

“Loop electrosurgical excision procedure” erken doğum riskini artırır mı?

Does the loop electrosurgical excision procedure increase the risk of premature birth?

Onur Günaldi¹, Deniz Kanber Acar², Alev Günaldi³

¹T.C. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum, İstanbul, Türkiye

²Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum, İstanbul, Türkiye

³T.C.Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İletişim: onur.gunaldi@maltepe.edu.tr

ÖZET

Loop Electrosurgical Excision Procedure(LEEP) uygulamasının üreme çağındaki kadınlarda erken doğum riskini artırıp artırmadığını araştırmak.

LEEP sonrası doğum yapan 51 kadın çalışma grubuna, geçirilmiş servikal cerrahi öyküsü olmayan ve kliniğimizde doğum yapan 60 kadın ise kontrol grubuna alındı. 111 kadının doğumdaki gebelik haftaları üç grupta toplandı; preterm (doğumdaki gebelik haftası 37 hafta altı), term (doğumdaki gebelik haftası 37 ile 42 hafta arası) ve post term (doğumdaki gebelik haftası 42 hafta ve üstü). Çalışma grubu ile kontrol grubu doğumdaki ortalama gebelik haftaları ve erken doğum oranları açısından karşılaştırıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki kadınların doğumdaki gebelik haftaları 35 hafta 2 gün ile 42 hafta 4 gün arasında değişmekle birlikte ortalaması 39.03 ± 1.39 'dur. Çalışma ve kontrol grubunun doğumdaki ortalama gebelik haftası sırasıyla; 38.97 ± 1.38 ve 39.08 ± 1.42 'dir($p=0,684$). Çalışma grubundaki olguların % 7.8'inde, kontrol grubundakilerin ise % 6.7'sinde preterm doğum gerçekleşmiştir($p=0,969$). Hem doğumdaki ortalama gebelik haftaları hemde preterm doğum oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık yoktur($p>0,05$).

LEEP uygulamasının, doğumdaki ortalama gebelik haftasını etkilemediği ve erken doğum riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: LEEP, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü, erken doğum

SUMMARY

To investigate whether Loop Electrosurgical Excision Procedure(LEEP) application increases the risk of premature birth in women of reproductive age.

51 women who gave birth after LEEP were taken to study group and 60 women who had no history of previous cervical surgery and gave birth in our clinic were included in the control group. The gestational age of 111 women were gathered in three groups; preterm (gestational age at birth less than 37 weeks), term (gestational age at birth between 37-42 weeks) and post term (gestational age at birth 42 weeks and above). The study group and the control group were compared in terms of medial gestational age at birth and premature birth delivery rates.

The medial gestational age of the women in the study and control groups ranged from 35 weeks and 2 days to 42 weeks and 4 days and the average is 39.03 ± 1.39 . The medial gestational age at birth of the study and control group is as follows; 38.97 ± 1.38 and 39.08 ± 1.42 ($p=0,684$). Preterm birth was observed in 7.8% of the cases in the study group and 6.7% in the control group($p=0,969$). No significant statistical difference is observed between the groups in terms of both the medial gestational age and the preterm birth rates($p>0,05$).

It was concluded that the LEEP application does not affect the medial gestational age and does not increase the risk of premature birth.

Keywords: LEEP, loop electrosurgical excision procedure, preterm labor

GİRİŞ

Serviks kanseri ve serviks kanserine bağlı ölümler diğer jinekolojik kanserlere göre daha sık görülmektedir[1]. Etkin tarama programları ve kolposkopik muayenenin yaygınlaşması, premalign serviks lezyonlarının erken tanı ve tedavisini kolaylaştırmıştır[2].

İnvaziv lezyonların tedavisinde, soğuk konizasyon, lazer ablasyon, lazer konizasyon ve loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü(LEEP) gibi tekniklerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu cerrahi uygulamalardan biri olan LEEP; uygulama kolaylığı, düşük maliyeti, postoperatif komplikasyon riskinin düşük olması, tedavi başarısının yüksek olması, kan kaybının az olması ve ayaktan hasta tedavisinin mümkün olması nedeniyle son yıllarda jinekologlar tarafından öncelikli olarak tercih edilen cerrahi prosedür olmayı başarmıştır[3].

Servikal intraepitelyal neoplazi(CIN) insidansı kadınlar arasında reproduktif yaş döneminde özellikle de 30 yaşında pik yapmaktadır[4]. LEEP gibi serviks dokusunun yapı ve bütünlüğünü bozan bir tedavi sonrası gebe kalan hastalarda erken doğum riskinin artabileceğini düşündük. Bu düşünceden yola çıkarak LEEP sonrası gebe kalarak doğum yapan kadınlar ile, tıbbi öyküsünde LEEP ve diğer servikal cerrahi işlemleri bulunmayan doğum yapmış kadınları; erken doğum oranları açısından karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2004-Haziran 2006 tarihleri arasında Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde kolposkopi muayenesi yapılan tüm hastalar değerlendirilmeye alındı. Kolposkopik muayene sonrasında alınan serviks biyopsi sonucu CIN II ve CIN III geldiği için LEEP yapılan 198 hasta tespit edildi. LEEP işlemi bütün hastalara aynı kadın doğum uzmanı tarafından yapılmıştı ve işlem için 20 mm'den küçük çapta loop kullanılmıştı. Alınan servikal doku derinliği 12 mm ya da daha azdı. İşlem için hastalardan bilgilendirilmiş onam imzaları ve çalışma için etik kurul onayı alındı. Hastaların tıbbi kayıtlarından, LEEP sonrası gebe kalan ve doğum yapanların bilgilerine ulaşıldı. Son yapılan LEEP haricinde servikse yönelik herhangi bir cerrahi işlem uygulanmamış, işlem sonrası spontan olarak gebe kalmış, erken doğum öyküsü bulunmayan ve 20 haftanın üzerinde doğum yapmış 58 hasta tespit edildi. 4 hasta gebelik takiplerini ve doğumunu başka bir hastanede gerçekleştirdiği, 2 hasta spontan düşük yaptığı ve 1 hasta terminasyon yaptırdığı için çalışmadan çıkarıldı. 51 hasta ile çalışma grubu oluşturdu. (Preterm doğum oranı %22, görülmesi beklenen en küçük erken doğum oranı %4 alındığında; power:0.80,

β :0.20 ve α :0.05 için tespit edilen örneklem sayısı 49 olarak hesaplandı.) Aynı tarihler arasında kolposkopik muayenesi yapılan ancak LEEP uygulanmayan ve sonrasında 20 haftanın üzerinde doğum yapmış 60 hasta kontrol grubuna alındı. Kontrol grubu, daha önce herhangi bir servikal cerrahi operasyonu ve erken doğum öyküsü bulunmayan kadınlardan seçildi. Kontrol grubu oluşturulurken çalışma grubundaki olgulara benzer demografik özellikleri olan hastalar tercih edildi. LEEP yapılan 51 olgu "çalışma grubu". LEEP yapılmayan 60 olgu "kontrol grubu" olarak tanımlandı.

Grupların maternal yaş, gravida ve parite açısından demografik özellikleri ile doğum şekilleri(vajinal doğum/sezaryen), doğumdaki ortalama gebelik haftaları ve preterm doğum oranları karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubu, doğumdaki gebelik haftalarına göre; preterm doğum(37 haftanın altında), term doğum(37-42 hafta arası) ve postterm doğum(42 haftanın üzerinde) olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki 111 olgunun maternal yaşları 19 ile 39 arasında değişiyordu. Olguların ortalama maternal yaş 29.97 ± 3.21 olarak hesaplandı. Olguların gravida sayıları 1 ile 9 arasında değişmekte olup medyanı 3, parite sayıları 1 ile 6 arasında değişmekte olup medyanı 2 olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların maternal yaş, gravida ve pariteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p > 0.05$). (Tablo-1)

Demografik özellikler	Çalışma grubu Mean±SD(min-max)	Kontrol grubu Mean±SD(min-max)	p
Maternal yaş	30.25±3.231(25-37)	29.73±3.214(19-36)	0.397
Gravida	3.14±1.649(1-9)	2.85±1.516(1-7)	0.249
Parite	2.33±1.033(1-5)	2.13±0.999(1-6)	0.284

Tablo-1: Grupların demografik özellikleri

İki grup arasında vajinal ve sezaryen doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p > 0.05$). (Tablo-2)

Doğum şekli	Çalışma grubu n(%)	Kontrol grubu n(%)	p
Vajinal	42(%82.4)	49(%81.7)	0.925
Sezaryen	9(%17.6)	11(%18.3)	0.885

Tablo-2: Gruplara göre doğum şekli dağılımı

Olguların doğumdaki gebelik haftaları 35 hafta+2 gün ile 42 hafta+4 gün arasında idi. Ortalama gebelik haftası 39.03 ± 1.39 olarak hesaplandı. Gruplara göre olguların doğumdaki ortalama gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p > 0.05$). (Tablo-3)

Grup	Doğumdaki gebelik haftası(Ortalama±SD)	p
Çalışma grubu	38.97±1.38	0.712
Kontrol grubu	39.08±1.42	0.684

Tablo-3: Gruplara göre doğumdaki gebelik haftaları

Çalışma grubundaki hastaların %84.3(n=43)'ü, kontrol grubundakilerin ise %85(n=51)'i miadında doğum yapmıştır. Çalışma grubunda pre term doğum oranı %7.8(n=4) iken kontrol grubunda oran %6.7(n=4) olarak bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grubunun pre term, term ve post term doğum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).(Tablo-4)

Doğumdaki gebelik haftasına göre gruplar	Çalışma grubu n(%)	Kontrol grubu n(%)	p
Pre term doğum (37 hafta alın)	4(%7.8)	4(%6.7)	0.969
Term doğum (37-42 hafta arası)	43(%84.3)	51(%85)	0.864
Post term doğum (42 hafta ve üstü)	4(%7.8)	5(%8.3)	0.751

Tablo-4: Grupların pre term, term ve post term doğum oranları

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları değerlendirmek için "NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software(Utah, USA)" isimli istatistik programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar(ortalama, standart sapma, frekans) kullanılırken niteliksel verilerin karşılaştırılmasında "Ki-kare testi" kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında "student t testi", normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında "Mann Whitney U testi" kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Serviks kanseri ve serviks kanserlerine bağlı ölümler diğer jinekolojik kanserlere göre daha sık görülmekte olup, sitolojik tarama testleri, kolposkopik muayene ve serviks biyopsilerinin yaygınlaşması ile serviks kanserlerinin öncü lezyonu olan servikal intraepitelyal neoplazilerin(CIN) erken tanı ve tedavisi mümkün hale gelmiştir. Özellikle üreme çağındaki genç kadınlarda tespit edilen CIN'lerin tedavisine yönelik uygulanan servikal dokunun yapı ve bütünlüğünü bozan cerrahi işlemlerin, doğum yapma isteği olan hastalar için obstetrik sonuçları açısından risk oluşturabileceği düşünülmüştür. Bu bağlamda Turligton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, LEEP işleminin fertilité üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını gösteren sonuçlar bildirilmiştir[5]. Ancak bu çalışmada LEEP sonrasında gebe kalan kadınlarda preterm doğum riskinin artıp artmayacağına yönelik bir

araştırma yapılmamıştır. Biz çalışmamızda LEEP sonrası gebelik sürecinin olumsuz etkilenip etkilenmeyeceğini ve işlemin preterm doğum oranlarına etkisini araştırmak istedik.

Ganesh ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada; LEEP sonrası gebe kalan 79 kadın ile 20 haftanın üstünde gebeliği olan 158 kadının preterm doğum oranlarını karşılaştırmış. Araştırmada çalışma grubunu oluşturmak için, reproduktif dönemde kolposkopik biyopsi yapılan ve patoloji sonucu CIN olarak gelen hastalardan LEEP yapılan 428 olgu takibe alınmış. Bu olgulardan 20.gebelik haftasını geçen 79 kadın çalışma grubuna alınmış. Aynı dönemde poliklinikte rutin gebelik takibi yapılan kadınlardan rasgele 158 tanesi kontrol grubu olarak belirlenmiş. Araştırma sonucunda çalışma ve kontrol gruplarının preterm doğum oranları sırasıyla %11.4 ve %10.8 olarak saptanmış. Ganesh ve arkadaşları bizim sonuçlarımızla benzer şekilde, LEEP yapılan grup ile kontrol grubu arasında preterm doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmamışlardır[6]. Araştırmacılar LEEP için kullanılan loop koter uçlarını; çapı 20 mm'den küçük ve 25 mm olarak iki gruba ayırmışlar. 20 mm'nin altında loop çapı kullanılan hasta grubu ile kontrol grubunun preterm doğum oranları arasında farklılık bulunmamışken, 25 mm'lik loop çapı kullanılan hasta grubunda hem preterm doğum hem de düşük doğum ağırlığı riskinde artış olduğu tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda işlem için sadece 20 mm'nin altında loop çapı kullanıldığından, sonuçlarımız Ganesh ve arkadaşlarınıninkilerle uyumlu çıkmıştır.

Althuisius ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada LEEP işleminin doğumdaki gebelik haftasına etki edip etmediğini araştırmışlar[7]. 56 tane LEEP sonrası gebe kalan kadını çalışma grubuna almışlar ve normal popülasyonun doğumdaki gebelik haftası olan 40 hafta ile karşılaştırmışlar. Çalışma grubunun doğumdaki ortalama gebelik haftasını 39 hafta 2 gün olarak bulmuşlar. Araştırmada istatistiksel olarak normal popülasyon ile çalışma grubu arasında preterm doğum riski açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tan ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif bir vaka-kontrol çalışmada, LEEP sonrası doğum yapan 190 hasta ile aynı tarihler arasında LEEP öyküsü olmayan ve doğum yapmış 119 hasta karşılaştırılmış[8]. Sonuç olarak çalışma ve kontrol grupları arasında preterm doğum oranları sırasıyla; %10.9 ve %9.2 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızla benzer şekilde LEEP işleminin preterm doğum riskini artırmadığı sonucuna varmışlardır.

Ferenczy ve arkadaşları tarafından, LEEP yapılan 574 hastanın 3 yıl boyunca gebelik takibi yapılmış[9]. Araştırmanın sonucunda, 18 mm'nin altında loop çapı kullanılan ve 15 mm'den daha az derinlikte servikal doku çıkarılan hastalarda gebelik sonuçlarının olumsuz etkilenmediği savunulmuştur. Bizim çalışmamızda farklı olarak, loop çapı 20 mm'nin ve çıkarılan doku derinliği 12 mm'nin altında olmasına rağmen Ferenczy ve arkadaşlarının ile benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Paraskevaides ve arkadaşları ise farklı olarak; lenfovasküler invazyon negatif, FIGO stage I A1 mikroinvaziv serviks kanseri olduğu için LEEP yapılmış ve sonrasında doğum yapmış 28 hastayı çalışma grubuna almış. Kontrol grubuna ise benzer demografik özellikleri olan LEEP öyküsü olmayan ve doğum yapmış kadınları almış. Çalışma ve kontrol grubunun doğumdaki ortalama gebelik haftasını sırasıyla 37 hafta 6 gün ve 38 hafta 4 gün olarak bulmuş. Bu araştırmanın sonucu da bizimkine benzer şekilde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucunu ortaya çıkarmıştır[10].

Farklı olarak Samson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, LEEP sonrası gebe kalan 571 hasta ile 571 normal gebe karşılaştırılmış. İki gruptaki olgular benzer demografik özelliklere sahip olan 20. gebelik haftasını geçmiş gebelerden seçilmiş[11]. Çalışma ve kontrol gruplarında preterm doğum oranları sırasıyla; %7.8(n=44) ve %2.5(n=14) olarak bulunmuş. Bu oranlara göre, LEEP işleminin istatistiksel olarak preterm doğum oranını artırdığı sonucuna varılmış.

Ancak Samson ve arkadaşları LEEP için 25 mm ve üzerinde çapı olan loop kullanmışlar. Loop genişliği ve eksize edilen servikal doku derinliğinin artmasının bu sonucu ortaya çıkardığı kanısındayız.

Noehr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Danimarka'da 1997-2005 yılları arasında doğum yapan 552678 hasta preterm ve term olarak iki gruba ayrılmış. Bu iki grup daha sonra LEEP öyküsü olan ve olmayan olarak gruplandırılmış. LEEP yapılan ve yapılmayan gruplarda preterm doğum oranı sırasıyla %6.9 ve %3.5 olarak bulunmuş. Araştırmacılar elde ettikleri sonuçlara dayanarak LEEP işleminin preterm doğum riskini yaklaşık iki kat artırdığını öne sürmüşlerdir[12].

Crane ve arkadaşları LEEP sonrası gebelik sonuçları ve preterm doğum oranlarını araştırmak için bir metaanaliz yayınlamışlar[13]. Literatürde konuyla ilgili toplam 36 çalışmaya ulaşmışlar. Yaptıkları analiz sonucunda LEEP işleminin preterm doğum riskini artırdığı sonucuna varmışlar. Ancak araştırmacılar eksize edilen servikal doku derinliğinin preterm doğum riski açısından önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Son olarak Antonio ve arkadaşları LEEP yapılan 475 gebe ile LEEP yapılmamış 441 gebenin sonuçlarını

karşılaştırmışlar[14]. Farklı olarak araştırma sürecinde bütün hastalara 2.trimesterde serviks uzunluğu bakmışlar. Çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında preterm doğum oranları arasında anlamlı bir fark bulmamışlar. Ancak 2.trimester servikal uzunluk ölçümü 15 mm'den kısa ve eksize edilen servikal doku derinliği fazla olan hastalarda preterm doğum riskinin arttığını ileri sürmüşlerdir.

SONUÇ

Serviks kanseri ve serviks kanserine bağlı ölümler diğer jinekolojik kanserlere göre daha sık görülmekte olup, tarama testleri, kolposkopik muayene ve biyopsi sonucunda erken tanı ve tedavi mümkün hale gelmektedir[16,17]. Günümüzde kolposkopik muayene sonrası alınan servikal biyopsi sonucu CIN olarak gelen hastaların tedavisinde LEEP işlemi yaygın olarak kullanılmaktadır[18,19]. LEEP; işlem maliyetinin düşük olması, pratik olması, işlem sonrası komplikasyon riskinin az olması ve ayaktan hastalara uygulanabilir olması nedeniyle hekimler tarafından tercih edilen bir prosedür olmuştur[20,21].

LEEP uygulanan hastalar arasında üreme çağındaki kadınların yüksek bir oranda olması, işlem sonrası obstetrik sonuçlarda olumsuz bir etki meydana gelip gelmeyeceği düşüncesini ortaya çıkarmaktadır[22,23]. Bu bağlamda, LEEP sonrası doğum yapan ve normal popülasyonda doğum yapan hastalardan çalışma ve kontrol gruplarını oluşturduk. Çalışma ve kontrol gruplarımızın preterm doğum oranlarını sırasıyla %7.8 ve %6.7 olarak bulduk. İki grup arasında preterm doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık. Yaptığımız araştırma ile LEEP işleminin, loop çapı 20 mm'nin ve eksize edilen servikal doku derinliği 12 mm'nin altında yapılması durumunda preterm doğum riskini artırmadığı sonucuna ulaştık. Literatürde konuyla ilgili yapılmış çeşitli araştırmalar olmasına rağmen çalışmalara daha yüksek vaka sayıları ile devam edilmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Gonzalez Sanchez JL, Perez Guerra C, Celorio Aguilera G, et al. Cytologic correlation between the Bethesda system and colposcopic biopsy. *Gynecol Obstet. Mex.* Aug. 66: 330-4. 1998
2. Quinn M., Babb P., Jones J., et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: pp. 904-908
3. Prendiville W., Cullimore J., and Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: pp. 1054-1060
4. Wright T.C, Cox J.T., Massad L.S. et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: pp. 295-304
5. Turligton WT, Wright BD, Powell JL. Impact of loop electrosurgical excision procedure on future fertility. *J. Reprod. Med.* 41: 815-81. 1996
6. Ganesh Acharya, Ingvild Kjeldberg, Sidsel Mordt Hansen, et al. *Arch Gynecol Obstet.* 272; 109-12. 2005
7. Althuisius SM, Schornagel IJ, Dekker GA, et al. Loop electrosurgical excision procedure of the cervix and time of delivery in subsequent pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 72: 31-34. 2001
8. Tan L, Pepra E, Haloob RK. The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. *J Obstet Gynecol* 24: 25-27. 2004
9. Ferenczy A, Choukroun D, Falcone T, et al. The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North American experience. *Am J Obstet Gynecol* 172: 1246-50. 1995
10. Paraskevidis E, Koliopoulos G, Lolis E, et al. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 86: 10-13. 2002
11. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* Feb; 105(2): 325-32. 2005
12. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, et al. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol.* Apr 3. 2009
13. Crane J. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol* Nov; 102: 1058-62. 2003
14. Antonio F, Francesco S, Luana DS, et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Int Journal of Gynecol and Obs* 122(2):145-49. 2013
15. Nora A. Danhof a, *, Esme I. Kamphuis a, Jacqueline Limpens b, Luc R.C.W. van Lonkhuijzen a, Eva Pajkrt a, Ben W.J. Mol. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 188 (2015) 24–33
16. In Horner M.J., Ries L.A., and Krapcho M. (eds): SEER cancer statistics review.
17. Coppell K., and Cox B.: An evaluation of the National Cervical Screening Programme Otago site. *N Z Med J* 2000; 113: pp. 48-51
18. Ljubojevic N., Babic S., Audy-Jurkovic S., et al: Loop excision of the transformation zone (LETZ) as an outpatient method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 1997; 104: pp. 1325-1326
19. Keijser K.G.G., Kenemans P., van der Zanden P.H.T.H., et al: Diathermy loop excision in the management of cervical intra-epithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: pp. 1281-1287
20. Mitchell M.F., Tortolero-Luna G., Cook E., et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998; 92: pp. 737-744
21. Mathevet P., Dargent D., Roy M., et al. A randomized study comparing three techniques of conization: cold knife cone, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994; 54: pp. 175-9
22. Sadler L., Saftlas A., Wang W., et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291: pp. 2100-2106
23. Jakobsson M., Gissler M., Paavonen J., et al. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 114: pp. 504-510