

# DİSFONKSİYONEL UTERİN KANAMA TEDAVİSİNDE LEVONORGESTREL SALINIMLI İNTRAUTERİN SİSTEMİN ROLÜ

Dr. H. Mesut Özsoy

## ÖZET

**Objektif:** Disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde levonorgestrel salımlı intrauterin sistemin (LNG-IUS, Mirena) etkinlik, kabul edilebilirlik ve olası yan etkilerinin değerlendirilmesi.

**Planlama:** Prospektif, tanımlayıcı, non-komperatif çalışma.

**Ortam:** Başkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Hastalar:** Medikal tedavilere cevap vermemiş, disfonksiyonel uterin kanama tanısı alan 40 hasta.

**Girişim:** Menstrüasyonun ikinci veya üçüncü günü levonorgestrel salımlı intrauterin aparat yerleştirildi.

**Değerlendirme Parametreleri:** Hastalar altıncı ay ve birinci yılın sonunda kanama paternleri, hemogloblin değerleri, endometrial kalınlık ölçümleri ve subjektif menstrüel kan kaybı parametreleri açısından değerlendirildi. Yan etkilerin yanında tedaviye uyum süreci de değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Hastaların yaşları 29 ile 48 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $40,1 \pm 4,5$  olarak saptandı. Altıncı ayın sonunda hastaların %85'i (34/40) tedaviye cevap vermişti, bir yıl sonunda ise tedavi başarı oranı %97.2 (35/36) idi. Hemogloblin değerlerinde ve endometrial kalınlıkta altıncı ve on ikinci aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Subjektif menstrüel kan kaybı altıncı ayda %70, bir yılsonunda ise %90 azalmıştı ( $p < 0.001$ ). Toplam 4 hastaya (%10) histerektomi yapıldı.

**Yorum:** Fertilitenin korunamadığı histerektomi ve endometrial yıkım tekniklerine göre hem daha non-invazif olması hem de kontrasepsiyonu sağlaması gibi özellikleri de göz önüne alınırsa, disfonksiyonel uterin kanamanın medikal tedavisinde levonorgestrel salımlı intrauterin sistem etkili ve kabul edilebilir bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Levonorgestrel Salımlı İntrauterin Sistem; Disfonksiyonel Uterin Kanama; Menoraji.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy, acceptability, and possible side effects of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS, Mirena®) for dysfunctional uterine bleeding.

**Design:** Descriptive, prospective, and a non-comparative study.

**Setting:** Başkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Patients:** 40 women who presented with dysfunctional uterine bleeding after medical therapies had failed.

**Interventions:** A 20µg/day levonorgestrel-releasing intrauterine system was inserted during menstrual period.

**Main outcome measures:** Menstrual patterns were assessed; hemoglobin concentrations and endometrial thickness were measured at preinsertion and at 6 and 12 months of use.

**Results:** At the end of the sixth and twelfth month, menorrhagia was cured in 85% (34/40) and 97.2% (35/36) of patients, respectively. There was a significant difference in hemoglobin values and endometrial thickness at the end of the sixth month and first year ( $p < 0.001$ ). The subjective blood loss reduction was considerable as well, with 70% decrease at sixth month and 90% decrease at twelfth month ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Considering the invasive endometrial destruction techniques and hysterectomy in which fertility is not preserved, levonorgestrel-releasing intrauterine system is an effective and well accepted option overall for the medical management of dysfunctional uterine bleeding.

**Key Words:** Levonorgestrel-releasing Intrauterine System; Dysfunctional Uterine Bleeding; Menorrhagia.

Geliş tarihi: 16/03/2012

Kabul tarihi: 14/04/2012

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Zübeyde Hanım Hastanesi, İZMİR

İletişim: Dr. H. Mesut Özsoy

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Zübeyde Hanım Hastanesi, İZMİR

E-Posta: ozsoymesut@hotmail.com

## GİRİŞ

Disfonksiyonel uterin kanama veya menoraji reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık olarak %30'unu etkileyen, jinekoloji kliniğine başvurma sebepleri arasında en önde gelen sebeplerden biridir (1,2). Bir sıklusta 80 ml ve daha fazla miktarda kan kaybı olarak tanımlanır (3). Menoraji yaşam kalitesini etkilemenin yanında, özellikle demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde aneminin ciddiyetini de artırır. Tedavisinde ise öncelik non-steroid antiinflatuar ilaçlar, antifibrinolitikler, siklik progesterinler, kombine oral kontraseptifler gibi medikal tedavilere verilse de, fertilité arzusu olmayan hastalarda endometriyal yıkım teknikleri (endometriyal ablasyon) ve histerektomi gibi invazif yöntemler de alternatif olarak kullanılmaktadır. İlaçların belirli günlerde alınması gerekliliği ve olası yan etkileri nedeniyle medikal tedaviye uyum güç olmaktadır. Tedaviye cevap vermeyen durumlarda birçok hastaya histerektomi yapılmakta, bu da morbidite, çok nadiren de mortaliteyi beraberinde getirmektedir (4). Endometrial yıkım teknikleri ise histerektomiye göre daha az invazif olmakla beraber, pahalı ekipman ve özel eğitim gerekliliği nedeniyle ve her zaman başarılı olamamalarından dolayı daha az sıklıkta uygulanmaktadır (2, 5).

Levonorgestrel salınlı intrauterin sistem (LNG-IUS, Mirena®) günümüzde, kontrasepsiyon, menoraji/hipermenore tedavisi ve östrojen replasman tedavisi sırasında endometriyal korunma için onay almıştır (6). Ayrıca, endometrioze ve adenomyozise bağlı ağrı tedavisinde de yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (7,8). Beş yıl boyunca etkili olan T şeklindeki aparatın 32 milimetre uzunluğundaki vertikal gövdesi 52 mg levonorgestrel içeren rezervuar tarafından çevrelenmiştir. Bu rezervuardan günde 20 µg levonorgestrel uterin kaviteye salınır. Levonorgestrelin endometrium üzerindeki güçlü antiproliferatif etkisiyle hem menstrüel kan kaybı hem de menstrüasyon süresi azalır (9).

Bu çalışmada kliniğimize başvuran medikal tedaviye yanıt vermemiş disfonksiyonel uterin kanama tanısı alan hastalarda LNG-IUS'in uzun dönem etkinlik, tedaviye uyum, kabul edilebilirlik ve olası yan etkileri değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, tanımlayıcı ve non-komperatif olarak dizayn edilen bu çalışmaya toplam 40 hasta dahil edildi. Hastaların hepsi daha önce medikal tedavi uygulanmış ve tedaviye cevap vermemişlerdi. Anormal uterin kanama şikayetiyle kliniğimize başvuran hastalardan uygun karmen kanülü ile endometriyal biyopsi alınarak endometrial kanser ya da endometrial hiperplazi ekarte edildi. Hastalardan detaylı jinekolojik anamnez alındı, jinekolojik muayene yapıldı, servikovajinal smear alındı. Ultrasonografi ile değerlendirme yapıldı uterus boyutları, organik patoloji olup olmadığı tespit edildi, endometrial kalınlık ölçümleri yapıldı. Endometrial polip ya da uterin myom, ovaryan kist ve/veya tümör, uterin malformasyon, servikal striktür olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Servikovajinal smear ve endometrial biyopsi raporlarında patoloji saptanmayan hastalara menstrüel siklusun ikinci ya da üçüncü gününde hastaların da onayı alınarak LNG-IUS uygulandı. Hastaların kanama paternleri, endometrial kalınlıkları ve hemoglobin değerleri tedavi öncesinde ve tedavinin altıncı ve on ikinci aylarında değerlendirildi. Bu vizitlerde yan etkiler de sorgulandı. En az 3 ay hiç kanamanın olmaması amenore, kanamanın 45 günden daha fazla aralıklarla olması oligomenore olarak değerlendirildi. Spotting (lekelenme) ise ara sıra olan ve beklenmeyen kanamalı vajinal akıntı olarak değerlendirildi (3).

Verilerin analizi SPSS Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş ve hemoglobin için ortalama  $\pm$  standart sapma endometrial kalınlık ve kanama miktarındaki azalma oranı için ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. İzlem zamanları arasında hemoglobin düzeyinde anlamlı değişim olup olmadığı tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Farka neden olan izlem zamanlarını bulmak için Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Endometrial kalınlıktaki değişimin önemliliği Friedman testiyle incelendi. Farka neden olan izlem zamanlarını bulmak ve kanamadaki azalma oranlarının tedavi sonrası 6 ile 12 aylarda benzer olup olmadığı Wilcoxon İşaret testi kullanılarak değerlendirildi.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada toplam 40 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların yaşları 29 ile 48 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $40.1 \pm 4.5$  yıl olarak saptandı. 30 (%75) hasta multipar, 10 (%25) hasta primipar idi. 8 (%20) hastanın sezeryan doğum hikayesi vardı. Tedavi öncesi endometrial biyopsi sonuçları 21 (%52.5) hastada proliferatif endometrium, 17 (%42.5) hastada sekretuar endometrium, 2 (%5) hastada ise interval endometrium olarak rapor edilmişti.

Olguların kanama durumlarının takip zamanlarına göre dağılımı Tablo 1’de gösterilmektedir. Altıncı ayın sonunda hastaların %85’inde (34/40) menoraji şikayeti ortadan kalkmıştı. 1 hastada aparat spontan düşmüştü, bu hastaya kanaması şiddetlendiği için histerektomi yapıldı. 5 hastada menoraji devam ediyordu. Bu hastalardan ikisinde hastanın da isteği göz önüne alınarak tedaviye son verildi ve histerektomi uygulandı. Kanama miktarı kısmen azalan diğer 3 menorajisi devam eden hasta LNG-IUS ile tedaviye devam etti. Amenore gelişen bir hastada da kendi isteğiyle intrauterin sistem çıkartıldı. 15 hastada normal menstrüel siklus, 11 hastada spotting, 2 hastada oligomenore ve 6 hastada (birinin kendi isteğiyle çıkartıldı) amenore şeklinde kanama paterni gelişmişti. Bir yıl sonunda ise, altıncı ayda menorajisi devam eden 3 hastadan ikisi tedaviye cevap verdi, diğerine histerektomi uygulandı, toplam 4 hastaya (%10) histerektomi yapılmış oldu. On ikinci aya ulaşan 36 hastadan 35’inde (%97.2) menoraji tedavi edilmişti. Altıncı aydakine ek olarak 3 hastada daha (2’si amenore, biri spotting) kanama düzensizliği nedeniyle sistem çıkartıldı. Toplamda 4 hasta kanama paterni düzensizliği nedeniyle tedaviye son vermek istedi. Diğer yan etkiler ise 10 (%25) hastada artmış vajinal akıntı, 12 (%30) hastada kilo alımı, 8 (%20) hastada bel ağrısı, 2 (%5) hastada baş ağrısı, 5 (%12.5) hastada

**Tablo 1—Olguların Kanama Durumlarının Takip Zamanlarına Göre Dağılımı**

Kanama paterni	Bazal	6. Ay	12. Ay
Menoraji	40	3	1
Amenore	0	5	10
Oligomenore	0	2	3
Spotting	0	11	14
Normal	0	15	5
Hasta isteğiyle çıkarıldı	0	3	6
Düştü	0	1	1

meme hassasiyeti idi. Fakat bu yan etkilerin hepsi hafif düzeyde ve geçici olduğu için tedavi sonlandırma sebebi olmadı. Takiplerde hiçbir hastada intrauterin aparatın dislokasyonu olmadı ve intra veya ekstrauterin gebelik oluşmadı.

İzlem zamanlarına göre olguların hemoglobin, endometrial kalınlık ve subjektif kanamadaki azalma oranları Tablo 2’de gösterilmektedir. Gerek hemoglobin düzeyleri gerekse endometrial kalınlık değerlerinde, bazal ile hem altıncı ay hem de on ikinci ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Ayrıca altıncı ve on ikinci aylar arasında da her iki parametre açısından anlamlı fark elde edilmiştir. Kanama miktarının subjektif değerlendirilmesinde ise, altıncı ay sonunda %70, on ikinci ay sonunda ise %90 oranında kanama miktarında azalma olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, kliniğimizde medikal tedaviye cevap vermeyen disfonksiyonel uterin kanamalı hastalarda LNG-IUS’in etkin ve kabul edilebilir bir tedavi yaklaşımı olduğu sonucuna varılmıştır. Tedavi sonucunda subjektif menstrüel kan kaybı azalmış, menoraji kontrol altına alınmış, endometrial kalınlık azal-

**Tablo 2—İzlem Zamanlarına Göre Olguların Hemoglobin, Endometrial Kalınlık ve Subjektif Kanamadaki Azalma Oranları**

Değişkenler	Bazal	6. Ay	12. Ay	p
Hemoglobin (g/dl)	$10,2 \pm 0,80^{d,e}$	$11,8 \pm 0,84^{d,f}$	$12,9 \pm 0,50^{e,f}$	$<0,001^a$
Endometrial kalınlık (mm)	$9,0 (6,0-14,0)^{d,e}$	$6,0 (3,0-10,0)^{d,f}$	$5,0 (3,0-9,0)^{e,f}$	$<0,001^b$
Kanamadaki Azalma (%)	-	$70,0 (10,0-100,0)$	$90,0 (10,0-100,0)$	$<0,001-c$

<sup>a</sup>Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, <sup>b</sup>Friedman testi, <sup>c</sup>Wilcoxon İşaret testi, <sup>d</sup>Bazal ile 6. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ), <sup>e</sup>Bazal ile 12. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ), <sup>f</sup>6. ay ile 12. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,001$ ).

miş ve hemoglobin düzeylerinde yükselme kaydedilmiştir. Sistemin yararlı etkileri tedavi süresince artarak devam etmiştir.

LNG-IUS'in menstrüasyon üzerindeki etkisi büyük oranda endometrial baskılanma ve takiben atrofiye neden olan endometrial hücreler üzerindeki antiproliferatif etkiye bağlıdır. LNG-IUS kullanıcılarında oral levonorgestrel tedavisi alan hastalara göre endometrial levonorgestrel düzeyinin çok daha yüksek, plasma ilaç düzeylerinin ise daha düşük olduğu belirtilmiştir (2,10). Bu yüksek endometrial konsantrasyon sayesinde endometrial baskılanma ve atrofi sağlanarak, kan kaybının anlamlı düzeyde azalması açıklanabilir. Menoraji ve LNG-IUS'in menoraji üzerindeki teröpatik etkisi moleküler düzeyde halen net olarak açıklanabilmiş olmasa da, progestinler tarafından plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1'in devamlı indüklenmesi kan kaybının azalmasında muhtemel bir açıklama olabilir (11-12).

Çalışmamızda tedavi öncesi endometrial kalınlık ortanca değeri 9 mm (6-14) iken altıncı ayda 6 mm (3-10) ve on ikinci ayda 5 mm (3-9) olarak saptanmış, bazal değer ile hem altıncı hem de on ikinci aylar arasında, ayrıca altıncı ve on ikinci aylarda ölçülen kalınlık değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ortalama hemoglobin konsantrasyonları ise tedavi öncesinde  $10,2 \pm 0,80$  g/dl iken altıncı ayda  $11,8 \pm 0,84$  g/dl'ye, on ikinci ayda ise  $12,9 \pm 0,50$  g/dl'ye yükselmiştir. Endometrial kalınlıkla benzer şekilde hemoglobin değerlerinde de bazal değer ile hem altıncı hem de on ikinci aylar arasında, ayrıca altıncı ve on ikinci aylarda istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Monteiro ve ark. (2) da menoraji tedavisinde LNG-IUS kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada hemoglobin seviyelerinde anlamlı yükselme bildirmişlerdir. Benzer şekilde Kriplani ve ark. (3) bir yıllık takip sonunda ortalama hemoglobin düzeylerinde  $10,5 \pm 1,5$  g/dl'den  $11,5 \pm 1,4$  g/dl'ye anlamlı bir artış ve endometrial kalınlıkta ise bir yıl sonunda  $9,3 \pm 3,3$  mm'den  $5,9 \pm 2,3$  mm'ye anlamlı bir azalma bildirmişlerdir. Pakarinen ve ark. (13) da yine aynı şekilde endometrial kalınlığın ilk 3 ayda 11 mm'den 4,5 mm'ye indiğini belirtmişlerdir. Bu veriler, çalışmamızda elde edilen sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Endometrial kalınlığı azaltması ve endometrium üzerindeki antiproliferatif etkisi nedeniyle LNG-IUS'in endometrial hiperplazi tedavisinde de kullanılabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (14-15). Özellikle gelişmekte

olan ve demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü ülkelerde de menoraji tedavisinde LNG-IUS etkili bir tedavi metodu olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda kanama miktarının subjektif değerlendirilmesinde ise, altıncı ay sonunda %70, on ikinci ay sonunda ise %90 oranında kanama miktarında azalma olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Kriplani ve ark. (2) altıncı ayda %90, bir yıl sonunda da %95 oranında kanama miktarında subjektif azalma bildirmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen yan etkiler büyük oranda progestasyonel yan etkilerdi. 10 (%25) hastada artmış vajinal akıntı, 12 (%30) hastada kilo alımı, 8 (%20) hastada bel ağrısı, 2 (%5) hastada baş ağrısı, 5 (%12.5) hastada meme hassasiyeti tespit edildi. Bu yan etkiler tedaviye son vermeyi gerektirecek düzeyde olmayan hafif ve geçici yan etkilerdi. Altıncı ayda bir hastada, on ikinci ayda buna ilaveten 3 hastada amenore, spotting ve oligomenore gibi kanama düzensizliklerinden dolayı hasta isteğiyle tedaviye son verildi. LNG-IUS'in gerek tedavi amaçlı gerekse kontraseptif amaçlı kullanımında kabul edilebilirlik açısından toplumlar arası hatırı sayılır ölçüde fark olduğu düşünülecek olursa, çalışmaya dahil edilen popülasyonda tedavi amaçlı kullanımda LNG-IUS'in kabul edilebilir olduğu sonucuna varılabilir.

Altıncı ay sonunda tedaviden fayda görmeyen iki hasta, sistemin spontan düştüğü bir hasta, on ikinci ay sonunda da tedaviden fayda görmeyen bir hasta olmak üzere toplam 4 hastaya histerektomi uygulandı. Altıncı ay sonunda hastaların %85'inde, on ikinci ay sonunda da hastaların %97.2'sinde menorajinin ortadan kalktığı ve demir eksikliği anemisinin tedavi edildiği düşünülecek olursa, disfonksiyonel uterin kanamanın medikal tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olduğu aşikardır. Fertilitenin korunamadığı histerektomi ve endometrial yıkım tekniklerine göre hem daha non-invazif olması, cerrahinin beraberinde getirdiği risklerin olmaması, hem de kontrasepsiyonu sağlamasından dolayı medikal tedaviye cevap vermeyen disfonksiyonel uterin kanamalı hastalarda cerrahiden önce düşünülmesi gereken bir tedavi yöntemidir.

## KAYNAKLAR

1. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. BJOG. 2001;108(1):74-86.

2. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study. *Contraception*. 2002;65(5):325-8.
3. Kriplani A, Singh BM, Lal S, Agarwal N. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;97(3):190-4.
4. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivelä A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9252):273-7.
5. Sculpher MJ, Dwyer N, Byford S, Stirrat GM. Randomised trial comparing hysterectomy and transcervical endometrial resection: effect on health related quality of life and costs two years after surgery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(2):142-9.
6. Concin H, Bösch H, Hintermüller P, Hohlweg T, Mursch-Edlmayr G, Pinnisch B, Schmidl-Amann S, Schulz-Greinwald G, Unterlerchner D, Wagner T, Mattle V, Wildt L, Fiala C. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: an Austrian perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21 Suppl 1:S1-9.
7. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17(4):359-65.
8. Braghetto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception*. 2007;76(3):195-9.
9. Jones RL, Critchley HO. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod*. 2000;15 Suppl 3:162-72.
10. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;17(6):529-36.
11. Hurskainen R, Salmi A, Paavonen J, Teperi J, Rutanen E. Expression of sex steroid receptors and Ki-67 in the endometria of menorrhagic women: effects of intrauterine levonorgestrel. *Mol Hum Reprod*. 2000;6(11):1013-8.
12. Rutanen E, Hurskainen R, Finne P, Nokelainen K. Induction of endometrial plasminogen activator-inhibitor 1: a possible mechanism contributing to the effect of intrauterine levonorgestrel in the treatment of menorrhagia. *Fertil Steril*. 2000;73(5):1020-4.
13. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lähtenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod*. 1995;10(9):2390-4.
14. Orbo A, Arnes M, Pettersen I, Larsen K, Hanssen K, Moe B. Down-regulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(11):1438-46.
15. Lee SY, Kim MK, Park H, Yoon BS, Seong SJ, Kang JH, Jun HS, Park CT. The effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia in Korean women. *J Gynecol Oncol*. 2010;21(2):102-5.