

TEMEL TIP BİLİMLERİ

Embriyoloji-Histoloji

Çoklu Gebelikler ve Bitişik (SIAM) ikizlerin Oluşum Mekanizmaları

*Prof. Dr. Ramazan DEMİR

*Dr.Necdet DEMİR

**İnr.Dr.Ayşe Yasemin DEMİR

Oluşum

Normal şartlarda, bireysel olarak veya dışarıdan verilen bazı gonadotropinlerin stimülasyonu ile ovaryumlarda gelişerek olgunlaşan, birden fazla follikülün ürünü oosit-2'lerin, ayrı ayrı spermiyumlar tarafından döllenmeleri sonucu oluşan zigotların veya birebir gametlerin birleşmesiyle oluşan zigotun geliştirdiği subzigotların aynı gebelik döneminde hayat yetlerini sürdürmelerine çoklu gebelikler denilmektedir (1-5). Çoklu gebelikler için temel şart, birden fazla zigot yada subzigotun oluşması ve bunların uterusa implante olmalarıdır. Bunun sonucunda ikili (ikiz), üçlü (üçüz), dördü (dördüz), beşli (beşiz) vs. çoklu gebelikler oluşur. Çeşitli toplumlarda çoklu gebeliklerle ilgili insidansın belirlenmesine yönelik yapılan çalışmaların sonuçları farklılıklar gösterebilir. Toplumlar arasında ikiz oluşum insidansına yönelik güvenilir çalışmalar, Kuzey Amerikada yapılmıştır. İzlenen her 90 (doksan) doğumdan biri ikiz doğum, her 900 (dokuz yüz) doğumdan biri üçüz, her 9000 (dokuz bin) den biri dördüz, 90.000 (doksan bin) doğumdan biri beşiz olduğu belirtilmiştir (6,7,9,11). Diğer yandan çoklu gebeliklere yönelik insidans belirleme çalışmaları esnasında vya normal hayatta gözlenebilen ve embriyolojik bir malformasyon sonucu oluşan siam ikizleri (4,12-14) de zaman zaman manşete çıkmaktadır.

Bu çalışmamızda, çoklu gebeliklerin en sık olan tipi "İKİZLER" in oluşum mekanizmaları ile bitişik ikiz tipi olma ihtimalleri üzerinde durulacaktır. Çalışmada ikiz oluşumundan başka diğer çoklu gebeliklerin oluşum mekanizmaları ve ihtimalleri de tartışılacaktır. İkiz oluşum sürecinde fetal membranların ilişkisi ve bunlara bağlı olarak "zigotide" tipini

belirleme parametreleri, embriyolojik verilerle belirlenmeye çalışılacaktır.

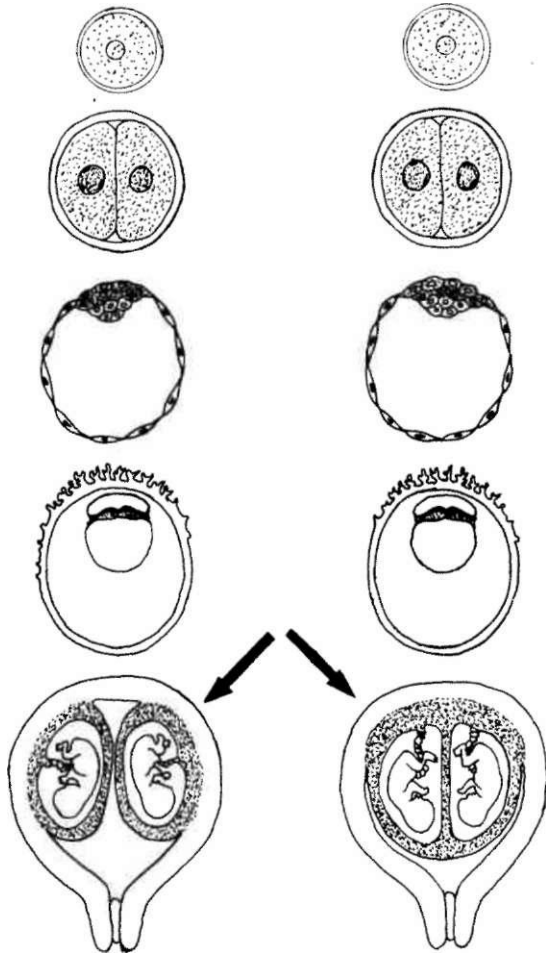
Plasentasyona Göre İkiz Tipleri

İkizlik, çoklu gebeliklerde en sık rastlanan gebelik şeklidir. İkizlerin olma ihtimali iki yönde olabilir: a) iki ayrı oosit-2'nin gene iki yarı spermiyum tarafından döllenmesiyle oluşan iki ayrı zigottan (Şekil 1), b) bir oosit-2'nin bir spermiyum tarafından döllenmesi sonucu oluşan tek zigottan gelişen ikiz gebelikler (Şekil 2) (1). Bunların zigotide'leri de, dizigotik (DZ) ve monozigotik (MZ) olarak ifade edilir (1-5,6,8). DZ ikizleri aynı veya farklı cinsiyette olabilirler. Normal kardeşlerden daha farklı bir özellik taşımazlar. Ortak özellikleri, aynı uterusu aynı zaman periyotlarında ortak olarak kullanmalarıdır.

İkizlik olayının orijinine göre fetal membranların sayısı, durumu ve birbirleriyle olan ilişkileri farklı olur. DZ ikizlerde plasentasyon, her zaman dikoryonik (DK) ve diamniyotiktir (DA) ve çoğunlukla ayrıdır (1,3,6-8). Ancak plasentasyon esnasında bitişik koryonlu (fuzyon yok) olarak da gelişebilirler (Şekil 1). Bitişik plasentasyonlu DZ ikizlerinde, plasental dolaşım arasında, yaptığımız mulaj çalışmalarıyla (8) herhangi bir anastomozun bulunmadığı belirlenmesine karşın Moore (3), çok ender olmakla birlikte, anastomozların olabileceğini bildirmiştir. Bu özellikte olan ikizlerin dolaşımı arasında eritrosit değişimi olur ve her biri, farklı iki kırmızı küreye sahiptir. Bu olay "Eritrosit Mozaizmi" olarak bilinir. Dikoryonik, diamniyotik bitişik plasentasyonda damar anastomozu sözkonusu olduğunda eğer fetuslar farklı cinsiyette ise dişi fetusta "Masculinization" oluşmaz; ancak, "chimerism" oluşabilir (1,3,9,10,16).

*Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji BD; Arapsıyü-ANTALYA

**Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ANTALYA



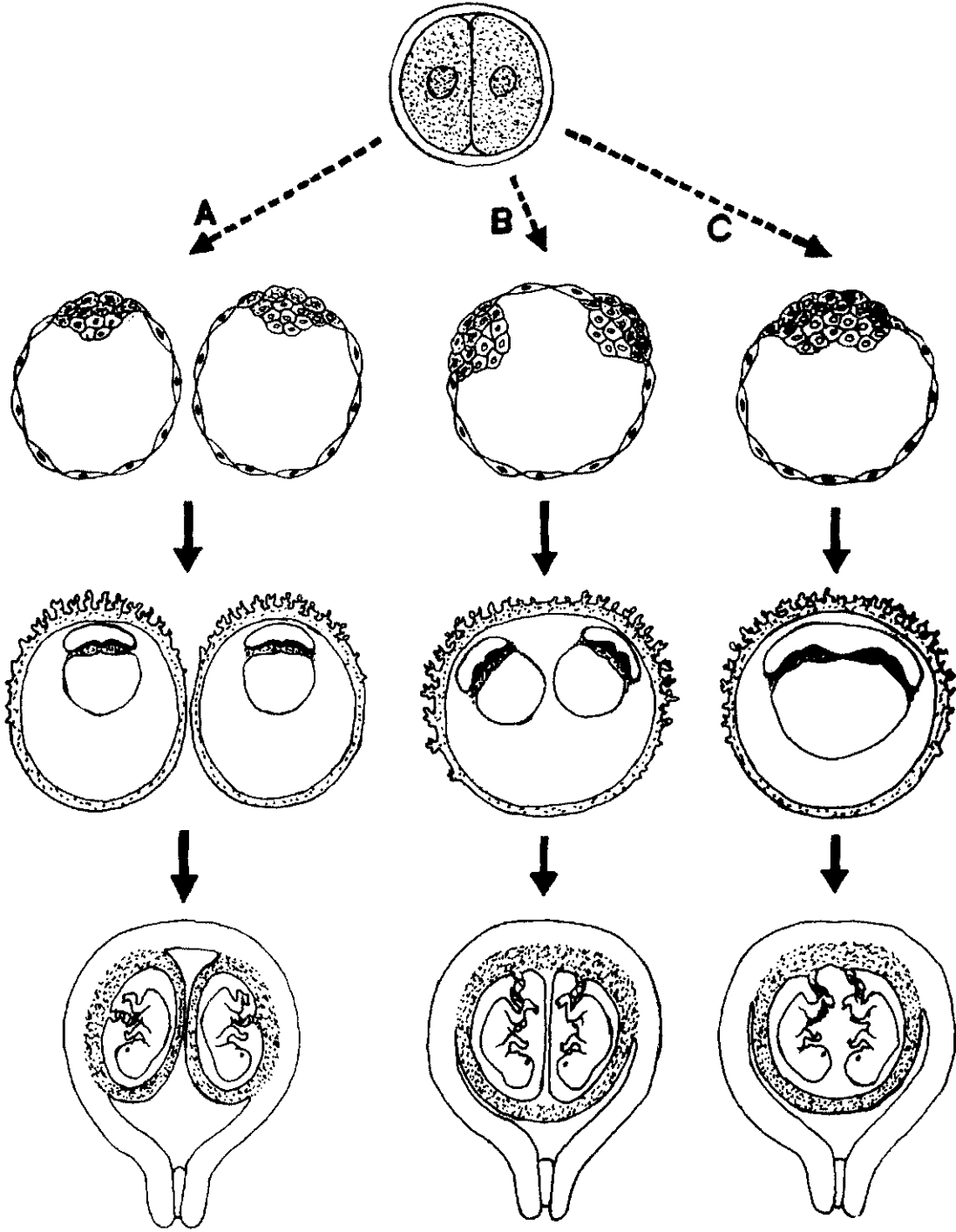
Şekil 1. İki ayrı zigottan iki ayrı fetüsün gelişimi. Böyle ikizler dizigotik (DZ), dikoryonik (DK) ayrı veya bitişik plasantasyonlu ve diamniyotik (DA) türler. Cinsiyetleri aynı veya farklı olabilir (Langman'dan, 19X1).

MZ ikizleri (özdeş, tıpkı ikizler de denilmektedir), aynı genetik materyalli, aynı cinsiyetli ve aynı fiziksel görünümlüdürler. Plasental damar debisinde akan kan miktarına veya maternal spiral arterlerin kan fıskının hızı ile miktarındaki bölgesel farklılıklar nedeniyle, beslenme eksikliklerine yönelik çevresel şartların sebep olduğu çok az fiziksel farklılıklar gözlenebilir. MZ ikizleri, zigotun bölünme evrelerinde, blastosist oluşumu sürerken, gebeliğin yaklaşık 6. ve 7. günlerinde, blastosisti oluşturan hücrelerden iç hücre yığını (epiblastlar) iki embriyonik taslak oluşturmak üzere bölünmeye başlarlar. Epiblastların bu aşamada oluşturdukları embriyonik hücre grupları, ortak bir koryon içinde gelişirler ve ortak bir plasenta aracılığıyla varlıklarını sürdürürler (Şekil 2). MZ ikizleri, her zaman monokoryonik (MK) olmalannakarşın monoamniyotik (MA) ol-

mayabilirler. Genelde monokoryonik diamniyotik (MK-DA) türler (Şekil 2B). Blastosistik embriyoblastlar şayet amniyotik boşluğun oluşumundan sonra, yaklaşık olarak gebeliğin 8 ve 9. günlerinden sonra, bölünürlerse, embriyonlar bir tek amniyon kesesi içinde gelişirler ve bu MZ ikizler, monokoryonik-monoamniyotik (MK-MA) ikizler olurlar (Şekil 2C) (3). Embriyonik taslakları oluşturacak embriyoblastların bölünmesi ikinci haftanın ortalarına doğru sarktığı zaman tek amniyotik ikizlerin oluşması kesinleşir (3). MK-MA ikizlerin intrauterin yaşama şansları çok yüksek değildir. Çünkü umbilikal kordonların birbirlerine dolaşması, umbilikal arterlerin ve venin spiral seyrine ek olarak iki kordonun da sarsılmasıyla düğümlenme olur (8) ve umbilikal damarlardan kan akımı miktarını azaltır hatta durdurabilir. Böylece fetüslerden birisi veya ikisinin ölümü söz konusudur; MZ ikizler arasında MK-MA plasantasyonlu ikizlerin yüzdesi (%4) civarında tahmin edilmiştir (2). MZ'likliğin oluşum insidansı, embriyonik blastomerlerin ayrılıp ayrılmama durumlarına bağlı olarak değişir. Gelişmenin ilk 3-4 gününde embriyoblastların bölünüp ayrılmasıyla MZ ikizlerin %30, gelişmenin 7-8.günlerinde embriyoblastların bölünüp ayrılmasıyla da %70'i oluşur (3). MZ ikizlerin bu normal gelişme süreçlerinin dışında, embriyonu oluşturacak blastomerlerin erken evrelerde ayrılması (2,4,8 blastomerli evrelerde) sonucu oluşan ikizler, ortak koryon ve plasenta yerine, ayrı ayrı amniyon, koryon ve plasentalı ikizler olurlar (1,3). Bu durumlarda plasentalar bitişik veya ayrı olabilir (Şekil 2A). Bu plasantasyon ve fetal membran düzeyine göre bu ikizlerin MZ mi yoksa DZ mi olduğu, herhangi bir morfolojik bulgu ile anlaşılabilir (1,3,8). Bu ikizlerin zigotidesinin tayini ancak göz rengi, parmak izi ve kan gruplarının alt tiplerine bakılarak yapılabilir. Böyle müphem zigotideli ikizlerin kimlik belirlemeleri, organ veya doku transplantasyonlarında çok önemlidir (2,4,14).

Bitişik (SIAM) İkizlerin Oluşumu

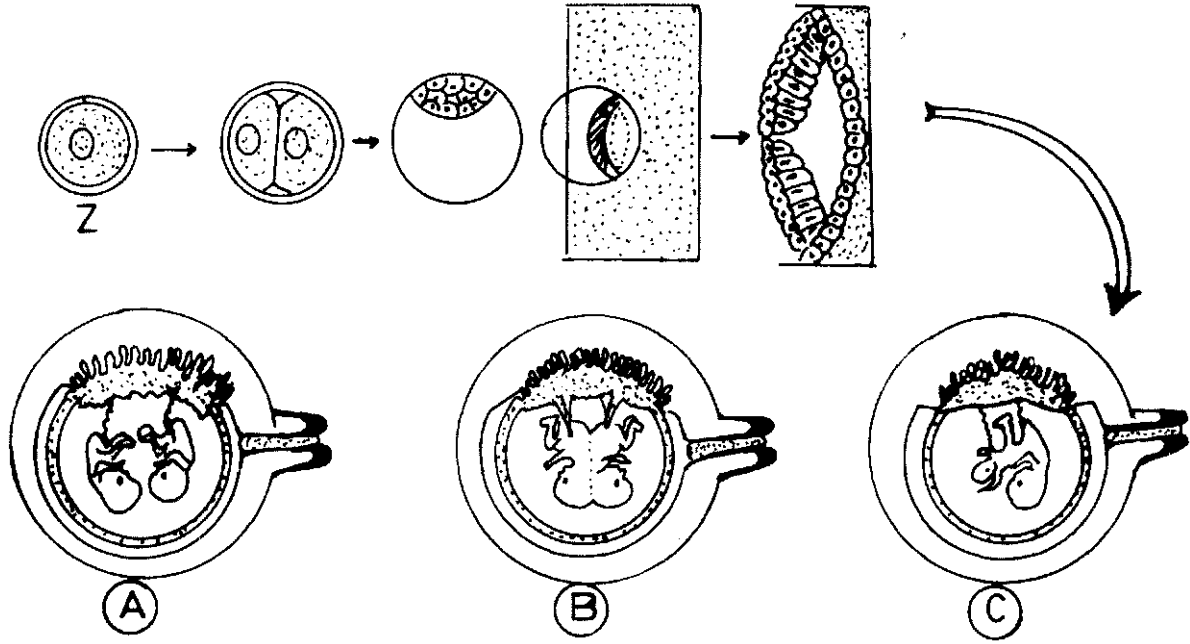
MZ ikizlerin oluşumu sürerken, bölünen embriyoblast kitlesi aksiyal hat üzerinde belli noktalarda birbirlerinden tam olarak ayrılmaz (1,3). Gelişmenin ikinci haftası sonunda embriyo diskleri, bu ayrılmama nedeniyle, bağımsız değildirler. Bunun sonucu yapışık ikizler oluşur (Şekil 3). Yapışık noktaların yeri ve derecesi ve ortak organ gelişimi farklıdır. Embriyo diskindeki bu alanlara ait hücre çoğalma, farklılaşma ve bu süreci yönlendiren bireysel induktif güç mekanizmaları, düzenli olarak işlemez; gelişme rotasında sapmalar olur. Örneğin, embriyon disklerinin kranial bölgesi hücreleri ile onun daha gerisindeki hat boyunca yer alan hücre populas-



Şekil 2. Tek zigottan iki fetüsün gelişmesi, ficiyle ikizler mono/igotik (MZ), monokoryonik (MK) ve monoamniyotik (MA) şekil-C veya diamiyotik (DA)-şekil:B, lek pkisentasyonu, aynı cinsiyetli veya dikoryonik (DK), diarnniotik (DA) aynı plasentasyonlu, aynı cinsiyetli olabilirler (Şekil:A). Sonuncu olan tipin zigotideleri anatomik olarak tesbit edilemez. (Langman'dan., 1981).

yonlarında, bu emriyonik bireysel indüksiyon güç mekanizmalarında bir sapma olmuşsa, her iki diskin prekordal plak 1*%esinde (önünde, arkasında, altın-

da üstünde ve yanlarında, herhangi bir düzeyinde- tek yönlü veya birkaç yönlü olmak üzere) normalin dışında bir şekil yada organ gelişimi beklenmelidir



Şekil 3. Monozigotik (MZ) ve monokoryonik (MK) ikizleri oluşturan embriyonik disklerin tam ayrılmaması sonucu bitişik ikizlerin oluşumu (Moore '82'den değiştirilerek).

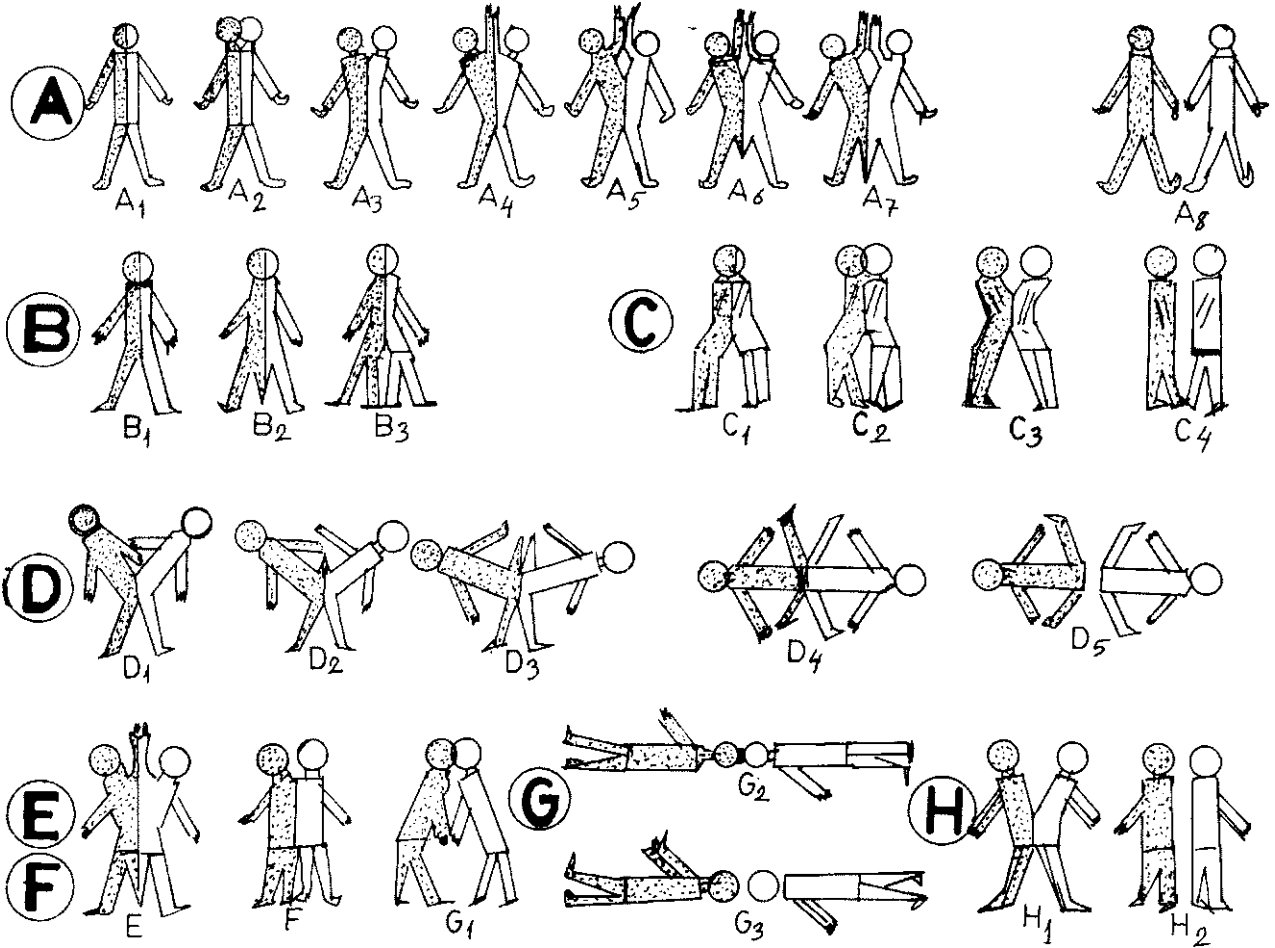
(Şekil 4A). Bu durumlarda ikizler kranial olarak yapışık olurlar ve derecesi de farklıdır. Baş taraftaki yapışıklık, ortak bir merkezi sinir sistemi ve kafatası veya yarımşar fakat belli hatlarla ayrılmış kafatası ve merkezi sinir sistemine sahip olabilirler. Bu yapışma alanları baş, toraks, abdomen ve diğer bölgelerde, dereceli olarak, gerçekleşebilir (Şekil 4A, B, C). Bu tip yapışık ikizlerde ekstremiteler gelişim eksikliği (ekstremiter agenezi) de sözkonusudur (Şekil 4A, B, Q D, E). Bitişik ikizlerin ortaklık derecesi ve bölgelerine göre birliktelikleri sürer.

Yapışma alanlarına göre değişik isimlerle anılabilirler (3,5,15). Baş bölgesinde yapışıklık "craniopagus-kraniyopagus", toraks bölgesinde yapışıklık "thoracopagus-torakopagus", hem baş hem de toraks bölgesinde yapışık ise "cranio-thoracopagus, kraniyotorakopagus", kalça bölgesinde yapışıklık "pygopagus"-pigopagus, vs., olarak adlandırılabilir (Şekil 4A-H). Bitişme alanları radikal değilse, yüzeysel doku ve deri ile gerçekleşmiş ise, genellikle deri ve karaciğer köprüleri ile birbirlerine bağlı olan Siam ikizlerinde olduğu gibi, bu durumdaki ikizler cerrahi müdahale ile ayrılabilir (Şekil 4D,G,H). Bu yapışma alanlarının yönü ve yöresi de değişkendir (önden, yandan, arkadan ve tepeden olabilir). MZ ikizleri oluşturan zigotik primordiyal embriyo taslağının gelişim sürecinde, bilateral hat boyunca, epiblastların

ayrılmama dereceleri, ikizlerin yapışıklık derecelerini tayin eder. Bitişik ikizlerin olma ihtimalleri çok yüksek değildir. Yaklaşık olarak her 40-50 MZ ikizden biri bitişik (Siam) ikizdir (3).

Bitişik İkizliği Teşvik Eden Muhtemel Sebepler

Gebeliğin 4-12 günleri arasında primordiyal embriyoblast yığınlarında çok önemli değişiklikler olur. Blastosist yüzüğündeki trofoektoderm ile epiblast-hipoblast ve vitellus kesesi elemanları karşılıklı etkileşimler gösterirler (17-26). Bu devrede blastosist örtülerinde ve hücre kitleleri arasında bir düzensizlik (26-30), yanlış yöneltilme, blastosist-uterus epiteli apikal plazma membranlarındaki moleküller, iyonlar ve elektriksel şarjlarla alınan karşılıklı sinyallerin dengesinde bir bozulma (18,19,26,27), maternal kaynaklı hormonların eksik veya fazla etkileşmesi, ekzo ve endogen ajanların implantasyon olayının immüno- lojik bariyerini aşmaları (16,29-38) fekdasyon esnasında dişi ve erkek prenükleuslarının hatalı kaynaşmaları, spermium veya oosit-2'nin biyokimyasal bileşiklerindeki ani ve kararsız değişiklikler (39-41), en önemlisi genetik şifrede sapmaların olması gibi temel sebeplerin biri veya birkaçı bitişik ikiz (Siam ikiz) oluşumunu başlatabilir.



Şekil 4. Yapışık iki/lerin oluşum şekil ihtimalleri: A-bilateral hal (A1-A8) toraks ve abdominal bölgede ortaklık, eksik ekstremite; A2-A1'den farklı olarak kafatası ortak ile ilgili farklı ilişkili; A3,4-loraks ve abdominal bölgede ortaklık ekstremite eksikliğinde telafi; A5 abdominal bölgede ortak; A6,7-abdomen ve gelişen ali ekstremitede ortaklık; B-bilateral bat boyunca ortak, eksik ekstremite (B1), ali ekstremitelerin gelişmesi (B2) ve tanımlanması (B3); C-lateral ve lorakal (C1,2), abdominal (C3) bölge ortaklığı, ekstremite gelişimi normal; D-pigopagus tipi ortaklık, ekstremite eksikliği (D1), gelişmesi (D2,3); H-lateral hal (H1-H2) ortaklık, eksik ekstremite; I-sadece lorako-atlantiyal bat boyunca ortaklık; O-sadece kranio-pagus tipi; H-sadece pigopagus tipi ortaklık (Seliwalbeden, 1973 değiştirilerek)

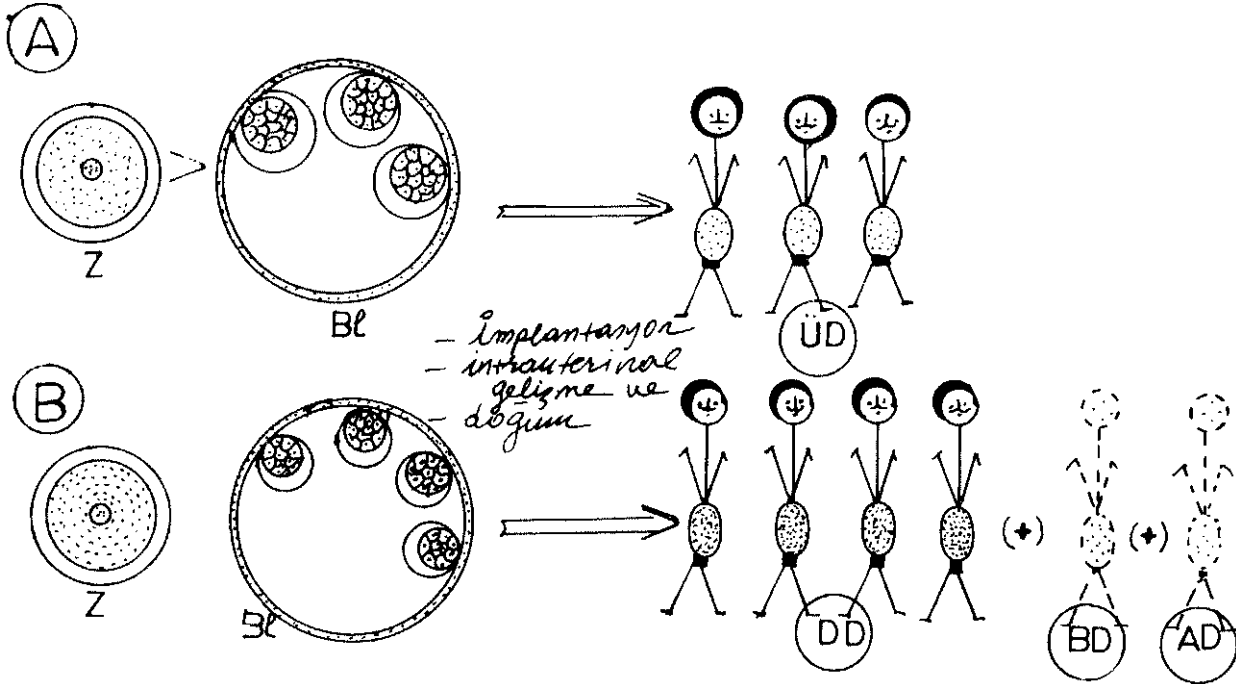
Diğer Çoklu Gebeliklerin

Olma İhtimalleri

İkizlerin oluşum mekanizmalarında olduğu gibi, gene tek veya iki zigottan, ikiden fazla embriyonun oluşması ve gelişmesi ile olan çoklu gebelikler fazla embriyonun oluşması ve gelişmesi ile olan çoklu gebelikler de vardır. Bunlar genellikle üçüz şeklinde gerçekleşirler. Toplumdaki yaklaşık insidansları, 8100 (sekiz bin yüz) gebelikte bir oranında gerçekleşmektedir (3). Üçüz gebeliklerin olma ihtimalleri şöyle özetlenebilir: I MZ ikizlerinde olduğu gibi bir tek zigottan üç embriyonun oluşup gelişmesi, teorik olarak bu ihtimalleri dördüz, beşüz ve altız vs., için de düşünmek mümkündür (Şekil 5A); 2-iki zigottan birinden tek, diğerinden çift embriyon oluşup ge-

leşmesi (Şekil:6A); 3-üç ayrı zigottan köken alan üçüzlerin oluşması (Şekil 6B) ihtimalleri vardır. Oluşan üçüzlerin cinsiyet yönünden aynılıkları, MZ ikiz gelişim mekanizmaları ile gelişenlerde kesindir; farklı zigotideye sahip olanların cinsiyetleri değişik veya aynı olabilir. Üçüz olupta ayrı zigotlardan gelişen kardeşlerin birbirlerine benzerlik dereceleri, normal ve değişik zamanlarda doğan diğer kardeşlerden benzerliklerinden çok farklı olamazlar. Sadece aynı uterusu aynı zaman diliminde ortak kullanmışlardır.

Aynı oluşum mekanizmaları geçerli olmak şartıyla dördüz, beşüz, altız (Şekil 5B,7A,B) vs... çoklu gebelikler olabilir. Üç ayrı zigottan dördüz olma ihtimali üçtür. Sırasıyla zigotlardan birisi bölünüp iki, diğerleri tek embriyo oluştunak suretiyle mümkün

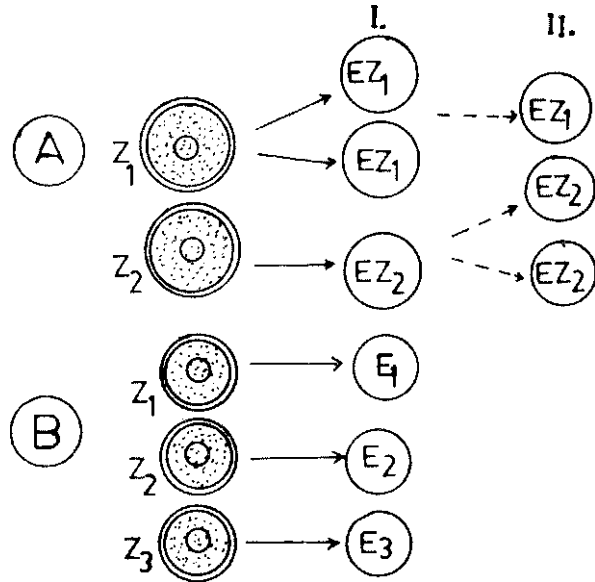


Şekil 5. Tek zigottan i'çii/ doğumu (UD)-A; dördüz (DD), beşiz (JD) ve altız (AD) doğum olma ihtimalleri-II (orijinal çizim ve tasarımı).

olmaktadır (Şekil 7A). Dört ayrı zigottan beşiz oluşma ihtimali de dördür. Tıpkı dördüz oluşumunda olduğu gibi her zigot sıra ile iki, diğerleri birer embriyo oluşturmak suretiyle gerçekleşir (Şekil 7B). Dört ayrı zigottan altız olma ihtimalleri ise her seferinde iki zigot ikiye, diğerleri birer embriyon oluşturacak olursa, altız olma ihtimalleri altıdır ve şöyle formülize edilebilir. Zigot serisi (Z1,2,3,,4) ise ve her ihtimalde iki tanesi ikiye embriyon oluşturursa: a-2 (Z1+Z2)+Z3+Z4; b-2 (Z1+Z3)+Z4+Z2; c-2 (Z1+Z4)+Z2+Z3; d-2 (Z2+Z3)+Z4+Z1; e-2 (Z2+Z4)+Z1+Z3; f-2 (Z3+Z4)+Z1+Z2 olacaktır.

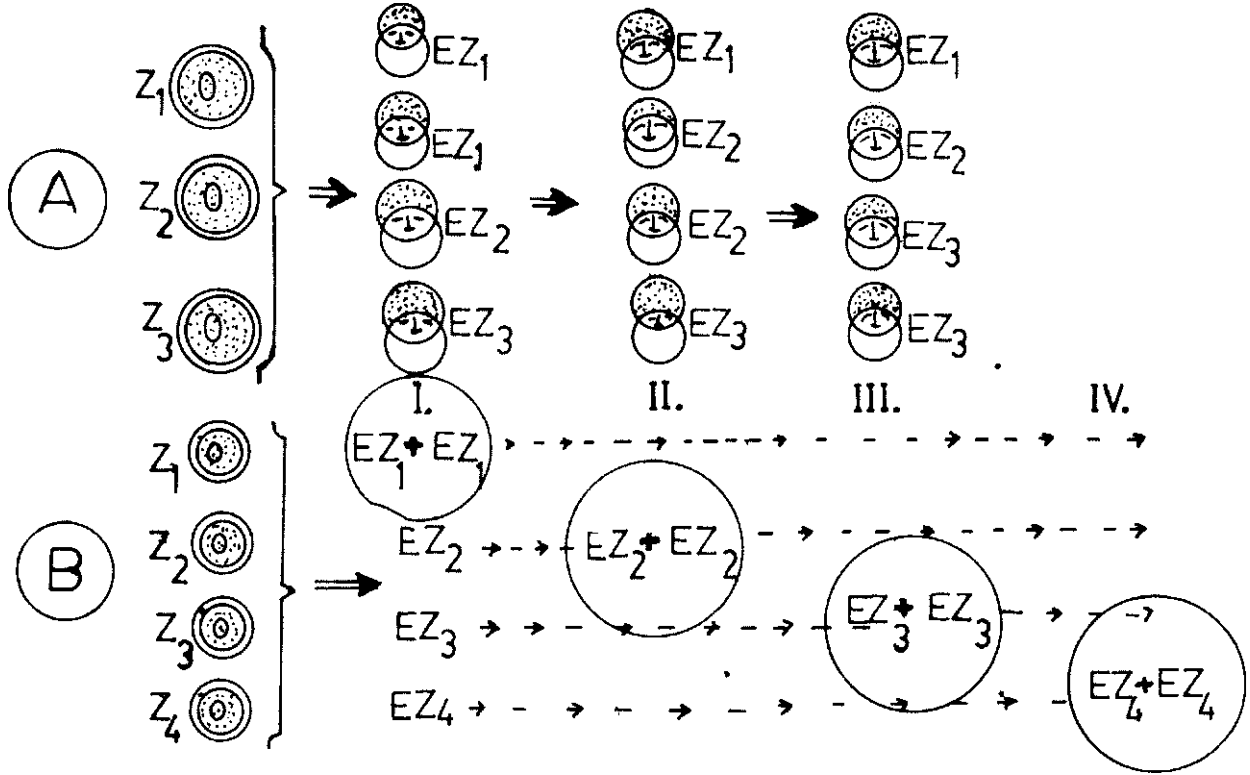
Süper Fekondasyon

Aynı anda birden fazla oosit-2'nin farklı erkeklerden gelen spermiumlarla döllenme ihtimali var mıdır? Gebelik tenninolojisinde böyle bir ihtimale "süper fekondasyon" denilmektedir. Süperfekondasyon olayı daha çok bazı hayvan türleri için geçerlidir (kedi, köpekte olduğu gibi). Ancak bu demek değildir ki insanlarda da olamaz. 1983 yılında Almanya'da yaşanan bir adli vakada, bir anneye ait DZ ikizlerin öncelikle doku ve kan gnıpları, test edildi; daha sonra parmak izleri incelenerek bu dizigotik ikizlerin farklı babalardan olduğu sonucuna varıldı (3). Böyle bir olayın yaşanması, süperfekondasyonun, çok ender de olsa, mümkün olduğunu göstermektedir. Son 12,24,48 saatlik aralıklarda (herhangi



Şekil 6. İki ayrı zigottan (7.1,2) birinin iki diğerinin bir embriyon oluşturmak suretiyle (A) ve üç ayrı zigottan direkt olarak birer embriyonun oluşması sonucu üçüz doğum (B) ihtimalleri (orijinal çizim ve tasarım).

bir dilim olabilir) veya bu süre dilimlerinden herhangi birinin içinde, bir kadın, iki kez fakat farklı erkeklerle kopulasyona girmiş ise ve bu periyot ovulasyon devresine uygun gelmişse, birden fazla oosit-2'de oluşmuş ise süper fekondasyon ihtimali her zaman vardır.



Şekil 7. Üç ayrı zigottan (Z_{1,2,3}) (A) ve dört ayrı zigottan (Z_{1,2,3,4}) (B) her birinin sırasıyla ikişer embriyon (EZ₁ * 1; EZ₄+4 gibi) diğerlerinin de lek embriyon oluşturmak sureliyle dördüz (A) ve tn-siz (B) doğum olma ihlinalleri (orijinal çizim ve lasanm).

KAYNAKLAR

- Langman J. Medical Embryology. 4th. Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, London 1981.
- Buhner MJ. The Biology of Twinning in Man. Clarendon Press, Oxford 1970.
- Moore KL. The Developing Human. Clinically Oriented Embryology. W.B Saunders Co. Philadelphia 1988.
- Allen MS and Turner OG. Twin Birth. Identical or fraternal twins. Obstet. Gynecol 1974; 37:358-65.
- Kayalı H, Şaltroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi 6.Baskı, Evrim Basımevi, İstanbul 1989.
- Fujikura T. Twin placentation and zygosity. Obstet. Gynecol 1971;37:34-8.
- Nylander PP. Placental and Zygosity of twins. Acta Gen 1974;22:234-8.
- Demir R. İkiz plasentalarında perfüzyon incelemeleri D.O. Tıp Fak. Dergisi 1978; 6(3):949068.
- Page EW, Villet CA and Villet DB. Human reproduction. Essential of reproductive and perinatal medicine. 3rd. Ed. Philadelphia, WB, Saunders Co. 1981.
- Bleisch VR. Placental circulation of human twins. Constant arteriole a anastomoses in monochorionic placenta. Am J. Obstet. Gynecol 1965; 91:962-8.
- Bergsma D. Congenital twins. Birth defects III 1967; (1):1-47.
- Benirschke K and Driscoll SG. The pathology of the human placenta. New York, Springer-Verlag 1984.
- Benirschke K. Implantation, placental development, uteroplacental blood flow. In: Reid DE, Ryan KJ and Benirschke K (Eds). Principles and Management of Human Reproduction. Philadelphia, WB. Saunders 1972.
- Thompson MW. Genetic in Medicine 4th. Ed. Philadelphia, WB. Saunders Co 1986.
- Dollander A el R Fenart: Element de Embryologie Generale I. Flammarion, Paris 1973.
- Burnett LS. Development of immune process. In: Intrauterine development. Ed. A.C. Barnes. Lea and Febiger, Philadelphia 1968.
- Demir R, Otiinel I, Demir N. Light and electron microscobial observations and cellular interactions during initial stages of implantation and trophoblastic invatation. Placenta 1989; 10:464-5.

18. Anderson T1, Olsen GE, Hofinan LH. Stage specific alternations in the apical membrane glicoproteins of endometrial epithelial cells related to implantation in rabbits. *Biol. Ueprod* 1986; 34:701-20.
19. Aplin JD and Charlton AK. The role of matrix macromolecnles in the invation of decidua by trophoblast. Model studies using Bewo cells. *Trophoblast Res. Vol. 4.* Eds. HW. Denker and JD. Aplin, New York, Plenum Press 1990; 139-58.
20. Bilkers A, Friedrich J et al. Change in lectin binding patterns in rabbit endometrium during pseudopregnancy and implantation. *Trophoblast Res. Vol 4.* Eds. HW. Denker and JD. Aplin, New York, Plenum Press 1990; 285-305.
21. Buhner JN, Ritson A and Pace D. Endometrial leucocyte in human pregnancy. *Trophoblast Res Vol 4.* Eds. HW. Denker, JD. Aplin, New York, Plenum Press 1990; 431-51.
22. Chavez DJ. Cell surface of mouse blastocysts the trophoctoderm uterine interface during the adhesive stage of implantation. *Am. J. Anat* 1986; 176:153-8.
23. Enders AC, Schalfke S. Implantation in nonhuman primates and in the human *Comparative primate. Biol. Vol. 3, Reproductive and Development, New York, Alan R. Liss.Inc.* 1986; 291-310.
24. Demir R et al. Cellular identification in blastocysts ring at the beginning of implantation in rats. *Placenta* 1991; 12(4):380.
25. Locke YW, King A and Graliowska A. Antigenic expresión by migrating trophoblast and its relevance to implantation. A review. *Trophoblast Res. Vol. 4,* eds. HW. Denker JD. Aplin, New York, Plenum Press 1990; 191-207.
26. Schwäble H. *Le Malformazioni Deppie Presso La Specie Humana. Capitalo-IV* 1973; Milano 260-78.
27. Sutherland AF., Calarco PG, Damsky CH. Expression and function of cell surface extracellular matrix receptor in mouse blastocyst attachment and outgrowth. *J. Cell Biol* 1988; 106:1331-48.
28. Savlander PC, Odin P, Nilsson BO et al. Trophoctoderm surface expression of the cell adhesion molecules cells C A M 105 on rat blastocyst. *Develop* 1987; 100:653-60.
29. Classen-Linke I, Denker HD et al. Apical plasma membrane-bound enzymes of rabbit uterine epithelium. Pattern changes during the peri- implantation phase. *Histochemistry* 1987; 87:517-29.
30. Barr Y, Tanaka K and Dawidson W. Expression of ascreteel from of the MHC Class I antigen. In: *Cell Biology of The MHC,* Eds. B.Peniis, HJ. Vogel, Academic Press 1985; 109-20.
31. Billignlon DW and Borrows FJ. The rat placenta expresses paternal cells class I MHC antigens *J. Rep. Immunol* 1986; 9:155-60.
32. Bocci U. The physiological interferon response, *hmmnol* 1985;6:7-10.
33. Butterworth BH et al. Human erythroblast populations studied by monoclonal antibodies using single and double biotin-avidin-peroxidase-immunocytochemistry. *J. Histochemcytoc hem* 1985; 33:977-83.
34. Drake BL et al. Class I MHC antigen expression on early murine trophoblast and its induction by lymphokines in vitro. *J. Rep. immun* 1987; 10:319-28.
35. Earl U et al. The expresión of MHC complex antigens by trophoblast in ectopic tubal pregnancy. *J. Repr. Immunol* 1985;8:13-24.
36. Fisher RA and Lawler SD. The expression of MHC anligas in the chorionic villi of molar placenta. *Placenta* 1984;5:237-42.
37. Hamilton BL and Hamilton MS. Histocompatibility on the weight of the fetoplacental unite in mice:the role of MHC antigens. *Am. J. Repr. Immunol Microbiol* 1987; 15:153-55.
38. Denker DW. Proteases of the blastocyst and the uterus. *Obstet Gynecol Ann. Vol* 1982; 12:15-42.
39. Denker DW. Basic aspects of ovoimplantation. *Early Preg* 1983; 8:109-98.
40. Denker WD et al. Shedding of the capsule and proteinase activity in the horse embryo. *J Repr Fert. Suppl.* 1987; 35:703.
41. Leiser R and Denker DW. The dynamic strictnre of rabbit blastocyst coverings. II. Ultrastructural evidences for role of the trophoblast in neozona formation. *Anal. Embr* 1988; 179:129-34.