

Atipisiz Endometrial Hiperplazide Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Sistem (LS-RİS) Kullanımının Uterin Arter, Uterin Volüm ve Endometrium Üzerine Etkisi

Effect of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on the Uterine Artery, Uterine Volume, and Endometrium in Endometrial Hyperplasia without Atypia

İlkbal Temel Yüksel¹ , Baki Erdem¹ , Berna Aslan Çetin² , Nadiye Duğan Köroğlu² , Ramazan Dansuk³ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Temel Yüksel İ, Erdem B, Aslan Çetin B, Duğan Köroğlu N, Dansuk R. Effect of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on the Uterine Artery, Uterine Volume, and Endometrium in Endometrial Hyperplasia without Atypia. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S15-8.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı levonorgestrel salgılayan intrauterin sistemin, atipisiz endometrial hiperplazi tedavisinde endometrial kalınlık, hemogram parametreleri ve uterin arter doppler sonuçlarına etkilerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Atipisiz endometrial hiperplazi nedeniyle levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem uygulanan 54 hastanın tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki uterin arter akımı, uterin volüm, hemoglobin değişiklikleri ve endometrial biyopsileri karşılaştırıldı.

Bulgular: 50 olgu 6 aylık kontrolü tamamladı. Tüm hastalarda endometrial hiperplazide regresyon izlendi, uterin arter resistans indeksi, pulsatil indeksi ve uterin volümde anlamlı bir değişiklik saptanmazken, endometrial kalınlıkta azalma, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde artış tespit edildi.

Sonuç: LS-RİS atipisiz endometrial hiperplazi tedavisinde oral gestagen tedavisi ve cerrahi tedaviye alternatif, güvenli ve etkin bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: LS-RİS, uterin arter, resistif indeks, pulsatil indeks, power Doppler, endometrial hiperplazi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LR-IUS) on endometrial thickness, hemogram parameters, and uterine artery Doppler results among women who have endometrial hyperplasia without atypia.

Methods: Fifty-four women who admitted to our hospital due to menorrhagia and with a diagnosis of endometrial hyperplasia without atypia treated with the LR-IUS were included in our study. The uterine artery measurements, uterine volume, alterations on hemoglobin concentrations, and follow-up endometrial biopsies after 6 months were analyzed.

Results: Fifty women completed the 6-month period. Among all these women, regression was recorded in endometrial hyperplasia. The uterine artery resistance index, pulsatility index, and uterine volume did not show any significant difference. Reduction in the endometrial thickness and increasing levels of hemoglobin and hematocrit concentrations were also determined.

Conclusion: LR-IUS may be used as an effective procedure and a confident alternative medical approach to oral gestagen therapy and surgery among women with menorrhagia who have simple endometrial hyperplasia without atypia.

Keywords: LR-IUS, uterine artery, resistance index, pulsatility index, power Doppler, endometrial hyperplasia

GİRİŞ

Endometrial hiperplaz (EH) progesteron eksikliğinde, endometriumun uzun süreli östrojenik etki altında kalması sonucu ortaya çıkar. EH histolojik olarak benign-kanser öncülü lezyon arasında bir hastalık spektrumunu tanımlar (1, 2). Endometrial hiperplazilerde tedavi şekilleri medikal ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır. Medikal tedavide progesteron, kombine oral kontraseptifler, da-

nazol ve GnRH analogları kullanılır. Cerrahi tedavide ise D&C, histerektomi, histeroskopik endometrial ablasyon veya endometrial rezeksiyon uygulanır (3, 4).

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistemde (LS-RİS) uterin kaviteye salgılanan günlük düşük doz levonorgestrel (LNG), sadece endometriumu etkileyerek yüksek ve sabit LNG konsantrasyonu-na neden olur (5). LS-RİS'in lokal olarak doğrudan endometriumu

ORCID IDs of the authors: İ.T.Y. 0000-0002-7337-9977; B.E. 0000-0002-6407-8718; B.A.Ç. 0000-0001-6856-1822, N.D.K. 0000-0001-8337-3432, R.D. 0000-0002-5198-0884.

etkileyerek endometriyumda atrofiye neden olur. Bunun sonucunda da menstruasyon kanamasının miktarında belirgin azalma izlenir (6). LS-RİS'in, EH 'li hastaların tedavisinde etkin ve sistemik yan etkisinin daha az olduğunu bildiren birçok çalışma vardır (7-11).

Bu çalışmanın amacı, LS-RİS' in atipisiz endometrial hiperplazi tedavisindeki etkinliğini ve endometrial kalınlık, uterin volüm ve uterin arter doppler parametrelerine etkilerini değerlendirmektir.

YÖNTEMLER

Çalışma hastalardan bilgilendirilmiş onam alınarak Helsinki deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı. Anormal uterin kanama nedeniyle başvuran ve endometrial biyopsi sonucu atipisiz endometrial hiperplazi olarak raporlanan premenopozal dönemdeki 54 hasta ile gerçekleştirildi.

Anormal uterin kanama yakınması ile başvuran hastaların jinekolojik muayenelerinden sonra, resimli menstruasyon kartları ile menstruasyon kanama paterni saptandı. Anormal uterin kanama tanısı konulan hastalara lokal anestezi altında endometrial örneklem yapıldı. Patoloji sonuçları atipisiz endometrial hiperplazi olan hastalar çalışmaya alındı. Submüköz myom, endometrial polip veya uterin anomalisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların çalışma öncesi bazal hemogram parametreleri kaydedildi. Transvajinal ultrasonografide; longitudinal düzlemde endometrial kalınlık ölçüldü ve uterus volümü üç düzlem kullanılarak elipsoid kitleler için kullanılan $(4/3 \times \pi \times D1 \times D2 \times D3)$ formülü ile hesaplandı. Uterin arter doppler velosimetresi ise ana asendan uterin arterden internal servikal os seviyesinden longitudinal olarak ölçüldü, her iki uterin arterin Pulsalite İndeksi $(PI = [sistol/diyastol]/ortalama)$ ve Rezistans İndeksi $(RI = [sistol-diyastol]/sistol)$ değerleri kaydedildi.

Tablo 1. LS-RİS tedavisi sonrası endometriyumun morfolojik özellikleri

Desidualizasyon	40 (%80)
Sekresyon	3 (%6)
Proliferasyon	3 (%6)
Atrofik glandlar	2 (%4)
Stromal inflamasyon	2 (%4)

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistemde menstruasyonun ilk 7 gününde aynı kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından uterin kaviteye yerleştirildi. LS-RİS'in doğru yerleşiminin tespiti için işlem öncesinde ve sonrasında transvajinal ultrasonografi yapıldı. Kontrole çağrılana kadar hastalara demir replasmanı verilmedi ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmadı. 6 ay sonra hastalar kontrol muayenesi için çağrıldı. Midluteal fazda; tekrar endometrial örnekleme yapıldı ve uterin arter doppler parametreleri ve uterin volüm ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile çalışmada elde edilen veriler değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya başlangıçta 54 hasta dahil edilmesine rağmen 6 aylık süre içinde 4 hastaya ağır vajinal kanama nedeniyle histerektomi yapıldığından, 50 hasta ile tamamlandı. Hastaların yaş ortalaması $45,31 \pm 4,94$, vücut ağırlığı ortalaması ise $75,69 \pm 14,09$ kg idi. Hastaların hastaneye başvuru şikayeti menometroraji ve menoraji idi.

6. aydaki endometrial biyopsilerin morfolojik özellikleri ise; desidualizasyon 40/50 (%80), sekresyon 3/50 (%6), proliferasyon 3/50 (%6), atrofik glandlar 2/50 (%4), stromal inflamasyon 2/50 (%4) olarak rapor edildi (Tablo 1).

Tedavi sonrasında hemoglobin ve hematokrit değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış saptandı ($p=0,002$, $p=0,006$ sırasıyla). Endometrial kalınlık ölçümleri ise tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldı ($p=0,001$) (Tablo 2).

Uterin volüm değerleri, sağ ve sol uterin arter RI ölçümleri ve sağ ve sol uterin arter PI ölçümlerinde ise tedavi öncesinde ve sonrasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Endometrial hiperplazi (EH) geniş bir spektrum oluşturan heterojen özellik gösteren anormal proliferasyonlar grubudur. Bir kısmı

Tablo 2. Hemoglobin ve hematokrit değerlerinin, ultrasonografi parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Hemoglobin (g/dL)	11,47±1,97	12,25±1,88	0,002*
Hematokrit (%)	35,29±5,60	37,36±5,00	0,006*
Endometrial Kalınlık (mm)	9,31±4,07	5,78±1,67	0,001*
Uterin Volüm (mL)	932,12±252,25	933,11±253,27	0,609
Sağ Uterin Arter PI	1,72±0,72	1,70±0,70	0,915
Sağ Uterin Arter RI	0,78±0,09	0,79±0,15	0,514
Sol Uterin Arter PI	1,68±0,59	1,64±0,66	0,733
Sol Uterin Arter RI	0,80±0,09	0,78±0,17	0,397

PI: pulsalite indeks; RI: rezistans indeks, * $p < 0,05$

nin endometrial karsinomun öncül lezyonları olduğu bilinmektedir. Tedavi edilmeyen hiperplazili hastaların bir kısmında karsinom gelişmesi, ayrıca endometrial adenokarsinom tanısı alan bazı histerektomi materyallerinde birçok alanda hiperplazinin saptanması hiperplazi tedavisinin önemini arttırmaktadır (2). Çalışmamızda LS-RİS uygulamasının atipisiz endometrial hiperplazi tedavisinde etkin bir yöntem olduğunu, hemoglobin ve hematokrit parametrelerinde artış ve endometrial kalınlıkta azalma sağladığını saptadık.

Buttini ve ark.(12) 202 atipisiz endometrial hiperplazili hastada LS-RİS uygulamışlar ve regresyon oranını %98 olarak bildirmişlerdir. Varma ve ark. (13) basit endometrial hiperplazi ve kompleks hiperplazide ortalama regresyon zamanını sırasıyla; 6,2 ve 9,4 ay olarak bildirmişlerdir ve basit hiperplazili 16 hastanın 15'inin (%94) 12. ayda regresyona uğradığını saptamışlardır. Maruo ve ark. (14) atipisiz endometrial hiperplazilerin regresyonunda LS-RİS'in etkili olduğunu ve endometrial hiperplazi regresyonunun sadece sistemin etrafında değil tüm endometrial kalınlıkta olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda tedaviyi tamamlayan 50 hastanın tamamında regresyon saptandı.

Uterusta LNG salınımı hızlı ve dramatik değişikliklere yol açar. Bunlar morfolojik olarak stromanın desidualizasyonu, lökosit infiltrasyonu, glandüler yüzey epitelinde atrofi ve vaskülarizasyon değişiklikleridir. Epitelial bezlerin sekresyon fonksiyonları kaybolur ve endometriumdaki proliferasyon etkisi inhibe olur. Bu durum endometriyumun fonksiyonel tabakasındaki incelmeye sebep olur (15). Çalışmamızda da tedavi sonrası endometrial biyopsilerde en sık saptanan değişiklik patoloj tarafından desidualizasyon olarak raporlandı (%80).

Çalışmalarda LS-RİS ile endometrial hiperplazi tedavisinde endometrial kalınlığın tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (16-18). LS-RİS lokal olarak doğrudan endometriyumda atrofiye neden olur ve menstrüel kanamayı azaltır. (6). Çalışmamızda da tedavinin 6. ayında endometrial kalınlığın anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Sheng ve ark. (19) yaptıkları çalışmada 12. aydaki uterin volümün 6. aydaki uterin volüme göre anlamlı derecede azalmış olduğunu bulmuşlardır. Wildemeersch ve ark. (20) myoma uterisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada da benzer şekilde LS-RİS'in uterin volümde azalma sağladığını saptamışlardır. Güneş ve ark. (21) yaptıkları çalışmada ise uterin volüm değişikliğinde anlamlı bir fark izlememişlerdir. Çalışmamızda uterin volüm 6. ayda değişiklik saptanmadı.

Güneş ve ark. (21) 21 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada LS-RİS uygulamasından önce ve LS-RİS uygulandıktan 1 yıl sonraki kan parametrelerini karşılaştırmışlar ve hemoglobin değerlerinde belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir. Birçok çalışma LS-RİS'in anormal uterin kanama tedavisinde etkin olduğunu bildirmektedir. LS-RİS uygulanan kadınların uzun süreli takiplerinde hemoglobin düzeylerinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (16-22). Biz de çalışmamızda 6. ayın sonunda hemoglobin düzeylerinde 0.78 g/dl, hematokrit değerlerinde ise 2,07 birim artış saptadık. LS-RİS uygulanan hastalarda 6 ay sonunda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri uygulama öncesine göre anlamlı olarak yükselmiştir ($p=0,006$ ve $p=0,002$).

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistemde (LS-RİS) uygulanan hastalara yapılan Doppler ultrasonografi incelemelerinde subendometrial damarlanmada anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu hastaların uterin arter Doppler USGlerinde PI ve RI değerlerinde artış saptanmış olup özellikle PI değerindeki artışın anlamlı olduğu saptanmıştır (23). Pakarinen ve ark. (17) da yaptıkları çalışmada LS-RİS uygulanan hastalarda uterin arter PI değerlerinde değişiklik saptamamışlardır. Jarvela ve ark. (24) yaptıkları çalışmada ise uterin arter PI değerleri midluteal fazda değerlendirilmiş ve artış saptanmıştır. Haberal ve ark. (25) ise yaptıkları çalışmada LS-RİS uygulandıktan bir yıl sonra RI değerlerinde artış saptamışlardır, PI değerlerinde ise değişiklik bulmamışlardır. RI değerlerindeki artışın ise progestasyonal etkiye bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Biz ise çalışmamızda bilateral uterin arterlerdeki PI ve RI değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. LS-RİS uygulamasının uterin arter doppler USG parametreleri üzerine etkisinin olmadığını saptadık.

SONUÇ

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistemde (LS-RİS), anormal uterin kanama ve atipisiz endometrial hiperplazi tedavisinde güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemidir.

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İ.T.Y.; Tasarım - B.E.; Denetleme - B.A.Ç.; Kaynaklar - N.D.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.A.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - N.D.K.; Literatür Taraması - B.E.; Yazıyı Yazan - İ.T.Y.; Eleştirel İnceleme - R.D.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - İ.T.Y.; Design - B.E.; Supervision - B.A.Ç.; Resources - N.D.K.; Data Collection and/or Processing - B.A.Ç.; Analysis and/or Interpretation - N.D.K.; Literature Search - B.E.; Writing Manuscript - İ.T.Y.; Critical Review - R.D.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Atasü T, Kaleli S, Gezer A. Endometrial Hiperplaziler: Prekanse-röz Lezyonlar olarak irdelenmesi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1996;10:195-201.

2. Uslu T. Endometrial Hiperplazi.-Güner H (editör). Jinekolojik Onkoloji Kitabı, 1. Baskı, Ankara, Çağdaş Kitapevi, 2002: 124-8.
3. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 259-64. [\[CrossRef\]](#)
4. Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 393-405. [\[CrossRef\]](#)
5. Lahteenmaki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids* 2000; 65: 693-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Jensen JT. Contraceptive and therapeutic effects of the levonorgestrel intrauterine system: an overview. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 604-12. [\[CrossRef\]](#)
7. Wildemeersch D, Janssens D, Pylyser K, De Wever N, Verbeeck G, Dhont M, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas* 2007; 57: 210-3. [\[CrossRef\]](#)
8. Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 68-73. [\[CrossRef\]](#)
9. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 169-75. [\[CrossRef\]](#)
10. Vereide AB, Kaino T, Sager G, Arnes M, Orbo A. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 214-23. [\[CrossRef\]](#)
11. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Orbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 526-33. [\[CrossRef\]](#)
12. Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 316-22. [\[CrossRef\]](#)
13. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-A long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 169-75. [\[CrossRef\]](#)
14. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johannson E. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001; 16: 2103-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception* 2007; 75: 16-30. [\[CrossRef\]](#)
16. Zalel Y, Shulman A, Lidor A, Achiron R, Mashiach S, Gamzu R. The local progestational effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a sonographic and Doppler flow study. *Hum Reprod* 2002; 17: 2878-80. [\[CrossRef\]](#)
17. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod* 1995; 10: 2390-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Jimenez MF, Arbo E, Vetori D, de Freitas FM, Cunha-Filho JS. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and the copper intrauterine device on subendometrial microvascularization and uterine artery blood flow. *Fertil Steril* 2008; 90: 1574-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception*. 2009; 79: 189-93. [\[CrossRef\]](#)
20. Wildemeersch D, Schacht E. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 74-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: A 1-year follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 735-8. [\[CrossRef\]](#)
22. 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: 963-9 [\[CrossRef\]](#)
23. Stekkinger E, van der Linden PJ. A levonorgestrel-containing IUD for the treatment of endometriosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 2372-6.
24. Järvelä I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod* 1998; 13: 3379-83. [\[CrossRef\]](#)
25. Haberal A, Kayikcioglu F, Gunes M, Kaplan M, Ozdegirmenci O. The effect of the levonorgestrel intrauterine system on uterine artery blood flow 1 year after insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 316-9. [\[CrossRef\]](#)