

HIỆU QUẢ CỦA DỤNG CỤ TỬ CUNG CHỨA LEVONORGESTREL TRONG ĐIỀU TRỊ RONG KINH - CƯỜNG KINH VÀ ĐAU BỤNG KINH DO LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

Ngô Thị Yên, Phạm Việt Thanh
Bệnh viện Từ Dũ - TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Rong kinh-cường kinh xảy ra khá phổ biến ở phụ nữ tuổi sinh đẻ. Đau bụng kinh là triệu chứng thường gặp ở phụ nữ có lạc nội mạc tử cung. Dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel (DCTC-L) là một lựa chọn điều trị mới trong bệnh lý rong kinh-cường kinh và đau bụng kinh do lạc nội mạc tử cung. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả của DCTC-L trong điều trị rong kinh-cường kinh và đau bụng kinh trong lạc nội mạc tử cung. **Đối tượng và phương pháp:** Báo cáo loạt các trường hợp được chỉ định đặt DCTC-L do rong kinh-cường kinh và đau bụng kinh do lạc NMTC tại khoa Kế hoạch Gia đình, bệnh viện Từ Dũ từ tháng 3/2011 đến tháng 02/2013. **Kết quả:** Sau 12 tháng đặt DCTC-L, số ngày kinh trung bình giảm 8,3 ngày ($p < 0,05$); lượng máu kinh trung bình giảm 92,6%; mức độ đau bụng kinh theo đánh giá chủ quan của đối tượng nghiên cứu giảm đi 89,4% ($p < 0,05$). Có 84,1% bệnh nhân hài lòng và rất hài lòng ngay sau 3 tháng đặt DCTC-L và sau 12 tháng, 100% mẫu nghiên cứu hài lòng với điều trị bằng DCTC-L. **Kết luận:** DCTC-L hiệu quả trong điều trị rong kinh-cường kinh và triệu chứng đau liên quan lạc nội mạc tử cung. DCTC-L nên được xem là một lựa chọn điều trị cho bệnh nhân rong kinh-cường kinh và/hoặc đau bụng kinh do lạc nội mạc tử cung.

Từ khóa: Dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel, rong kinh, lạc nội mạc tử cung.

Abstract

THE EFFICACY OF LEVONORGESTREL INTRAUTERINE SYSTEM IN TREATMENT OF MENORRHAGIA AND

DYSMENORRHOEA ASSOCIATED ENDOMETRIOSIS

Background: Menorrhagia-heavy menstrual bleeding (HMB) is relatively common in reproductive aged women. Dysmenorrhoea is familiar with women undergoing endometriosis. Levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS) is a new alternative treatment of menorrhagia-HMB and painful menstruation. **Objectives:** To estimate the efficacy of LNG-IUS in treatment of menorrhagia-HMB and dysmenorrhoea associated with endometriosis. **Materials and Methods:** Case series reports of LNG-IUS indications for menorrhagia-HMB and Dysmenorrhoea associated with endometriosis at Family Planning department, Tu Du hospital from March, 2011 till February, 2013. **Results:** After 12 months of LNG-IUS, duration of menstruation reduced average 8.3 days ($p < 0,05$); menstrual blood loss decreased 92.6% compared previous periods; pain reduced as much as 89.4% ($p < 0,05$). There are 84.1% subjects showed satisfied and very satisfied at the 3rd month after LNG-IUS insertion and at 12th month, 100% subjects were satisfied with LNG-IUS treatment. **Conclusions:** LNG-IUS showed the efficacy in treatment of menorrhagia- HMB and painful menstruation associated with endometriosis. LNG-IUS should be considered among methods of treatment of menorrhagia- HMB and/or painful menstruation associated with endometriosis.

Key words: Levonorgestrel releasing intrauterine system, menorrhagia, endometriosis.

Đặt vấn đề

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản dễ bị xuất huyết tử cung bất thường như rong kinh- cường kinh, rong huyết. Rong kinh-cường kinh là một rối loạn thường gặp, và hiện nay có nhiều biện pháp xử trí vấn đề này như nội khoa hoặc phẫu thuật. Progestin là hormone thường được dùng trong xử trí tình trạng xuất huyết tử cung bất thường và lạc nội mạc tử cung. Những dụng cụ tử cung phóng thích progestin tuy không

được ưu tiên hàng đầu trong điều trị rong kinh cấp tính, nhưng thường được dùng để ngăn ngừa tái phát. Dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel (DCTC-L; Mirena®) được đưa vào sử dụng tại Việt nam khoảng vài năm gần đây, nhưng chủ yếu với mục đích ngừa thai. Chưa có nhiều nghiên cứu về tác dụng của DCTC-L trong điều trị rong kinh cho phụ nữ Việt nam.

Bệnh viện Từ Dũ là bệnh viện chuyên về sản phụ khoa tại miền nam Việt nam. Hàng năm, bệnh viện tiếp

nhận hơn 40.000 lượt khách hàng đến khám phụ khoa và gần 8% trong số này đi khám vì rong kinh rong huyết.

Nghiên cứu này bước đầu đánh giá hiệu quả của DCTC-L trong điều trị rong kinh và triệu chứng đau bụng kinh do lạc nội mạc tử cung tại Bệnh viện Từ Dũ trong hai năm từ 2011 đến 2013; từ đó có thông tin thực tế tin cậy để khuyến cáo thêm một lựa chọn cho bệnh nhân bị rong kinh hoặc đau do lạc nội mạc tử cung.

Mục tiêu tổng quát nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả của DCTC-L trong điều trị rong kinh và triệu chứng đau trong lạc nội mạc tử cung tại bệnh viện Từ Dũ từ tháng 3/2011 đến tháng 02/ 2013. **Mục tiêu cụ thể:** Đánh giá sự thay đổi của các triệu chứng: số ngày ra máu kinh trong tháng, lượng máu kinh, mức độ đau bụng kinh trước và sau khi đặt DCTC-L 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng. Đánh giá mức độ hài lòng của bệnh nhân khi sử dụng DCTC-L sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

Đối tượng và phương pháp

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Rong kinh- cường kinh, có chỉ định điều trị nội khoa. Có đau bụng kinh. Đồng ý tham gia nghiên cứu và trả lời bảng câu hỏi và không có bệnh lý nghi ngờ ác tính.

Tiêu chuẩn loại trừ: Buồng tử cung trước đặt > 8cm. Nhân xơ tử cung kích thước lớn từ 4cm trở lên hay có nhiều hơn 3 nhân xơ tử cung. Đang có thai, viêm cổ tử cung. Đang bị các bệnh lây truyền qua đường tình dục. Đã hoặc đang bị ung thư vú. Bệnh lý về gan như suy giảm chức năng gan, u gan, xơ

gan. Đang sử dụng một số loại thuốc như rifampicin, thuốc kháng virus và một số thuốc chống co giật như phenytoin, carbamazepin, barbiturat, primidon, topiramamat, oxcarbazepin. Bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Bệnh lý giảm tiểu cầu. Đang bị thuyên tắc tĩnh mạch sâu/thuyên tắc phổi. Mắc bệnh tâm thần.

Một số biến số trong nghiên cứu: Rong kinh-cường kinh là khi lượng máu kinh nhiều hơn 4 băng vệ sinh (BVS) Softina dày (tương đương 20mL/1 BVS), và số ngày hành kinh kéo dài từ 7 ngày trở lên. Đau bụng kinh được chia theo 4 cấp độ: độ 0 (không đau), độ 1 (đau ít), độ 2 (đau trung bình), độ 3 (đau nhiều).

Phương pháp nghiên cứu: Báo cáo loạt các trường hợp được chỉ định đặt DCTC-L do rong kinh-cường kinh và đau bụng kinh do lạc NMTC tại khoa Kế hoạch Gia đình, bệnh viện Từ Dũ từ tháng 3/2011 đến tháng 02/ 2013.

Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu (N=69)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Tuổi		
< 35 tuổi	14	20,3
≥ 35 tuổi	55	79,7
Nghề nghiệp		
Công nhân viên	25	36,2
Buôn bán	26	37,7
Lao động phổ thông	3	4,3
Nội trợ	15	21,8
Địa chỉ cư trú		
Tp Hồ Chí Minh	39	57,3
Tỉnh khác	29	42,6
Trình độ học vấn		
Cấp I	10	14,5
Cấp II-III	24	34,8
Đại học trở lên	35	50,7
Lý do đặt dụng cụ tử cung		
Cường kinh	69	100,0
Đau bụng kinh	69	100,0
Cả 2 triệu chứng	58	84,0
Đã điều trị nội khoa khác	54	78,2
Đã được đề nghị cắt tử cung	35	50,7

Bảng đánh giá mức độ đau bụng kinh [2]

Mức độ	Khả năng làm việc	Triệu chứng toàn thân	Thuốc giảm đau
Độ 0: không đau bụng kinh và không ảnh hưởng hoạt động hằng ngày	Không ảnh hưởng	Không	Không cần dùng
Độ 1: đau bụng kinh nhưng ít ảnh hưởng hoạt động hằng ngày, ít phải sử dụng thuốc giảm đau, đau nhẹ.	Ít ảnh hưởng	Không	Ít cần dùng
Độ 2: đau bụng kinh ảnh hưởng hoạt động hằng ngày, sử dụng thuốc giảm đau có hiệu quả, đau mức độ vừa.	Ảnh hưởng mức độ vừa	Ít	Cần dùng
Độ 3: đau bụng kinh đến mức ức chế hoạt động hằng ngày, sử dụng thuốc giảm đau ít hiệu quả, có triệu chứng toàn thân (nhức đầu, mệt mỏi, nôn ói, tiêu chảy) đau mức độ nặng.	Ảnh hưởng ức chế rõ	Có	Hiệu quả kém

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 40,05 ± 5,8 tuổi, với 79,7% mẫu nghiên cứu từ 35 tuổi trở lên. Hơn 70% có nghề nghiệp ổn định. Phân bố đều giữa thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh khác. Đa số có trình độ học vấn từ cấp II trở lên với hơn 50% có trình độ đại học. Có 84% mẫu nghiên cứu có cả hai triệu chứng rong kinh và đau bụng kinh. Có đến 78,2% đã được điều trị nội khoa trước khi đặt dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel và 50,7% đã từng được đề nghị cắt tử cung.

Bảng 2. Thay đổi về số ngày hành kinh trung bình

	Số ngày kinh trung bình ± độ lệch chuẩn	Tối thiểu	Tối đa	Trị số p
Tháng 0 (n=69)	10,7 ± 3,6	5	20	
Tháng thứ 3 (n=69)	10,4 ± 3,1	2	20	0,21
Tháng thứ 6 (n=68)	4,9 ± 2,1	2	14	0,001
Tháng thứ 12 (n=65)	2,4 ± 1,4	2	6	0,004

Đến tháng thứ 5, có 1 bệnh nhân bị rơi DCTC. Trong thời gian từ tháng thứ 6 đến tháng thứ 12, có thêm 3 bệnh nhân bỏ dở theo dõi (2 trường hợp cắt tử cung do cường kinh mất máu cấp ở tháng thứ 8 và tháng thứ 9 (giải phẫu bệnh lý cho thấy 1 trường hợp nhân xơ tử cung dưới niêm và 1 trường hợp tử cung xơ hóa toàn bộ) và thêm 1 trường hợp rơi DCTC ở tháng thứ 7). Như vậy, có 4 bệnh nhân (5,8%) không thể tiếp tục điều trị.

Sau 3 tháng đặt DCTC-L số ngày ra máu kinh giảm chưa có ý nghĩa thống kê, nhưng sau 6 tháng số ngày ra máu kinh giảm có ý nghĩa thống kê và tiếp tục giảm đến 12 tháng. Sau 12 tháng, số ngày kinh trung bình giảm 8,3 ngày (p<0,05).

Bảng 3. Thay đổi về lượng máu kinh

	Lượng kinh trung bình (BVS)	Tối thiểu	Tối đa	Trị số p
Tháng 0 (n=69)	7,4 ± 1,1	4,5	12,0	
Tháng thứ 3 (n=69)	2,6 ± 0,6	1,5	5,0	0,003
Tháng thứ 6 (n=68)	1,1 ± 0,4	0	2,0	0,000
Tháng thứ 12 (n=65)	0,3 ± 0,4	0	1,0	0,000

Lượng máu kinh giảm dần theo thời gian, giảm có ý nghĩa thống kê ngay sau 3 tháng đặt DCTC-L và tiếp tục giảm đến 12 tháng (p<0,05). Từ tháng thứ 4 đã có trường hợp vô kinh.

Bảng 4. Tỷ lệ giảm lượng máu kinh theo đánh giá chủ quan của bệnh nhân

	Tỷ lệ giảm lượng máu kinh trung bình (%)	Tối thiểu (%)	Tối đa (%)	Trị số p
Tháng 0 (n=69)	100			
Tháng thứ 3 (n=69)	46,8 ± 19,1	5	90	0,003
Tháng thứ 6 (n=68)	71,0 ± 17,5	30	100	0,000
Tháng thứ 12 (n=65)	92,6 ± 11,3	60	100	0,000

Lượng máu kinh trung bình hàng tháng giảm có ý nghĩa thống kê ngay sau 3 tháng đặt DCTC-L (p<0,05). Sau 12 tháng, lượng máu kinh trung bình giảm 92,6%.

Bảng 5. Thay đổi về mức độ đau bụng kinh (n; %)

	Đau nhiều (đó 3)	Đau trung bình (đó 2)	Đau ít (đó 1)	Không đau (đó 0)
Tháng 0 (n=69)	41 (59,4)	20 (29,0)	8 (11,6)	0
Tháng thứ 3 (n=69)	9 (13,0)	29 (42,0)	23 (33,4)	8 (11,6)
Tháng thứ 6 (n=68)	0	4 (5,9)	45 (66,2)	19 (27,9)
Tháng thứ 12 (n=65)	0	1 (1,5)	7 (10,7)	57 (87,7)

Tình trạng đau bụng kinh của mẫu nghiên cứu cải thiện nhiều. Lúc bắt đầu nghiên cứu, gần 60% bị đau bụng kinh độ 3. Đến tháng thứ 6 sau đặt DCTC-L, không còn bệnh nhân nào bị đau bụng kinh độ 3. Sau 12 tháng đặt DCTC-L, 87,7% mẫu nghiên cứu hết đau bụng kinh hoàn toàn.

Bảng 6. Mức độ giảm đau bụng kinh theo đánh giá chủ quan của bệnh nhân

	Mức độ giảm đau bụng kinh (%)	Tối thiểu (%)	Tối đa (%)	Trị số p
Tháng 0 (n=69)				
Tháng thứ 3 (n=69)	47,7 ± 20,1	20	90	0,04
Tháng thứ 6 (n=68)	65,2 ± 18,8	30	100	0,000
Tháng thứ 12 (n=65)	89,4 ± 12,3	50	100	0,000

Sau 3 tháng, mức độ đau bụng kinh trung bình của mẫu nghiên cứu giảm gần 50%, có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Đến tháng thứ 6 đã có trường hợp hết đau bụng kinh hoàn toàn và sau 12 tháng đặt DCTC-L, mức độ đau bụng kinh của mẫu nghiên cứu giảm đi 89,4% (p<0,05).

Bảng 7. Tỷ lệ mức độ hài lòng sau dùng dụng cụ tử cung chứa Levonorgestrel (n,%)

	Tháng thứ 3 (n=69)	Tháng thứ 6 (n=68)	Tháng thứ 12 (n=65)
Rất hài lòng	12 (17,4)	31 (45,6)	48 (73,8)
Hài lòng	46 (66,7)	32 (47,0)	17 (26,2)
Không hài lòng	11 (15,9)	5 (7,4)	0
Rất không hài lòng	0	0	0

Sau 3 tháng đặt DCTC-L, 84,1% bệnh nhân hài lòng và rất hài lòng với điều trị. Tỷ lệ này tăng dần theo thời gian và sau 12 tháng, 100% mẫu nghiên cứu hài lòng với điều trị bằng DCTC-L.

Bàn luận

DCTC-L là một điều trị mới được áp dụng gần đây tại Việt nam trong điều trị rong kinh. Mẫu nghiên cứu có tuổi trung bình là 40,05 ± với 80% từ 35 tuổi trở lên. Hơn 50% mẫu nghiên cứu có trình độ đại học trở lên nên ít nhiều có kiến thức và dễ chấp nhận phương pháp điều trị mới sau khi được cung cấp thông tin. Gần 80% mẫu nghiên cứu đã từng được điều trị nội khoa và hơn 50% được đề nghị cắt tử cung, cho thấy các điều trị nội khoa khác tỏ ra ít hiệu quả trong mẫu nghiên cứu này (bảng 1).

DCTC-L đã được chứng minh có hiệu quả cao trong điều trị rong kinh [7,10] và có một số lợi điểm so với đường uống hoặc tiêm: ít tác dụng phụ hơn (như ít tăng cân, không ảnh hưởng đến mật độ xương (BMD), không cần phải sử dụng lặp lại nhiều lần, do đó bệnh nhân dễ tuân thủ hơn [6]. Hiện nay, Mirena được dùng với các chỉ định: ngừa thai, rong kinh, lạc nội mạc tử cung, đau vùng chậu mạn tính, thống kinh. Một số trường hợp được dùng như biện pháp thay thế cắt tử cung.

Bảng 2 và bảng 3 cho thấy sau 1 năm sử dụng, số ngày ra máu kinh và lượng máu kinh của mẫu nghiên cứu đều

giảm có ý nghĩa thống kê và theo đánh giá chủ quan của bệnh nhân lượng máu kinh trung bình sau 12 tháng giảm đến 92,6% (bảng 4). Trong điều trị rong kinh, DCTC-L giúp giảm 97% lượng máu kinh nguyệt sau một năm sử dụng [10]. Sau 3 tháng đặt DCTC-L, đa số phụ nữ rong kinh nhận thấy lượng máu ra rất ít, và sau 6 tháng thì đa số sẽ vô kinh hoặc thiếu kinh [8]. Mặc dù phẫu thuật cắt bỏ nội mạc tử cung (PT-NMTC) tỏ ra hiệu quả hơn DCTC-L trong thời gian ngắn (trong vòng 1 năm đầu), nhưng DCTC-L cho thấy kết quả tương đương với phẫu thuật khi so sánh trong thời gian dài (2-3 năm) [8]. DCTC-L là biện pháp nội khoa hiệu quả trong điều trị rong kinh, giúp gia tăng chất lượng cuộc sống, chi phí thấp, không có biến chứng nặng nề. Ngoài ra, sử dụng DCTC-L giúp 60% phụ/nữ tránh được cắt tử cung hoặc PT-NMTC [7]. Tuy nhiên, DCTC-L có liên quan đến các biến chứng gần của progesterin (thường gặp nhất là xuất huyết tử cung bất thường trong vòng 3 tháng đầu). Hiệu quả của DCTC-L trong điều trị rong kinh khi so sánh với các biện pháp khác như sau: Khi so sánh với norethisterone – DCTC-L hiệu quả hơn norethisterone (một loại progesterone tổng hợp) đường uống trong điều trị xuất huyết âm đạo lượng nhiều khi sử dụng trong khoảng thời gian 21 ngày của chu kỳ, và bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn, tuy nhiên một số biến chứng khác thường gặp hơn như xuất huyết giữa chu kỳ hoặc căng tức vú [4].

Đau bụng kinh được cải thiện nhiều với 87,7% mẫu nghiên cứu hết đau bụng kinh hoàn toàn sau 12 tháng sử dụng DCTC-L (bảng 5) và mức độ đau bụng kinh của mẫu nghiên cứu giảm đi 89,4% ($p < 0,05$) (bảng 6). Cơ chế chính xác trong việc tác động lên tình trạng lạc nội mạc tử cung vẫn chưa được biết rõ [6]. Nhiều tác giả cho rằng dụng cụ này có tác động lên toàn thân và tại chỗ. Tác động toàn thân là do sự ức chế phóng noãn của levonorgestrel. Còn tác động tại chỗ thì có nhiều giả thuyết được đưa ra, tuy nhiên hiện nay vẫn chưa biết được rõ cơ chế này. Một số tác giả cho rằng Mirena gây giảm thể tích dịch trong phúc mạc, giảm nồng độ đại thực bào trong dịch phúc mạc, và giảm nồng độ các chất chỉ điểm viêm trong dịch phúc mạc góp phần làm giảm triệu chứng của đau vùng chậu [1,5,9]. Lockhat (2005) cho rằng, dù cơ chế có là gì đi nữa, thì những tác dụng tại chỗ của progesterone lên

nội mạc tử cung gây nên hiện tượng thiếu kinh hoặc vô kinh, do đó giúp cải thiện triệu chứng của đau bụng kinh và rong kinh [6].

Tỉ lệ bệnh nhân hài lòng với điều trị bằng DCTC-L tăng dần theo thời gian trong nghiên cứu này (bảng 7). Một thử nghiệm gồm 44 phụ nữ được chọn ngẫu nhiên để sử dụng DCTC-L hoặc norethidrone đường uống (15mg/ngày từ ngày 5 đến ngày 26). Hai phương pháp điều trị cho kết quả tương tự nhau (94% và 87%), nhưng bệnh nhân hài lòng hơn với phương pháp DCTC-L (76% so với 22%) sau 3 chu kỳ điều trị [3]. Đối với phẫu thuật nội mạc tử cung, một phân tích gộp cho thấy phụ nữ rong kinh được điều trị với DCTC-L hoặc phẫu thuật nội mạc tử cung có tỷ lệ giảm lượng máu kinh tương tự nhau vào các thời điểm 6, 12 và 24 tháng, và mức độ cải thiện chất lượng cuộc sống cũng như nhau [10]. Trong một thử nghiệm so sánh DCTC-L với cắt tử cung, 236 thai phụ rong kinh được chọn ngẫu nhiên một trong hai phương pháp: DCTC-L hoặc cắt tử cung [2]. Cải thiện chất lượng cuộc sống là tương tự nhau tại thời điểm 1 và 5 năm; DCTC-L có hiệu quả kinh tế tốt hơn so với phẫu thuật. Tuy nhiên, sau 1 năm có 1/3 số phụ nữ phải gỡ DCTC và 20% tiến hành cắt tử cung; sau 5 năm, 40% số phụ nữ đặt DCTC-L cắt tử cung. Một nghiên cứu khác cho rằng DCTC-L làm giảm lượng máu xuất huyết không tốt như phẫu thuật, tuy nhiên mức độ hài lòng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân là tương tự nhau.

Kết luận

- Lượng máu kinh sau 12 tháng đặt DCTC-L của mẫu nghiên cứu giảm 92,6% ($p < 0,000$).
- Đau bụng kinh giảm dần ngay sau đặt DCTC-L và sau 12 tháng mức độ đau bụng kinh giảm trung bình 89,4% ($p < 0,000$).
- 100% bệnh nhân đang tiếp tục điều trị hài lòng với DCTC-L.

Kiến nghị

- Dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel nên được xem là một lựa chọn điều trị cho bệnh nhân rong kinh-cường kinh và/hoặc đau bụng kinh do lạc nội mạc tử cung.

Tài liệu tham khảo

1. Drake, T.S., et al., Peritoneal fluid volume in endometriosis. *Fertil Steril*, 1980, 34(3): p.280-1
2. Hurskainen, R., et al., Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA*, 2004, 291(12): p. 1456-63.
3. Irvine, G.A., et al., Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, 105(6): p. 592-8.
4. Kaunitz, A.M., et al., Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2009, 113(5): p. 1104-16.
5. Kupker, W., A. Schultze-Mosgau, and K. Diedrich, Paracrine changes in the peritoneal environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update*, 1998, 4(5): p. 719-23.

6. Lockhat, F.B., J.O. Emembolu, and J.C. Konje, The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod*, 2005, 20(3): p. 789-93.
7. Moghissi, K.S., Medical treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*, 1999, 42(3): p. 620-32.
8. Monteiro, I., et al., Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study(1). *Contraception*, 2002, 65(5): p. 325-8.
9. Ramey, J.W. and D.F. Archer, Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril*, 1993, 60(1): p. 1-14.
10. Stewart, A., et al., The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG*, 2001, 108(1): p. 74-86.