kaplayan bu sinsisyal lamellerin histo-kimyasında 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin olduğu belirlenmiştir. Bu bölgedeki hücrelerin sitoplazmalarında bol miktarda mitokondriyon, lizozom, golgi kompleksi bulunur. Histokimyasal olarak sinsisyumda enerji metabolizmasıyla ilgili enzimler; glutamat dehidrogenaz, alfa gliserofosfat dehidrogenaz, esterazlar, asit fosfataz, alkalın fosfataz ve proteaz'dır. Sinsisyal alanlar, protein ve lipidlerin sentezi ile katabolizmalarını içine alan aktif maternofötal transferlerin gerçekleştiği alanlardır. İmmunohistokimyasal çalışmalar, bu sinsisyal alanlarda human koriyonik gonadotropin (hCG) (Beck ve ark., 1986; Frauli ve Ludwig, 1987; Kurman ve ark., 1984; Morrish ve ark., 1987), human koriyonik somatotropin veya plasental laktogen (hCS, hPL) (Beck ve ark., 1986; Gabius ve ark., 1987; Hoshina ve ark., 1984, Kurman ve ark., 1984) diğer insan büyüme hormonları hGH-V ve hGH-N, prolaktin (hPRL) (Sakbun ve ark., 1987; Unnikumar ve ark., 1988), oksitosin (Unnikumar ve ark., 1988), B-endorfin, B-lipotropin ve SP1 gibi çeşitli plasental proteinlerin (Beck ve ark., 1986; Laatikainen ve ark., 1987) bulunduğunu göstermiştir. Sinsisyotrofoblastlarda az sayıda granüllü endoplazmik retikulumu, granülsüz endoplazma retikulumu, tubulus tipi mitokondriyonlar ve bol miktarda golgi kompleksi bulunur. Yapısal olarak steroid salgı yapan endokrin hücrelere benzerlikleri, onun steroid biyosentezi ile ilgili olduğunu göstermiştir. Sinsisyotrofoblast, sitokimyasal metodlarla ayırt edilebilen lipid damlacıkları içerir. Bu, doğrudan steroid hormonların prekürsörü olan kolesterolün varlığını gösterir. (Kaufmann ve ark., 1987; Kaufmann ve Scheffen, 1990; Stulc, 1989).

Sitotrofoblast (Langhans) Hücreleri

Gebeliğin erken dönemlerinde sürekli olmasına karşın, daha sonra bu süreklilik kaybolur ve gruplar veya tek tek hücreler olarak villus yapısında yer alırlar. Sitotrofoblastlar Langhans plağı diye de isimlendirilirler. Bazal lamina üzerinde bulunurlar ve hücre sınırları belirgindir (Leeson ve ark., 1985). Birçok elektron mikroskopik bulgu, sitotrofoblastın sinsisyuma dönüştüğünü, füzyon yaptığını ve hücrel sıklusa göre farklı özellikler taşıdığını, mitotik faaliyetin sinsisyumda değil sitotrofoblastlarda gerçekleştiğini, DNA replikasyonunun sitotrofoblastta olduğunu

göstermiştir. Gebeliğin her döneminde sinsisyotrofoblast tabakası ile ilişkide olan sitotrofoblastların farklanmamış proliferatif kök (stem) hücre ile farklanmış sitotrofoblast hücreler olmak üzere iki tipi ayırt edilir. Farklanmamış sitotrofoblast kök hücreleri ökromatik, büyük ve oval bir çekirdek, iyi gelişmiş golgi kompleksi, az sayıda mitokondriyon, endoplazma retikulumu ile bol miktarda poliribozomlar içerirler. Kök hücreler açık sitoplazmalı ve çok az boya almalarına karşın, farklanmış olanlar daha koyu boyanırlar ve sinsisyum ile füzyon sürecine girerler. Histokimyasal olarak sadece glukoz-6-fosfataz dehidrogenaz reaksiyonu verirler. Aerobik ve anaerobik glikolizis için gerekli olan enzimleri negatiftir. Sık olarak mitoz gösterirler ve bunun 3H-timidin ile belirlenmesi, bu hücrelerin çoğalma gösteren kök hücreler olduğunu göstermektedir. Farklanmış sitotrofoblastlar daha koyu boyanırlar. Bol miktarda serbest ribozom, iyi gelişmiş granüler endoplazma retikulumu, çok sayıda mitokondriyon içerirler. Elektron mikroskopik gözlemlere uygun olarak, bu alanlarda aerobik ve anaerobik glikoliz enzimleri ileri derecede pozitif reaksiyon verir (Contractor ve ark., 1977).

Sitotrofoblastların Endokrin Özellikleri

Sitotrofoblastların hCG hormonu salgılayarak endokrin fonksiyon yaptığı üzerinde çok durulmuştur. Bu konuda iki görüş tartışılmaktadır. Sitotrofoblastların sayısı ve onların proliferatif aktivitesi ile anne idrar ve serumunda ortaya çıkan hCG düzeyi arasında bir paralellik olduğunu, dolayısıyla bu hücrelerin hCG salgıladığı görüşü ile trofoblast hücre kültürlerinde ancak bir tek hücre türü (sitotrofoblast) kalıcı olduğu zaman hCG üretebilir görüşüdür. Bunlardan birincisi geçerliliğini yapılan deneylerle kaybetmiştir (Takemura ve Werb, 1984). Diğer görüşe gelince; sitotrofoblast hücre kültürü tarafından hCG hormonu üretilip üretilmediğinin tartışmaya gerek olduğu kanısı yaygın değildir. Çünkü kültür düzeyinde trofoblastlar, normal gebelikte ulaşamadıkları farklı davranış biçimine girerler ve hCG üretirler (Kao ve ark., 1988, Nelson ve ark., 1986). Bu sonuçlar da sitotrofoblastın tek hCG kaynağı olduğunu göstermez. Dolayısıyla kültür düzeyinde sitotrofoblastın endokrin fonksiyonunu normal gebelik şartlarıyla ilişkili olarak tartışmak çok sağlıklı değildir. hCG'nin lokalizasyonu ile ilgili olarak son yıllarda birçok immunohistokimyasal reaksiyon çalışmaları yapılmış ve bu enzimin villuslardaki sinsisyotrofoblastlarda biriktiği gözlenmiştir. (Boyd ve Hamilton, 1970). Son zamanlarda moleküler biyologlar, hCG ve hPL hormonlarının, sitotrofoblastik farklılaşma süreci

ve sinsisyal kaynaşma ile ilgili olarak sentezlendiği sonucuna varmışlardır (Kliman ve ark., 1987, Leach ve ark., 1989). hCG ve hPL hormonlarının baskılanmasının alfa hCG, beta hCG, hPL'nin salgılanmasının farklılaşma evrelerindeki aktivasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Buna göre, alfa hCG'nin sitotrofoblastın sinsisyumla kaynaşma öncesi, beta hCG'nin sitotrofoblastın sinsisyuma dönüşüm esnasında üretildiği; hPL'nin ise sitotrofoblastın sinsisyal karakteri kazandığı zaman üretildiği söylenmiştir. Sitotrofoblastın endokrin fonksiyonları ile ilgili olarak diğer çalışmalar kortikotropin relasing faktör (CRF) (Petraglia ve ark., 1987, Petraglia ve ark., 1989, Saijonna ve ark., 1988), gonadotropin relasing hormon (GnRH, plasental LRF), nöropeptid-Y (NPY) (Petraglia ve ark., 1987), inhibin (Petraglia ve ark., 1989) hormonları üzerinde yapılmıştır. Diğer yandan, hipofizin tropik hormonların, büyüme hormonu ve tiroid stimulating hormonun (TSH) bir intensif inhibitörü olan somatostadinin sitotrofoblastlar tarafından sentezlendiği de ileri sürülmüştür (Benischke ve Kaufmann, 2000). Farklanmamış sitotrofoblastlar, farklılaşma sürecine girdikleri zaman, mitokondriyon, endoplazma retikulumu miktarında artış olmasına karşın, sinsisyotrofoblastta ribozom ve mitokondriyon miktarı azalır. Enerji metabolizması ile ilişkili olan enzim aktivitesi, sinsisyotrofoblastlarda azaldığı halde sitotrofoblastta artar (Demir ve Erbeni, 1984, Demir ve ark., 1994a). Sinsisyal kaynaşma olmaksızın sitotrofoblastın maksimum derecede proliferere olabilmesi de sinsisyal dejenarasyonun bir sonucudur.

Sinsisyotrofoblastların, sitotrofoblastlarla kaynaşmaması durumunda sinsisyotrofoblastlarda hormon üretimi azalır ve bu hücreler birkaç gün içinde dejenere olurlar. Bu sonuçlar, sinsisyotrofoblastların yapısal ve fonksiyonel yaşamının, sitotrofoblastlarla kaynaşmasına dayandığını ispatlar. Kaynaşmanın olmasıyla, kısa sürede gerekli organel, yeni enzimler ve gerekli RNA transferi sağlanır. Bu mekanizma işlediği sürece her ne sebeple olursa olsun sinsisyal yaşlanma devam eder ve fonksiyon yapamayan sinsisyal kısımlar, özellikle piknotik nüklear birikintiler halinde beliren sinsisyal artıklar, yaşlılığın belirtisi olarak çoğalır ve büyük bir kısmı maternal dolaşıma atılır (Demir ve ark., 1994b). Bazal membranın moleküler yapısı incelendiğinde, esas fibröz yapının tip-IV, tip-V kollegen ve moleküller arasında bir ağ oluşturan 7S kolejenden oluştuğu belirlenmiştir (Duance ve Bailey, 1983). Bazal laminanın içerisinde fibronektin ve laminin glikoproteinleri de yer alır. Fibronektin, bazal membran içinde bir yapı malzemesi olarak değil, daha çok hücrenin bazal yarısına yapışmasını

(Virtanen ve ark., 1988) ve kollagen tipleri ile proteoglikanlar ile bağlanmayı sağlar (Duance ve Bailey, 1983). Laminin ise daha çok saydam tabaka içinde bulunur, hücre yüzey proteoglikanlarını sağlar ve hücrenin yapışmasını sağlar (Ohno ve ark., 1986). Bazal laminanın yapısında, heparan sülfat zincirlerinden zengin glikozaminoglikanların da bulunduğu ve bazal filtrasyonda ayırıcı rol üstlendikleri belirtilmiştir (Aufderheide ve Ekblom, 1988; Duance ve Bailey, 1983).

Sonuç olarak, trofoblastların maternal doku, maternal kan veya bunların salgılarıyla doğrudan doğruya temas kurduğu ortaya çıkmaktadır. Trofoblast hücrelerinin bol mitoz geçirip sayılarını arttırdıkları bilinmektedir. Sinsisyotrofoblast hücreleri koriyonik gonadotropin, plasental lactogen, östrojen ve progesteron hormonunun sekresyonunda önemli rol oynarlar. Hücrelerdeki hormon seviyelerinin ölçülmesiyle ve östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığının ortaya konmasıyla bu hücrelerin gebelikteki önemi daha iyi vurgulanacaktır.

Kaynaklar

- Anonim: <http://www.biomedsearch.com/attachments/0/17/28/85/17288592/1477-7827-5-6-2.jpg>.
- Aufderheide E, Ekblom P, 1988: Tenascin during gut development: appearance en the mesenchyme, shift in millicular forms, and dependence on epithelial-mesenchymal interactions. *J Cell Biol*, 107, 2341-2349.
- Beck T, Schweikhart G, Stolz E, 1986: Immunohistochemical location of hPL, SPI and β -hCG in normal placental location of varying gestational age. *Arch Gynecol*, 239, 63-74.
- Benischke K, Kaufmann P, 2000: Pathology of the Human Placenta. Springer; New York: Hofbauer cells, 81-85.
- Bentin-Ley U, Sjögren A, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T, 1999: Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod*, 14, 515-520.
- Boyd JD, Hamilton WJ, 1970: The Human Placenta. Heffer&Sons, Cambriidge.
- Burton GJ, 1986: Intervillous connections in the mature human plasenta: Instances of syncytial fusion or section artifacts? *J Anat*, 145, 13-23.
- Contractor SF, Banks RW, Jones CJP, Fox H, 1977: A possible role for placental lysosomes in the formation of villous syncytiotrophoblast. *Cell Tissue Res*, 178, 411-419.
- Demir R, 1978: Değişik gebelik sürelerine ait insan plasentalarında interkotiledoner septaların histolojisi. *Diyarbakır Tıp Fakültesi Dergisi*, 6(3), 851-874.
- Demir R, 1993: Formation of mesenchymal villi in the human plasental villus tree throughout pregnancy. *The Journal of Scanning Microscopy*, 15 (Supplement-III), 81-82.
- Demir R, 1995: İnsanın gelişimi ve implantasyon biyolojisi. Palme Yayıncılık, Ankara, 179.
- Demir R, Demir AY, Erbeni T, 1994a: Some ultrastructural observations on the cell death associated with the intranuclear inclusion formation. *Tr J of Medicam Sciences*, 20,139-147.
- Demir R, Demir AY, Yinanç M, 1994b: Structural changes in placental barrier of smoking mother: a quantitative and ultrastructural study. *Path Res Pract*, 190, 656-667.
- Demir R, Erbeni T, 1984: The vascularisation of the chorionic villi in human placenta. *Electron Microscopy*, Volum 3, Life Sciences-II, 2019-2020.
- Denker HW, 1990: Trophoblast-endometrial interactions at embryo implantation: a cell biological paradox. *Trophoblast Res*, 4, 1-27.
- Duance VC, Bailey AJ, 1983: Structure of the trophoblast basement membrane. In, *Biology of Trophoblast*, Y.W. Loke, and A.Whyte, eds. Elsevier, Amsterdam.
- Duc-Goiran P, Mignot TM, Bourgeois C, Ferre F, 1999: Embryo-Maternal Interactions at the Implantation Site: A Delicate Equilibrium. *Gynecology and Reproductive Biol*, 83 (1), 85-100.
- Fisher SJ, Laine RA, 1983: High alpha-amylase activity in the syncytiotrophoblastic cells of firsttrimester human placentas. *J Cell Biochem*, 22, 47-54.
- Frauli M, Ludwig H, 1987: Identification of human chorionic gonadotropin (hCG) secreting cells and other cell types using antibody to hCG and a new monoclonal antibody (mABlu-5) in cultures of human placental villi. *Arch Gynecol Obstet*, 241, 97-110.
- Gabius HJ, Debbage PL, Engelhardt R, Osmers R, Lange W, 1987: Identification of endogenous sugar-binding proteins (lectins) in human placenta by histochemical localization and biochemical characterization. *Eur J Cell Biol*, 44, 265-272.
- Hassa O, Aşti RN, 1997: Embriyoloji. Genişletilmiş 3.Baskı. Yorum Matbaa Sanayii, 71.
- Hoshina M, Boime I, Mochizuki M, 1984: Cytological localization of hPL and hCG mRNA in chorionic tissue using in stuybridization. *Acta Obstet. Gyneacol Jpn*, 36, 397-404.
- Illingworth IM, Kiska I, Bagley S, Ireland GW, Garrod DW, Kimber SJ, 2000: Desmosomes are reduced in the Mouse uterine luminal epithelium during the pre-implantation period of pregnancy: a mechanism for facilitating implantation. *Biol Reprod*, 63, 1764-1773.
- Kao LC, Caltabiano S, Wu S, Strauss III JF, Kliman HJ, 1988: The human villous cytotrophoblast: interactions with extracellular matrix proteins, endocrine function., and cytoplasmic differentiation in the absence of syncytium formation. *Dev Biol*, 130, 693-702.
- Kaufmann P, Scheffen I, 1990: Placentatıal development. In, *Neonatal and Fetal Medicine-Physiology and Pathophysiology*. R. Polin and W. Fox, eds. Saunders, Orlando.
- Kaufmann P, Schroder H, Leichtweiss HP, Winterhager E, 1987: Are there membrane-lined channels through the trophoblast? A study with lanthanum hydroxide. *Trophoblast Res*, 2, 557-571.

- King BF, 1981: The distribution and mobility of anionic sites on the surface of human placental syncytial trophoblast. *Anat Rec*, 199, 15-22.
- Kliman HJ, Feinman MA, Strauss III JF, 1987: Differentiation of human cytotrophoblasts into syncytiotrophoblasts in culture. *Trophoblast Res*, 2, 407-421.
- Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, Main CS, Lawrence WD, Scully RE, 1984: Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol*, 3, 101-121.
- Laatikainen T, Saijonmaa O, Salminen K, Wahlström T, 1987: Localization and concentrations of beta-endorphin and beta-lipotrophin in human placenta. *Placenta*, 8, 381-387.
- Leach L, Eaton BM, Firth JA, Contractor SF, 1989: Immunogold localization of endogenous immunoglobulin-G in ultrathin frozen section of the human placenta. *Cell Tissue Res*, 257, 603-607.
- Leeson CR, Leeson TS, Paparo AA 1985: *Textbook of Histology* (5th Ed.). V B. Saunders Co., Philadelphia.
- Morrish DW, Bhardwaj D, Dabbagh LK, Marusyk H, Siy O, Laith K, 1987: Epidermal growth factor induces differentiation and secretion of human chorionic gonadotropin and placental lactogen in normal human placenta. *J Clinical Endocrinol Metab*, 65, 1282-1290.
- Murphy CR, Rogers PAW, Hosie MJ, Leeton J, Beaton L, 1992: Tight junctions of human uterine epithelial cells change during the menstrual cycle: a morphometric study. *Acta Anat*, 144, 36-38.
- Nelson DM, Meister RK, Nabi JO, Sparks S, Stevens VC, 1986: Differentiation and secretory activities of cultured human placental cytotrophoblast. *Placenta*, 7, 1-16.
- Ohno M, Martinez-hernandez A, Ohno N, Kefalides NA, 1986: Laminin M is found in placental basement membranes, but not in basement membranes of neoplastic origin. *Connect. Tissue Res*, 15, 199-207.
- Paria BC, Huet-Hudson YM, Dey SK, 1993: Blastocyst's state of activity determines the window of implantation in the receptive mouse uterus. *Proc Natl Acad Sci*, 90, 10159-10162.
- Parr EL, Parr MB, 1989: Epithelial cell death during rodent embryo implantation. In: Yoshinago K, ed. *Blastocyst Implantation*. Boston: Sero Symposia USA Adams Publishing Group, 105-115.
- Petraglia F, Calzá L, Giardino L, Sutton S, Marrama P, Rivier J, Genazzani AR, Vale M, 1989: Identification of immunoreactive neuropeptide-Y in human placenta: localization, secretion and bindingsites. *Endocrinology*, 124, 2016-2022.
- Petraglia F, Sawchenko P, Lim AT, Rivier J, Vale W, 1987: Localization, secretion and action of inhibin in human placenta. *Science*, 237, 187-189.
- Pijnenborg R, Robertson WB, Brosens I, Dixon G, 1981: Trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta*, 2, 71-92.
- Saijonmaa O, Laatikainen T, Wahlström T, 1988: Corticotrophin-releasing factor in human placenta: localization, concentration and release in vitro. *Placenta*, 9, 373-385.
- Sakbun V, Evelyn SC, Koay D, Gillian D, Greenwood B, 1987: Immunocytochemical localization of prolactin and relaxin C-peptide in human decidua and placenta. *J Clin Endocrinol Metab*, 65, 339-343.
- Sarani SA, Ghaffari-Novin M, Warren MA, Dockery P, Cooke ID, 1999: Morphological evidence for the 'implantation window' in human luminal endometrium. *Hum Reprod*, 14, 3101-3106.
- Stulc J, 1989: Extracellular transport pathways in the haemochorial placenta. *Placenta*, 10, 113-119.
- Susan JK, 2000: Molecular Interactions at the Maternal-Embryonic Interface During the Early Phase of Implantation. *Sem Reproductive Med*, 18 (3), 237-253.
- Takemura R, Werb Z, 1984: Secretory products of macrophages and their physiological functions. *Am J Physiol*, 246, C1-C9.
- Unnikumar KR, Wegmann R, Panigel M, 1988: Immunohistochemical profile of the human placenta: Studies on localization of prolactin, human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, renin and oxytocin. *Cell Mol Biol*, 34, 697-710.
- Virtanen I, Laitinen L, Vartio T, 1988: Differential expression of the extra domain-containing form of cellular fibronectin in human placentas at different stages of maturation. *Histochemistry*, 90, 25-30.
- Welsh AO, Enders AE, 1985: Light and electron microscopic examination of the mature decidua cells of the rat with emphasis on the antimesometrial decidua and its degeneration. *Am J Anat*, 172, 1-29.

***Yazışma Adresi:**

İsmail Şah HAREM

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı,

Şanlıurfa, Türkiye.

e-mail: harem63@hotmail.com