

# Menorajisi Olan Hastalarda Farklı Histopatolojik Tanılarda Levonorgestrel Salan Rahim İçi Aracın Uzun Süreli Terapötik Etkinliği

## The Long-Term Therapeutic Efficacy of Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device in Different Histopathological Diagnosis Symptomatic for Menorrhagia

<sup>a</sup>Müge KESKİN<sup>a</sup>, <sup>b</sup>Didem ÇAKMAK<sup>b</sup>, <sup>c</sup>Aslı YARCI GÜRSOY<sup>c</sup>, <sup>d</sup>Mine KİSELİ<sup>d</sup>,  
<sup>e</sup>Gamze Sinem YÜCEL<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Umut Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>b</sup>Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>c</sup>Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, Türkiye

<sup>d</sup>Mine Kiselî Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Bu çalışma, 28. ESGE Kongresi'nde (6-9 Ekim 2019, Yunanistan) poster olarak sunulmuştur.

### ÖZET

**Amaç:** Menoraji, üreme çağındaki kadınların yaşam kalitesini ciddi oranda etkiler ve genellikle alta yatan bir pelvik patoloji yoktur. Menorajide birçok medikal tedavinin etkinliği kesin değildir ve hasta uyumu zayıf olabilir. Levonorgestrel salıyan rahim içi araç (LNG-RİA) menoraji tedavisinde cerrahi tedavilere iyi bir alternatiftir. Bu çalışmanın amacı menorajisi olan hastalarda farklı histopatolojik tanılarda LNG-RİA'nın uzun süreli terapötik etkinliğini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2017-2019 arasında menoraji tanısı konmuş ve tedavi amaçlı LNG-RİA uygulanmış 135 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların LNG-RİA takılmadan önce yapılan endometrial biyopsilerinin histopatolojik tanıları, LNG-RİA öncesi ve sonrası adet düzeni ve hemogram bulguları ile hasta memnuniyet oranları değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 135 hastadan 98'ine (72.5%) LNG-IUD takılmadan önce endometrial biyopsi yapılmıştı, kalan 37 olgu (%27,4) ise myoma uteri (tip 0, 1 ve 2 dışında) ve adenomyozis gibi farklı tanılarına sahipti. Endometriyal hiperplazi tanısı konan hastaların 3 ay sonraki kontrol biyopsilerinde endometrial hiperplazinin gerilediği görüldü. LNG-RİA takıldıktan sonraki 1.yılda hastaların menstrüasyon süresinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma ( $11.32\pm 5.12$  vs  $4.21\pm 2.34$ ,  $p:0.027$ ), siklus süresinde istatistiksel açıdan anlamlı artış ( $21.45\pm 6.13$  vs  $33.14\pm 5.27$ ,  $p: 0.041$ ) ve hemoglobin düzeyinde artış izlendi. Histopatolojik tanısı endometrial polip olarak saptanan 19 hastada birinci yılın sonunda polip rekürrensi görülmüdü. Birinci yıl sonunda hastaların memnuniyet oranları yüksekti. **Sonuç:** Menorajili hastalarda LNG-RİA etkili bir tedavi yöntemidir. Hastalardaki semptomatik iyileşmenin yanı sıra, tedavinin tolere edilebilirliği yüksektir ve yüksek memnuniyet oranlarıyla ilişkilidir. Konuyla ilgili daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, uzun dönem hasta takibi yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Levonorgestrel RİA; menoraji; endometrial hiperplazi

### ABSTRACT

**Objective:** Menorrhagia has an undesired effect on the life quality of reproductive aged women and usually it's not related to an underlying pathology. Efficacy of medical treatment is uncertain and patient compliance may be poor. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) is an effective alternative to surgery in the treatment. Aim of this study is to evaluate the long-term therapeutic efficacy of LNG-IUD in different histopathological diagnoses in menorrhagia. **Material and Methods:** Medical records of women diagnosed with menorrhagia and administered levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for therapeutic purposes at Ufuk University Faculty of Medicine, Gynecology Clinic between 2017-2019 were retrospectively reviewed. Histopathological diagnosis of patients before insertion, menstrual pattern and hemogram findings before and after insertion, and patient satisfaction rates were evaluated. **Results:** 135 patients were included in the study, 98 (72.5%) patients had endometrial biopsy before LNG-IUD insertion, while the remaining 37 patients (27.4%) had different diagnoses such as myoma uteri (except types 0, 1 and 2) and adenomyosis. In the control biopsies of the patients diagnosed with endometrial hyperplasia, endometrial hyperplasia was observed to be regressed. 1 year after LNG-IUD insertion, patients had a significant decrease in menstruation duration ( $11.32\pm 5.12$  vs  $4.21\pm 2.34$ ,  $p:0.027$ ), a significant increase in cycle duration ( $21.45\pm 6.13$  vs  $33.14\pm 5.27$ ,  $p: 0.041$ ), and hemoglobin levels. No polyp recurrence was observed and patient satisfaction rates were high. **Conclusion:** LNG-IUD is an effective treatment modality in menorrhagia and leads to high satisfaction rates. Prospective studies with larger sample sizes and long term follow-up regarding the subject are required.

**Keywords:** Menorrhagia; levonorgestrel intrauterine device (LNG-IUD); endometrial hyperplasia

**Correspondence:** Müge KESKİN

Umut Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

**E-mail:** mugekeskin1@hotmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

**Received:** 20 Jan 2023 **Accepted:** 01 Mar 2023 **Available online:** 13 Mar 2023

2587-0084 / Copyright © 2023 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.  
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Menoraji üreme çağındaki kadınlar için önemli bir sorun oluşturur, ciddi anksiyeteye ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olur.<sup>1</sup> Menoraji, üreme çağındaki kadınlarda %30'a varan oranlarda görülür, adet düzensizliği nedeniyle yapılan konsültasyonların %60'ını, jinekoloji sevklerinin %12'sini oluşturur ve sağlıklı fertil kadınlarda demir eksikliği anemisinin en yaygın nedenidir. 30-49 yaş arası kadınların %5'i her yıl menoraji nedeniyle polikliniğe başvurur. Menorajili kadınların çoğunda altta yatan bir pelvik patoloji yoktur.<sup>2-4</sup>

Menoraji nedeniyle başvuran hastaları cerrahi seçeneğine yönlendirmeden önce medikal tedavi önerilmelidir.<sup>5</sup> Bununla birlikte, birçok ilaç tedavisinin etkinliği kesin değildir ve hasta uyumu zayıf olabilir. Hormonal olmayan ilaçların kullanımı (traneksamik asit ve NSAİD'ler, mefenamik asit) daha az oranda cerrahi prosedürle sonuçlanabilir ancak hastaların önemli bir kısmı da östrojen ve progesteron kombinasyonlarından fayda görür.<sup>5</sup> Menorajide en sık reçete edilen ilaçlardan biri olan progesteron türevi ilaç noretisterondur ve normalde reçete edilen dozlarda düşük etkinliğe sahiptir ancak menoraji tedavisinde artan doz ve süre ile etkinlik artışı olabilir. İlaç maliyetleri değişkenlik gösterebilir ve bazıları yan etki profili nedeniyle hastalar tarafından zor tolere edilir. İlave uzun süreli kullanım gerektirebilir.<sup>6</sup>

Medikal tedaviye dirençli menoraji vakalarının önemli bir kısmı histerektomiye gider. Histerektomi post-operatif komplikasyonların yanı sıra operatif mortalite riski de taşır ve yüksek maliyetlere neden olur.

Endometrial rezeksiyon ve ablasyon daha düşük komplikasyon oranlarına ve daha düşük operatif mortaliteye sahiptir.<sup>7</sup> Ancak bu prosedürler her zaman başarılı değildir.<sup>8-10</sup> %11-%40 oranında işlemi tekrarlamak gerekebilir.<sup>11</sup> Endometrial rezeksiyon veya ablasyon yapılan kadınların yaklaşık %30'u sonunda histerektomi geçirecektir.<sup>12</sup> Bu prosedürlerin her birinin maliyeti histerektominin yaklaşık yarısı kadardır.

Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) öncelikle kontraseptif bir yöntem olarak geliştirilse de, çalışmalarda rölatif olarak daha az yan etki

ile %90'ı aşan oranda menstrüel kan kaybında bir azalma sağladığı gösterilmiştir. Levonorgestrel östrojenin endometriumdaki etkisini antagonize eder, endometriyumun atrofisini ve psödodesidualizasyonunu indükler ve bunun sonucunda kanamayı azaltır. Bu nedenle LNG-RİA menoraji tedavisinde cerrahi tedavilere, fertilitate koruyucu bir alternatif olarak kullanılır. LNG-RİA ovulasyonu baskılamayan etkili bir geri dönüşümlü kontraseptiftir.<sup>13</sup> Atılma oranları baskırlı RİA ile benzerdir ve ektopik gebelik oranları daha düşüktür.<sup>11</sup> Menstrüel kanama paternindeki değişikliklerin yanı sıra, bildirilen yan etkiler arasında baş ağrısı ve mide bulantısı (genelde hızla düzelir), düzensiz kanama, mastalji ve akne (genelde birkaç ay sonra düzelir), fonksiyonel ovaryen kistler, depresyon, kilo alımı ve alt karın ağrısı yer alır. LNG-RİA ile önemli bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.<sup>14</sup>

Bu çalışmanın amacı menorajisi olan hastalarda farklı histopatolojik tanılarda LNG-RİA'nın uzun süreli terapötik etkinliğini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2017-2019 yılları arasında menoraji tanısı konmuş ve tedavi amaçlı levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) uygulanmış 135 hastanın verileri retrospektif olarak taranmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Hastaların demografik parametreleri, LNG-RİA (Mirena®, Bayer, İstanbul, Türkiye) takılmadan önce yapılan endometrial biyopsilerinin histopatolojik tanıları, LNG-RİA öncesi ve sonrası adet düzeni ve hemogram bulguları ile hasta memnuniyet oranları değerlendirilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows sürüm 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Sürekli veriler normal dağılımlar için ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edildi. Kolmogorov-Smirnov test ile normal dağılım analizi sonrası, normal dağılım gösteren verilerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen verilerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed rank test kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde p değerinin <0,05 olması anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 135 hastadan 98'ine (%72.5) LNG-IUD takılmadan önce endometrial biyopsi yapılmıştı, kalan 37 olgu (%27,4) ise myoma uteri (tip 0, 1 ve 2 dışında) ve adenomyozis gibi farklı tanılara sahipti. Hastaların yaş ortalaması  $42,86 \pm 6,9$  idi.

Hastaların histopatolojik tanıları **Tablo 1**'de verilmiştir. Endometriyal hiperplazi tanısı konan hastalarda 3 ay sonra endometrial biyopsiler tekrarlandı. Kontrol biyopsilerinde endometrial hiperplazinin gerilediği görüldü.

LNG-RİA sonrası menorajisi devam eden 1 hastaya histerektomi yapıldı. Histerektomi materyalinin patoloji incelemesinde adenomyozis saptandı.

LNG-RİA takıldıktan sonraki 1.yılda hastaların menstrüasyon süresinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma ( $11.32 \pm 5.12$  vs  $4.21 \pm 2.34$ ,  $p:0.027$ ), siklus süresinde istatistiksel açıdan anlamlı artış ( $21.45 \pm 6.13$  vs  $33.14 \pm 5.27$ ,  $p: 0.041$ ) ve hemoglobin düzeyinde artış izlendi (**Tablo 2**).

Histopatolojik tanısı endometrial polip olarak saptanan 19 hastada birinci yılın sonunda polip rekürrensi görülmedi.

LNG-RİA sonrası 1. yılda hastaların memnuniyet oranları yüksekti.

**TABLO 1:** Tedavi öncesi endometrial biyopsi sonuçları.

Patoloji	Hasta sayısı (n:98)
Proliferatif endometrium	37 (37.7%)
Sekretuar endometrium	26 (26.5%)
Endometrial polip	19 (19.3%)
Endometrit	5 (5.1%)
Basit atipisiz endometrial hiperplazi	11(11.2%)

**TABLO 2:** Tedavi öncesi ve sonrası hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

	LNG-RİA öncesi	LNG-RİA sonrası	p
Menstrüasyon süresi	$11.32 \pm 5.12$	$4.21 \pm 2.34$	0.027
Siklus süresi	$21.45 \pm 6.13$	$33.14 \pm 5.27$	0.039
Hemoglobin düzeyi	$10.25 \pm 2.34$	$12.67 \pm 1.78$	0.041

## TARTIŞMA

Bu çalışmada LNG-RİA'nın menorajisi olan hastalarda yüksek teröpatik etkinliğe sahip olduğu, klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme sağladığı ve yüksek hasta memnuniyetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

LNG-RİA üzerine yapılan çalışmaların çoğu LNG-RİA'nın 3 ila 12 aylık kullanımda menstrüasyon süresi ve miktarında önemli bir azalmayla ve demir seviyelerinde iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hasta memnuniyeti bakılan çalışmalarda yüksek memnuniyet oranları kaydedilmiştir ve LNG-RİA'nın menoraji endikasyonu ile yapılan cerrahileri önemli oranda azalttığı bildirilmiştir. Yan etkilerin çoğunun kısa sürede düzelmesi vurgulanan bir diğer noktadır. Bu nedenle mevcut kanıtlar, LNG-RİA'nın menoraji için etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir.<sup>15</sup> Bu bulgular çalışmamızı destekler niteliktedir.

Literatürde az sayıda çalışma ise LNG-RİA'nın, myoma uteri kaynaklı menoraji tedavisinde etkin olmadığını savunmuştur. Myoma uteri tanılı, menorajisi olan, az sayıda olguyu kapsayan bir çalışmada LNG-RİA uygulaması sonrası hastaların menoraji şikayetinin devam ettiği, diğer çalışmada ise leiomyom büyüklüklerinde ve uterin volümde değişim olmadığı bildirilmiştir.<sup>16,17</sup> Bizim çalışmamızda semptomatik uterin myomu olan az sayıdaki hastada LNG-RİA sonrası semptomatik iyileşme görülmüştür. Yakın zamanlı çoğunluğu randomize kontrollü çalışmalardan oluşan bir meta-analizde de LNG-RİA'nın premenopozal kadınlarda semptomatik uterin leiomyom için etkin ve güvenli bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>18</sup>

Genel olarak, büyük ölçekli araştırmalar LNG-RİA ile yüksek hasta memnuniyet oranları bildirmiştir. ECLIPSE çalışmasında ilaveten (Effectiveness and Cost-effectiveness of LNG containing IUD in Primary care against Standard treatment for Menorrhagia), menoraji tedavisinde LNG-RİA ile elde edilen klinik yanıtın ve teröpatik etkinliğin diğer tedavi seçeneklerine göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup> Bir diğer çalışmada ise yüksek hasta memnuniyetinde az miktardaki LNG'nin dahi premenstrüel sendromu hafifletmesinin rolünün olabileceği iddia edilmiştir.<sup>20</sup> Çalışmamızdaki yüksek hasta

memnuniyet oranları literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızın önemli bulgularından biri basit atipisiz endometrial hiperplazisi (EH) olan hastaların LNG-RİA sonrası üçüncü ay kontrol biyopsilerinde hiperplazinin gerilediğinin görülmesidir. Bu veri LNG-RİA'nın, atipili olmayan EH'nin tedavisinde oral progestinlere göre daha yüksek terapötik etkinliğe ve daha düşük histerektomi oranlarıyla ilişkili olduğunu bildiren meta-analizle uyumludur.<sup>21</sup>

Literatürde endometrial polibi olan kadınlarda menorajisi tedavisinde LNG-RİA ile ilgili kanıt yoktur. Çalışmamızda tedavi öncesi histopatolojik tanısı endometrial polip olarak saptanan hastalarda birinci yılın sonunda polip rekürrensini görülmemesi daha geniş çalışmalarla doğrulanması gereken önemli bir bulgudur.

Çalışmamızın önemli limitasyonlarından biri az hasta sayısı ile endometrial hiperplazi tanılı hastalar dışında tedavi sonrası histopatolojik tanıların tekrar değerlendirilmemesidir. Daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, uzun dönem hasta takibi yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Menorajili hastalarda LNG-RİA etkili bir tedavi yöntemidir. Hastalardaki semptomatik iyileşmenin yanı

sıra, bu tedavinin tolere edilebilirliği, güvenilirliği ve uzun süreli kullanımı yüksek hasta memnuniyet oranlarına yol açmaktadır. LNG-RİA ile yaşam kalitesindeki iyileşme diğer medikal tedavilere göre muhtemelen daha fazladır. Ciddi advers olaylar için net bir kanıt yoktur ve diğer medikal tedavilere kıyasla LNG-RİA ile tedavi başarısızlığı da daha düşüktür.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Müge Keskin, Gamze Sinem Yücel; **Tasarım:** Müge Keskin, Gamze Sinem Yücel, Aslı Yarcı Gürsoy; **Denetleme/Danışmanlık:** Gamze Sinem Yücel, Mine Kiseli; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Didem Demir, Müge Keskin; **Analiz ve/veya Yorum:** Müge Keskin, Didem Demir, Gamze Sinem Yücel; **Kaynak Taraması:** Müge Keskin; **Makalenin Yazımı:** Müge Keskin, Mine Kiseli; **Eleştirel İnceleme:** Mine Kiseli.

## KAYNAKLAR

- Shaw RW. Assessment of medical treatments for menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(Suppl):15-8. [Crossref] [PubMed]
- Apgar BS. Dysmenorrhoea and dysfunctional uterine bleeding. Prim Care. 1997;24:161-78. [Crossref] [PubMed]
- Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97:690-4. [Crossref] [PubMed]
- Morbidity Statistics in General Practice. Fourth National Survey. 1991-1992. London: HMSO.
- Coulter A, Kelland J, Long A, et al. The Management of Menorrhagia. Effective Health Care Bulletin No. 9; August, 1995.
- Heikinheimo O, Fraser I. The current status of hormonal therapies for heavy menstrual bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;40:111-20. [Crossref] [PubMed]
- Kaunitz AM, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding. Drugs. 2012;72(2):193-215. [Crossref] [PubMed]
- Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. OBGYN. 2013;121(3):632-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hillen NH, et al. Hysterectomy, endometrial destruction and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. BMJ. 2010;341:c3929. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Xu L, Lee BS, Asif S, Kraemer P, Inki P. Satisfaction and health related quality of life in women with heavy menstrual bleeding: results from a non interventional trial of the levonorgestrel releasing intrauterine system or conventional medical therapy. Int J Women's Health. 2014;6:547-54. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rowe P, Farley T, Peregoudov A, Piaggio G, Boccard S, Landoulsi S, et al. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A. Contraception. 2016;93(6):498-506. [Crossref] [PubMed] [PMC]

12. Sergison J, Maldonado L, Gao X, Hubacher D. Levonorgestrel intrauterine system associated amenorrhoea: a systematic review and metaanalysis. *AJOG*. 2019;220(5):440-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD002126. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
14. Ganz ML, Shah D, Gidwani R, et al. The cost effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of idiopathic heavy menstrual bleeding in the United States. *Value in Health* 2013;16(2):325-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. 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;108:74-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Wildemeersch D, Schacht E. The effects on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *E J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;102:74-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Mercurio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, et al. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma related menorrhagia. *Contraception*. 2003;67:277-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Jiang W, Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Zhu X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: A systematic review. *Steroids*. 2014;86:69-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Gupta J, Kai J, Middleton L, et al. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Eng J Med*. 2013;368:128-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *BJOG*. 1997;104:614-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Hashim HA, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *AJOG*. 2015;469-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]