

Ruminant Plasentalarının Yapı ve Fonksiyonu

Turan KARACA Mecit YÖRÜK

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Van, Türkiye

Geliş tarihi: 25.12.2009

Kabul Tarihi: 23.02.2010

ÖZET

Ruminantlar, epiteliokoryal ve kotiledonlu plasentaya sahiptirler. Ruminant plasentalarının karakteristik bir özelliği, trophoblastların farklı hücre popülasyonları taşımasıdır. Ruminant plasentaları, gebelikle ilişkili farklı glikoproteinler (PAGs), plasental laktojenler, büyüme faktörleri ve Kunitz domain proteinleri (TKDP) salgılar. Bu derlemede, ruminant plasentalarının yapısı, özellikleri ve fonksiyonları hakkında değerlendirmeler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler

Plasenta, Trophoblast, Ruminant

Structure and Function of Ruminant Placenta

SUMMARY

Ruminants have an epitheliochorial and cotyledonary placenta. The ruminant placenta, as a characteristic feature, has different cell populations in the trophoblast. It expresses different glycoproteins related to pregnancy (PAGs), placental lactogen, growth hormone and Kunitz domain proteins (TKDP). In this review, the structure, special feature and function of ruminant placenta is presented.

Key Words

Placenta, Trophoblast, Ruminant

GİRİŞ

Bütün eutherian (plasentalı) memelilerde gebelik süresince plasenta gelişir. Gebelik boyunca yavruya ait koryon (chorion) ile uterus mukozası arasında, yavrunun gelişmesi ve korunması için gelişen ekstra embriyonal doku plasentayı oluşturur. Embriyonun beslenmesini, gelişmesini, solunumunu ve boşaltımını sağlar; embriyonun gelişmesi süresince de değişik hormonlar salgılar. Plasenta, insan ve hayvan türlerinde kendine has özellikler gösterir. Bu nedenle plasentalar anatomik, histolojik ve jinekolojik olarak sınıflandırılabilir. Plasentaların sınıflandırılması, temel olarak plasentanın anatomik özellikleri göz önüne alınarak yapılır. Anatomik olarak plasentalar, diffuz ve lokal plasenta olarak ayrılır. Diffuz plasentada koryon villusları yaygındır. Bu tip plasenta kısırak, eşek ve domuzda görülür. Lokal plasentalarda koryon üzerinde bulunan villuslar (villi choralis), belli noktalar üzerinde yerleşim gösterirler. Buna göre lokal plasentalar *plasenta cotyledonata* ruminantlarda, *plasenta zonaria* karnivorlardan kedi ve köpeklerde, *plasenta discoidea* ise insan ve maymunlarda görülür. Jinekolojik olarak plasenta, plasenta desiduata, plasenta adesuata ve plasenta intermedia olarak üç gruba ayrılır (Kılıçoğlu ve Alaçam 1985).

Ekstraembriyonik keselerin gelişimi ile embriyonun genel vücut formu gelişmeye başladığında, ekstraembriyonik keseler endometriyuma bağlanır. Bu olaya implantasyon denir (Özen, 1994). Bu süre türe göre değişim göstermektedir. Blastosist (blastocyst) intrauterin yaşamın başlangıcında difüzyonla histotrof ile beslenir. Histotrof embriyonun beslenmesinde yetersiz kaldığında, inekte 12. günde, köpek ve kedilerde 13-17. günde ve kısırakta 25-30. günde uterusda embriyonik bağlantılarla implantasyon başlar (Kılıçoğlu ve Alaçam 1985). Koyunlarda 15-16. gebelik gününde başlayan implantasyon ve plasentasyon 50-60. günler civarında gelişmesini tamamlar (Guillomot 1995).

Plasenta anne ile yavru arasında bir bariyer görevi görür. Ruminantlarda plasenta, koryon ile uterus mukozası arasındaki ilişkini derecesine göre yarım (semi) plasenta grubuna girer. Ruminant koryonunda, koryon villusları belli odaklarda topluluk

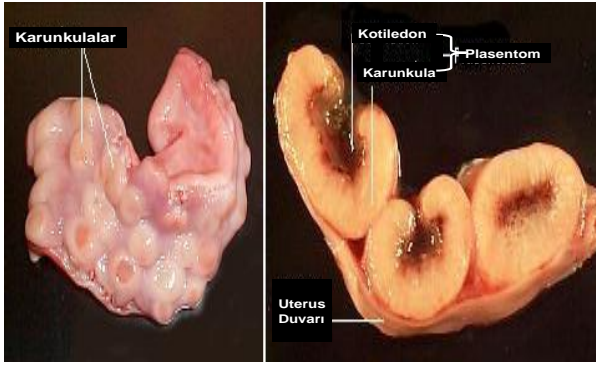
halinde bulunurlar ve bu yapılar kotiledon (*cotyledon*) olarak isimlendirilir. Ruminantlarda uterus mukozası ile koryon arasındaki ilişki yüzeysel olduğu için decidua şekillenmez. Bunun yanında küçük ruminantlarda, uterus epitelinde yer yer erimeler oluştuğunda koryon villusları uterus bağdokusu ile karşı karşıyadır. Küçük ruminantlarda plasenta, uterus epitelindeki yüzeysel erimeler nedeniyle desiduatalı plasentalar ile adesuata tipi plasentalar arasında yer alır ve bu nedenle *intermedia* tip plasentadan söz edilebilir. Buna göre büyük ruminantlarda plasenta *epiteliyo-koryal (epithelio-chorial)*, koyun ve keçilerde *sinde-smo-koryal (syndesmo-chorial)* plasenta tipi görülür.

Ruminant Plasentanın Yapısı

Histolojik olarak sinepiteliokoryal kotiledonata (synepitheliochorial cotyledonary) tipi plasenta görülen ruminantlarda, tür içinde değişen sayıda plasentom taşımalarına rağmen morfolojik olarak üniform bir yapı gösterirler. Ruminant plasentalarında, binuklear trophoblast hücreleri ile uterus epitel hücrelerinin füzyonu ile fötomaternal sinsityumun şekillenmesi nedeniyle sinepiteliokoryal olarak adlandırılır (Wooding 1992). Plasentomlar anne ile yavru arasında besin unsurları ile metabolik atıkların değişim alanlarıdır. Plasentomlar, fetal koryon villusları ile maternal kriplerin (*caruncula*) karşı karşıya gelmesi ile oluşan materno-fötal proliferasyon alanlarıdır (Davis ve ark. 2000; Igwebuike 2009). Fötal villus kümeleri kotiledon, maternal kripler ise karunkula (*caruncle*) olarak adlandırılır. Değişik türlerde plasentom sayısı ve hacmi oldukça değişkenlik göstermekle beraber geyiklerde 4-6 (oldukça büyük yapıda), sığır 70-142, koyunda 80-100, keçilerde 160-180 adet bulunmaktadır (Wooding 1997; Wooding ve Flint 1994; Green ve ark. 1998; Wooding 2005). Plasentomların hacmini koryon villuslarının uzunluğu ve dallanması belirlemektedir. Koyunlarda plasentomların çapları 10-50 mm ve sayısı fötüs başına 20 ile 70 arasında değişir (Sammin ve ark. 2009). Plasentomların maksimum sayısı türe spesifiktir ve bunu neonatal uterusda bulunan karunkula sayısı belirlemektedir. Karunkula ise bezsiz endometriyum alanlarının şekillendirdiği ve bez bulunan bölgelerden tamamen farklı bir damarlaşma gösteren uterus

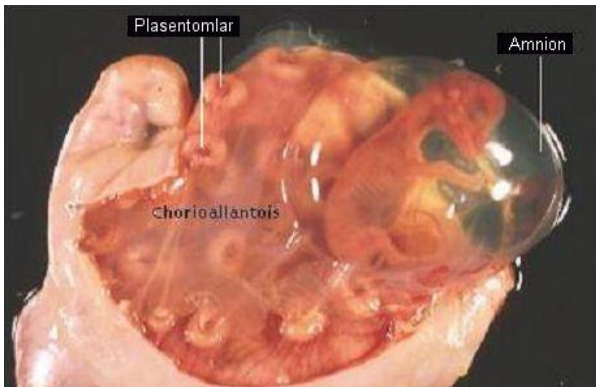
oluşumlarıdır (Wooding ve ark. 1997; Igwebuike 2009).

Koryon villuslarının dış yüzünü trophoblast hücreleri örter. Ruminantda üç farklı trophoblast hücre türü vardır: İki çekirdekli trophoblast hücreleri (%20- binucleate cell), tek çekirdekli trophoblast hücreleri (%80- uninucleate cell) ve türe göre değişen oranlarda hibrid fötomaternal sinsitial plak hücreleri (Trinuclear cell) (Wooding 1984; 1992; 1997). Koyun ve keçilerde embriyo uterusu tutunmaya başlayınca, özellikle karunkula alanlarında uterus prizmatik epitel hücreleri, aşamalı olarak çok çekirdekli dev hücrelere (multinucleated gigant cells) veya sinsitial plaklara (syncytial plaques) dönüşürler (Wooding 1984; Wango ve ark. 1990a, b). Sinsitial plakların gelişimi ve orijini hakkında farklı görüşler vardır. Birinci görüşe göre, uterus prizmatik epitel hücreleri lateral füsyonla bu çok çekirdekli hücreleri oluşturmaktadır. Bu görüşe göre sinsitial plak tamamen maternal orijindir (Dent 1973). İkinci görüş ise; fetal binoklear trophoblast hücrelerinin göçü sonucu fötomaternal yüzeyde bu hücrelerin prizmatik uterus epitel hücreleri ile kaynaşmasıyla şekillendiğini ileri sürmektedir (Wooding 1984; Wango ve ark. 1990a, b). Bu nedenle sinsitial plak hibrid hücre katmanından meydana gelmektedir. Bu hibrid hücreler, implantasyon süresince derin karunkula kriptlerinin endometriyum yüzeyinde görülür (Lee ve ark. 1986), bu hücre şekillenmesi nedeniyle histolojik sınıflandırmalarda ruminant plasentaları sinepiteliokoryal (*synepiteliokoryal*) plaseenta olarak adlandırılmaktadır (Wooding 1992; Wooding ve ark. 1997; Lee ve ark. 1997).



Şekil 1. Ruminant plasentalarında plasentom yapısı. (<http://realanimators.com/ags.pdf>, Erişim tarihi 20 Kasım 2009)

Figure 1. Placentome structure of ruminant placenta. (<http://realanimators.com/ags.pdf>, Access date: 20 November 2009)



Şekil 2. Ruminantlarda plasentomlar, amnion ve fötüs. (<http://realanimators.com/ags.pdf>, Erişim tarihi: 20 Kasım 2009)

Figure 2. In the ruminants placentome, amnion and fetus. (<http://realanimators.com/ags.pdf>, Access date: 20 November 2009)

Koyun, keçi ve ineklerde implantasyondan hem sonra maternofötal sinsityum şekillenir. Bu yapı koyun ve keçi plasentomlarında doğuma kadar sürmektedir, ama plasentomlar arası bölgelerde ve inek plasentomlarının tamamında maternal yarım epitel hücreleri, bir kısım uterus epitel hücrelerinde köken alarak yenilenirler (Lee ve ark. 1995; Green ve ark. 1998). Diğer

ruminantlardan farklı olarak koyun plasentomlarında, maternofötal alanlar aynı zamanda büyük granüler lenfositler de taşırlar (Lee ve ark. 1992; 1988). Bununla beraber bazı geyik türlerinde sinsityumun sınırlı bir alanda olduğu bildirilmiştir (Wooding ve Flint 1994).

Plasentanın Fonksiyonları

Plasentanın temel görevi, maternal ve fetal dolaşım arasında metabolik artıkların ve gazlarını değişimini sağlamak ile hormon salgılamak olarak ifade edilebilir. Bu işlemler oldukça karmaşık mekanizmalar ile gerçekleşmektedir (Langman 2005). İmplantasyon süresince gebeliğin sürebilmesi için konseptusun (conceptus - embriyo/fötüs ve ilişkili ekstraembriyonal keseler) histotrofik beslenmesi gerekir. Histotrof öncelikli olarak uterus bezlerinden salgılanır, embriyo taslağı bunun içinde yüzer ve plasental areolar tarafından absorbe edilerek konseptusun beslenmesi sağlanır. Domuz ve ruminant plasentalarında görülen areolarların her biri, uterus bezlerinin ağız kısımları üzerinde gelişirler ve uterus sütünün transport ve absorpsiyon alanları olarak özelleşmiştir (Spencer ve Bazer 2004; Igwebuike 2009).

Bütün memelilerde endometrial uterus bezleri, histotrof olarak adlandırılan proteinler ve değişik besin unsurları içeren kompleks bir sıvı salgırlar. Bu salgı ürünü içerisinde değişik enzimler, büyüme faktörleri, sitokinler, lenfokinler, hormonlar, transport proteinler vb bulunur (Spencer ve Bazer 2004).

Gebeliğin sağlıklı sürabilmesi için "fötal allograft"ın uterus tarafından immunolojik olarak kabul edilmesi gerekmektedir (Sammin ve ark. 2009). Fötüsün reddedilmemesi farklı nedenlerle olabileceği düşünülmektedir: Birincisi uterusdan fötüsün fiziksel olarak ayrılmasını sağlayan anatomik bariyer; ikincisi fötüsün maternal immun cevabı yeterince aktive etmemesi ve üçüncüsü ise, uterusun fötüse immun tolerans sağlaması.

Anne ile fötüs ayıran fiziksel bariyerin oluşumunu sağlayan plasentanın sinsisyotrophoblast hücreleri insan, fare ve ruminantlarda Major Histocompatibility Complex I (MHC I) antijenleri eksprese etmezler (Entrican 2002). Koyunlarda ne trophoblast hücreleri ne de fötomaternal sinsitial hücreler MHC sınıf I salgılamazlar. Oysa plasentada interplasental alanlardaki endometrial epitel hücreler ile karunkula stromal hücreler bu molekülleri salgırlar (Gogolin-Ewens ve ark. 1989).

Desidual plasentalarda desidua, embriyonun gelişmesi için immun koruyucu bir ortam sağlar. Desidual reaksiyon için, endometrial stroma içindeki T lenfositlerinin aktivasyonunu inhibe etmek için desidua hücreleri tarafından prostaglandinler gibi immun sistemi baskılayıcı maddeler üretilir (Demir 2006). Lenfositlerin aktivasyonu fötomaternal ara yüzeyde baskılanabilir. Trophoblastlar interferon tau (IFN- τ) salgırlar, bununla birlikte hem trophoblast hücreleri hem de endometriyum epitel hücreleri prostaglandin E₂ ve endometrial bezler, uterus süt proteinlerinden serpinleri salgırlar ki bütün bu maddeler lenfosit aktivasyonunun inhibe edici etkiye sahiptirler (Hansen ve Liu 1996). Bununla beraber, trophoblastlar tarafından eksprese edilen non-klasik (non-classical) MHC sınıf I antijenleri maternal NK'ların sitotoksik etkilerine karşı da koruyuculuk görevi yapmaktadır (Entrican ve Wheelhouse 2006).

Binoklear trofoektoderm hücrelerinin iki temel özelliği vardır: Bunlardan birincisi, yukarıda kısaca değinildiği gibi bu hücrelerin göçü ve uterus yüzey epitel hücreleri ile füzyonu sonucu fötomaternal hibrid trinoklear hücreleri oluşturması. İkincisi ise, bu hücreler yoğun salgı granüllerine sahiptirler ve bu granül içeriklerini maternal sisteme aktarırlar (Wooding ve ark. 1987; Wooding 1997). Bu yoğun salgı granülleri içinde, büyük çoğunluğu gebelikle ilişkili glikoproteinler (pregnancy-associated glycoproteins - PAGs) gibi plasental laktojenler bulunur (Duello ve ark. 1986; Wooding 2005; Garbayo ve ark. 2008).

Ruminant plasentalarında trofoektoderm hücreleri gebelikle ilişkili glikoproteinler salgılamaktadır. Bu proteinler, aspartik proteinaz ailesine aittirler (Xie ve ark. 1991a; 1994;1995) ve bunların bazıları maternal kanda sirküle oldukları için değişik gebelik testlerinin yapılmasını da kolaylaştırırlar (Zoli ve ark. 1992). Moleküler biyolojik araştırmalar göstermiştir ki ruminant genomu, birkaç tane gebelikle ilişkili glikoprotein geni bulundurmaktadır (Garbayo ve ark. 1999; Green ve ark. 2000; El Amiri ve ark. 2003, 2004; Atkinson ve ark. 1993). Gebelikle ilişkili glikoproteinler ilk kez sığırlarda plasental antijen olarak

implantasyondan sonra maternal serumunda belirlenmiştir (Klisch ve Leiser 2003; Green ve ark. 1998). PAG molekül ağırlığı 67.000 olan asidik bir glikoproteindir. Buna benzer olarak gebelik spesifik antijenlerin de iki farklı türleri vardır; gebelik spesifik protein A ve gebelik spesifik protein B (pregnancy specific protein - PSP- A ve B). PAG ve PSP-B plasental ekspresyonu binoklear hücrelerle sınırlıdır (Xie ve ark. 1991b). Bununla beraber yapılan çalışmalarda, maternal kanda da PSP-B antijenine rastlanmıştır. Bunun muhtemelen, trinoklear hücrelerin şekillenmesinden sonra granül içeriklerinin ekzositozu sonucu şekillenmiş olabileceği bildirilmektedir (Eckblad ve ark. 1985; Green ve ark. 1998).

Yapılan çalışmalarda inek ve koyun trophoblast hücrelerinden Kunitz domain proteinlerin (TKDPs) de salgılandığı bildirilmiştir (Kramer ve ark. 1994; MacLean ve ark. 2003). TKDPs gebelik süresince identikal bir özellik göstermez. Genel olarak, en yüksek seviyesine trophoblastların uterus epiteline tutunma ve adezyonu zamanında rastlanır (MacLean ve ark. 2004).

Ruminant plasentalarında genel özellikler bakımında plasental transport diğer türlere benzerdir. Bununla beraber, immunoglobulinlerin maternal yarımdan fötüse geçişi olmamaktadır, bu nedenle yeni doğan genç ruminant antikor sirkülasyonu olmaksızın doğar.

Plasenta, gebelik süresince besin maddeleri, gazlar ve metabolik artıkların anne ile fötüs arasında değişimini sağlarken, bu iki kompartıman arasında hücre göçüne karşı da koruyucu görev görür. Plasenta aynı zamanda otokrin, parakrin ve endokrin bir organ olarak geniş bir skalaya sahip çok sayıda steroid ve peptid hormon salgılar. Salgılanan bu hormonlar feto-plasental birimin (conceptus) gelişmesini ve annenin bu fizyolojik değişime uyumunda destek görevi sağlarlar (Gootwine 2004). Ruminant plasentalarının en önemli hormonları progesteron ve diğer progesterinler, östrojenler ve plasental laktojenlerdir (Sammin ve ark. 2009). Ruminantlarda gebeliğin erken dönemlerinde conceptus gelişmeleri için kaçınılmaz olan progesteron desteğini sağlamak için, luteal regresyonu engelleyen sinyaller gönderir. Bu aşamada, blastosit antiluteolitik bir protein olan trophoblastik interferon oluşturur ve bu da luteolizis için gerekli olan endometriyal oksitosin reseptörlerinin gelişmesini engeller (Alaçam ve ark. 1999). Koyun plasentasından yüksek oranlarda progesteron salgılandığı için, gebeliğin yaklaşık 55 - 70. günlerde korpus luteum uzaklaştırılrsa bile gebelik kesintiye uğramaz (Anonim 2009; Sammin ve ark. 2009). Bunun aksine inek ve keçilerde plasental progesteron daha az miktarlarda salgılandığı için luteal progesterona gebelik boyunca ihtiyaç vardır. Keçi plasentasında yüksek miktarda progesteron sentezlenmesine rağmen, sekresyon öncesi bunun büyük bir kısmı biyolojik olarak inaktif pregnane dönüşür.

Plasentaldan salgılanan plasental laktojen miktarı, inek ve koyunda oldukça farklılık gösterir. İneklerde bu hormon, maternal serumda gebeliğin yaklaşık 4. ayında belirlenir ve doğuma doğru azalır. Koyunlarda plasental laktojen, maternal serumda gebeliğin 50. günü civarında görülmeye başlar, 120-130. gebelik günlerinde en üst düzeylerine çıkar ve gebelik boyunca varlığını sürdürür (Anthony ve ark. 1998). Plasental laktojen aynı zamanda, fötal kuzu serumunda da birikim gösterir (Anonim 2009; Sammin ve ark. 2009).

Koyun plasental laktojenleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır, ama bunların fizyolojik görevleri tam olarak anlaşılmamıştır. Fizyolojik fonksiyonları arasında memelerin gelişmesi ve fötal büyüme sayılabilir (Koo ve ark. 2002; Gootwine 2004). Balıklarda kalsiyum dengesini ayarlamadan sorumlu olduğu bilinen staniokalsin (stannocalcin - STC) hormonu, yapılan bir çalışmada koyunlarda uterus ve plasenta dokularında da belirlenmiştir (Song ve ark. 2006). Koyun plasentasını aynı zamanda gebeliğin 35 ve 70. günleri arasında büyüme hormonu (Growth hormone) da salgılar (Lacroix ve ark. 1996; 2002). Laktojenik ve somatogenik hormonlarının, gebelik süresi boyunca conceptusun büyüüp gelişmesi için endometriyal bezlerin morfogenezini ve farklı görevlerinin situmule edilmesinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (Spencer ve Bazer 2004).

Bütün memeli fötüsleri için asıl ve en önemli besin kaynağı glukozdur ve tek kaynak da anne kanıdır. Plasental membran bariyerlerinde kolaylaştırılmış difüzyonla geçen glukozun geçişi yavaştır, ama deneysel olarak membran içine glukoz transport protein molekülleri verilirse geçiş hızı artırılabilir (Barrett ve ark.

1999; Illsley 2000). Bu moleküller glukozun kolaylaştırılmış difüzyonunu sağlarlar. Bu süreç stereospesifik ve doyurulabilir, enerjiye gereksinim yoktur. Bununla birlikte normal gebeliklerde, glukoz konsantrasyonu maternal kanda fötal dolaşım kanından daha yüksektir (Wooding ve ark. 2005).

SONUÇ

Sonuç olarak, ruminantlarda sinepityokoryal plasenta tipi görülür. Plasentom (cotyledon ve caruncula) taşıyan ruminant plasentaları, türler arasında az da olsa farklılıklar göstermektedir. Plasenta bariyeri çok iyi gelişmiş olduğundan (maternal - pars uterina ve fötal - pars fetalis katmanların çoğunlukla varlığından dolayı) anneden fötüse immunglobulin geçişi ruminantlarda mümkün olmamaktadır. Besin unsurlarının, metabolik artıkların ve gaz değişimi diğer plasentalara benzerlikler göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Alaçam E, Güven S, Ayar A, Saban E (1999).** Ankara keçilerinde gonadorelin uygulamalarının kan progesteron, östradiol 17 β düzeyleri ile bazı fertilitate parametrelerine etkisi. *Tr J Vet Anim Sci*, 23, 77-81.
- Anonim:** <http://realanimators.com/ags.pdf>, 2009. Erişim tarihi: 20 Kasım 2009
- Anthony RV, Limesand SW, Fanning MD, Liang R (1998).** Placental lactogen and growth hormone: Regulation and action. Pages 461-490 in *The Endocrinology of Pregnancy*. Vol. 1. F. W. Bazer, ed. Humana Press Inc., Totowa, NJ.
- Atkinson YH, Gogolin-Ewens KJ, Hounsell EF et al. (1993).** Characterization of a placentation-specific binucleate cell glycoproteins possessing a novel carbohydrate. *J Biol Chem*, 268 (35): 26679-26685.
- Barrett MP, Walmsley AR, Gould GW (1999).** Structure and function in facilitative sugar transporters. *Curr Opin Cell Biol*, 11, 496-502.
- Davis CJ, Fisher, PJ, Schlafer DH (2000).** Temporal and regional regulation of major histocompatibility complex class I expression at the bovine uterine/placental interface. *Placenta*, 21, 194-202.
- Demir R (2006).** Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Palme Yayıncılık, Ankara.
- Dent J (1973).** Ultrastructural changes in the intercotyledonary placenta of the goat during early pregnancy. *J Anat*, 114, 245-259.
- Duella TM, Byatt JC, Bremel RD (1986).** Immunohistochemical localization of placental lactogen in binucleate cells of bovine placentomes. *Endocrinology*, 119, 1351-1355.
- Eckblad WP, Sasser RG, Ruder CA et al. (1985).** Localization of pregnancy-specific protein B (PSPB) in bovine placental cells using a glucose oxidase-anti-glucose oxidase immunohistochemical stain. *J Anim Sci, (Supplement)* 61, 149-150.
- El Amiri B, Remy B, Sousa NM, et al. (2003).** Isolation and partial characterization of three pregnancy-associated glycoproteins from the ewe placenta. *Mol Reprod Dev*, 64, 199-206.
- El Amiri B, Remy B, Sousa NM, Beckers JF (2004).** Isolation and characterization of eight pregnancy-associated glycoproteins present at high levels in the ovine placenta between day 60 and day 100 of gestation. *Reprod Nutr Dev*, 44, 169-181.
- Entrican G (2002).** Immune regulation during pregnancy and host-pathogen interactions in infectious abortion. *J Comp Pathol*, 126, 79-94.
- Entrican G, Wheelhouse NM (2006).** Immunity in the female sheep reproductive tract. *Vet Res*, 37, 295-309.
- Garbayo JM, Serrano B, Lopez-Gatius F (2008).** Identification of novel pregnancy-associated glycoproteins (PAG) expressed by the peri-implantation conceptus of domestic ruminants. *Anim Reprod Sci*, 103, 120-134.
- Garbayo JM, Green J, Beckers JF, Roberts RM (1999).** Cloning and expression of pregnancy-associated glycoproteins (PAGs) from the caprine placenta. *Biol Reprod*, 60 (Suppl 1), 493.
- Gogolin-Ewens KJ, Lee CS, Mercer WR, Brandon MR (1989).** Site directed differences in the immune response to the fetus. *Immunology*, 66, 312-317.
- Gootwine E (2004).** Placental hormones and fetaleplacental development. *Anim Reprod Sci*, (82-83): 551-566.
- Green JA, Xie S and Roberts RM (1998).** Pepsin-related molecules secreted by trophoblast. *Rev Reprod*, 3, 62-69.

- Green JA, Xie S, Quan X et al. (2000).** Pregnancy-associated bovine and ovine glycoproteins exhibit spatially and temporally distinct expression patterns during pregnancy. *Biol Reprod*, 62, 1624–1631.
- Guillomot M (1995).** Cellular interactions during implantation in domestic ruminants. *J Reprod Fertil*, 49, 39–51.
- Hansen PJ, Liu WJ (1996).** Immunological aspects of pregnancy: concepts and speculations using the sheep as a model. *Anim Reprod Sci*, 42 (1–4): 483–493.
- Ing NH, Roberts RM (1989).** The major progesterone-modulated proteins secreted into the sheep uterus are members of the serpin superfamily of serine protease inhibitors. *J Biol Chem*, 264, 3372–3379.
- Igwebuike UM (2009).** A review of uterine structural modifications that influence conceptus implantation and development in sheep and goats. *Anim Reprod Sci*, 112, 1–7.
- Illsley NP (2000).** Glucose transporters in the human placenta. *Placenta*, 21, 14–22.
- Kılıçoğlu Ç ve Alaçam E (1985).** Veteriner Doğum Bilgisi ve Üreme Organlarının Hastalıkları (Theriyogenoloji). Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları: 403, Ankara.
- Klisch K, Leiser R (2003).** In bovine binucleate trophoblast giant cells, pregnancy-associated glycoproteins and placental prolactin-related protein-I are conjugated to asparagine-linked N-acetylgalactosaminyl glycans. *Histochem Cell Biol*, 119, 211–217.
- Koo DB, Kang YK, Choi YH et al. (2002).** Aberrant allocations of inner cell mass and trophoblast cells in bovine nuclear transfer blastocysts. *Biol Reprod*, 67, 487–492.
- Kramer KK, Duffy JY, Klemann SW et al. (1994).** Selective cloning of cDNA for secretory proteins of early embryos. Identification of a transiently expressed Kunitz domain protein from preimplantation sheep trophoblast. *J Biol Chem*, 269, 7255–7261.
- Lacroix MC, Devinoy E, Servely JL et al. (1996).** Expression of the growth hormone gene in ovine placenta: Detection and cellular localization of the protein. *Endocrinology*, 137, 4886–4892.
- Lacroix MC, Bolifraud P, Durieux D et al. (2002).** Placental growth hormone and lactogen production by perfused ovine placental explants: regulation by growth hormone-releasing hormone and glucose. *Biol Reprod*, 66, 555–561.
- Lee CS, Wooding FBP, Brandon MR (1986).** Light and electron microscopic immunocytochemical studies on the role of binucleate cells in villus growth in goat placentomes. *J Submicrosc Cytol*, 18, 661–672.
- Lee CS, Gogolin-Ewens KJ, Brandon MR (1988).** Identification of a unique lymphocyte subpopulation in the sheep uterus. *Immunology*, 63, 157–164.
- Lee CS, Meeusen E, Gogolin-Ewens KJ, Brandon MR (1992).** Quantitative and qualitative changes in the intraepithelial lymphocyte population in the uterus of the non-pregnant and pregnant sheep. *Am J Reprod Immunol*, 28, 90–96.
- Lee CS, Wooding FBP, Morgan G (1995).** Quantitative analysis of intraepithelial large granular lymphocyte distribution and maternofetal cellular interactions in the synepitheliochorial placenta of the deer. *J Anat*, 187, 445–460.
- Lee CS, Wooding FBP, Morgan G (1997).** Quantitative analysis throughout pregnancy of intraepithelial large granular and non-granular lymphocyte distributions in the synepitheliochorial placenta of the cow. *Placenta*, 18, 675–681.
- MacLean JA II, Chakrabarty A, Xie Set al. (2003).** Family of Kunitz proteins from trophoblast: expression of the trophoblast Kunitz domain proteins (TKDP) in cattle and sheep. *Mol Reprod Dev*, 65, 30–40.
- MacLean JA II, Roberts RM, Green JA (2004).** Atypical Kunitz-type serine proteinase inhibitors produced by the ruminant placenta. *Biol Reprod*, 71, 455–463.
- Özen A (1994).** Evcil Hayvanlarda Plasentasyon. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Semineri, Ankara.
- Sadler TW (2006).** Lagman's Medical Embryology. Lippincott Williams Wilkins.
- Sammin D, Markey B, Bassett H, Buxton D (2009).** The ovine placenta and placentitis - A review. *Vet Microbiol*, 135, 90–97.
- Song G, Bazer FW, Wagner GF, Spencer TE (2006).** Stanniocalcin (STC) in the endometrial glands of the ovine uterus: regulation by progesterone and placental hormones. *Biol Reprod*, 74, 913–922.
- Spencer TE, Bazer FW (2004).** Uterine and placental factors regulating conceptus growth in domestic animals. *J Anim Sci (E Suppl.)*, 82, 4–13.
- Wango EO, Wooding FBP, Heap RB (1990a).** The role of trophoblastic binucleate cells in implantation in the goat: a morphological study. *J Anat*, 171, 241–257.
- Wango EO, Wooding FBP, Heap RB (1990b).** The role of binucleate cells in implantation in the goat: a quantitative study. *Placenta*, 11, 381–394.
- Wooding FBP (1984).** Role of binucleate cells in fetomaternal cell fusion at implantation in the sheep. *Am J Anat*, 170, 233–250.
- Wooding FBP (1987).** Ultrastructural evidence for placental lactogen transport and secretion in ruminants. *J Physiol*, 386, 26.
- Wooding FBP (1992).** Current Topic: the synepitheliochorial placenta of ruminants: binucleate cell fusions and hormone production. *Placenta*, 13, 101–113.
- Wooding FBP, Flint APF (1994).** Placentation, in Marshall's Physiology of Reproduction, 4th edition, Vol. 3, Pregnancy and Lactation (Lamming G. E., ed.). Chapman and Hall, London: pp. 242–460.
- Wooding FBP, Morgan G, Adam C (1997).** Structure and function in the ruminant synepitheliochorial placenta: central role of the trophoblast binucleate cell in deer. *Microsc Res Techniq*, 38, 88–99.
- Wooding FBP (2005).** Analysis of the Structure of the Ruminant Placenta: Methods of Fixation, Embedding, and Antibody Localization at Light and Electron Microscope Levels. *Placenta and Trophoblast: Methods and Protocols Volume 1*. Page: 315–322. DOI: 10.1385/1-59259-983-4.313
- Wooding FBP, Fowden AL, Bell AW et al. (2005).** Localisation of glucose transport in the ruminant placenta: Implications for sequential use of transporter isoforms. *Placenta*, 26, 626–640.
- Xie S, Cow B, Zoli PA et al. (1991a).** Molecular cloning of pregnancy-associated glycoproteins from cattle and sheep: identity with the aspartate protease family. In: Biology of Reproduction, Annual Meeting, University of British Columbia, Vancouver, July 29–31, 1991. 44 (Suppl. 1), 101.
- Xie S, Low BG, Kramer KK et al. (1991b).** Identification of the major pregnancy-specific antigens of cattle and sheep as inactive members of the aspartic proteinase family. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88(10), 247–10 251.
- Xie S, Low BG, Nagel RJ et al. (1994).** A novel glycoprotein of the aspartic proteinase gene family expressed in bovine placental trophoblast. *Biol Reprod*, 51, 1145–1153.
- Xie S, Green J, Beckers JF, Roberts RM (1995).** The gene encoding bovine pregnancy-associated glycoprotein-1, an inactive member of the aspartic proteinase family. *Gene*, 159, 193–197.
- Xie S, Green J, Bixby JB et al. (1997).** The diversity and evolutionary relationships of the pregnancy-associated glycoproteins, an aspartic proteinase subfamily consisting of many trophoblast-expressed genes. *Proc Natl Acad Sci*, 94, 12809–12816.
- Zoli AP, Guibault LA, Delahaut P et al. (1992).** Radioimmunoassay of a bovine pregnancy-associated glycoprotein in serum: its application for pregnancy diagnosis. *Biol Reprod*, 46, 83–92.