

BEYAZ FAREDE EPİDERMİS VE KIL FOLİKÜLLERİNİN YAPISI VE GELİŞİMİ

Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU*

ÖZET :

Bu çalışma, beyaz farede epiderminin ve kıl foliküllerinin ışık mikroskopik yapısını histolojik ve histokimyasal düzeyde incelemek ve prenatal, postnatal gelişimini saptayabilmek amacıyla yapıldı. Çalışmada morfolojik yapıları belireyebilmek için yapılan Hematoksilin-eozin yönteminin yanısıra Van Gieson ve Periyodik asit Schiff reaksiyonu uygulandı.

Erişkin farede epidermis ince görüldü, çoğu kere klasik epidermis tabakaları belirsizdi. Gelişim süresince en kalın epidermis öncüsü doku prenatal dönemde izlendi. Bu dönemde epidermis yüzeyinde beklenen keratin katı da ya çok inceydi ya da yer yer hiç gözlenmiyordu. Bu katın postnatal 1. haftada en kalın olduğu ve giderek 2. haftada incelenerek erişkindeki görünümü kazandığı görüldü. Erişkin fare derisinde bol miktarda kıl foliküllü izlenirken; fötüs derisinde kıl foliküllerini oluşturan olan öncü epiteloïd tomurcuklar gözlemlendi. Epidermis-dermis sınırı fötüsdeki öncülerinde düzdü. Giderek postnatal gelişim süresince bağ dokusu papillaları gelişerek belirginleşti.

GİRİŞ

Deri, ayrı germ tabakalarından kaynaklanan, epidermis ve dermis olmak üzere iki bölümden oluşur. Epidermis çok katlı yassı epiteldir ve ekleri olan kıl, tımak, yağ ve ter bezleri ile birlikte yüzey ektoderminden kaynaklanır (1,2,3). Epiderminin esas hücre tipi keratin sentezleme yeteğindeki keratinositlerdir (1,4). Epidermiste hücrelerin şekline göre bazaldan apikale doğru başlıca beş tabaka izlenir. Bunlar:

1- Stratum Germinativum veya Bazale: Bu tabakanın keratinositleri tek sıra, bazal membrana yaslanmış pirizmatik, bazofil sitoplazmalı hücrelerdir.

2- Stratum Spinozum: Poligonal, giderek yassı, bazofil sitoplazmalı çok katlı hücre tabakasıdır. Hücre yüzeyleri dikensi görünüm oluşturan sitoplazma uzantıları içerir.

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Uzmanlık tezinden alınmıştır.

3- Stratum Granulozum: Buradaki hücrelerin özelliği sitoplazmalarında bazofil keratohiyalin granüllerinin varlığıdır. 3-5 sıralı hücre tabakasıdır.

4- Stratum Lusidum: Buradaki yassı ve saydam hücrelerin nükleusları belirsiz veya yoktur. Hücreler arasında bu tabakanın ışık kırıcılığını sağlayan eleidin granülleri vardır.

5- Stratum Korneum: Burada keratinositler çok yassı, şeffaf, ölü hücrelerdir. (1,2,3,4).

Epidermis, bazal membran zonu denilen özel bir bölge aracılığıyla alttaki dokulardan ayrılır (2). Işık mikroskobu ile bazal lamina zonu glikoproteine özel boyalarla boyanarak epidermisin altında belirgin bir yapı olarak ortaya çıkar. Dermo-epidermal bileşkede dermis epidermise doğru uzanarak papillaları yapar (1).

Epidermisin eklerinden olan kıllar, sıkıca paketlenmiş epitelyal hücrelerden oluşan silindirik liflerdir. Kılın erektör kası, oblik bir düz kas lifi demetidir (1).

Epidermis ve ekleri ektodermeden gelişir. İnsanda intrauterin yaşamın ilk 20-30 günlerinde epidermis tek bir izoprizmatik hücre sırasından ibarettir (2,3,5). 8. haftada yüzeyde periderm denilen bir hücre tabakası belirir (3,5). 10. haftada iki tabaka arasında stratum intermedium denilen üçüncü tabaka gelişir (1,2). 12-15 haftalar arasında stratum intermedium, iki sıralı hale gelir (6). 17. Haftadan sonra yüzeyel hücreler çekirdeklerini kaydederek keratinleşmeye başlarken, periderm hücreleri de amniyotik sıvıya dökülmeye başlar (3). Doğuma yakın bütün epidermis tabakaları belirgindir (2,3,7).

Bazal membran zonu insanda 5 haftalık embriyoda basit bir zondur. Dermoepidermal belişkenin aktif oluşumu ilk iki trimesterde tamamlanmaktadır (8). İlk dönemlerde düz olan epidermis-dermis sınırının 10. hafta civarında dalgalanarak papillalar oluşmaya başlar (1). Kıllar, insanda 9-12. gestasyon haftasında bazal tabaka hücrelerinin alttaki mezenkim dokusuna doğru çoğalması ve kıl tomurcuklarının oluşması ile gelişmeye başlar (1,3). Mezenkimden gelen, küçük bir kas olan erektör pili kası da dermal kök kılıfına tutunur. İlk kıl 3. ayın sonlarında üst dudak ve çenede görülür (3).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada cinsiyet ayrımı yapılmadan prenatal dönemde 18-20 günlük fare fötüs materyalleri, postnatal dönemde 1. haftada ve 2. haftada yavru fareler ve 6-8 haftalık erişkin fareler olmak üzere ortalama 8-10 hayvandan oluşan üç grup deney hayvanı kullanıldı. Daha önce oluşmuş olabilecek olan bir gebeliği ayırdemek amacıyla dişi ve erkek fareler 21 gün ayrı kafeslerde beslendiler. Aynı kafeste fekondasyon için 48 saat tutulduktan sonra ayrı kafeslere alınarak dişiler gözlemlendi. 18-20 günde dişilerin bir kısmı açılarak fötüs materyalleri çıkarıldı. Diğer hamile hayvanların doğumu beklendi. Doğumdan sonra 1. hafta ve 2. haftadaki yavruların ve erişkinlerin sırt derisinden 1x1 cm³ boyutunda parçalar alın-

di. Örnekler % 10 luk formalin (% 40 lık formaldehit, distile su) ve % 10'luk nötral tamponlanmış famalin (% 40'luk formaldehit, distile su, sodyum hidrojen fosfat sodyum hidrojen fosfat) fiksatörleriyle 48-72 saat Carnoy (glasial asetik asit, kloroform, etil alkol) ve Bouin (pikrik asit, % 40 lık formaldehit, glasial asetik asit) fiksatörleriyle 24-48 saat tespit edildi (9). Alkolle dehidrate edilen ve xylol ile temizlenen parçalar parafinle bloklandı. Parafinin bloklardan elde edilen 4-5 mikronluk kesitlerde:

-genel histolojik yapıyı gözlemek amacıyla Hematoksilin-cosin (Harris'in hematoksilin solusyonu, 1900),

-erektör pili kasını belirlemek için Van Gieson (Van Gieson metodu, 1889) boyama yöntemi

-bazal laminayı izleyebilmek ile Periodic Acid Schiff (PAS) (PAS metodu, Schiff, 1866; Mc Manus, 1946) reaksiyonu uygulandı.

Preparasyonlar üzerinde Olmypus C-35 AD-4 kamera bulunan BH-2 foto-mikroskop kullanılarak resimlendi.

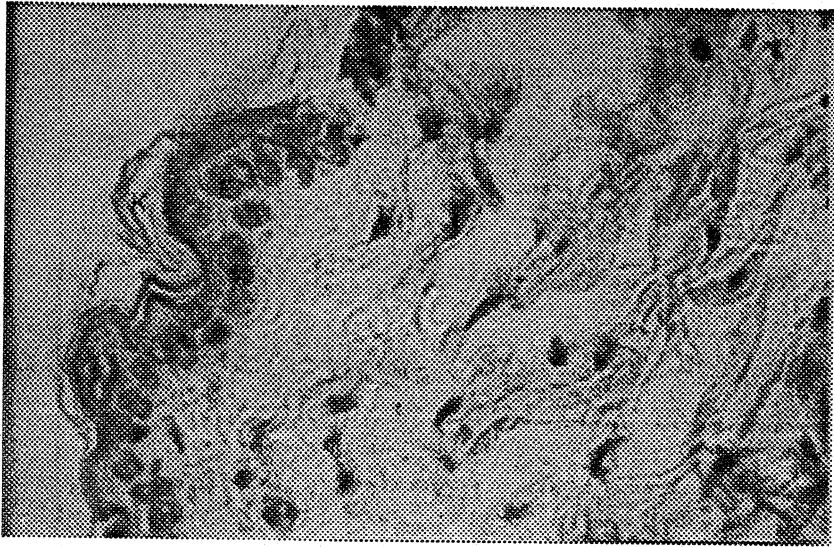
BULGULAR

ERİŞKİN

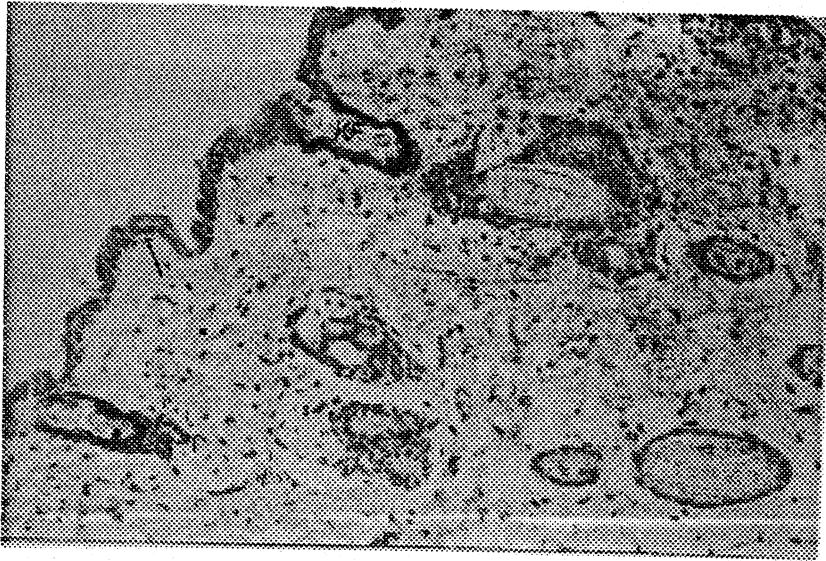
Hematoksilin-cosin boyama yöntemiyle; erişkin fare epidermisi genelde 3-4 sıra hücreden oluşan çok katlı yassı epitelidir. Bazen, iki sıralı veya psodostratifiye epiteli anımsatan bölümler vardır. Bu epitelde genel bilgilerimize uyan hücre katları saptanamıyordu. Ancak bazaldaki hücreleri stratum bazale, apikaldeki seyrek granüllü hücreleri stratum granulosum katı olarak ayırmak olasıydı. Stratum spinosum katını bu epitelde belirleyemedik. Epitelin apikalindeki ince keratin katı bazı bölgelerde 2-3 sıra ince paralel tabakalanma gösteriyordu. Epidermis-dermis sınırı papillalarla girintili çıkıntılıydı (Resim 1).

Kıl folikülleri bol miktarda ve sık görülüyordu. Bu foliküllerin çoğu geniş hipoderma katında yer alıyordu ve dermisten geçerek yüzeye ulaşıyordu. Bu şekilde deri yüzeyinde serbest kıllara rastlamak mümkündü. Bilinen yapısında gözlenen kıl foliküllerinin çevresinde bu boyama yöntemiyle erektör pili kası belirsizdi. (Resim 2).

Kası sarı boyayan Van Gison boyama yöntemiyle preparasyonlarımızda; kıl folikülünden başlayarak dermanın kollagen lif demetleri arasından epidermise doğru oblik olarak uzanan ince erektör pili kasları spesifik olarak sarı renkte boyanarak belirlendiler. Bu kas lifi demeti çok ince bir kollagen lif kılıfıyla çevrelenmiş gibi görünüyordu (Resim 3)



Resim 1: Erişkin fare derisi. E: epidermis, K: kretain katı. H-EX 500

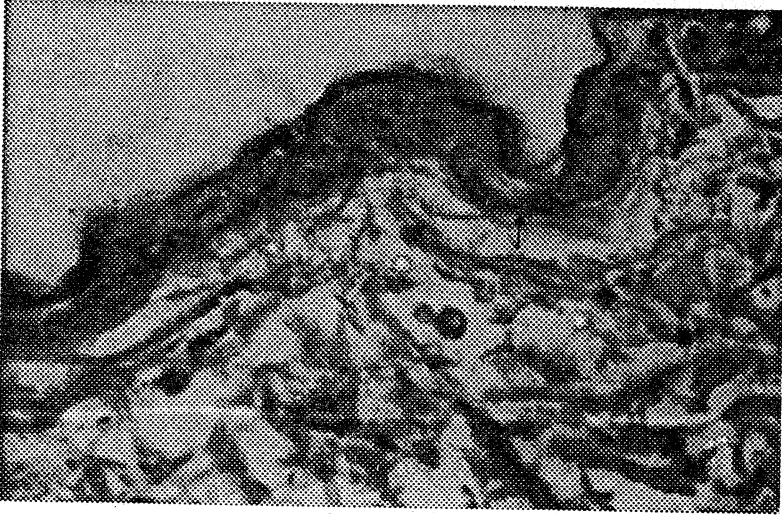


Resim 2: Erişkin fare derisi: E: epidermis, KF: kıl folikülleri. H-EX100



Resim 3: Erişkin fare derisi. KF. kıl folikülü, erektör pili kası okla işaretli. Van GiensonX500.

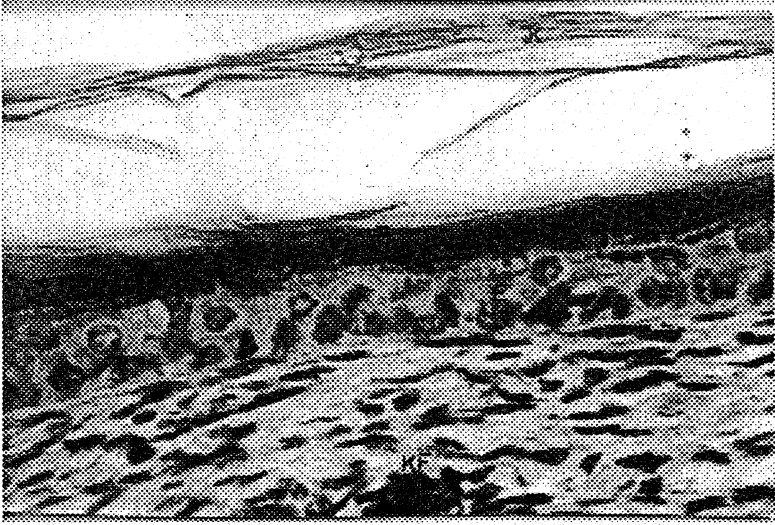
Karbonhidrat içeriğini saptayabilmek amacıyla uygulanan Periyodik-Asit-schiff (PAS) reaksiyonu ile; epidermis altındaki bazal membran belirgin olarak görüldü. Aynı şekilde bazal membranın yapısını yansıtan materyal sırt kasları çevresinde ve kıl foliküllerinin epiteli altındaki bazal membran bölgesinde de izlendi (Resim 4).



Resim 4: Erişkin fare derisi: Bazal membran okla işaretli. PASX 500.

YENİDOĞAN

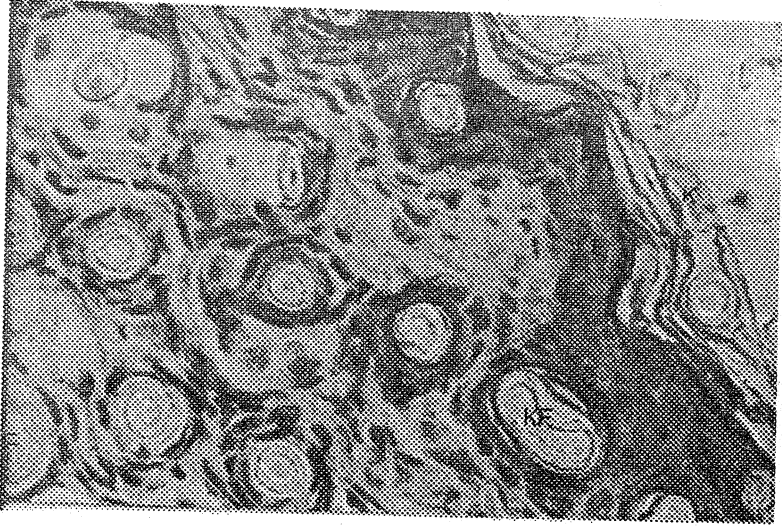
Hematotoksilin-eosin boyama yöntemiyle postnatal 1. haftada yenidoğan epidermisi de 4-7 sıra hücreden oluşan keratinizasyon gösteren çok katlı yassı epiteldi. Epitelin yüzeyinde erişkin derisinde olduğundan oldukça kalın, yer yer 6-7 katlı geniş aralıklı tabakalanma gösteren keratin katı ayırdedilebiliyordu. Epitelin bazalinde hücreler daha yoğun ve bazofilikti. Giderek daha açık boyanan hücreler daha geniş interselüler aralıklar bırakarak yerleşiyordu. Epidermisin yüzeyine doğru hücrelerin apikal sitoplazmalarında bazofilik, granüller belirmeye başladı. Bu granüller yüzeye doğru giderek daha da irileşiyordu. Bazı kesitlerde granüllü hücreler iki, bazen üç farklı kat oluştuyordu. Böyle granüler bir yapı erişkin epidermisinde gözlenmemişti. Dermoepidermal bileşke genellikle düzdü, seyrek olarak derin olmayan papillalara rastlamak mümkündü. Epidermis yüzeyinde serbest kıl gözlenmiyordu; ancak dermisden hipodermise uzanan kıl folikülleri mevcuttu (Resim 5).



Resim 5: Yenidoğan 1. haftada fare derisi. E: epidermis, K: keratin katı, KF: kıl folikülü. H-EX500.

Hematoksilin-eosin boyama yöntemiyle postnatal 2. haftada epidermis yer yer 3-4, bazen 2 sıralı keratinizasyon gösteren çok katlı yassı epiteldi. Yüzeydeki keratinin kalığı 1. haftadakinden belirgin olarak farklı olmamakla beraber daha sıkı bir tabakalanma göze çarpıyordu. Epidermisin hücreleri genelde toparlak ve uzun eksenleri yüzeye dik olacak şekilde yerleşmişti. Yer yer yüzeye paralel yassılaştırmış hücrelere rastlamak mümkündü. Yüzeye yakın hücrelerin sitoplazmasında bazofilik granüler bir yapı dikkat çekmekteydi. Ancak bu yapı 1. haftadaki epidermisde görülen granüllü tabakanın kalınlığına ve yoğunluğuna ulaşmıyordu. Deri yüzeyinde erişkine oranla seyrek serbest kıllar mevcuttu. Kıl

foliküllerinin sayısı 1. haftadaki deriye oranla artıyordu. Epidermis-dermis sınırı 1. haftadakine göre daha derin ve sık papilla formasyonu ile nisbeten girintili çıkıntılıydı. Ancak bunlar erişkine oranla daha az belirgindi (Resim 6).

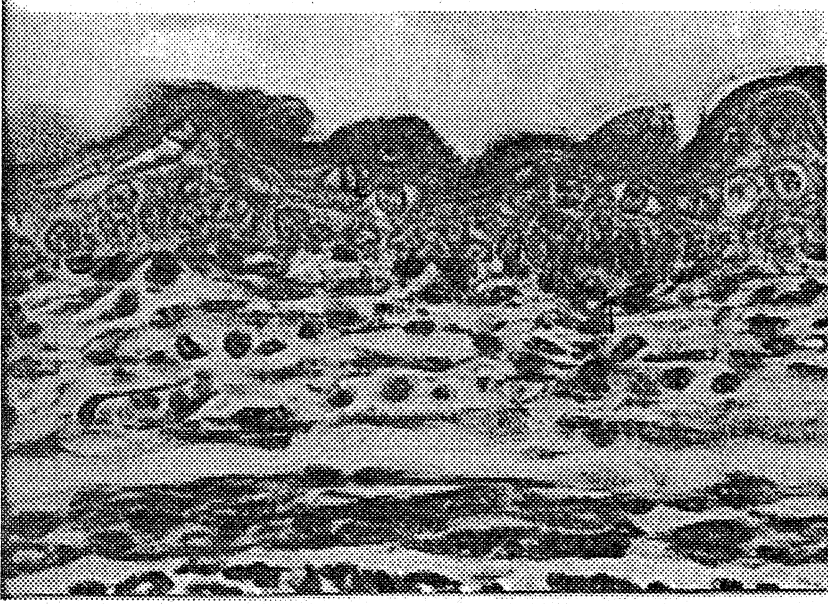


Resim 6. Yenidoğandan 2. haftada fare derisi. E: epidermis, K: keratin katı, KF: kıl folikülü. H-EX500.

Postnatal 1. ve 2. haftada epidermis-dermis sınırında ince PAS pozitif materyale rastlandı.

FÖTÜS

Hematoksilin-cozün boyama yöntemiyle; fötüsün sırt derisi genelde, bol hücreli yapıda görüldü. Epidermis öncüsü epitel erişkine ve yeni doğmuşu oranla daha kalındı; 6-8 kat hücreden oluşuyordu. Bazalde yer alan hücreler homojen ve daha düzenli sıralanmış olmasına karşın, apikale doğru hem hücre yapısı hem de hücre dizilişi, oldukça heterojendi. En apikalde yer alan hücreler ise yoğun veya granüler sitoplazmalı yapıdaydı, apikalde bir hücre katı oluştuyordu. Bu granüller postnatal 1. haftadaki epidermise göre daha küçük ve daha az yoğunluğunda. Epidermisin apikalinde belirgin bir keratin katı yoktu. Ancak bazı bölgelerde epidermisin hemen üstünde keratinden oluşan çok ince tek bir tabaka ayırdedilebiliyordu. Epidermis-dermis sınırı düzdü, papilla yapısına rastanmıyordu. Yer yer epidermis öncüsü epitelin, altındaki bol hücreli dokuya doğru 8-10 epiteloit hücreden oluşan tomurcuk şeklinde yapılar oluşturduğu görülmüyordu (Resim 7).



Resim 7: Fötüs fare derisi. E: epidermis, kıl folikülünü oluşturacak epiteloid hücre toplulukları okla işaretli. H-EX500.

Fötüslerin sadece gelişen dil ve dış çanı çevresindeki çene yapılarına uyan bölümlerinde kıl folikülü öncülerine rastlandı. Bunun dışında organizmanın diğer bölgelerinde, özellikle sırt derisinde gelişmiş kıl folikülü görülmedi.

Periyodik-Asid-Schiff yöntemiyle gelişen epitel ve altındaki bağ dokusu arasında PAS pozitif ince bir materyal izlendi.

TARTIŞMA

Memelerinde epidermis çok katlı keratinli yassı epiteldir. Bu çalışmada incelenen erişkin fare derisinde de bu epitel çok katlı yapıdaydı. Ancak erişkin farede epidermin ve keratin katının insana oranla çok ince olduğu saptandı. Ayrıca epitelin kalın olduğu bölgelerde alışımlı epidermin katları; özellikle stratum spinosum katı saptanamıyordu. Netikim Rowden (1975) (10) da çalışmasında stratum spinosum katının fare epiderminde saptanamadığını belirtmektedir. Kanımızca, epitelin bu görünümü incelenen hayvan türünün küçük olmasından kaynaklanabilir. Nitekim memeli türlerinde aynı organ hücrelerinin benzer yapıda ve birbirine yakın büyüklükte oldukları bilinen bir olgudur. Bu nedenle insana oranla küçük cüsseli farede epidermin incilmesi hücre kat sayısının azalması ile sağlanıyor olabilir (1,3).

Periyodik asit Schiff yöntemiyle dermo-epidermal bileşkede bazal membranı erişkin farede izleyebildik.

Kıl folikülleri de olağan yapıda ve yerleşimde izlendiler. Kıl foliküllerinin yakınında bulunması gereken erektrör pili kasını erişkin farede Van Gieson boyama yöntemi ile saptayabildik. Bu yöntemle sarı renkte boyanması ile kollagen liflerden ayrılabilen erektrör pili kası oldukça inceydi. Diğer boyama yöntemleri ile bu kası izleyememiz kanımızca hem spesifik boyanmamsından hem de inceliğinden olabilir.

Epidermis, deri ekleri ve sinirler ektodermal kökenlidir. Bu yapılar intrauterin yaşamda ve doğumdan sonra gelişimlerini sürdürerek definitif deriyi oluştururlar. Farede fekondasyonun 9-12. günlerinde ektodermden değişen epitelin baş vu sırttan başlayarak ventrale doğru fütüsü saran bol hücreli periderme dönüştüğü Boneko ve Merker (1988) (11) tarafından bildirilmektedir. Nitekim fekondasyonun 18-20. günlerinde aldığımız fütüslerde gelişen derideki epidermis öncüsünün benzer şekilde bol hücreli izledik. Preparasyonlarımızda epidermis öncüsü epitelle dermis öncüsü yapı arasında PAS yöntemi ile ince de olsa belirgin PAS pozitif materyal saptanabildi. Nitekim Smith ve arkadaşları insanda yaptıkları çalışmalarında (1988) (8) dermo-epidermal bileşkenin 5. hafta civarında basit bir bazal membran zonu olarak gelişmeye başladığını, ilk trimesterin sonunda ultrastrüktürel olarak embriyonik deriyle olgun derinin bazal laminasının aynı görünümde olduğunu belirtmektedirler. Bu PAS pozitif materyalin bitişiğindeki ektoderm öncüsü hücreler uzunca prizmatığe yakın, sık ve koyu boyanıyordu. Kanımızca buralardaki hücre sıklığı hücrelerin çoğalmasından kaynaklanıyor olmalı. Nitekim bu bölümde mitozlar sık görüldü. Hücre sitoplazmasının koyu rengi ise yine bölünmeden kaynaklanan artmış RNA ve DNA içeriğine bağlı olmalıdır (1,3). Kanımızca epidermisin gelişmesi epitel hücrelerindeki şekillenmenin bazaldan başlayarak apikale doğru yayılması ve bazal membranın gelişmesi ile olmaktadır. Dermo-epidermal bileşke de fütüsde düz, giderek postnatal dönemde önce belirsiz, erişkinde belirgin olmak üzere dalgalı yapıdaydı. Nitekim Morohunfolo ve arkadaşları (1992) (12) keseli sıçanda yaptıkları çalışmalarında epidermisin bazalindeki bağ dokusu papillalarının doğumdan sonra geliştiğini, doğum anında ise bu papillaların insan embriyosunun 8. haftasına uyduğunu söylemektedirler. Benzer şekilde Martin (1990) (13) fare derisiyle yaptığı çalışmasında papiller çıkıntılarının oldukça geç bir dönemde geliştiğini vurgulamaktadır. Bilgilerimize göre insanda papiller gelişme prenatal 10. haftada başlamakta ve 17. haftada belirginleşmektedir (2,3,8).

Giderek epitelin daha üst sıralarında keratinleşmeye yönelik yapıların izlenmesi beklenmelidir. Nitekim biz de postnatal ilk haftada birbiri üzerine tabakalanmış keratin katını ve stratum granülozum katını belirgin olarak izledik. Embriyolojik gelişiminde proliferasyona bağlı olarak gelişen organlarda hacimce artma beklenmesi doğaldır. Ancak biz prenatal dönemde erişkinde daha kalın ve çok hücreli olan epidermis öncüsünün postnatal dönemde erişkinde doğru giderek incelendiğini izledik. Epitel yüzündeki keratinizasyon da postnatal 1. haftada daha kalın, 2. haftada daha ince ve erişkinde en inceydi. Holbrook ve arkadaşları (1975) (7) Breathnach ve arkadaşları (1971) (5), Foster ve arkadaşları (1988) (14) ve Nazzaro (1989)

(15) insanda, Martin (1990) (13) ve Parsons ve arkadaşları (1983) (16) farede, Bauer (1972) (17) sıçanda, yaptıkları çalışmalarda derinin gelişimini keratin katı dahil büyük ölçüde prenatal dönemde tamamladığını belirtmektedir. Biz doğumdan yaklaşık 2-3 gün önce aldığımız fötüslerde epidermisin üzerinde keratinizasyonu bazen saptayamadık. Ancak gelişen epidermisde gelişecek olan keratinizasyonu belirleyen yapılar vardı. Örneğin; 18-20. günlük fötüsde epidermisin apikal tarafındaki hücrelerde keratohiyalin granüllerini anımsatan granüllere rastladık. Kanımızca farelerdeki 21 günlük intrauterin yaşının son günleri veya doğuma yakın epidermisde keratinizasyon gerçekleşiyor olmalıdır. Nitekim Bauer sıçan derisinde yaptığı çalışmada (1972) (17) fötüs epidermisinde doğuma yakın geç bir dönemde önce keratohiyalin granüllerinin belirlediğini 2-3 gün sonra da yüzeyde keratin kaının ortaya çıktığını bildirmektedir. Bu şekilde süratle başlayan keratinizasyonunun doğumdan sonra ilk haftalarda yoğun olarak sürse de erişkinde keratinizasyon oranında bir azalma olacağı düşünülebilir.

Fötüsde sırt derisinde kıl folikülleri henüz gözlenmiyordu. Ancak yer yer epidermis öncüsü dokudan dermis öncüsü dokuya epitel hücrelerinin kıl tomurcukları oluşturdukları izleniyordu. Aynı preparasyonlarda gelişen alt ve üst çene taslaklarında ve baş derisinde epitel altındaki kıl folikülleri gelişmiş olarak saptanabiliyordu. Nitekim klasik bilgilerimize göre ilk kıllar yüz bölgesinde gelişmeye başlamaktadır (3). Ayrıca Kanno (1992) (18) sıçanda yaptığı çalışmada ilk kılların baş derisinde geliştiğini saptamıştır. Prenatal kıl folikülü saptayamamamıza karşın preparasyonlarımızda postnatal 1. haftada ve giderek atran oranda 2. haftada ve erişkinde kıl foliküllerini izledik. Kanımızca derinin gelişimi bölgesel ayrıcalıklar gösterse de farede büyük ölçüde doğumdan sonra tamamlanıyor olmalı.

SUMMARY

THE STRUCTURE AND DEVELOPMENT OF EPIDERMIS AND HAIR FOLLICLES IN ALBINO MICE

This study was performed to observe the structure of epidermis and hair follicles and prenatal-postnatal development in albino mice. Hematoxylen eosin, as well as Van Gieson and PAS were used.

In adult mice, epidermis was seen to be thin, classical epidermal layers being mostly inapparent. In the course of development, the thickest epidermis was observed in prenatal period. In this period, keratin layer was either very thin or absent. This layer was the thickest in postnatal 1st week. In adult mice skin there were many hair follicles, in fetal skin there were epitheloid cell groups which will transform into hair follicles later. Dermo-epidermal junction was flat fetal skin and in postnatal period papiller ridges developed.

KAYNAKLAR

- 1- Fawcett, D.W.: Bloom and Fawcett. A Textbook of Histology. Eleventh edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia-London. 1986. p. 543-578.
- 2- Fitzpatrick, T.B., Freedberg I.M., Austen, K.F., Wolff, K. and Eisen, A.Z.: Dermatology in General Medicine. Third edition. Mc. Graw Hill Company. New-York. 1987. p. 93-132.
- 3- Sadler, T.W.: Langman's medical embriology. Sixth edition. Williams and Wilkins. Baltimore-Hong-Kong-London-Sydney. 1990. P. P. 347-351.
- 4- Lever, W., Lever G.S.: Histopatology of the Skin. Seventh edition. J.B. Lippincott company. Philadelphia-New-York. 1990. p. 3-43.
- 5- Breathnach, A.S.: Embriology of human skin: A review of ultrastructural studies. J. Invest Dermatol. 1971. 57 (3): 133-143.
- 6- Tezuki T., and Hirai, H: The constituents of keratohyalin granules of newborn rat epidermis under electron microscopy. Acta. Dermatovener (stockholm). 1978. 58: 285-289.
- 7- Holbrook, K.A., and Odland G.F.: The fine structure of developin human epidermis. Light, scanning and transmission electron microscopy of periderm. J. Invest. Dermatol. 1975. 65: 16-38.
- 8- Smith, L.T., Sakai, L.Y., Burgeson, R.E and Holbrook, K.A.: Ontogeny of structural components at the dermal-epidermal junction in human embrionic and fetal skin. J. Invest. Dermatol. 1988. 90 (4): 480-485.
- 9- Bancroft, J.D., Cook, H.C.: Manual of histological techniques Fist edition. Churchill Livingstone. Edinburg-London-Melbourne. 1984. p. 44-91.
10. Rowden, G.: Ultralstructural studies of keratinized epithelia of mouse. J. Invest Dermatol. 1975. 64: 1-3.
11. Bonckov, M., and Merker, H.J.: Development and morphology of the periderm of mouse embryos (days 9-12 of gestation). Acta. Anat (basel). 1988. 133 (4): 325-336.
12. Morohunfolo, K.A., Jones, T.E., and Munger B.L.: The differentiation of the skin and its appendages: I- Normal development of papiller ridges. Anat Rec. 1992. 232: 587-598.
13. Martin, P.: Tissue patterning in the developing mouse limb. Int. Dev. Biol. 1990. 34 (3): 323-336.
14. Foster, C.A., Bertram, J.F., and Holbrook, K.A.: Morphometric and statistical analyses describing the utero growth of human epidermis. Anat. Rec. 1988. 222 (2): 201-206.

15. Nazzaro, V.: Normal development of human fetal skin. *G. Ital Dermatol. Venerol.* 1989. 120 (10): 421-427.
- 16- Parsons, D.F., Marko, M., Braun, S.J. and Wansor, K.J.: Dark cells in normal, hyperplastic and promoted-treated mouse epidermis studied by conventional and high electron microscopy. *J. Invest. Dermatol.* 1983. 81: 62-67.
- 17- Bauer, F.W.: Differentiation and keratinization of fetal rat skin. *Dermatologica.* 1972. 145: 16-36.
- 18- Kanno, Y. Takeda, K and Daikoku, S.: Development of the hair in the rat: *invivo* and transplanted tissues. *J. Dermatol.* 1991. 18 (8): 262-270.