

İNTRAUTERİN ARAÇLARIN ENDOMETRİUM ÜZERİNE ETKİLERİNİN ULTRASÜTRJKTÜREL ANALİZİ

Sevgi Tezcan*

İntrauterin araçlar, hızla artan dünya nüfusu kontrolünde ve aile planlamasında, üzerinde durulan kontrasepsiyon metodları arasındaki önemini günümüzde de muhafaza etmekle beraber; kontrasepsiyon tesir mekanizmaları halen tartışma konusudur.

İntrauterin araçların endometrium üzerine etkileri daha önce ışık mikroskobu kullanarak tetkik edilmiştir. Bu yöntemle elde edilen bulgulardaki tartışmalı noktaların, ultrasütrüktürel düzeyde yapılan çalışmalarla aydınlatılabileceği ve izah edilebileceği düşüncesi ile bu çalışmayı yaparak bazı sonuçlar elde etmeğe çalıştık.

Günümüze kadar yapılan çalışmaların neticesinde yayınlanan hormonal, histolojik ve fizyolojik değişiklikler göz önüne alınarak intrauterin araçların tesir tarzları iki grupta toplanabilir. Bunlardan birincisi lokal endometrial tesirler, ikincisi tubal transport üzerine tesirlerdir. Lokal endometrial tesirler vücudun diğer organlarının yabancı cisime gösterdikleri doku reaksiyonu gibidir. (25,35,42,45) İkinci grup tesir tarzında ise, intrauterin araçların ovulasyonu ve sperm transportunu önlediği bildirilmişse de klinik ve labaratuvar çalışmaları neticesinde İntrauterin araçların ovulasyonu durdurmadığı, tubal peristaltizimi yavaşlatmadığı ve spermatozoanın gelişine mani olmadığı anlaşılmıştır (12,34,45).

İntrauterin araçlar, ovarial hormonların endometriumda oluşturduğu siklik histolojik görünümüleri değiştirmektedir (3,7,8,11,12,54,57,58,60). İntrauterin araç tatbik edilmiş kadınlardan alınan biyopsi örneklerinde siklusun beklenen gününe ait histolojik görünüm ile gözlenen endometriumun histolojik görünümü arasında bir asenkronizm vardır. Bu asenkronizm endometriumun gelişmesinde gecikme veya ilerleme şeklinde olabilir (7,8,12,17,19,52,61). Bu değişikliklerin tümü «Prematüre maturasyon» olarak tarif edilir. Prematurasyon sonucu ovum endometriuma eriştiğinde, endometrium blastositin yerleşmesine uygun fazda değildir (2,32,60,64).

(*) A.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kürsüsü Doçenti

MATERYEL VE METOD

İntrauterin araçların endometriuma etkilerini incelemek amacı ile intrauterin araç uygulanmış 18 kadından alınan endometrium örnekleri ve kontrol grubunu oluşturan 5 kadına ait endometrium örnekleri incelenmiştir. Kontrol grubu, normal 28 günlük siklusa sahip ve hiçbir jinekolojik şikâyeti olmayan kadınlardan seçilmiştir. İntrauterin araç taşıyan ikinci grup vakalardan 12 si 28 günlük siklusa sahip, normal genital bulguları olan kadınlardır. 6 vaka ise hipermenore, bel ve kasık ağrısı şikayetleri vardır.

Gerek kontrol grubundan ve gerekse ikinci grup vakalardan siklusun 7-12-14-18-20-22. günlerinde alınan örnekler elektronmikroskop ile ultrastüktürel analiz tabi tutuldular. Uterus kavitesindeki spiral çıkarılmaksızın, Novak küreiti ile alınan doku örnekleri fiksasyon ve dehidratasyona tabi tutulduktan sonra gömme işlemine geçildi. Gömme işlemi jelatin kapsüller içinde 48 saat 60°C etüvde araldit ile bloklayarak yapıldı, böylece polimerizasyonda sağlanmış oldu.

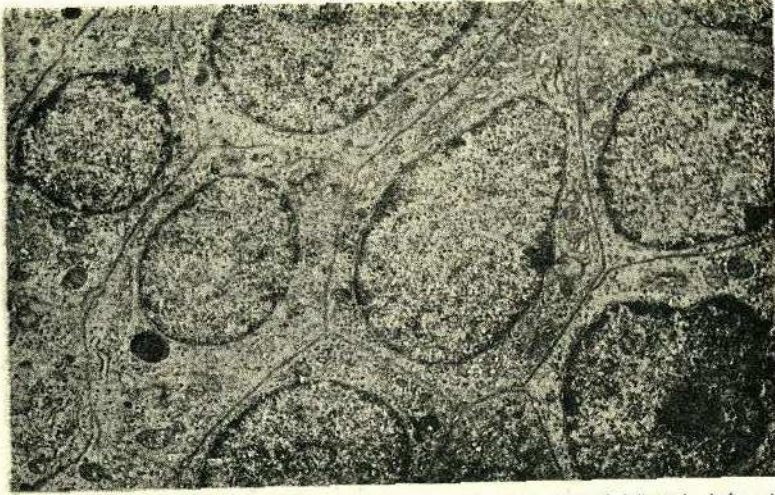
Daha sonra tirmleme işlemi ve kalın kesit alma işlemine geçildi. Önce kalın kesitler ışık mikroskobu düzeyinde gözlemlendi. Aynı preparat piramitoma alınıp; kesit, blok ile süperpoze edildi. Seçilen bölgelerden ince kesit yapıldı. Jeol-100 B model transmisyon elektronmikroskop ile incelendi.

BULGULAR

Kontrol grubuna ait kadınlardan ve intrauterin araç bulunan kadınlardan siklusun 7-12-14-18-20-22. günlerinde alınan endometrium örnekleri önce ışık mikroskobu ile incelendi, histopatolojik özellikler tespit edildi. Sonra elektronmikroskop ile ince yapıları gözlemlendi.

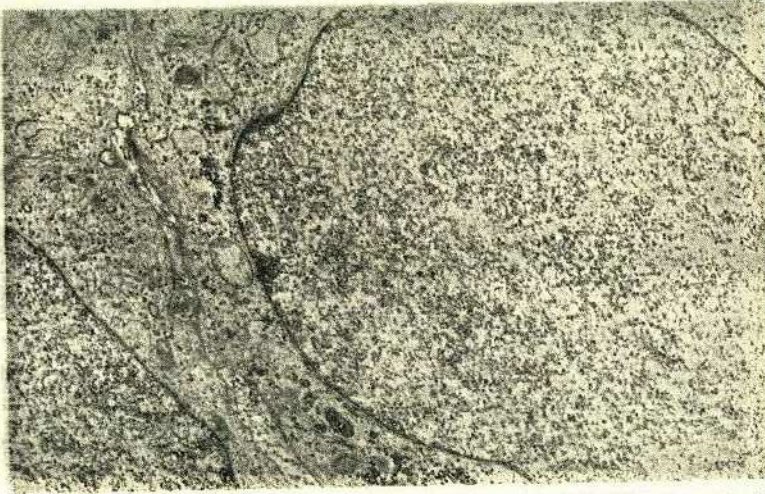
Kontrol grubunun, siklusun 7-12. günlerine ait örneklerinde epitel hücrelerinin kolumnar olarak sıralandığı, muhtazam oval nükleusları olduğu gözlemlendi. Nükleuslarda kromatin diffüz ve aktiftir. Endoplazmik retikülüm iyi gelişmiştir. Endoplazmik retikülüm iyi gelişmiştir. Endoplazmik retikülüm mitokondrilerle beraberdir. (Resim 1-2). Epitelin lümen bakan yüzünde çeşitli formlarda mikrovilliler bulunur. Bu mikrovilliler genellikle ince uzundurlar. Epitel hücreleri proliferasyon fazına özgü kabul edilen, lümen doğru uzanan stoplazmik uzantılara sahiptirler. Stoplazmik uzantılar üzerinde mikrovilliler daha azdır (Resim 3).

Stromada, nükleus büyük, geniş ve genellikle epitel hücre nükleusundan daha yoğundur. Kromatini diffüz ve aktiftir. İyi gelişmiş ribozomal endoplazmik retikülümüne sahiptirler.



Resim 1 : Kontrol 7. gün : Muntazam oval nukleusu olan epitel hücrelerinin stoplazmaları organelden zengindir. (Büyütme : 3300 X 2.1)

Kontrol gurubunda siklusun 14-18. günlerinde alınan endometrium örneklerinin ultrasütrüktürel gözleminde ise, ovulatuvar faz; bol glikojen, büyük mitakondriolar, nükleolar kanal sistemin ortaya çıkması ile karakterizedir. Glikojen bu fazda bütün hücrelerde yaygın ve küme halinde bulunurlar. (Resim 5). Nükleolar kanal sistemi, sitoplazmanın bir invajinasyonundan ibarettir. Bu bulgu ovulasyonun tetkikinde önemli bir kriterdir (64).



Resim 2 : Konrol 12. gün : Epitel nukleusu oval kromatini diffüzdür. Seyrek glikojen granülleri görülmektedir. (Büyütme : 20770)

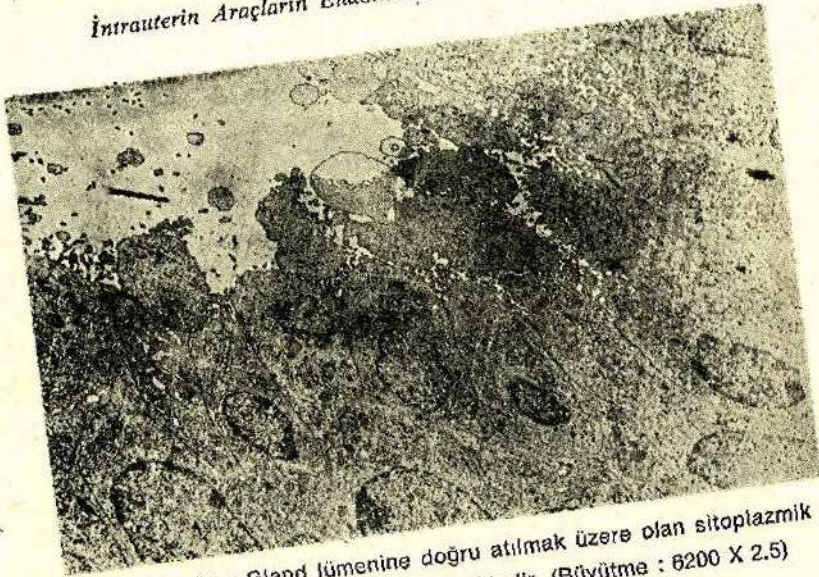


Resim 3 : Kontrol 12. gün : Lümenye sitoplazmik uzantı vermiş epitel hücresi ve ince uzun mikrovilliler görülüyor. (Büyütme : 25730)

Kontrol gurubunda siklusun 20 - 22. günlerindeki endometrium tetkikinde, glikojenin büyük gruplar halinde diğer organellerle birlikte sitoplazmanın apikaline doğru çekildiği görülür. Bu devrede glikojen hem bazal ve hemde apikalde görülür. Endoplazmik retikülümde yer yer genişlemeler, mitokondriaların kristallerinde belirgenliğin arttığı ve yer yer vakuolizasyon görülür. (Resim 6).



Resim 4 : Kontrol 14. gün : Nukleolar kanal sistemi glikojen kümeleri ve hücre aralıklarına glikojen kaçıışı görülüyor. (Büyütme : 25730)



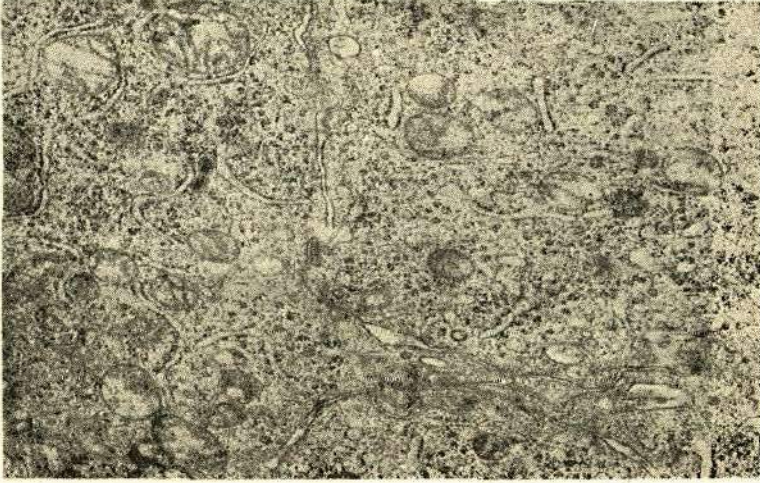
Resim 5 : Kontrol 20. gün : Gland lümenine doğru atılmak üzere olan sitoplazmik uzantılar, hücre organellerinde transfer görülmektedir. (Büyütme : 8200 X 2.5)

İkinci gurubu oluşturan, intrauterin araç taşıyan 18 vakadan siklusun 7-12-14-18-20-22. günlerinde endometrial örnekler alınıp ultrasütrüktürel olarak incelenmiştir.

İkinci grup endometrial örneklerin 7-12. güne ait gözlemler kontrol grubundaki gözlemlere benzemektedir. Fakat geniş nükleoprotein granülleri normalden daha evvel ortaya çıkmaktadır. Hücre organellerinde, siklusun 14-18. günle-



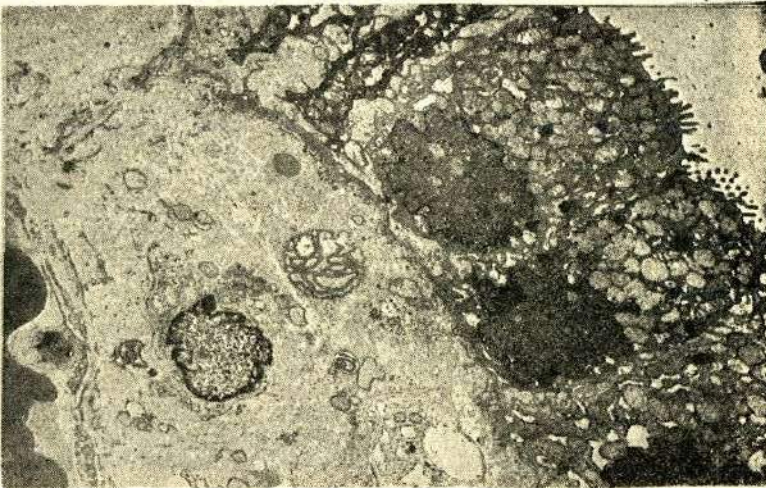
Resim 6 : Spiralli 7. gün : Bol glikojen büyük çaplı, kristalan belirgin mitokardrialar endoplazmik retikülüm ile çevrilidir. (Büyütme : 40300)



Resim 7 : Spirallı 14. gün : Epitel nücrelerinde seroest ribozomlar gelişmiş. Sayılar artmış mitokondrialarda dejenerasyon ve vakuolizasyon vardır. (Büyütme : 31000)

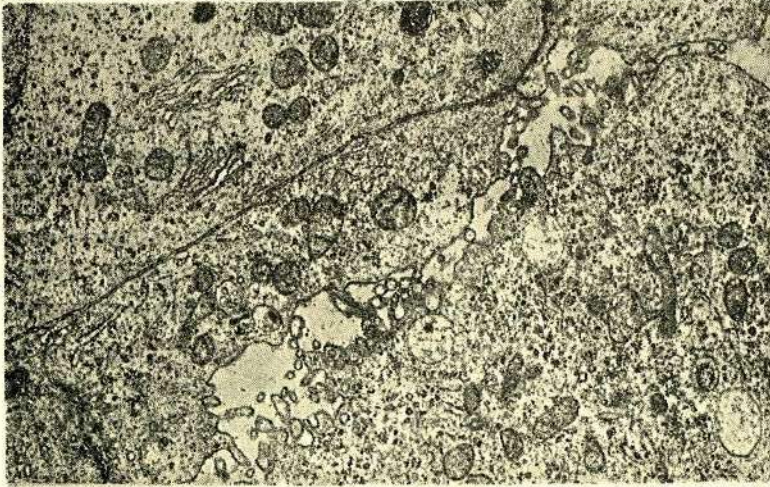
rinde ortaya çıkması beklenen değişiklikler siklusun 7-12. günlerinde açıkça gözlenir. (Resim7).

Siklusun 14-18. günlerinde tetkik edilen 2. grup endometrium örneklerinde ovulatuvar faz karakteristiği olan glikojen toplanmaları ve geniş çaplı mitokondrialar görülmüşse de, nükleolar kanal, sistemine rastlanamamıştır. Ayrıca siklusun 14. gününde, daha sonraki günlerde görülmesi beklenen miyelinle karakterize mitokondrialarda yer yer vakuolizasyon ve krista dejenerasyonu görülmüştür. (Resim 8).



Resim 8 : Spirallı 20. gün : Lümen, epitel, stroma gözleniyor. Nükleus kenarları intizamsız. Bazal itilmiş, bol sekret granülleri mevcut. (Büyütme : 6200 X 2.5)

İntrauterin araç tatbik olunmuş vakalardan 20-22. günlerde alınan endometrial örneklerde ise değişik bulgular gözlenmiştir. Nükleus kenarları ileri derecede girintili çıkıntılı, kromatin inaktif, nükleolus ileri derecede yoğun olarak bulunmuştur. Nükleolus 23. günden sonra beklenen şekilde bazalise inmiştir. Salgı granülleri ise apikale çekilmiştir. Keza mikrovilluslarda siklusun daha ileri günlerinde beklenen karakterleri taşımaktadır. (Resim 9).



Resim 9 : Spiralli 20. gün : Epitel hücrelerinde organeller küçük ve dağınık golgi cihazı iyi gelişmiş, lümen daralmıştır. (Büyütme : 20770)

İkinci grup vakalardan siklusun 20-22. günlerinde alınan endometrium örneklerinin bir kısmında ise; epitel hücrelerinde lümeneye doğru atılmak üzere hazırlanmış stoplazmik uzantılar mevcuttur. Stromada yaygın veya kümeler halinde glikojen bulunur. Bu görüntüler normalde proliferasyon fazında görülmesi beklenirdi. (Resim 10).

TARTIŞMA

Endometriumda meydana gelen faz değişiklikleri çok değişken ve ayrıntılı olup bu değişiklikler hücre organellerinde meydana gelir. Bu bakımdan faz değişikliklerinin ultrasütrüktürel olarak araştırılması gerekir.

Çeşitli jinekolojik problemlerin çözülmesinde, ovulasyonun olup olmadığı ve ovulasyon zamanının tespiti ancak endometrial epitelde nükleolar kanal sistemin ve bununla beraber gelişen hücre organellerindeki değişikliklerin gözlenmesi ile mümkündür. İnce yapı değişiklikleri histopatolojik gözlemlerin tespitinden 24-48 saat evvel gözlenebilmektedir. (37,38,64). Endometriumda meydana gelen bu

siklik, ultrasütrüktürel değişikliklerin bazı kriterlerle genelleştirilmesi ve sınıflandırılması gerekir (62,63).

Endometriumun ultrasütrüktürel tetkikinde, glandüler epitelde lümene doğru olan protoplazmik uzantıların mevcudiyeti proliferasyon fazı için karakteristik olarak kabul edilir (1,58,61,62). Endometriumun yüzeyel epitelinde meydana gelen değişiklikler bazal epitelden daha fazladır. Nükleus ve nekleolus kromatininde meydana gelen değişiklikler hücre fonksiyonlarının araştırılmasında önemli rol oynarlar. Kromatin yapısının gözlenmesi faz tayininde önemli bir kriterdir.

Ultrasütrüktürel bulgularla proliferasyon fazı tarif edilmiştir. Çalışmamızca saptadığımız normal proliferatif faz bulgu ve kriterleri literatürdeki bulgu ve kriterlere uymaktadır.

Çalışmamızda siklusun 14-18. günleri arasında alınan normal endometrium örneklerinde bol glikojen ,büyük mitokondriolar ve nükleolar kanal sistemi ile karakterize bulgular elde edildi. Bu bulgularımızda literatür bulgularına uymaktadır.

Sekretuar fazın ultrasütrüktüründeki se, gudde epitel kalınlığını ve genişliğini kaybetmiştir. Gözlenen örneklerde kromatin proliferasyon ve ovulatuvar fazdan çok daha kondansedir. Nükleus yoğundur. Mitokondriolar büyüklü küçüklü ve kristalları artmıştır.

İntrauterin araç taşıyan kadınlardan siklusun 7-12-14-18-20-22. günlerinde alınan örneklerde rastlanan ultrasütrüktürel değişiklikler normal siklus esnasında rastlananlara uymaktadır. Fakat ortaya çıkış günleri bakımından büyük farklar göstermektedir. Normal siklusa göre ultrasütrüktürel değişiklikler normal gününden 3-12 gün önce veya sonra gözlenmiştir.

Çalışmamızda siklusun 14. gününde maksimum seviyeye ulaşan glikojen dağılımı, dev mitokondriolar, nükleolar kanal sistemi oluşması beklenirken, siklusun sekretuar fazında görülmesi beklenen nükleus ve hücre organellerine rastladık (Resim 8). Araç tatbik edilmiş ikinci gurup vakalardan alınan bazı 20,22. gün örneklerinde ise, proliferasyon fazına uyan hücre gelişimi ve metabolik aktiviteye rastladık. (Resim 10).

Ovulatuvar ve postovulatuvar fazlarda asenkronizm dahada ilerlemiştir. Literatürde ilerleme ve gerileme şeklinde asenkronizm 3-11 gün arasında farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (7,8,30,32,39). Biz bu farklılığı 2-14 gün arasında değişebileceğini saptadık.

İntrauterin araca bağlı olarak oluşan ultrasütrüktürel değişiklikler aracın uygulanma süresine bağımlı değildirler. (42). Bizim gözlemlerimizdede 2 ay ve 6 yıl araç kullanmış kadınlarda ultrasütrüktürel farkların ve asenkronizmin aynı şekilde var olduğunu gördük.

Evvelce yapılan çalışmalarda intrauterin araçların kontrasepsiyon etki tarzları çeşitli yollardan izah edilmeye çalışılmışsa da; literatürde mevcut yeni bulgular ve araştırmamızın sonuçları, intrauterin araçların «endometrial asenkronizm» oluşturmak sureti ile etkili olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

Uzun yıllardan beri uygulama sahası bulan çeşitli kontraseptif metodların, bu arada intrauterin araçların kesin etki mekanizmaları üzerinde araştırmaların sürdürülmesi gereği duyulmaktadır.

Işık mikroskobu düzeyinde yapılan çalışmalarla, intrauterin araçların etki tarzları meydana getirdikleri iltihabi infiltrasyon ve yabancı cisim reaksiyonları ile izah edilmeğe çalışılmıştır. Daha sonraki ultrasütrüktürel ve histoşimik tetkiklerde intrauterin araçların endometriumda biyolojik ve organik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre de, araç kullanan kadınların endometriumunda hücre organellerindeki değişiklikler kadının bulunduğu siklus gününe uymamaktadır. Ultrasütrüktürel faz değişiklikleri, normal siklus gününe göre 2-14 gün önce veya sonra ortaya çıkmaktadır. Bu farklılaşma, ovarial ve endometrial siklus arasındaki asenkronizmin ifadesidir. Bu şartlar altında döllenmiş ovum endometriuma ulaştığı anda nidasyon için gerekli ortamı bulamayacağı açıktır. Literatürdeki çeşitli çalışmalarında desteklediği bu bulgularımız intrauterin araçların kontrasepsiyon mekanizmasını izah edebilir.

ÖZET

Intrauterin araçlar endometriumda sadece kronik bir endometrit ve yabancı cisim reaksiyonu meydana getirmezler, aynı zamanda hücrenin ince yapısını da etkilerler.

Intrauterin araçların endometriumda meydana getirdikleri ince yapı değişiklikleri ve etki tarzlarını araştırmak için 23 kadından siklusun 7-12-14-18-20-22. günlerinde alınan endometrium örneklerini ultrasütrüktürel olarak inceledik. Kontrol gurubunda alınan örneklerde gözlenen bulgular literatürdeki bulgu ve kriterlere uymaktadır. Araç tatbik edilmiş endometrium gözlemlerinde 2-14 gün arasında değişen ilerleme veya gerileme şeklinde endometrial asenkronizm saptanmıştır. Ovarial siklus ve endometrial siklus arasında meydana gelen bu asenkronizm nedeni ile döllenmiş ovum endometriuma geldiği zaman nidasyon için uygun ortamı bulamayacağı açıktır.

Literatürdeki çeşitli çalışmalarında desteklediği gibi bu bulgularımız intrauterin araçların kontrasepsiyon etki tarzları izah eder.

Ultrastructural studies of endometrial changes with intrauterin devices

Ultrastructural Studies of endometrial changes with intrauterin devices

Intrauterin devices don't only make chronic endometritis but they also effect to fine structure of cell in the endometrium. For this reason we studied endometrial specimens of 23 women with electron microscopy. We performed endometrial biopsy on 7-12-14-18-20-22. days of cyclus.

Our findings at controlx grup are appropriate to findings and criters of literature. We determined progression and regression between 2-14 days on endometrium wearing intrauterin devices. This endometrial asencronism prevents nidation. Our findings and been supported by reports of many authors and thisfindings explain contraceptive mechanism of intrauterin devices.

LİTERATÜR

- 1 - Armstrong, E.M., More I.A.R., Mc Seveny, D. And Chantfield W.R. Reappraisal of the ultrastructure of the human endometrial glanduler Cell. J. Obstet. Gyn. Br. Commonw 80 : 446, 1973.
- 2 - Bonney W.A., J.R. Glasser, S.R., Cleve, T.H., Noyes R.W. and Cooper C.L. : Endometrial response to the intrauterine device. Am. J. Obstet. Gynec. 1966 - 96 : 101 - 113.
- 3 - Boutselis, J.G., Ullery, J.G. and George, O.T. : Histochemical and cytologic observati-on in the human endometrium. Obstet. Gynecol. 21 : 423, 1963.
- 4 - Cavazos, F., Green, J.A., Hall, D.G. and locas, F.V. : Ultrastructure of the human endometrial glandular cell during the menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol. 99 : 833, 1967.
- 5 - Colville, E.A. : The ultrastructure of the human endometrium. J. Obs. Gynecol. Br. Commonw. 75 : 324 - 350, 1968.
- 6 - Corfman, P.A. and Richard, R.M. : The induction in rats of uterine epidermoid carcinoma by plastic and stainless stell intrauterine devices. Am. J. Obstet. Gynec. 98 : 987, 1967.
- 7 - Czenobilsky, B., Rotenstreich, L., Mass, N. and Lancet, M. : Effect of intrauterine device on histology of endometrium obstet. Gynec. 45 : 64 - 66, 1975.
- 8 - David, A., Kaplun, A., Serr, D.M. and Cezernobilsky, D. : Effect the intrauterine contraceptive device on the regeneration of rabbit endometriuk Am. J. Obstb Gynec. 117 : 473, 1973.

- 9 - Daniel K., Roberts. M.D. Douglas, U., Horbelt, M.D. : The Ultrastructural response of human endometrium to medroxyprogesterone acetate. *Am. J. Obstet. Gynec.* 123 : 811 - 818, 1975.
- 10 - Davis, H.J. : Intrauterine contraceptive devices : Present status and future prospects. *Am. J. Obs. Gynec.* 114 : 134 - 152, 1972.
- 11 - Davis, H.J. : Intrauterine devices for contraception the IUD. Baltimore 1971.
- 12 - Davis, H.J., and Lesinski J. : Mechanizm of action of intrauterine coptraceptives in women. *Obstet. Gynec.* 36 : 350, 1970.
- 13 - Dingle, A.G., Chandler, F. : Devalopment of the flageller aparatus of Naegleria I.
- 13 - Dingle, A.G., Chandler, F. : Devalopment of the flageller aparatus of Naegleria I. *Cell. Biol.* 31 : 43 - 54, 1969.
- 14 - Eugene, G., Wienke, Jr. B.S., Filiberto Cavazos, David, G. Hall, Fred, U. Lucas : Ultrastructure of human endometrial stroma cell during the manstruel cycle. *Am. J. Obst. Gyn.* 102 : 68 - 78, 1968.
- 15 - Everett, E.D. Barth Reller, Benjamin, E. : Absence of bacteriema after insertion or removal of intrauterine devices. *Obst. Gynec.* 47 : 2, 207 - 209, 1976.
- 16 - Flemmi, S. - Roddick, J.W. : Ciliated endometrial Cells. *Am. J. Obstet. Gynec.* 102 : 186 - 191, 1968.
- 17 - Ferenczy, A., Richart, R.M. : Scanning electron microscopy of the human endometrial surface epithelium. *Fer. Ster.* 23 : 515, 1972.
- 18 - Ferenczy, A. : Studies on the cytodynamics of human endometrial cell studied cell by electronmicroscopy, *Am. J. Obst. Gynec.* 84 : 1000 - 1009, 1962.
- 20 - Gonzales, A., Angulo, M.A. : Ultrastructural studies on the endometrium of Woman wearing tcu intrauterine devices by means of transmission and scanning electro? microscopy and Xray dispersive alalysis. *Fer. Ster.* 125 : 176 - 179, 1976.
- 21 - Harvey, L., Bank : Scanning electronmicroscopy of copper - contraining intrauterine devices, long - term in utero fer. *Ster.* 26 : 6, 503 - 512, 1975.
- 22 - Hall, H., Sêdlis, A., Chabon, I., and Stone, M.L. : Endometrial morphology, histochemistry and Biochemistry, of endometrial secretions in wearers of the intrauterin stainless steel rings in intrauterine contraception. *Excerpta Medica İn. Congres.* 86. 233, 1964.
- 23 - Hernandez, O., Ballesteros, L.M., Mendez, J.D. and Hosado, D. : Corper as a dizociating ogent of liver and endometrial polyzomes. *Fer. Ster.* 25 : 108, 1974.
- 24 - Howard, J., Tatum, M.D., PH. O. : Intrauterine contraception. *Am. J. Obs. Gynec.* 122, 7, 1000, 1021, 1972.
- 25 - Hung J., Davis, M.D. : İntrautlrin contraceptive devices present status and futude prospects. *Am. J. Obs. Gynec.* 114 - 134 - 151, 1972
- 26 - Jay, J. Gold : Gynecologic Endocrinolgy 1975.

- 27 - Jones, H.W., Biochemical and histochemical alkaline glycerophosphatase in normal endometrium, endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Am. J. Obst. Gynec.* 64 : 1364, 1952.
- 28 - Kelly W.H., Marston, J.R. : Contraceptive action of intrauterine devices in the rhesus monkey, *Nature* 214/735, 1967.
- 29 - Lippes Jack, M.D. : Contraception with intrauterine plastic Loops. *Am. J. Obst. Gynec.* 93/7, 1024 - 1030, 1965.
- 30 - Lee, C.H., Chow C. P., Cheng. T.Y. Et Al : Histologic study of the endometrium of intrauterine devices, *Am. J. Obs. Gyn.* 98 - 808 - 810, 1967.
- 31 - Lane, M.E., Emilia Dagalos M.D. : Squamous metaplasia of the endometrium in Women with en intrauterine contraceptive device. *Am. J. Obst. Gynec.* 119 - 5 - 693 - 697, 1974.
- 32 - Moyer, D.L., and Mishell, D.R. : Reactions of human endometrium to the intrauterine device. III. Electronmicroscopy study of the endometrium in contact with intrauterine device. *Excerpta medica international Congress series No. 86* : 159 - 165, 1966.
- 33 - Moyer, D.L., Daniel, R., Mishell, L.R., Reactions of human endometrium to the intrauterine device. *Am. J. Obs. Gynec.* 106 : 799 - 809, 1970.
- 34 - Mastroianni, J.R. : Influence of the intrauterine coil on ovum transport and sperm distribution in the monkey *Am. J. Obs. Gynec.* 93 : 416 - 420, 1965.
- 35 - Mishell, D.R., Bell, J.M., Good, R.C. and Moyer D.L. : The intrauterine device abacteriologic study of the endometrial cavity. *Am. J. Obst. Gynec.* 96 : 119, 1966.
- 36 - Malkani, M.K., Suján S. : Sperm migration in the female reproductive tract in the presence of intrauterine devices. *Am. J. Obst. Gynec.* 88 : 963, 1964.
- 37 - Nilson, O. : Electronmicroscopy of the glandular epithelium in the human uterus. II. Early and late luteal Phase *J. Ultrastruct. Res.* 6 : 422, 1962.
- 38 - Nilson, O. : Electron - Microscopy of the glandular epithelium in the human uterus. I. Follicular Phase, *J. Ultrastruct. Res.* 6 : 413, 1962.
- 39 - Nilson, O. and Hagenfeldt, K. : Scanning electronmicroscopy of human uterine epithelium influenced by the Tcu intrauterine contraceptive device. *Am. J. Obst. Gynec.* 117 : 469, 1973.
- 40 - Novak, E. and Novak, E.R. : Gynecologic and obstetric pathology. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1958.
- 41 - Noyes, R.V., Clewe T.H., Bonney, W.A., et al : Searches for ova in the human uterus and tubes. *Amer. J. Obst. Gynec.* 96 : 157, 1966.
- 42 - Ober, W.B. : Endometrial morphology and polyethylene intrauterine devices. *Obs. Gynec.* 1132 : 782 - 793, 1968.
- 43 - Önder. G.K. : Endometrium, İstanbul, 1973.

- 44 - Salaverry, G., Zipper, J. and Medel, M. : Copper determination and localization in different morphologic components of human endometrium during the menstrual cycle in copper intrauterine contraceptive device wearers, *Am. J. Obs. gynec.* 115 : 103, 1973.
- 45 - Sağiroğlu, M., Sağiroğlu, S. : Biologic mode of action of the lippes loop in intrauterine contraception *Am. J. Obs. Gynsc.* 106 : 506, 1970.
- 46 - Sedlis A. and Reyniak : Endometrial leukocytes in patients using intrauterine contraceptive devices, *Am. J. Obst. Gynec.* 68 : 1209, 1970.
- 47 - Suján, Tetuja, S.J. : Uterine histopathology in the presence of intrauterine devices, *Excerpta medica international congress series*, 86 : 172, 1964.
- 48 - Schueller, E.F. : Ultrastructure of ciliated cell in human endometrium *Obst. Gynec.* 41 : 2 - 188, 1973.
- 49 - Schenker, J.G., Sachs, M.I. and Polishuk, W.7. : Regeneration of rabbit endometrium following curetage, *Am. J. Obst. Gynec.* III : 970, 1971.
- 50 - Schueller, E.F. : Ciliated epithelia of hte human uterina mucoza : *Obs. Gynec.* 31 : 215 - 223, 1968.
- 51 - Tatum, H.J. : İntrauterine contraception, *Am. J. Obst .Gynec.* 112 : 100, 1972.
- 52 - Tamado, J. Okayaki, T. Maruya, Mc. M. et all : Endometrial histology associated with an intrauterine contracention device. *Am. Obst. Gynec.* 98 - 811, 1967.
- 53 - Tekelioğlu, M.U., Kılıçturgay K., Kerse, İ. Hücre : İnce yapı ve Görev. *Hacettepe Jni-versitesi yayınları* : 1974
- 54 - Tietze, C. : Contraception with intrauterine devices : *Am. J. Obst. Gynec.* 96, 1043, 1966.
- 55 - Mehra, U., Devi, P.K. The relationship between endometrial mast cell count and bleeding in women following insertion of an intrauterine devices. *Am. J. Obst. Gynec.* 107, 852 - 856, 1970.
- 56 - Von, Z., Domony : Wirkung der intrauterinen antizeption auf die ultraztructor dor uteruzchleimhaut. *Zbl. Gynök.* 94 : 589 - 595, 1972.
- 57 - Wetzstein, R., Wegner, H. : Elektronen mikroskopische unter suchungen *Am. menschlischen endometrium Anat. Anz.* 108 : 362. 1960.
- 58 - Wessel, W. : Das elektronen mikroskopische bild menschlicher endometrialer drüsen zelen während des menstruelles. *Zyklus Zellforsch* 51 : 633, 1960.
- 59 - Wilson, J.R., Bollinger, C.C. and ledger, W.J. : Effect of the İntrauterine contraceptive device on bacterial flore of the endometrial cavity. *Am. J. Obst. Gynec.* 90 - 726, 1964

- 60 - Wilson, J.R., Ledger, W.T., and Adros, G.J. : The effects of the intrauterine device, on the histologic pattern of the endometrium. *Am. J. Obst. Gynec.* 93 : 802 - 815, 1965.
- 61 - Wynn, R.M. Woolen, R.S. : Ultrastructural cyclic changes in the human endometrium. *Fert. Ster.* 18 : 721 - 738, 1967.
- 62 - Wynn, R.M., Wollen, R.S. : Ultrastructural cyclic changes in the human endometrium II. Normal Postovulatory phase, *Fertil. Steril.* 18 : 632, 1967.
- 63 - Wynn, R.M. and Harris : Ultrastructural cyclic changes in the human endometrium I. normal Preovulatory phase *Fert, Ster*, 18 : 632, 1967.
- 64 - Wynn, R.M. : Intrauterine devices : Effects on ultrastructure of human endometrium. *Science*, 156 : 1508, 1967.
- 65 - Zipper, J.A., Tatum, H.J. : Medel, M., Pastane, L. : Contraception through the use of intrauterine metals. I. Copper as an adjunct o the «T» device. *Am. J. Obst. Gynec.* 109 : 771, 1971.
- 66 - Zipper, J., Medel, M. and Prager, R. : Suppression of fertility by intrauterine contraception. *Am. J. Obst. Gynec.* 105 . 529, 1969.