

Levonorgestrel Salan İntrauterin Sistemin Tedavi Amaçlı Kullanımı

Salih TAŞKIN, Batuhan ÖZMEN, Cihat ÜNLÜ

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

Received 12 September 2005; received in revised form 26 December 2005; accepted 26 December 2005

Abstract

Therapeutic use of the Levonorgestrel Releasing Intrauterine System

Levonorgestrel intrauterine system is originally developed for contraception. The levonorgestrel, released from an intrauterine system at rate of 20µg/24 hours, suppresses endometrial growth. This system provides a broad spectrum of noncontraceptive health benefits including decreasing menstrual blood loss, reduction in symptoms of endometriosis and dysmenorrhea. Several trials revealed a reduction of menorrhagia in women using levonorgestrel intrauterine system as well as reduction of leiomyoma size. These results reduce the need for operative treatments and improve the quality of life.

Most side effects and reasons for termination of hormone replacement therapy are related to the progestin component. But, hormone replacement therapy with the local delivery via levonorgestrel intrauterine system is effective in protecting the endometrium against hyperplasia, and will make withdrawal bleeding unnecessary.

In this paper we review therapeutic use of the levonorgestrel system in non-contraceptional conditions.

Keywords: levonorgestrel, intrauterine devices, medicated, menorrhagia

Özet

Levonorgestrel salan intrauterin sistem, kontraseptif bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Sistemden günlük 20µg dozunda levonorgestrel salınır ve endometrial büyüme baskılanır. Geniş bir kullanım alanı olan sistemin, menstrüel kan akımını azaltma ve dismenore ve endometriozis semptomlarında düzelmeye gibi yararları vardır.

Çok sayıda çalışmada, levonorgestrel salan intrauterin sistem kullanan kadınlarda menorajide iyileşme olduğu ve leiomyom varlığında miyom boyutlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar operatif tedavilere olan ihtiyacı azaltmakta ve yaşam kalitesini arttırmaktadır.

Hormon replasman tedavisinde, tedaviye devamsızlığa sebep olan yan etkilerin çoğu progesteronlarla ilgilidir. Ancak levonorgestrel salan intrauterin sistem yoluyla lokal salınan progesteron ile kombine edilmiş hormon tedavisi endometriumu hiperplaziden korur ve geri çekilme kanamalarını önler.

Bu yazıda levonorgestrel salan intrauterin sistemin, kontrasepsiyon dışı tedavi amaçlı kullanımları derlenmiştir.

Anahtar sözcükler: levonorgestrel, intrauterin sistem, menoraji

Giriş

Levonorgestrel salan intrauterin sistem (LNG-İUS), estrojen-den bağımsız, uzun etkili ve geri dönüşümlü bir kontraseptif yöntem olarak geliştirilmiştir. Sterilizasyon ile karşılaştırılabilir kadar yüksek ve güvenli kontraseptif etkinliğinin yanında, menoraji tedavisinde ve hormon replasman tedavisinin (HRT) progestin ayağı olarak kullanılmaktadır (1). Dismenore, premenstrüel sendrom, endometriozis, adenomyozis ve uterin fibroidlere bağlı şikayetleride azaltmaktadır (2). Bunun dışında, endometriyal hiperplazilerde ve operasyon için kont-

rendikasyonların olduğu durumlarda endometriyum kanserinde kullanılmaktadır (3,4).

LNG-İUS, 52 mg levonorgestrel içerir ve endometriuma 24 saatte 20 µg levonorgestrel (LNG) salınımını düzenleyen bir zarla örtülüdür. Günlük 14 µg LNG salan ve fleksible özelliğe geliştirilen sistem ile uterin kaviteye uyum üst düzeye çıkarılmıştır. Bütün endometriyum baskılayabilmek için aracın fundusa doğru bir şekilde yerleştirilmesi gerekir. Menstrüasyonun 3.-10. günlerinde yerleştirilmelidir. Hormon replasman tedavisinde kullanılacaksa amenoreik olan kadında herhangi bir zamanda yerleştirilebilir. Etki süresi 5 yıldır.

Corresponding Author: Dr. Salih Taşkın
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum AD, Cebeci, 06100 Ankara, Türkiye
Gsm : +90 532 392 51 95
E-mail : salihtaskin@yahoo.com

Yerleştirmeden sonra antiproliferatif etki ile menstrüel kanama miktarı ve süresi gittikçe azalır. İlk birkaç ay içinde görülen lekelenme tarzındaki intermenstrüel kanamalar daha sonraki izlemde görülmemektedir (5,6). Tamamıyla anlaşılması ol-

mamakla beraber (7), ilk 3 aylık dönemde LNG'nin endometrial angiogenik faktör ve adrenomedüllini artırması sonucu endometrial morfoloji ve fonksiyonların etkilenmesi (8-10) bunun nedeni olabilir. Hem östrojen hem de progesterin reseptörlerinde görülen azalmaya bağlı olarak kullanıcıların %25 kadarında 1. yılın sonunda amenore gelişmektedir (2,8,11). Endometrial apoptozisin artması (12) ve subendometriyal kan akımının azalması (13) buna katkı sağlamaktadır. Kullanımın sona erdirilmesinden 1 ay sonra menstruasyon geri dönebilmektedir (2,11).

Menoraji Tedavisinde Kullanımı

Her menstrüel siklusta 80 ml ve üzerinde kan kaybı olarak tanımlanan menoraji, yaşam kalitesini bozan, anksiyete ve psiko-sosyal sorunlara yol açan bir problemdir. Üreme çağındaki kadınların %30'unda görülür ve tüm menstrüel bozuklukların %60'ını oluşturur (14,15). Ayrıca sağlıklı fertil kadınlarda görülen demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir (16,17).

Menoraji tedavisinde öncelikle oral kontraseptifler, prostoglandin sentetaz inhibitörleri, antifibrinolitikler, danazol, oral noretistron veya medroksiprogesteron asetat uygulanmakta, ancak bu tedavilerin etkinlikleri sınırlı olmaktadır. Özellikle çocuk isteği olmayanlarda, medikal tedaviden sonraki basamakta transservikal endometrial rezeksiyon (TSER) veya histerektomi uygulanmakta ve tüm histerektomilerin yarısı menoraji nedeniyle yapılmaktadır (14).

Günümüzde tüm bu tedavilere karşı güçlü bir alternatif haline gelen LNG-İUS, disfonksiyonel uterin kanamalarda en etkin medikal tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (18,19). Medikal tedavinin çoğu zaman yetersiz kalması, cerrahi tedavinin komplikasyonları ve maliyeti düşünüldüğünde LNG-İUS'nin menoraji tedavisinde kullanımı akılcı görünmektedir. Tedavi edici özelliği lokal progesterin tedavisi temeline dayanmaktadır. Endometriyal apoptotik faktörlerin artışı, östrojen ve progesteron reseptörlerinin azalması sonucu oluşan atrofi ve desidualizasyon başlıca etki mekanizmalarıdır (8,12). Ayrıca diğer intrauterin araçların aksine subendometriyal kan akımında belirgin azalmaya yol açar (13). Tedavinin başlangıcından 3 ay sonra menstrüel kan kaybını yaklaşık olarak %90 oranında azaltır (14,19,20) ve bu azalmayla korele olarak serum ferritin düzeylerinde artış izlenir (20).

LNG-İUS ile sistemik progestagen tedavisini karşılaştıran bir çalışmada (21), menorajisi olan hastalarda LNG-İUS ile oral 15 mg/gün noretistron (siklusun 5.-14. günleri) karşılaştırılmıştır. Sonuçta LNG-İUS'de menstrüel kan kaybı %94 azalırken, noretistron grubunda bu oran %87 olmuştur. Bununla beraber 3 ay sonra tedaviye devam istemi noretistron grubunda %22 iken LNG-İUS grubunda %76 oranında olmuştur ve LNG-İUS'nin etkin ve tedaviye devam açısından diğer yöntemlerden üstün olduğu belirtilmiştir.

Oral kontraseptif, prostoglandin sentetaz inhibitörleri, antifibrinolitikler ve danazolün menoraji tedavisindeki başarısı

%50 oranındadır (22,23). LNG-İUS, traneksamik asit ve flurbiprofenin karşılaştırıldığı bir çalışmanın birinci yılında LNG-İUS ile menstrüel kan kaybı %90 oranında azalırken, diğer gruplardaki azalma %44 düzeyinde kalmıştır (24).

Menoraji tedavisinde en etkin yöntemlerden biri olan TSER (14) ile LNG-İUS'i karşılaştıran çalışmalarda, tedavi başlangıcından 1 yıl sonraki değerlendirmede her iki yöntemin başarısı benzer olarak bulunmuş ve menstrüel kan kaybı çok büyük oranda azalmıştır (25,26,27). Ancak TSER'in geri dönüşsüz olması, operatif olması ve tedavinin başarısızlığı durumunda tekrarlanma olasılığı LNG-İUS'e göre dezavantaj olarak bildirilmiştir.

Diğer medikal tedavilere üstünlüğünün yanında LNG-İUS, menoraji tedavisinde histerektomiye alternatif olarak gösterilmekte ve uygun hastalarda histerektomi öncesinde uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır (28,29). Medikal tedavinin başarısızlığı nedeniyle histerektomi veya TSER uygulanmasına karar verilen 50 hastada LNG-İUS kullanılmış ve 3. ayın sonunda 37'si, 6. ayın sonunda toplam 41'i cerrahi tedavi listesinden çıkarılmıştır (30). Bu yönde yapılan bir diğer çalışmada (31), menoraji nedeniyle histerektomi kararı alınan hastaların %64'ün de LNG-İUS uygulaması ile histerektomiden vazgeçilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran %14 olmuştur. Etkinlik ve hasta memnuniyeti kombine edildiğinde her iki yöntemin kabul edilebilirliği benzerdir (32). Ancak yöntem seçiminde, histerektomi maliyetinin 3-4 kat fazlalığı ve operatif komplikasyonları göz önüne alınmalı ve menoraji nedeni yapılması düşünülen histerektomiler öncesinde LNG-İUS kullanımı mutlaka düşünülmelidir.

Sonuç olarak LNG-İUS geri dönüşlü olması, etkin bir kontrasepsiyon sağlamasının yanında, menorajik kadınlarda kan kaybını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle özellikle genç, fertilitasını tamamlamamış, diğer medikal tedavilere yetersiz yanıt veren menorajik kadınlarda kullanımı düşünülmelidir.

Hormon Replasman Tedavisinde Kullanımı

Uterusu intakt kadınlarda karşılanmamış östrojen replasman tedavisi endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser riskini arttırmaktadır (33). Bu nedenle östrojen replasman tedavisi rejimlerine progesterinler çeşitli formlarda eklenmektedir. Sistemik progesterinler steroidallı etkilere ve çekilme kanamalarına neden olduğundan, tedaviye uyumu azaltmaktadır (34). Oysa progesterinlerden beklenen etki, endometriyumun östrojenlere karşı korumaktır ve bu işlevin lokal olarak (direkt endometriyuma), daha az sistemik etki ile yerine getirilmesi akla uygun gelmektedir. Bu noktadan yola çıkılarak çeşitli formlarda östrojen replasmanı yapılan postmenopozal kadınlarda, LNG-İUS kullanımı ile endometriyumda östrojenin etkileri nötralize edilmektedir (35,36). Bu yöntem ile sistemik tedavi ile sağlanamayacak düzeyde progesterin, lokal olarak endometriyuma salınmaktadır (37).

Yapılan bir çalışmada östrojen replasman tedavisi alan (oral veya transdermal) postmenopozal kadınlara LNG-İUS uygulanması ile 6. ayda endometrial baskılanma görülmüş ve endometrial örneklerin hiçbirinde proliferasyon bulgusuna rastlanmamıştır (38). Ortalama endometrial kalınlık 2.4 mm ola-

rak bildirilmiş (en fazla:3.6 mm) ve %90 oranında amenore sağlanmıştır. Tedaviye devam oranı ise 3 yılın sonunda %82 olmuştur. Steroidal yan etkiler (akne, memelerde hassasiyet, depresyon ve baş ağrısı) ise üreme çağındaki kadınlara oranla nadiren izlenmiştir (37,38).

Menopozal çağıdaki uterin volümünün daha az olması gerçeğinden yola çıkılarak daha küçük boyutta, 5 ve 10 µg LNG salınımı yapan LNG-İUS tasarlanmış ve bu sistemlerle yapılan çalışmalarda kanama paterni, endometrial baskılanma ve metabolik cevap konusunda bu iki sistemin 20 µg ile aynı düzeydeki etkiyi sağlayabildiği bildirilmiştir (39). Günümüzde postmenopozal dönemde 14 µg/gün LNG salan FibroPlant kullanımı da yaygınlaşmaktadır (40,41).

Postmenopozal dönemde bu sistemlerin kullanımının lipit profili ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda olumlu etkiler rapor edilmiştir. Raudaskoski ve arkadaşlarının (42) yaptıkları çalışmada 20 µg'lık sistemin ilk 6 aylık dönemde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini minimum düzeyde düşürdüğü ancak takip eden süreçte lipit profiline etkisinin nötral olduğu gösterilmiştir. Buna karşın yeni tasarlanan 5 ve 10 µg'lık sistemlerin kullanımı sırasında HDL kolesterolde %27-30'luk artış, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolde %13'lük azalma ve LDL/HDL oranında %33'lük azalma rapor edilmiştir. Oral progesteron, vaginal progesteron ve LNG-İUS'in perkütan östrojen verilen kadınlarda lipit metabolizması üzerine güvenli etkileri olduğu ve her üç rejiminde endometriumda yeterli koruma sağladığı bildirilmiştir (43). Ancak LNG-İUS uygulanan hastalarda tedaviye uyum ve devamlılık daha yüksek orandadır.

Dismenore, Endometriozis ve Premenstrüel Sendrom

LNG-İUS kullanımı sırasında dismenore ve premenstrüel sendromun iyileştiğine dair raporlar vardır (11,44). Lokal progestinin, endometrial fonksiyonları baskılaması ve menstrüel kanama miktarını azaltması ile endometriozisin önlenmesi varsayılmaktadır (44). Bu konuyla ilgili iki çalışmada (45,46), LNG-İUS kullanımı sonrası overyan endometriozis gelişiminde azalma olduğu savunulmuştur. Endometriozisin önlenmesi ile ilgili bulgular ve pozitif terapötik etkiler daha çok sayıdaki çalışmalarla desteklenirse LNG-İUS' nin kullanımı daha da önemli hale gelecektir.

Adenomyozis

Adenomyozis ilişkili menorajide LNG-İUS kullanımı ile menstruel sıkluslarda düzelme, uterin volümde azalma, endometrial kalınlıkta azalma, hemoglobin ve ferritin düzeylerinde artış saptanmıştır (47,48). LNG-İUS'nin adenomyozise etki mekanizması, progestinin direkt adenomyotik fokusa hipotrofik etkisi ve östrojen reseptör down regülasyonu (8) şeklinde tanımlanmaktadır.

Myoma Uteri

Uterin kaviteyi distorsiyona uğratan miyom varlığında LNG-İUS kontrendikedir. Ancak distorsiyonun olmadığı durumlarda LNG-İUS'nin miyom boyutlarında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (49,50). Bu etkinin LNG-İUS'nin endometrial

miyom büyütücü faktörleri inhibe etmesine (51) ve uterin arter akım rezistansında yaptığı artışa (13) bağlanmaktadır.

Endometrial Hiperplazi ve Endometrium Kanseri

Basit veya atipili hiperplazilerde LNG-İUS kullanımı ile 6. ayda kür sağlandığı bildirilmiştir (3,4). Ayrıca endometrium kanseri tanısı almış, ancak operasyonları için kontrendikasyonlar bulunan veya operasyonları bir süre ertelenmek zorunda kalan hastalarda 'zaman kazanma amacıyla' sistemik progestagen tedavisi yerine kullanıldığında olumlu sonuçlar alınmıştır (4).

Tamoksifen Kullanımı

Son yıllarda LNG-İUS'nin tamoksifen kullanan meme kanseri vakalarında, endometrial proliferasyonu engellemek için kullanılabileceği bildirilmiştir (52). Böylece, ileri incelemeleri gerektiren endometrial kanama olasılığı azalacak ve tamoksifene bağlı hiperplazi ve diğer patolojilerin önüne geçilecektir.

Yan Etkiler

LNG-İUS kullanımı ile ilk 3 aylık dönemde (üreme çağındaki kadınlarda daha sık olmak üzere) intermenstrüel lekelenme sık görülmekte, ancak daha sonraki dönemde bu şikayet olmamaktadır (5,6). Bunun dışında pelvik ağrı %6, hormonal yan etkiler (akne, baş ağrısı, kilo alımı) %5 oranında bildirilmiştir. Postmenopozal dönemde bu yan etkiler çok daha az oranlarda görülmektedir (2,5).

Kullanımın ilk aylarında overlerde, asemptomatik, persiste basit kistler %25 oranında görülebilir (13,52). Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bu kistlere 1. yılın sonunda rastlanmamaktadır ve kistler spontan, tedavi gerektirmeksizin rezolusyona uğramaktadırlar (53,54).

Pelvik inflamatuvar hastalıkta (PIH) artış sadece kullanımın başlangıcından sonraki ilk günlerde olabilmektedir (1,5,11). Uygulamadan önce kullanılacak profilaktik antibiyotiklerin olumlu bir katkısı olmamaktadır. İlk günlerdeki bu artışa rağmen LNG-İUS'de PIH riski, bakırlı rahim içi araçlara göre oldukça düşüktür (1,5). Bu menstruel kan miktarının az olmasına ve servikal mukusun kalınlaşmasına bağlanmaktadır.

Sonuç

LNG-İUS, en etkili geri dönüşümlü kontraseptif yöntemlerden biridir ve en az 5 yıllık kullanım süresi vardır. Fertilité, LNG-İUS'nin çıkartılmasından hemen sonra geri kazanılır. Menoraji tedavisinde kanamayı azaltmada, en etkin medikal yöntem olarak gösterilmektedir ve cerrahi tedavinin alternatifidir. Hormon replasman tedavisinde, tedavinin progestin ayağı olarak uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Çünkü lokal bir tedavi olduğundan, östrojenin endometrial yan etkilerini etkin olarak engelleyecek ve sistemik etki minimum olduğundan östrojenin istenen etkilerini antagonize etmeyecektir. Bunun dışında dismenore, premenstrüel sendrom, endometriozisin önlenmesi, endometrial hiperplaziler, adenomyozis ve myoma uteri tedavisinde etkin olduğu bildirilmektedir.

Kaynaklar

- Andersson K, Odling V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: A randomized comparative trial. *Contraception* 1994;37:44-72.
- Lee P, Shulman, Anita L, Nelson, Philip D, Darney. Recent developments in hormone delivery systems. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:27-36.
- Wildemeersch D and Dhont M. Treatment of non atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1177-8.
- Bahamondes L, Ribeiro-Huguet P, De Andrade KC, Leon Martinas O, Petta CA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:448-2.
- Suhonen S, Haukkaama M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: A comparative study. *Contraception* 2004;69:287-92.
- Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: Therapeutic aspects. *Steroids* 2000;53:699-702.
- Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998; 13(5):1210-7.
- Pengdi Z, Xiaoqun L, Hongzhi L, Zhao G, Jie C, Ruhua X, Shizhu L, Shangchun W, Jiedong W. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod* 1999;14(4):970-5.
- Roopa BA, Loganath A, Singh K. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on angiogenic growth factors in the endometrium. *Hum Reprod* 2003;18(9):1809-19.
- Fernandez JBL, Maruo T, Pakarinen P, Spitz IM, Johansson E. Effects of a levonorgestrel-releasing intra-uterine system on the expression of vascular endothelial growth factor and adrenomedullin in the endometrium in adenomyosis. *Hum Reprod* 2003;18(4):694-9.
- Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progesterin-Releasing Intrauterine Systems. *Semin Reprod Med* 2001;19(4):235-51.
- Maruo T, Fernandez JBL, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of a levonorgestrel-releasing intra-uterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001;16(10):2103-8.
- Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentration and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod* 1998;13(12):2179-83.
- Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: A systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:74-86.
- Toivonen J, Luukkainen T. Progesterin-releasing intrauterine devices. In: Bardin CW, ed. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. St. Louis: Mosby; 1997:149-53.
- Shaw RW. Assessment of medical treatments for menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:15-8.
- Anderson K, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:690-4.
- Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesteron/progesteron releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding [Cochrane Review]. In: *The Cochrane Library*, issue 2. Oxford: Update Software;2001.
- Xiao B, Wu SC, Chong J, Zeng T, Han LH, Luukkainen T. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003;79(4):951-9.
- Tang GW, Lo SS. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: Efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995;39:219-5.
- Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and noretistrone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:472-8.
- Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 2.Oxford: Update Software;2001.
- Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation. Randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid and tranexamic acid. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;193:447-82.
- Milsom I, Anderson K, Andersh B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid and levonorgestrel releasing intrauterine device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;152:879-83.
- Romer T. Prospective comparison study of levonorgestrel IUD versus Roller-Ball endometrial ablation in the management of refractory recurrent hypermenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;90(1):15-9.
- Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997;90:245-131.
- Olav I, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001;76(2):184-9.
- Hurskainen R, Teperi J, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Rissanen P, Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of essential menorrhagia: Predictors of outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:281-3.
- Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: A pilot study. *Contraception* 2002;53:205-8.
- Barrington JW, Bowen-Simpkins. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:494-6.
- Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, Nilsson CG. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;196:1122-6.
- Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela 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;225:141-7.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitte D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:184-92.
- Karakoç B, Erenus M. Compliance considerations with hormone replacement therapy. *Menopause* 1998;5:102-6.
- Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, Luotola H, Pekonen F, Ronni-Sivula H, Timonen H, Riphagen F, Laatikainen T. Intrauterine 10 mcg and 20 mcg levonorgestrel system in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: Clinical, endometrial and metabolic response. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:124-32.
- Suhonen S, Holmström T, Lahteenmaki P. Three-year follow-up of use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system in hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:133-8.
- Andersson K, Mattsson LA, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel: A new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992;79:951-7.
- Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;76(5):969-73.
- Wollter-Svensson LO, Stadberg E, Andersson K, Mattsson LA, Odling V, Persson I. Intrauterine administration of levonorgestrel 5 and 10 mcg/24 hours in perimenopausal hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:329-42.
- Wildemeersch D, Schacht E, Wildemeersch P. Contraception and treatment in the perimenopause with a novel 'frameless' intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: An extended pilot study. *Contraception* 2002;54:93-9.
- Wildemeersch D, Schacht E. Endometrial suppression with a new 'frameless' levonorgestrel releasing intrauterine system in perimenopausal and postmenopausal women: A pilot study. *Maturitas* 2000;24:51-8.
- Raudaskoski TH, Tomas EI, Paakkari IA, Kauppila AJ, Laatikainen TJ. Serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women receiving transdermal oestrogen in combination with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Maturitas* 1995;22:35-41.
- Suvanto-Luukkainen E, Sundström H, Penttinen J, Kauppila A. Lipid effects of an intrauterine levonorgestrel device or oral vs. vaginal natural progesterone in postmenopausal women treated with percutaneous estradiol. *Arch Gynecol Obstet* 1998;129:201-8.
- Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: A pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:385-8.
- Xiao BL, Zeng T, Wu S. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use. *Contraception* 1995;39:227-53.

46. Pakarinen PI, Suvisaari J, Luukkainen T, Lahteenmaki P. Intracervical and fundal administration of levonorgestrel for contraception: Endometrial thickness, patterns of bleeding, and persisting ovarian follicles. *Fertil Steril* 1997;68:47-52.
47. Fedele L, Bianchi E, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:294-9.
48. Yoke-Fai Fong and Kuldip Singh. Medical Treatment of Grossly Enlarged Adenomyotic uterus with the levonorgestrel releasing intrauterine system. *Contraception* 1999;48:173-5.
49. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003;79(5):1194-8.
50. Yoke-Fai Fong and Kuldip Singh. Effect of LNG IUS on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception* 1999;48:39-3.
51. Pekonen F, Nyman T, Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Rutanen EM. Intrauterine progestin induces continuous insulin like growth factor-binding protein-1 production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 5: 528-52.
52. Gardner FJE, Konje JC, Abrams KR, Brown LJR, Khanna S, Al-Azzawi F, Bell SC, Taylor DJ. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000;224:1711-7.
53. Inki P, Hurskainen R, Palo P, Ekholm E, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Teperi J, Yliskoski M, Paavonen J. Comparison of ovarian cyst formation in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. hysterectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:249-5.
54. Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA, Diaz J, Espejo-Arce X, Monteiro-Dantas C. Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. *J Reprod Med* 2003;36:505-28.