

BÖLÜM 23

ANORMAL UTERİN KANAMALARIN MEDİKAL TEDAVİSİNDE PROGESTERON TÜREVLERİNİN YERİ

Mehmet Sühha BOSTANCI¹

GİRİŞ

Anormal uterin kanama reproduktif dönemdeki kadınlarda %30'a varan sıklıkta izlenen jinekolojik bir patolojidir (1). Uterusun yapısal patolojileri ya da uterusu bağı olmayan patolojiler nedeniyle meydana gelebilir.

Anormal uterin kanama sınıflaması için Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO)'nun önerisiyle 2 sistem tanımlanmıştır (1, 2). FIGO sistem 1 normal ve anormal uterin kanamaların isimlendirilmesi ve tanımları ile ilgilidir ve 2018 yılındaki güncellemesinde menoraji, metroraji, oligomenore ve disfonksiyonel uterin kanama gibi terimler terk edilmiştir. Aynı zamanda yoğun menstruel kanama terimi tanımlanmış döngü süresi ve yaşa göre kanama süresi de düzenlemiştir. FIGO sistem 2 anormal uterin kanamanın nedenlerini içeren bir sınıflamadır. Bu sınıflama için "PALM-COEIN" (polip, adenomyozis, leiomyom, malignite ve hiperplazi, koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial patolojiler, iatrojenik nedenler ve henüz sınıflandırılmamış patolojiler) kısaltması kullanılır.

Anormal uterin kanama endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom gibi patolojilerin en sık görülen semptomu olduğu için oldukça önemlidir. Aynı zamanda fazla miktarda ve uzun süren kanamalar hayat kalitesini düşürüp, ciddi anemilerle sonuçlanabilirler.

Normal hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın endometrium üzerine olan etkilerinin bilinmesi progesteron türevleri ile anormal uterin kanamaların tedavisinde önemli bir yer tutar. Ön hipofizden foliküler fazda salınan folikül stimüle edici hormon (FSH) overde granüloza hücrelerinden östrojen sa-

¹ Doç. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., msuhha@gmail.com

lınımına neden olur. Östrojen etkisinde endometrium prolifer olmaktadır. Östrojenin FSH üzerindeki negatif feedback etkisi ve lüteinizan hormon (LH) pikini sağlaması ile ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyondan sonra korpus luteum progesteron salınımından sorumludur. Progesteron etkisindeki endometrium sekretuar faza girer.

Fertilizasyon gerçekleşmediğinde korpus luteumun dejenerasyonu ile östrojen ve progesteron üretiminde azalma meydana gelir. Bu son etkiyle endometrium dökülür ve menstruasyon başlamış olur.

Anovulatuvar sikluslar nedeniyle östrojen etkisindeki endometrium progesteronla karşılanamamaktadır. Bu nedenle anovulatuvar siklusları olan kadınlarda uzun süren ve fazla miktarda kanamalar görülmektedir. Ovulatuvar siklusları olduğu halde anormal uterin kanaması olan kadınlarda endometriumun hemostaz ve vazokonstriksiyon yeteneğininin yetersiz olduğu düşünülür (3).

Anormal uterin kanamanın tanı ve tedavisi günlük jinekoloji pratiğinde büyük bir yer tutmaktadır ve bu hastaların büyük bölümü ayaktan tedavi edilebilir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda ya da perimenopozal dönemdeki kadınlarda ara kanamalar ve anormal uterin kanamaların tedavisinde medikal tedavi seçeneği olarak sıklıkla progesteron türevlerinden faydalanılır (4). Perimenopozal dönemde progesteron türevleri endometrial hiperplazi gelişimini azaltarak endometrium kanserine karşı koruyucu rol oynarlar. Ancak progesteron türevlerinin etkisi sadece endometrium dokusu üzerinde değildir. Bu hormon türevlerinin tek başlarına veya östrojen gibi diğer hormon türevleri ile kombine edildiğinde meme dokusu, kardiyovasküler sistem, lipid profili ve kemik yapısı üzerine de etkileri vardır (5).

Progesteronun doğal ve sentetik türevleri bulunmaktadır. Sentetik türevleri daha stabil bir yapıda olup emilimleri daha iyidir. Oral yoldan kullanılan doğal progesteron türevlerinin emilimleri zayıftır. Sadece progesteron türevlerini içeren tedaviler oral yoldan sistemik olarak kullanılabilirdiği gibi rahim içi araçlarla lokal olarak kullanılabilir (5).

Anormal uterin kanama tedavisi için doğru progesteron türevinin seçiminde etki mekanizması, biyoyararlanım, ilaç etkileşimleri ve güvenlik profili önemlidir. Progesteronların biyoyararlanımı uygulama yolu, metabolizma, serum proteinlerine bağlanması ve diğer steroid reseptörlerine afinitesi gibi birden fazla faktöre bağlıdır. Progesteron türevleri ile tedavilerde hasta yaşı ise farmakokinetik faktörleri etkilediği için önemlidir (6).

Bu bölümde piyasada bulunan ve bugün günlük pratikte kullanılan progesteron türevlerinin anormal uterin kanamada kullanıldığı endikasyonlar, kullanım şekli ve yan etkilerinden bahsedilecektir.

PROGESTERON TÜREVLERİ

Endometriumdaki östrojenik etkinin progestojenik etkiye dönüşmesini sağlayan minimum doza transformasyon dozu denilmektedir. Bu dönüşüm sayesinde anormal uterin kanamaların tedavisinde progesteron türevlerinin kullanımından faydalanılmaktadır. Bu etki özellikle anovulatuvar siklusları olan kadınların tedavisinde luteal faza uyacak şekilde siklik ya da siklus boyunca sürekli progesteron türevlerinin kullanımı ile sağlanmaktadır (6, 7).

Progesterinler, acil bir durumda fazla miktarda uterin kanama için birinci basamak tedavidir. Ayrıca anovulatuvar siklusları olan kadınlarda karşılanmamış östrojen etkisini dengelemek ve bu sayede anormal uterin kanamaların tedavisini sağlamak için kullanılır. Progesteron türevleri servikal patolojiler nedeniyle meydana gelen kanamalar dışında neredeyse tüm anormal uterin kanamalarda kullanılabilir (5). Tedavi, kan kaybını sınırlamayı ve kadınlar için yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlar (8).

Medroksiprogesteron Asetat

Medroksiprogesteron asetat tarihi açıdan bakıldığında en sık reçete edilen ve çalışılan progesterinlerden biridir (9). 17- α -hidroksiprogesteron derivelerinden olup oral alımını takiben ilk geçiş etkisine maruz kalmadığı için biyoyararlanımı neredeyse %100'dür. Medroksiprogesteron asetat serumda proteinlerin globülin fraksiyonuna bağlanmaz ancak %88'i albümine bağlanmaktadır (7). Oral kullanımda günlük doz genellikle ikiye bölünerek toplamda 10 mg olacak şekilde kullanılır.

Medroksiprogesteron asetatın progestojenik etkinliği ile birlikte antigonadotropik, antiöstrojenik ve glukokortikoid etkinliği bulunmaktadır. Ayrıca az da olsa androjenik etkinliği bulunmaktadır (6).

Medroksiprogesteron asetat için transformasyon dozu siklus başına 80 mg'dır. Luteal faza uyacak şekilde siklik olarak alındığında günlük bölünmüş doz 5-10 mg civarında olmalıdır. Eğer siklus boyunca sürekli kullanım sağlanacaksa günlük olarak 2,5 mg'lık doz yeterlidir. Medroksiprogesteronun günlük 10 mg'lık dozu ise ovulasyon inhibisyonu sağlamaktadır (10).

Çok sayıda çalışma medroksiprogesteron asetatın meme kanseri riskini arttırdığını gösterdiğinden, endometriyal hiperplaziyi önlemek için uzun süreli kullanımı azalmıştır (5). Koroner kalp hastalığı riskini lipid profili üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle artırmaktadır (11).

Medroksiprogesteron asetat, oral yol ile kullanıldığında; anafilaksi ve anjiyödem dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları, uzamış anovülasyon, somnolans, sersemlik, pulmoner emboli dahil olmak üzere tromboembolik olaylar, emezis, memede ağrı ve hassasiyet, yorgunluk gibi advers etkilere neden olabilir (11-13).

Aynı zamanda medroksiprogesteronun; tanı konmamış vajinal kanamalar, tromboembolik olaylar, serebral apopleksi, ileri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu, bilinen veya şüpheli gebelik durumu, memede bilinen veya şüpheli maligniteler gibi durumlarda kontrendike olduğu bilinmektedir (11, 12).

Didrogesteron

Didrogesteron bir retroprogesterondur, progesteronun bir stereoizomeridir. Endometriyal proliferasyon açısından eşdeğerlik dozu progesterondan 10-20 kat daha düşüktür. Didrogesteronun progestojenik etkinliği ile birlikte anti-androjenik, antiöstrojenik ve antimineralokortikoid etkinliği bulunmaktadır (6).

Didrogesteron kullanımında ovulasyon inhibisyonu yapan doza ulaşmak için günlük 30 mg'ın üzerine çıkmak gerekir (14). Oral kullanımda günlük doz maksimum 30 mg'dır. Bu da rutin kullanımda ovulasyon inhibisyonunun olmadığını gösterir.

Didrogesteron için endometrial dönüşüm dozu siklus başına 140 mg olup luteal faza uyan siklik kullanımda bu doz günlük 10-20 mg'lık doza bölünürken, sürekli kullanım sağlanacaksa 5-10 mg'lık günlük doz kullanımı önerilir (14).

Didrogesteron, oral yol ile kullanıldığında, meningioma gibi, progestoje-ne bağımlı neoplazmların boyutunda büyüme, aşırı duyarlılık reaksiyonları, depresif ruh hali, baş ağrısı, emezis, karaciğer fonksiyon bozuklukları, vajinal kanama, menstrüal bozukluklar (metroraji, menoraji, oligo- /amenore, dismenore ve düzensiz menstrüasyon dahil), memede ağrı ve hassasiyet gibi yan etkiler görülebilmektedir (11-13).

Didrogesteronun, tanı konmamış vajinal kanamalar, ciddi karaciğer bozuklukları veya tıbbi öyküde ciddi karaciğer bozuklukları, seks hormonuna

bağlı bilinen veya şüpheli malignitelerin varlığında kontrendike olduğu bilinmektedir (11, 12).

Mikronize Doğal Progesteron

Over kaynaklı progesterona biyolojik olarak özdedir. Oral olarak progesteronun emilimi zor olduğu için mikronize formda kullanılarak biyoyararlanımı artırılmıştır. Oral yoldan kullanılabilirdiği gibi vajinal yoldan da kullanılabilir. Ancak anormal uterin kanaması olan olgularda tercih edilen kullanım yolu daha çok oral yoldur.

Mikronize progesteronun tıpkı doğal progesteron gibi progesterojenik etkinliği ile birlikte antigonadotropik, antiandrojenik, antiöstrojenik, glukokortikoid ve antimineralokortikoid etkinliği bulunmaktadır (6).

Endometrial transformasyonu sağlayan mikronize progesteron dozu siklus başına 4200 mg'dır. Bu doz luteal faza uyacak şekilde siklik kullanımda günlük 200-300 mg olarak alınabileceği gibi sürekli kullanımda günlük 100 mg olarak da alınabilir. Ovulasyon inhibisyonunu sağlayan günlük doz ise 300 mg'dır (15).

Sıklıkla reçete edilir, endometriyumu korur ve serum lipidleri ve hepatik metabolizma üzerinde çok az etkisi vardır (16, 17). Kardiyovasküler sistem üzerindeki etki nötrdür ve hatta kan basıncını düşürebilir (18). Meme kanseri riskini daha az artırarak meme üzerinde daha az etkiye sahip olduğu görülmektedir (19).

Doğal mikronize progesteron, oral yol ile kullanıldığında baş dönmesi, baş ağrısı, sinirlilik, göğüs ağrısı, yorgunluk, abdominal ağrı, karında gerginlik, kas iskelet ağrılarını neden olabilmektedir.

Mikronize progesteronun kullanımı, trombofilebit, tromboembolik hastalıklar, serebral apopleksi veya tromboembolik olay geçmişi, ciddi karaciğer bozuklukları veya tıbbi öyküde ciddi karaciğer bozuklukları, bilinen veya şüphelenilen meme veya genital organ karsinomları, tanı konmamış vajinal kanamalar, intrauterin ex fetüs varlığı gibi durumlarda kontrendikedir.

Noretisteron

Noretisteron, noretindron olarak da adlandırılır. Her iki bileşik de gastrointestinal sistemden hızla emilir. Biyoyararlanımı yaklaşık %64'tür, %36'sı seks hormonu bağlayıcı globüline bağlıdır, %61'i serum albümine bağlıdır ve %3'ü dolaşımda serbesttir. Ana metabolit 5-dihidro noretisterondur (20).

Noretisteronun biyolojik aktivetelerine bakıldığında progestrojenik etkinliğinin yanında antigonadotropik, antiöstrojenik, aynı zamanda östrojenik ve androjenik etkinliği olduğu görülmektedir. Androjenik etkinliği oldukça belirgindir. Bununla birlikte antiandrojenik, glukokortikoid, antimineralokortikoid etkinliği bulunmamaktadır.

Ovulasyon inhisyonu sağlayan günlük doz noretisteron için günlük 0,5 mg'dır. Endometrial tranformasyon dozu ise siklus başına 100-150 mg civarındadır. Transformasyon dozu luteal faza uyacak şekilde siklik kullanım için hesaplanırsa günlük 1 mg iken, sürekli kullanımda günlük 0.5 mg'dır. Bir tableti 5 mg etken madde içeren noretisteron için bu dozlar oldukça düşük kalmaktadır. Anormal uterin kanama için günlük önerilen doz 1-3 tablet arasındadır. Literatürde noretisteronun anormal uterin kanama tedavisindeki etkinliğini medroksiprogesteron asetat ile karşılaştıran bir çalışmada noretisteronun daha etkin olduğu gösterilmiştir (21).

Noretisteron kullanımı tromboemboli, karaciğer ve meme kanseri gibi oldukça önemli patolojilerin riskini artırmaktadır. Bununla birlikte oral yol ile kullanıldığında hipersensitivite reaksiyonları, depresyon tablosu, baş ağrısı, bulantı, uterin/vajinal kanama (lekelenme dahil) ve hipomenore (endometriyozis endikasyonunda), amenore, ödem gibi advers etkilere neden olabilir.

Aynı zamanda doğal noretisteronun, aşağıdaki durumlarda kontrendike olduğu bilinmektedir;

Gebelik ya da şüphesi, önceki idiyopatik ve mevcut venöz tromboembolizm, aktif ya da geçmiş arterial tromboembolik hastalık (örneğin anjina, miyokard enfarktüsü), tromboz prodromu varlığı ya da öyküsü, yüksek venöz ya da arteriyel tromboz riski, fokal nörolojik semptomları olan migren öyküsü, damar tutulumlu diabetes mellitus, karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmedikçe ciddi karaciğer hastalığı öyküsü veya varlığı (örneğin Dubin –Johnson sendromu, Rotor sendromu), karaciğer tümörü varlığı ya da öyküsü (benign veya malign), seks steroidlerinden etkilenen malignite varlığı ya da şüphesi, gebelikte idiyopatik sarılık ve şiddetli kaşıntı geçmişi, tanı konulmamış genital kanama tedavi edilmeyen endometriyal hiperplazi.

Levonorgestrel

19-Nortestosteron derivativesidir. Ülkemizde 52 mg levonorgestrel içeren rahim içi sistem olarak bulunmaktadır. Bu sistem endometrial kavite içine 24 saatte 20 mcg levonorgestrel salacak şekilde tasarlanmıştır.

Progesteronik, antigonadotropik, antiöstrojenik ve androjenik etkinliği olup, östrojenik, antiandrojenik, glukokortikoid, antimineralokortikoid etkinlikleri bulunmamaktadır.

Levonorgestrel ovulasyon indüksiyonu yapan günlük dozu oral kullanımda 0,05 mg'dır. Endometrial transformasyonu sağlayan dozu da oral kullanım için hesaplanmış olup siklus başına 6 mg levonorgestrel yeterli etkiyi sağlamaktadır. Bu doz oral kullanım için luteal faza uyacak şekilde siklik kullanımda günlük 0,15 mg levonorgestrelle eşitir. Oral olarak kullanıldığında biyoyararlanımı %100'dür. Ancak serumdaki serbest formu sadece %2,5'dir (20). Rahim içi sistemin oral formlara üstünlüğü; oral formlarda görülebilecek presistemik eliminasyonun olmaması, endometriumda levonorgestrelin istenen konsantrasyonlara ulaşabilmesidir.

Levonorgestrel rahim içi sistem kullanıldığında kadınlara mutlaka ilk yıl içinde ara kanama olasılığı, takibinde azalmış menstruasyon kanaması ya da amenore konusunda bilgi verilmelidir (22). Bu sistem gebelikleri önlemede %99 etkilidir ve her 5 yılda bir değiştirilmelidir. Etkili bir doğum kontrol yöntemi olup etkisi geri dönüşümlüdür. Myoma uteri varlığında da anormal uterin kanamada kullanılabilir ancak rahim içi sistemin disloke olma ihtimali bu kadınlarda diğerlerine göre daha yüksektir (8).

Levonorgestrel rahim içi sistemler, anormal uterin kanama tedavisinde luteal faz oral medroksiprogesteron asetat, noretindron, kombine oral kontraseptif ve mefenamik asit ile karşılaştırıldığında daha etkilidir. Standart tedaviye kıyasla hem serum hemoglobini hem de yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (23). Endometriyal hiperplaziyi önleme veya azaltma üzerine etkisinin incelendiği meta-analizler levonorgestrel rahim içi sistemlerin en az oral eşdeğerleri kadar etkili hatta daha etkili olduğunu göstermiştir (24).

Oral progesteron intoleransı olan ya da meme kanseri nedeniyle adjuvan tamoksifen tedavisi alan kadınlarda anormal uterin kanama ve endometrial korumada 4 yıl boyunca etkilidir (25). Lokal olarak etkili olup uzun sürede minimum sistemik konsantrasyonlarda da olsa sistemik etkisi olduğu varsayılır. Etkin konsantrasyon çok düşük olduğu için kardiyovasküler ve meme kanseri riski önemsiz olacaktır. Ancak bununla ilgili çok az literatür verisi bulunmaktadır bu nedenle levonorgestrel rahim içi sistemin sistemik yan etkileri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (26).

Levonorgestrel içeren rahim içi sistem implantasyonunda lekelenme, oligomenore ve amenoreyi de içeren uterus/vajina kanamaları ve iyi huylu ovaryal

kistler, depresif duygu durumu, sinirlilik, libidoda azalma, baş ağrısı, abdominal ağrı, akne, kilo artışı, pelvik ağrı, dismenore, vajinal akıntı, vulvovajinit, memede hassasiyet, mastalji, rahim içi sistemin dislokasyonu gibi yan etkiler gözlenebilir (11-13).

Aynı zamanda levonorgestrelli rahim içi sistem implantasyonunun, gebelik veya gebelik şüphesi, mevcut ya da tekrarlayan pelvik inflamatuvar hastalık, vulvovajinit, postpartum endometrit, son 3 ay içinde enfekte düşük, servisit, servikal displazi, uterus ya da serviksin malign tümörleri, progesteron bağımlı tümörler, tanı konmamış anormal uterus kanamaları, endometrial kavitenin biçimini bozan fibroidler de dahil olmak üzere konjenital ya da edinilmiş uterus anomalileri, artmış enfeksiyon eğilimine yol açan durumlar, akut karaciğer hastalıkları veya karaciğer tümörü öyküsü gibi durumlarda kontrendike olduğu bilinmektedir (11, 12).

KAYNAKLAR

1. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, Committee FMD. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408.
2. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, Disorders FWGoM. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
3. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric.* 2017;20(5):414-20.
4. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):31-44.
5. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2020;69:62-73.
6. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003;46 Suppl 1:S7-S16.
7. Kuhl H. Pharmacology of progestins. Basic aspects-progesterone derivatives. *Menopause Rev.* 2001;6:9-16.
8. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2018;21(4):321-5.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Jama.* 1998;280(7):605-13.
10. Bender RA. Medroxyprogesterone Acetate for Abnormal Uterine Bleeding Due to Ovulatory Dysfunction: The Effect of 2 Different-Duration Regimens. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2022;28:e936727-1.
11. Katzung B, Trevor A. Basic & clinical pharmacology, thirteenth. New York: McGraw Hill Education; 2015.
12. Brunton L, Hilal-Dandan R, Goodman LS. Goodman and Gilman manual of pharmacology and therapeutics: McGraw Hill Professional; 2013.

13. Ritter J, Flower R, Henderson G, Loke Y, MacEwan D, Rang H. Antidepressant drugs. Rang & Dale's pharmacology 9th ed Edinburgh: Elsevier. 2020:603-22.
14. Mishell DR. Progestins and antiprogestins in clinical practice: Marcel Dekker; 1999.
15. de Lignieres B, Dennerstein L, Backstrom T. Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas*. 1995;21(3):251-7.
16. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A, et al. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *Jama*. 1995;273(3):199-208.
17. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(1).
18. Mueck A. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*. 2012;15(sup1):11-7.
19. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer research and treatment*. 2008;107(1):103-11.
20. Golbs S, Nikolov R, Zimmermann T. Pharmacology of nortestosterone derivatives. *Menopause Rev*. 2001;6(1):29-44.
21. Portman DJ, Symons JP, Wilborn W, Kempfert NJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that assessed the endometrial effects of norethindrone acetate plus ethinyl estradiol versus ethinyl estradiol alone. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):334-42.
22. Randel A. Guidelines for the use of long-acting reversible contraceptives. *American Family Physician*. 2012;85(4):403-4.
23. Gupta J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J, et al. Levonorgestrel Intrauterine System Versus Medical Therapy for Menorrhagia. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2013;68(5):351-3.
24. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2011;18(10):1060-6.
25. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD012658.
26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-68.