

PAPER DETAILS

TITLE: POSTPARTUM DÖNEMDE SIÇAN UTERUSUNDAKI YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

AUTHORS: Emel ALAN,Narin LIMAN

PAGES: 83-91

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/693210>

**POSTPARTUM DÖNEMDE SIÇAN UTERUSUNDAKİ
YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER***
The Structural Changes in the Rat Uteri During the Postpartum Period

Emel ALAN¹, Narin LİMAN²

Özet: Bu araştırma, siçan uterusunda involüsyon sürecinde oluşan yapısal değişimleri kantitatif olarak belirlemek amacıyla yapıldı. Postpartum 1., 3., 5., 10. ve 15. günlerdeki 25 dişi sıçandan alınan uterus örnekleri rutin histolojik yöntemlerle incelendi. Postpartum 1. günde geniş olan uterusun lumeninin mukozal düğümlerle kuşatıldığı, kriptlerin ise derin ve düzensiz olduğu gözlemlendi. Ayrıca intraepitelyal kapilar damarlarla birlikte farklı hücre tipleri içeren epitelin yalancı çok katlı prizmatik özellik gösterdiği ve lamina propriyanın da ödemli olduğu tespit edildi. Postpartum 3. günde intraepitelyal damarların kaybolduğu, kriptlerin derinliklerinin azaldığı, lamina propriyanın hücre yoğunluğunun arttığı ve az miktarda siderofaj da içerdiği belirlendi. Postpartum 5. günde ise uterus lumeninin daralarak T şeklini aldığı, epitelin aynı tipteki prizmatik hücrelerden oluştuğu, çok az kript bulunduğu gözlemlendi. Postpartum 10. ve 15. günde kriptlerin tamamen kaybolduğu, yüzey epitelinin ise yüksek prizmatik özellik kazandığı ve siderofajların sayıca arttığı görüldü. Postpartum 1., 3. ve 5. günlerdeki yüzey epitel yüksekliklerinin postpartum 10. ve 15. günlerdekinden farklı olduğu ($p<0.01$) belirlenirken, postpartum 1., 3., ve 5. günlerde ölçülebilen kript yüksekliklerinin de farklılık gösterdiği ($p<0.01$) tespit edildi. Stroma kalınlıkları karşılaştırıldığında postpartum 3. ve 5. gün ile postpartum 10. ve 15. gün arasındaki farklılığın önemli olduğu ($p<0.01$), miyometriyum kalınlıkları karşılaştırıldığında ise postpartum 1. ve 3. gün ile postpartum 5., 10. ve 15. gün arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu ($p<0.01$) saptandı. Bu bulgular ışığında sıçanlarda uterus involüsyonunun postpartum 10. günde tamamlandığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: İnvolüsyon, postpartum, siçan, uterus

¹ Uz.Doktor,Erciyes Ün.Sağ.Bil.Ens.Vet.His-Emb.Kayseri

² Prof.Dr.Erciyes Ün.Vet.Fak. Histoloji-Emb. AD, Kayseri

Geliş Tarihi : 18.03.2011 **Kabul Tarihi :** 27.04.2011

*** Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSD-08-624 nolu proje ile Doktora tezi olarak desteklenmiştir**

Summary: This study was performed to determine quantitatively the structural changes occurring in the involution period in rat uterus. Uterus samples taken from 25 female rats in the 1th, 3th, 5th 10th and 15th days postpartum were examined by using routine histological methods. In the first postpartum day, it was observed that wide lumen of uterus was to be surrendered with mucosal folds, whereas the crypts were deep and irregular. Additionally, it was determined that the epithelium including different cell types together with intraepithelial capillary vessels had properties of pseudostratified columnar epithelium, and the edema was presence in the lamina propria. In the 3th day postpartum, it was observed that the intraepithelial vessels disappeared, the depth crypt decreased, and the cell density of lamina propria containing a few siderophages increased. In the 5th day postpartum, it was observed that the narrowing lumen of the uterus had a T shape, the epithelium was comprised of columnar cells of the same type, and a few crypt existed. In the 10th and 15th days postpartum, it was seen that the crypts disappeared completely, the surface epithelium had the features of high columnar epithelium and the number of siderophages increased. While the height of epithelium in the 1st, 3th and 5th days postpartum was different from that in the 10th and 15th days postpartum ($p<0.01$), it was determined that the measurable height of crypts in the 1st, 3th and 5th days postpartum exhibited differences as well ($p<0.01$). When thicknesses of the stroma were compared, the quantifications in the 3th and 5th days postpartum were different from those in the 10th and 15th days postpartum ($p<0.01$). Myometrium thickness in the 1st and 3th days postpartum was different from that in the 5th, 10th and 15th days postpartum ($p<0.01$). In the light of these findings, we concluded that uterine involution in rats was completed on the 10th day postpartum.

Keywords: Involution, postpartum, rat, uterus

Postpartum dönem (postparturient veya puerperal dönem) doğumun tamamlanmasından sonra genital organların anatomik, histolojik ve fonksiyonel bakımından gebelik öncesi durumuna dönmesi olarak tanımlanır. Doğumdan sonra uterusun gebelik öncesi hacmine ve fonksiyonuna dönmesine ise uterus involüsyonu denir (1).

Uterusun involüsyon hızı plasentasyon tipine bağlıdır. Hemokoriyal tip plasentaya sahip tavşanlarda uterus involüsyonu iki günde tamamlanır (2). Epiteliyokoriyal plasentaya sahip hayvanlarda (kısarak ve domuz) uterus involüsyonu 2 ila 3 haftada tamamlanırken, sindesmokoriyal tip plasentaya sahip hayvanlarda (koyun, keçi ve inek) uterus involüsyonu 4 ila 5 hafta sürer. Endoteliyokoriyal plasentaya sahip hayvanlarda ise (köpek ve kedi) uterus involüsyonu 10 ila 12 hafta sürer (3). İnsanlarda uterus involüsyonu 6-8 haftalık bir periyotta tamamlanır (4, 5).

İnvolüsyon sürecinde uterusda görülen yapısal değişikliklerle ilgili çalışmalar inekler (6-8) ve kısıraklar (9, 10) üzerinde odaklanmıştır. Fakat sıçanlarda uterus involüsyonu ile ilgili sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Bunlardan rutin histolojik tekniklerini kullanarak sıçanlarda postpartum 6. güne kadar olan dönemde sadece endometriyumdaki değişiklikleri inceleyen Kanter ve Koç (11) uterus mukozasının involüsyonunun postpartum 5. veya 6. günlerde tamamlandığını ileri sürmektedirler. Uterus involüsyonunun sadece endometriyumu kapsamadığı, bunun yanı sıra miyometriyumun çeşitli intrasellüler mekanizmalar aracılığıyla değişimler geçirerek involüsyon sürecinde uterus hacminin normal boyutlara ulaşmasında etkin olduğu bilinmektedir (12).

Bu çalışmanın postpartum dönemin 1., 3., 5., 10. ve 15. günlerdeki sıçan uterusunun hem endometriyum ve hem de miyometriyumunda oluşan yapısal değişiklikleri kantitatif olarak belirleyip involüsyonun postpartum hangi günde tamamlandığını ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi deney hayvanları merkezinde yetiştirilen 6-8 haftalık, ortalama ağırlıkları 250-300 gr olan *Rattus norvegicus* (Wistar) ırkı 25 dişi ve 4 adet erkek ergin sıçan kullanıldı. Vaginal smearla östrusta olduğu belirlenen sıçanlar iki dişiye bir erkek olacak şekilde çiftleştirildi ve ertesi sabah alınan vaginal smearda spermiyumların görüldüğü gün gebeliğin birinci günü olarak kabul edildi. Doğumların başlamasını takiben postpartum 1., 3., 5., 10. ve 15. günlerde her bir grupta 5'er adet olmak üzere toplam 25 sıçandan rompun ve ketalar anestezisi (Rompun 13 mg/kg, Ketalar 87 mg/kg) altında uterus dokuları alındı ve kalbin sağ atriyumu kesilerek hayvanlar ötenazi edildi. Alınan uterus örnekleri Formol-alkol tespit solüsyonunda 12 saat tespit edildi. Sırasıyla dereceli alkollerden geçirilerek dehidre edildi. Daha sonra metil benzoat ve benzol solüsyonlarında şeffaflaştırma işlemi yapılarak parafinde bloklandı. Bu parafin bloklardan Leica RM 2125 rotary miktomu ile alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitlere yapısal değişiklikleri belirlemek için Crossman'ın üçlü boyaması (13) ve siderofajları belirlemek için ise Perl'in Prussian Blue metodu (14) uygulandı. Çalışma öncesinde Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığından onay alındı

İstatistiksel Değerlendirme

Crossman's üçlü boyaması ile hazırlanan preparatlarda postpartum 1., 3., 5., 10. ve 15. günlerine ait uterus örneklerinin luminal epitel, kript epiteli, stroma ve miyometriyum tabakalarının kalınlıkları oküler mikrometre ile ölçüldü. Bu ölçümler her bir hayvandan elde edilen kesitlerde en az 5 farklı noktadan yapıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS 14.0.1 paket programı ile gerçekleştirildi (15). Gruplar arasında farklılığın istatistiksel açıdan önemli olup olmadığını belirlemek için nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi, farklılığın önemli olduğu durumlarda ise bunun hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi yapılarak ikili karşılaştırmalara Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.01$ olarak alındı.

BULGULAR

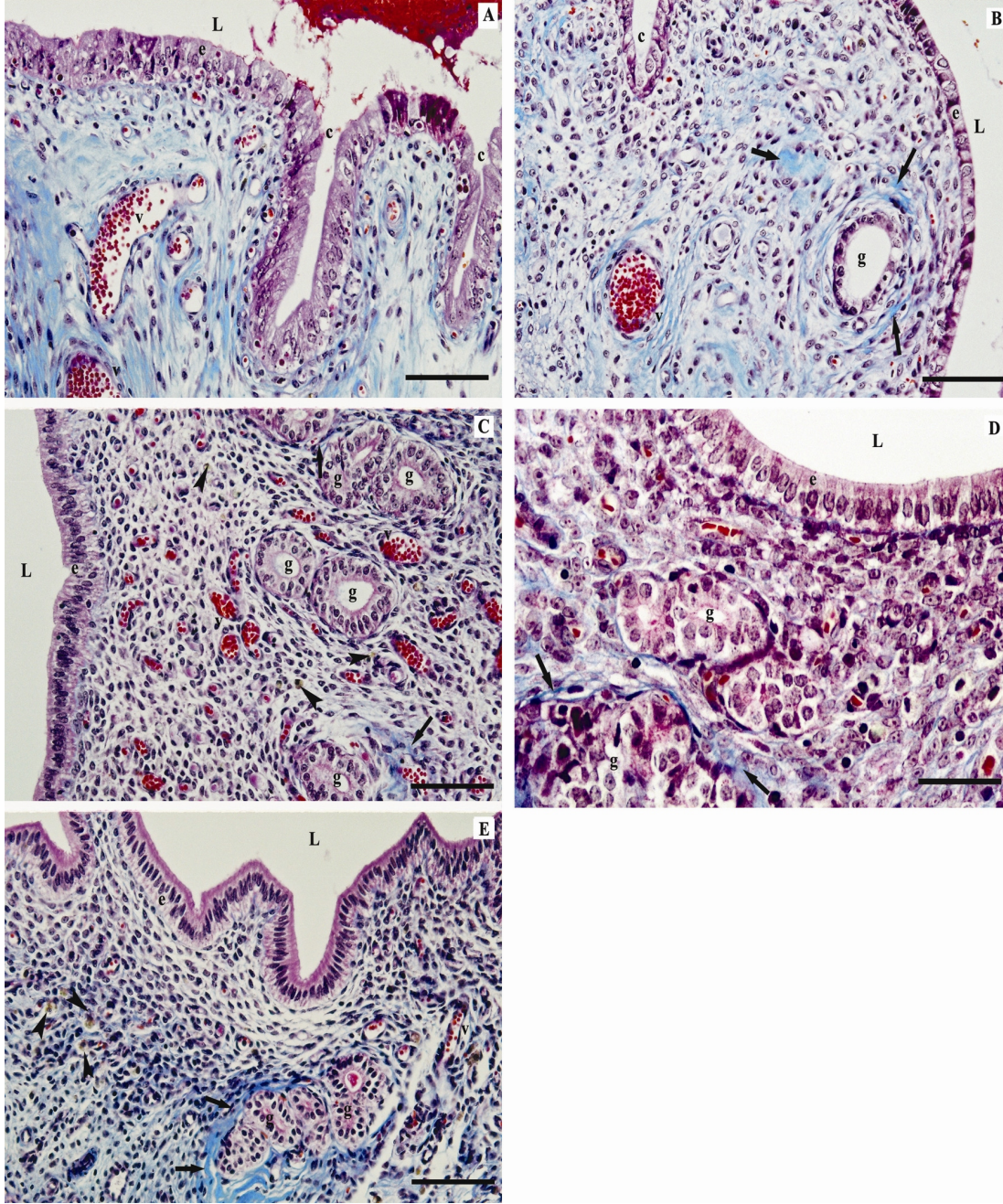
Postpartum 1. günde uterus lumeninin oldukça genişlediği ve mukozanın lumene doğru değişik büyüklük ve biçimlerde kıvrımlar yaptığı ve bu nedenle epitel altındaki lamina propriyanın (stroma) yer yer kalın, yer yer ince olduğu görüldü. Lamina epiteliyalis içerisinde koyu ve açık boyanan asidofilik sitoplazmalı hücreler, piknotik çekirdekli hücreler gibi değişik hücre tiplerinin bulunduğu bu nedenle epitelin yalancı çok katlı prizmatik özellikte olduğu belirlendi. Epitel hücrelerinin çoğunun vakuollü olup bu vakuollerin hücrenin supranükleer bölümüne yerleştiği ve epitelin bazalinde intraepitelyal kapilar damarların bulunduğu tespit edildi. Vakuolleşmenin ve intraepitelyal damarların yoğun olduğu bölgelerde epitel ile endometrial stroma arasındaki sınır belirgin değildi. Yüzey epitel kriptleri ise oldukça derin ve düzensizdi. Mukozal kıvrımların içindeki stromanın ödemli olduğu ve bunları örten epitelin yüksekliğinin azalmış olduğu dikkati çekti. Stromanın hücre yoğunluğunun az olduğu, ayrıca hiperemik ve değişik büyüklüklerde olan kan damarları ile çok az sayıda uterus bezleri ve bu bezler etrafında konsantrik dizilmiş kollagen ipliklerin bulunduğu tespit edildi (Şekil 1A, 2A).

Postpartum 3. günde mukozal kıvrımların azalmasıyla birlikte lumenin daraldığı, intraepitelyal damarların kaybolduğu, uterusunda bulunan kriptlerin derinlikleri ile sayılarının da azaldığı gözlemlendi. Ayrıca stromadaki ödemin azaldığı buna karşılık stromal hücre yoğunluğunun arttığı (Şekil 1B) ve çok az sayıda siderofajın (hemosiderin yüklü makrofajların) ortaya çıktığı belirlendi (Şekil 2B).

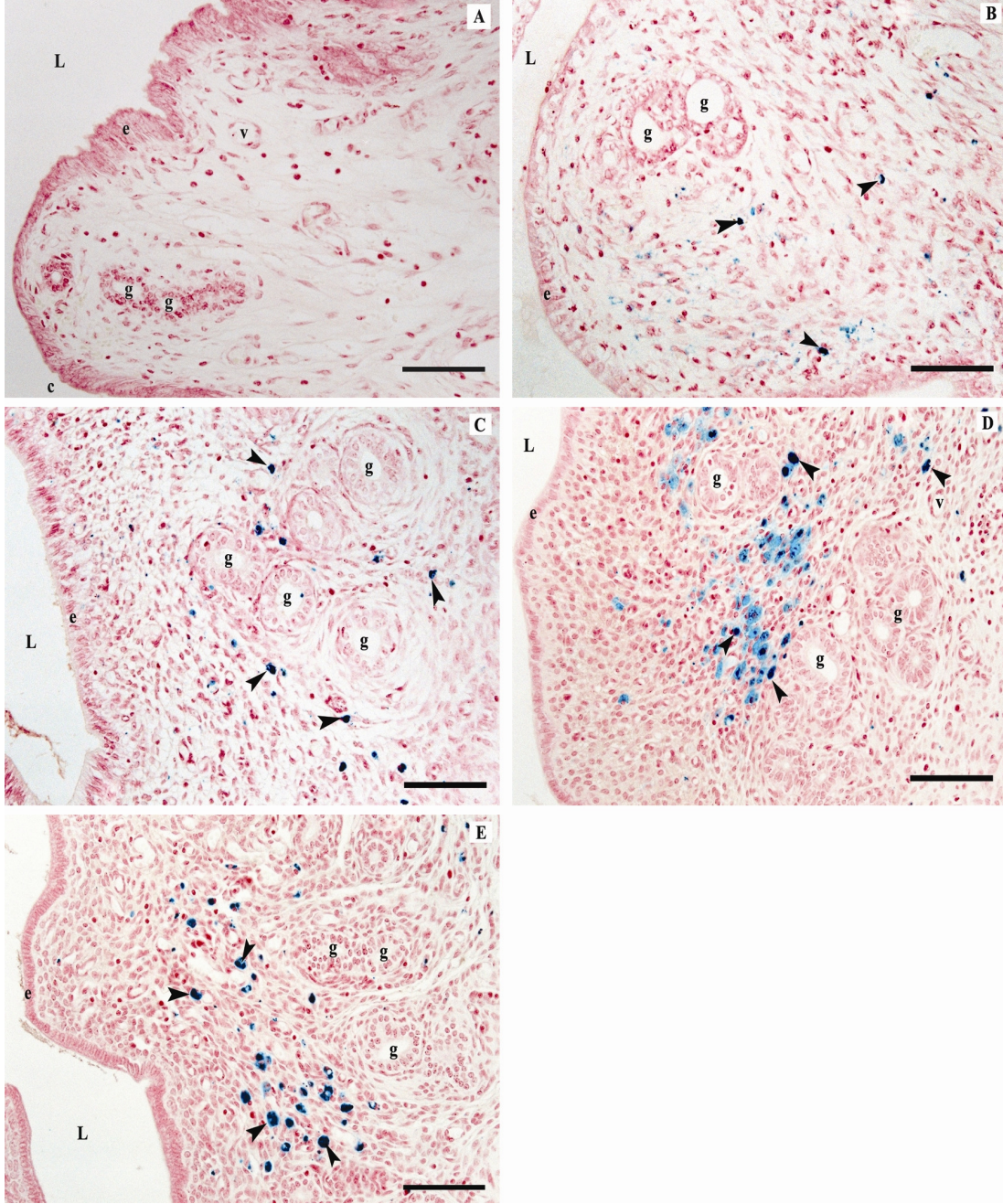
Postpartum 5. günde uterus lumeninin iyice küçülerek T şeklini aldığı, epitelin aynı tipteki prizmatik hücrelerden oluştuğu, birkaç tane olduğu gözlenen kriptlerin derinliklerinin iyice azaldığı görüldü. Luminal epitel hücrelerinde görülen vakuollerin ve stromal ödemin de kaybolduğu, stromada küçük çaplı kapilar damarların bulunduğu tespit edildi. Stromal hücre yoğunluğunun artmasına paralel olarak özellikle bez grupları etrafında olmak üzere hemosiderin yüklü makrofajların sayısında da artış saptandı (Şekil 2C). Ayrıca gruplar halindeki uterus bezlerinin etrafındaki kollagen ipliklerin kalınlaştığı gözlemlendi (Şekil 1C).

Postpartum 10. ve 15. günde uterus mukozasında kriptlerin bulunmadığı, lumenin daraldığı ve yüzey epitelinin ise yüksek prizmatik özellik kazandığı tespit edildi (Şekil 1D, 1E). Postpartum 10. ve 15. günlerde siderofajların daha da artarak özellikle miyometriyuma bitişik endometriyal stroma bölgesinde toplandıkları görüldü (Şekil 2D, 2E).

İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda postpartum 1., 3. ve 5. günlerdeki luminal epitel yüksekliklerinin postpartum 10. ve 15. günlerdekinden farklı olduğu ($p<0.01$) belirlenirken, postpartum 1., 3., ve 5. günlerde ölçülebilen kript epiteli yüksekliklerinin de farklılık gösterdiği ($p<0.01$) tespit edildi. Stroma kalınlıkları karşılaştırıldığında postpartum 3. ve 5. gün ile postpartum 10. ve 15. gün arasındaki farklılığın önemli olduğu ($p<0.01$), miyometriyum kalınlıkları karşılaştırıldığında ise postpartum 1. ve 3. gün ile postpartum 5., 10. ve 15. gün arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu ($p<0.01$) saptandı (Tablo I).



Şekil 1. Postpartum 1. (A), postpartum 3. (B), postpartum 5. (C), postpartum 10. (D) ve postpartum 15. (E) günde sıçan uterusundaki yapısal değişiklikler. L: lumen, e: epitel, c: kript, g: endometriyal bez, kalın ok: kollajen iplikler, ok başı: hemosiderin yüklü makrofajlar, Crossman'ın Üçlü Boyaması, Barlar: 50 μ m (D), 100 μ m (A, B, C, E).



Şekil 2. Postpartum 1. (A), postpartum 3. (B), postpartum 5. (C), postpartum 10. (D) ve postpartum 15. (E) günde sıçan uterusundaki hemosiderin yüklü makrofajlar. L: lumen, e: epitel, c: kript, g: endometriyal bez, v: kan damarı, ok başı: hemosiderin yüklü makrofajlar, Perl'in Prussian Blue Boyaması, Barlar: 100 µm.

Tablo I. Epitel, kript, stroma ve miyometriyum kalınlıklarının istatistiksel değerlendirilmesi

Postpartum Günler	n	Epitel	Kript	Stroma	Miyometriyum
		Median (Min- Max) (µm)	Median (Min-Max) (µm)	Median (Min-Max) (µm)	Median (Min-Max) (µm)
1.gün	5	30 ^a (15-42.5)	35 ^a (27.5-52.5)	-----	810 ^a (520-1300)
3.gün	5	27.5 ^a (15-35)	25 ^b (15-35)	630 ^a (260-800)	810 ^a (550-1200)
5.gün	5	27.5 ^a (20-50)	27.5 ^b (17.5-62.5)	550 ^a (370-700)	480 ^b (270-660)
10.gün	5	22.5 ^b (15-37.5)	-----	470 ^b (290-630)	490 ^b (300-650)
15.gün	5	25 ^b (12.5-37.5)	-----	350 ^c (250-450)	400 ^c (300-550)
Önem Düzeyi		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

*a, b, c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir

TARTIŞMA

İnvölüsyon bir yara iyileşmesine benzer şekilde doku kaybı ve doku rejenerasyonu olmak üzere iki aşamada gerçekleşen kompleks bir biyolojik olgudur. Bu olgu hem endometriyumdaki hem de miyometriyumdaki hücresel değişiklikleri içine alır (12, 16, 17). Sıçanlarda postpartum dönemde uterus epitelinin yeniden şekillenmesinin (re-epitelizasyonu) 36 saatte gerçekleştiği ve bu hızlı rejenerasyonun erken postpartum östrusdan kaynaklandığı bildirilmektedir (18). Sunulan çalışmada postpartum 1. günde sıçan uterusunda lumene doğru farklı şekil ve büyüklükte kıvrımlar oluşturduğu gözlenen mukozanın bir epitelle örtülü olduğu saptanmış olup bu bulgu epitelin varlığını göstermekte ancak epitelizasyonun tamamlandığı (18, 19) bilgisini desteklememektedir. Çünkü bu çalışmada ayrıca postpartum 1. günde epitelin boyanma nitelikleri ile yapısal özellikleri farklı olan hücrelerden oluştuğu ve intraepitelyal kapilar damarlar içerdiği, postpartum 3. günde intraepitelyal kapilarların kaybolduğu ve 5. günde ise epitelin tek tip prizmatik hücrelerden oluştuğu tespit edilmiştir. Ayrıca postpartum günler arasında epitel yükseklikleri karşılaştırıldığında postpartum 1., 3. ve 5. günde epitel yüksekliklerinin postpartum 10. ve 15.günlerdekinden farklı olduğu saptandı (p<0.01).

Tablo I’de görüldüğü üzere luminal epitel yükseklikleri özellikle postpartum süreçte giderek azalmaktadır. Nitekim Takamato ve ark (20) sıçanlarda postpartum üçüncü günde luminal epitel hücrelerinin postpartum 1. günde kiye kıyasla daha küçük olduğunu belirtmektedirler. Tüm bulgulara dayanarak epitelin rejenerasyon ve farklılaşma sürecinin 10. güne kadar devam ettiği görüşünü ileri sürebiliriz.

Bu çalışmada, ayrıca postpartum periyodun 3. gününde kriptlerin derinliklerinin azaldığı, lamina propriyanın hücre yoğunluğunun arttığı, 5. gününde uterus lumeninin daralarak T şeklini aldığı, epitelin aynı tipteki prizmatik hücrelerden oluştuğu, 10. ve 15. günlerinde ise kriptlerin tamamen kaybolduğu, yüzey epitelinin ise yüksek prizmatik özellik kazandığı gözlenmiş olup, bu bulgularımız sıçan uterusunun involüsyonu sırasında endometriyumdaki yapısal değişiklikleri tanımlayan çalışmalardaki bilgilerle (18, 19) paralellik göstermektedir. Çalışmamızda kriptler postpartum 10. ve 15. günlerde kaybolduğundan, kript yükseklikleri sadece postpartum 1., 3., ve 5. günlerde ölçülmüş ve bu gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur (p<0.01). Çalışmamızda kriptlerin 5. günde varlığını devam ettirdiği halde postpartum 10. günde bulunmadığının gözlenmesi uterus involüsyonunun postpartum 10. günde çoktan tamamlanmış olduğunun delilidir.

Takamato ve ark (20) sıçanlarda postpartum 3. günde endometriyumun 1. günden daha kalın olduğunu, Elkhilil ve ark (19) ise postpartum 1. günde sıçan uterusunun endometriyal tabakasının kalınlığının diöstrüs döneminden farklı olmadığını ve postpartum 3. günden 25. güne kadar arttığını bildirmektedirler. Sunulan çalışmada postpartum 1. günde mukozanın lumene yapmış olduğu düzensiz kıvrımlardan dolayı stroma kalınlığının ölçümünün pek sağlıklı olamayacağı düşünüldüğünden stroma kalınlığı ölçülmemiştir. Bu nedenle diğer postpartum günler arasında stroma kalınlıkları karşılaştırılmış, postpartum 3. ve 5. gün ile postpartum 10. ve 15. gün arasındaki farklılığın önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$). Bu bulgu literatür bilgisiyle tamamen çelişmektedir.

Tablo I'de görüldüğü üzere postpartum 10. ve 15. günlerde stroma kalınlığında önemli bir azalma dikkati çekmektedir. Postpartum 1. günde stroma ödemli olup az sayıda hücre içerirken, postpartum dönemin diğer günlerinde stromadaki ödemin azalmasıyla ters orantılı olarak stromal hücrelerde bir artış söz konusudur. Bu nedenle involüsyon sürecinde stroma kalınlığının azaldığının ancak içerdiği hücre miktarının arttığının ileri sürülmesi daha uygun olacaktır.

Warbrick (18) postpartum 5. günde sıçan uterusunda özellikle uterus bezleri ile sirkular kas tabakasına bitişik endometriyumda gruplar halinde pigment içeren hücreler olduğunu bildirirken, Elkhilil ve ark (19), postpartum 10. günde yine aynı bölgede gözlemledikleri ve eozinofilik hücreler olarak adlandırdıkları bu hücrelerin postpartum 15. ve 20. günlerde miktarlarının arttığını belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda da Croosman'ın üçlü boyamasında (13) postpartum 3. günde birkaç adet (Şekil 2B), 5. günde ise bez grupları etrafında stromada altın sarısı renkte boyanan (Şekil 1C) ve değişik büyüklükte granüller içeren hücreler gözlenmiştir.

Fare (21), inek (6), kısırak (22) ve köpeklerde (23) uterus mukozasında siderofaj (hemosiderin yüklü makrofaj) adı verilen hücrelerin bulunduğu çeşitli

çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda gözlemlediğimiz bu granüllü hücrelerin siderofajlar olabileceği fikrinden yola çıkarak Perl's Prussian Blue metodu (14) uygulanmış ve mavi renkte reaksiyon veren irili ufaklı granüller içerdiği gözlenen bu hücrelerin siderofajlar olduğu kesin olarak belirlenmiştir (24). Önceki çalışmalarda belirtildiği şekilde (18, 19) miyometriyuma bitişik endometriyal stroma bölgesinde gruplar halinde bulunduğu gözlenen bu hücrelerin miktarının postpartum 5. günden itibaren giderek arttığı tespit edilmiştir. Siderofajların eritrositleri fagosite eden makrofajlar olduğu ve 36-72 saatte hemoglobini hemosiderine dönüştürdükleri bilindiğinden (25-27), bu çalışmada sıçan uterusunda siderofajların sayılarının postpartum süreçle doğru orantılı olarak arttığının gözlenmesi, bu hücrelerin diğer stromal hücreler ile birlikte uterusun temizlenme sürecinde görev aldıklarını düşündürmüştür.

Sunulan çalışmada sıçan uterusunda mukozadaki değişikliklerin yanı sıra miyometriyumdaki değişiklikler de kantitatif olarak değerlendirilmiş olup Tablo I'de görüldüğü üzere miyometriyum kalınlığının postpartum günün ilerlemesiyle azaldığı belirlenmiştir. Miyometriyum kalınlıkları karşılaştırıldığında ise postpartum 1. ve 3. gün ile postpartum 5., 10. ve 15. gün arasındaki farklılıkların önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). Bu bulgularımız involüsyon sürecinde miyometriyal değişikliklerin olduğu bilgisini (12, 16) desteklemektedir.

Sonuç olarak bu bulgular, sıçanlarda uterusun involüsyonunun epitel, stroma ve miyometriyumda oluşan yapısal değişikliklere bağlı olarak postpartum sürecin 10. gününde tamamlanmış olduğunu göstermektedir.

Teşekkür

Çalışmamızın gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Kiracofe GH. Uterine involution: its role in regulating postpartum intervals. *J Anim Sci* 1980; 51: 16-28.
2. Lebas F. Physiologie de la reproduction chez le lapin. Journée AERA-ASFC "La reproduction chez le lapin", 1994; pp 2-11.
3. Slama H, Tainturier D, Chemli J, Zaiem I, Bencharif J. Involution utérine chez les femelles domestiques: étude comparée. *Revue Med Vet* 1999; 150: 779-790.
4. Kim M, Kitson R, Albertson P, et al. Secreted and membrane-associated matrix metalloproteinases of IL-2-activated NK cells and their inhibitors. *J Immunol* 2000; 164: 5883-5889.
5. Salamonsen LA. Tissue injury and repair in the female human reproductive tract. *Reproduction* 2003; 125: 301-311.
6. Okano A, Tomizuka T. Postpartum uterine involution in the cow. *JARQ* 1996; 30: 113-121.
7. Gier HT, Marion GB. Uterus of the cow after parturition: Involutional changes. *Amer J Vet Res* 1968; 29: 83-96.
8. Mochow R, Olds D. Effect of age and number of calvings on histological characteristics of the bovine uterus. *J Dairy Sci* 1966; 49: 642-646.
9. Gomes CC, Flores JM, Sanchez J, Rodriguez A, Sanchez MA. Histological changes in the uterus during postpartum in the mare. *Anat Histol Embryol* 1995; 23: 19-23.
10. Gyax AP, Ganjam VK, Kenney RM. Clinical, microbiological and histological changes associated with uterine involution in the mare. *J Reprod Fert* 1979; 27: 571-578.
11. Kanter M, Koç A. Sıçanlarda Doğumdan sonra uterus involüsyonunun histolojik olarak incelenmesi. *YYÜ Vet Fak Derg* 1997; 8: 21-24.
12. Shkurupiy VA, Dubenin EV, Dubinina NN. Dynamics of myocytes of different types in rat myometrium during pregnancy and early postpartum involution. *B Exp Biol Med* 2008a; 146: 849-852.
13. Crossman G. A modification of Mallory's connective tissue stain with a discussion of the principles involved. *Anat Rec* 1937; 69: 33-38.
14. Bancroft JD, Cook HC. Manual of histological techniques. (1th ed), Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne and New York 1984; pp 151-152.
15. SPSS Statistical package for windows version 14.0.1 (Serial: 9869264). SPSS Inc. Chicago, 2001.
16. Shkurupiy VA, Dubinin EV, Dubinina NN. Structural transformations of myocytes during gestation and early postpartum involution of the uterus. *B Exp Biol Med* 2008b; 146: 97-100.
17. Nilsen-Hamilton M, Liu Q, Ryon J, et al. Tissue Involution and the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 995: 94-108.
18. Warbrick JG. Postpartum Changes in the uterus of rat. *J Embryol Exp Morph* 1955; 3: 256-264.
19. Elkhail AO, Maejuma Y, Aoyama M, Tanaka H, Sugita S. Morphometric and histochemical study of involution in the rat uterus after parturition. *Anim Sci J* 2005; 76: 313-323.
20. Takamoto N, Leppert PC, Yu SY. Cell death and proliferation and its relation to collagen degradation in uterine involution of rat. *Connect Tissue Res* 1998; 37: 163-175.
21. Deno RA. Uterine macrophages in the mouse and their relation to involution. *Am J Anat* 1937; 60: 433-471.

22. Agricola R, Pessa P, Barbosa M, Medeiros AS, Ferreira-Digas G. Microvascularization and proliferation of cell nuclear antigen expression in the postpartum endometrium in the mare. *Proceeding of the 9th International Symposium on Equine Reproduction*, Rolduc, Holanda, 6-11 August 2006, *Anim Reprod Sci* 94: 417-419.
23. Cruchten SV, Broeck VD, Duchateau L, Simoens P. Apoptosis in the canine endometrium during the estrous cycle. *Theriogenology* 2003; 60: 1595-1608.
24. King AE, Critchley HO, Kelly RW. Innate immune defences in the human endometrium. *Reprod Biol Endocrin* 2003; 1:116.
25. Epstein CE, Elidemir O, Colasurdo GN, Fan LL. Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model. *Chest* 2001; 120: 2013-2020.
26. Sherman JM, Winnie G, Thomassen MJ, Abdul-Karim FW, Boat TF. Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. *Chest* 1984; 86: 409-411.
27. Morselt AF, Cambier PH, James J. Electron-microscopical and microphotometric studies on the breakdown of erythrocytes by macrophages. *Histochemie* 1973; 37: 161-168.