

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۳، شماره ۵، صفحات ۳۷۳ تا ۳۷۹، (۱۳۸۴)

مقایسه میزان خونریزی به دنبال روش برش الکتریکی با حلقه (LEEP) در فاز فولیکولار یا لوتئال سیکل قاعدگی

بیمارستان میرزا کوچک خان، ۸۳-۱۳۸۲

زهرآفتخار (استادیار)، معصومه رحیم نواز (دستیار)، فریبا یارندی (استادیار)، فاطمه داوری (استادیار)
گروه انکولوژی زنان بیمارستان میرزا کوچک خان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: این مطالعه به منظور مقایسه میزان خونریزی حین درمان و پس از درمان نئوپلازی داخل اپی تلیالی سرویکس با روش برش الکتریکی با حلقه (Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) در فاز فولیکولار یا لوتئال سیکل قاعدگی طراحی شد.

مواد و روشها: مطالعه به روش آزمون بالینی کنترل شده (Randomized Clinical Trial (RCT) جهت مقایسه خونریزی اولیه و ثانویه در بیماران درمان شده با روش برش الکتریکی با حلقه (LEEP) در ۳۳ زن در فاز فولیکولار و ۳۳ زن در فاز لوتئال سیکل قاعدگی انجام شد. دو گروه تفاوتی در میانگین سن، درجه نئوپلازی داخل اپی تلیالی سرویکس، عمق برش، پاریتی و طول دوره خونریزی قاعدگی نداشتند. خونریزی حین عمل و پس از عمل به صورت Objective و subjective ارزیابی شد.

یافته‌ها: زنانی که در فاز لوتئال سیکل قاعدگی درمان شدند به صورت معنی دار خونریزی پس از عمل بیشتری را نسبت به بیمارانی که در فاز فولیکولار درمان شده بودند تجربه کردند که بوسیله افت هماتوکریت و گزارش فرد ارزیابی شد. ($P < 0.001$) خونریزی حین عمل در بیمارانی که در فاز لوتئال درمان شده بودند نیز شدیدتر بود ($P < 0.001$) که توسط کولپوسکوپیست واحدی که نسبت به فاز لوتئال سیکل قاعدگی که بیمار در آن درمان می‌شد بی اطلاع بود، ارزیابی شد. زنانی که در فاز لوتئال درمان شدند همچنین سطوح بالاتری از اضطراب پس از عمل را که با توجه به مشاوره‌های پزشکی آنها ارزیابی می‌شد، تجربه کردند. ($P = 0.005$) نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: درمان ضایعات داخل اپی تلیالی سرویکس توسط برش الکتریکی با حلقه (LEEP) در خلال فاز فولیکولار سیکل قاعدگی، خونریزی کمتری را در مقایسه با درمان در فاز لوتئال سیکل قاعدگی سبب می‌شود.

مقدمه

از دهه ۱۹۹۰ LEEP در درمان نئوپلازی داخل اپی تلیانی سرویکس رایج شده است و تجربه فوق العاده ای در زمان کوتاهی به دست آمده است. (۱) فایده این روش آن است که طی یک ویزیت سرپایی می توان عمل تشخیصی و جراحی درمانی را به طور همزمان و تحت بیحسی موضعی به انجام رسانید و نمونه آسیب شناسی جهت بررسی بافت شناسی فراهم کرد. LEEP تکنیکی سریع، قابل دسترس و کم هزینه می باشد و توسط پزشکان خانواده نیز قابل انجام است و عوارض آن در بین پزشکان مختلف تقریباً مشابه می باشد (۸-۲).

عوارض متعاقب LEEP نسبتاً جزئی بوده و به نحو مطلوبی با عوارض لیزر و کونیزاسیون با Knife قابل مقایسه اند (۲،۹). خونریزی پس از عمل، خونریزی حین عمل و تنگی سرویکس ممکن است رخ دهند ولی میزان بروز آنها به نحو قابل قبولی پائین است (۲) خونریزی حین عمل به نحو مطلوبی به وسیله دیاترمی کنترل می شود. خونریزی پس از عمل از نظر زمان شروع، طول دوره خونریزی و شدت قابل پیشگویی نمی باشد و معیار ثابتی جهت پیشگویی اینکه کدام بیماران در خطر خونریزی پس از عمل هستند وجود ندارد (۱۱،۱۰،۱).

هدف از این مطالعه مشخص کردن این نکته می باشد که درمان در فاز فولیکولار یا لوتئال سیکل قاعدگی چه اثری روی مقدار خونریزی حین عمل و پس از عمل LEEP می تواند داشته باشد. این مطالعه به صورت Randomized clinical trial آینده نگر جهت مقایسه پیامد خونریزی حین عمل و پس از عمل LEEP در بیماران درمان شده در فاز فولیکولار یا لوتئال سیکل قاعدگی طراحی شده است.

مواد و روشها

در این مطالعه که Randomized clinical trial می باشد از بین بیماران ارجاع شده به درمانگاه کولپوسکوپی بیمارستان

میرزا کوچک خان از خرداد سال ۸۲ تا آبان ماه سال ۸۳ با پاپ اسمیر $CIN_{2,3}$ و CIN_1 و ASCUS پس از کولپوسکوپی، آنهایی که پاتولوژی $CIN_{2,3}$ و یا پاتولوژی CIN_1 و عدم هماهنگی بین کولپوسکوپی و سیتولوژی داشتند کاندید LEEP شدند. با این گروه بیماران در مورد شرکت در مطالعه صحبت شد. بیماران با اختلالات انعقادی، قاعدگی های نامنظم و شدید، افراد حامله، افراد مبتلا به عفونت سرویکال، افراد دارای سابقه کرایو و کوتر، افراد مبتلا به فشارخون بالا، مصرف کنندگان داروهای ضد انعقادی و داروهای هورمونی مانند OCP در سه ماهه اخیر، افراد مبتلا به آمنوره، افراد یائسه و افراد مبتلا به AUB از مطالعه خارج شدند. از بیماران دارای شرایط و موافق ورود به مطالعه رضایت نامه کتبی آگاهانه گرفته شد. روشها مطابق با استانداردهای اخلاقی برای آزمایشات انسانی بیانیه هلسینکی بنا نهاده شد. بیماران به صورت راندوم بر اساس جدول اعداد تصادفی به یکی از دو گروه A و B تعلق گرفتند. در گروه A درمان در خلال فاز فولیکولار سیکل قاعدگی انجام شد در حالیکه در گروه B درمان در فاز لوتئال سیکل قاعدگی انجام شد. روزهای ۱۲-۸ سیکل قاعدگی به عنوان فاز فولیکولار و روزهای ۲۴-۲۰ سیکل قاعدگی به عنوان فاز لوتئال در نظر گرفته شد.

با توجه به نوع مطالعه که RCT میباشد و با قدرت $\alpha = 0.05$, 80% و اگر اختلاف دو گروه 30% بود حجم نمونه در هر گروه 33 نفر تخمین زده شد.

$$n = \frac{1}{1-f} \times \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 p(1-p)}{(p_0 - p_1)}$$

بلافاصله قبل از درمان یک CBC (هماتوکریت 1) انجام شد.

عمل LEEP توسط رزیدنتهای ارشدی که توسط یک استاد آموزش دیده بودند و تحت نظارت مستقیم استاد و تحت شرایط استاندارد انجام شد. فرد انجام دهنده و استاد نسبت به اینکه بیمار در چه فازی از سیکل قاعدگی قرار داشت بی اطلاع بودند.

قبل از شروع عمل آدرنالین رقیق شده در سرویکس تزریق شد. پس از انجام LEEP کوتریزاسیون دیاترمی لبه

و از two tailed student *t* test جهت پارامترهای پیوسته مانند مقایسه افت هماتوکریت استفاده شد.

یافته‌ها

از میان بیماران با پاپ اسمیر CIN_1 و $CIN_{2,3}$ و ASCUS که به درمانگاه کولپوسکوپی این مرکز ارجاع شدند و کاندید LEEP شدند، ۶۶ بیمار در صورت نداشتن معیارهای خروج از مطالعه و رضایت دادن به شرکت در مطالعه وارد مطالعه شدند و بر اساس جدول اعداد تصادفی در دو گروه A و B قرار گرفتند. بین دو گروه اختلاف معنی‌داری از نظر سن، پارتیتی، طول دوره قاعدگی، عمق برش و درجه نئوپلازی داخل اپی تلیالی سرویکس وجود نداشت (جدول ۱).

از هر گروه یک نفر جهت پیگیری مراجعه نکردند. در طی مطالعه یک بیمار از گروه A چهار روز پس از درمان به دلیل خونریزی به کولپوسکوپی مجدد سرویکس نیاز پیدا کرد و ۵ بیمار از گروه B به ترتیب در روزهای دوم، سوم، پنجم، هشتم و دهم پس از عمل به دلیل خونریزی به کولپوسکوپی مجدد سرویکس نیاز پیدا کردند.

خونریزی حین عمل در گروهی که در فاز لوتئال سیکل قاعدگی درمان شده بودند، شدیدتر بود ($P < 0.001$)، آزمون کای دو که توسط کولپوسکوپیست واحدی که نسبت به فاز سیکل قاعدگی بیمار بی اطلاع بود، ارزیابی شد. افت هماتوکریت نیز در گروهی که در فاز لوتئال درمان شده بودند به صورت معنی‌دار بیشتر بود ($P < 0.001$)، آزمون T خونریزی پس از عمل که بوسیله خود بیمار ارزیابی می‌شد نیز در این گروه که در فاز لوتئال درمان شده بودند بیشتر بود. ($P < 0.001$)، آزمون کای دو این بیماران همچنین سطوح بالاتری از اضطراب پس از عمل را به دلیل خونریزی نسبت به آنهایی که در فاز فولیکولار درمان شدند تجربه کردند. ($P = 0.005$)، آزمون کای دو نتایج فوق در جدول ۲ نشان داده شده است.

برش در تمام بیماران هر دو گروه انجام شد ولی برای جلوگیری از استنوز سرویکس و کولپوسکوپی unsatisfactory بعد از درمان، از دیاترمی دهانسه جدید سرویکس پرهیز شد (۱۲).

عمق برش با توجه به گزارش پاتولوژی تعیین شد. خونریزی حین عمل به عنوان خفیف-متوسط و شدید ثبت شد. وقتی خونریزی وجود نداشت یا فقط در یک نقطه بود یا فقط نیاز به کوتر یک نقطه وجود داشت به عنوان خفیف در نظر گرفته شد. وقتی خونریزی از دو یا سه نقطه بود و یا نیاز به کوتر دو یا سه نقطه بود به عنوان متوسط در نظر گرفته شد. وقتی تمام لبه‌ها خونریزی می‌کردند یا رگهای بزرگ علی‌رغم دیاترمی به خونریزی ادامه می‌دادند به عنوان شدید در نظر گرفته شد.

به صورت استاندارد به تمام زنان شرکت کننده در مطالعه توصیه شد که از فعالیتهای فیزیکی شدید برای ۱۰ روز آتی و همچنین از مقاربت، تامپون یا دوش واژینال در طی سه هفته آینده پرهیز کنند (۱۳) و آنها آگاه شدند که انتظار خونریزی برای بیش از ۱ ماه بعد از درمان را داشته باشند همچنین مطلع می‌شدند که خونریزی بعدی ممکن است شدیدتر از معمول باشد و از آنها خواسته می‌شد که خونریزی خود را در طی دو ماه آینده یادداشت کنند دو ماه بعد برای انجام CBC (هماتوکریت II) و گزارش الگوی خونریزی قاعدگی خود خصوصاً ماه اول مراجعه نمایند. خونریزی در حد spotting و یا خونریزی قاعدگی کمتر از حد معمول به عنوان خفیف در نظر گرفته شد. خونریزی در حدی که نیاز به استفاده از Pad بود و یا خونریزی قاعدگی در حد معمول به عنوان متوسط در نظر گرفته شد و در صورتی که خونریزی در حدی بود که نیاز به تعویض مکرر روزانه pad و یا خونریزی قاعدگی شدیدتر از حد معمول به عنوان شدید در نظر گرفته شد. اضطراب و نگرانی بیماران با توجه به مراجعات حضوری و تماسهای تلفنی که پس از LEEP بدلیل خونریزی داشتند سنجیده شد. برای مقایسه پارامترهای طبقه ای مانند خونریزی حین عمل و خونریزی پس از عمل بر اساس گزارش بیمار و همچنین اضطراب بیمار از تست کای دو استفاده شد.

جدول شماره ۱- مقایسه دو گروه شرکت کننده در مطالعه از نظر سن - پاریتی - عمق برش و طول دوره قاعدگی و درجه نئوپلازی داخل اپی تلیالی

P	فاز لوتئال (n=۳۳)	فاز فولیکولار (n=۳۳)	
۰/۸۰۱*	۳۴/۴۵ ± ۳/۸۷	۳۴/۶۹ ± ۳/۹۰	سن (سال)
۱*	۳ ± ۱/۴۷	۳ ± ۱/۴۵	پاریتی
۰/۴۹۵*	۱۱/۰۶ ± ۲/۸۴	۱۱/۵۱ ± ۲/۵۲	عمق برش (میلی متر)
۰/۴۵۵*	۵/۵۱ ± ۰/۹۳	۵/۶۹ ± ۰/۹۸	طول دوره قاعدگی (روز)
۰/۷۴۶*	۱۶(۴۸/۵٪)	۱۳(۳۹٪)	پاتولوژی: CIN ₁
۰/۷۴۶*	۱۴(۴۲/۴٪)	۱۶(۴۸/۵٪)	CIN _{2,3}
۰/۷۴۶*	۳(۹/۱٪)	۴(۱۲/۱٪)	NO CIN

* Chi - square test

+ Independent Samples t-test

جدول شماره ۲- مقایسه نتایج در دو گروه شرکت کننده در مطالعه

P	فاز لوتئال (روز ۲۰-۲۴)	فاز فولیکولار (روز ۸-۱۲)	
			خونریزی حین عمل (درصد)
<۰/۰۰۱*	۲(۶/۱٪)	۲۲(۶۶/۷٪)	خفیف
<۰/۰۰۱*	۲۱(۶۳/۶٪)	۸(۲۴/۲٪)	متوسط
<۰/۰۰۱*	۱۰(۳۰/۳٪)	۳(۹/۱٪)	شدید
			خونریزی پس از عمل (درصد)
<۰/۰۰۱*	۵(۱۵/۶٪)	۲۳(۷۱/۹٪)	خفیف
<۰/۰۰۱*	۱۵(۴۶/۹٪)	۷(۲۱/۹٪)	متوسط
<۰/۰۰۱*	۱۲(۳۷/۵٪)	۲(۶/۳٪)	شدید
			هماتوکریست (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۸۴۸*	۴۰/۹۰ ± ۴/۳۱	۴۰/۷۳ ± ۳/۱۲	HCT ₁
۰/۲۰۳*	۳۸/۹۱ ± ۴/۲۶	۴۰/۱۳ ± ۳/۲۵	HCT ₂
<۰/۰۰۱*	۲/۰۵ ± ۱/۴۲	۰/۵۸ ± ۰/۶۷	اختلاف هماتوکریست
۰/۰۰۵*	۱۴(۴۳/۸٪)	۴(۱۲/۵٪)	اضطراب (درصد)

* Chi - square test

+ Independent Samples t-test

این مطالعه جهت بررسی ارتباط بین خونریزی اولیه و ثانویه به دنبال LEEP و فزازی از سیکل قاعدگی که عمل انجام می شود طراحی شد. بر اساس این مطالعه زنانی که در فاز لوتئال سیکل قاعدگی درمان شدند به طور معنی داری خونریزی پس از عمل بیشتری را نسبت به آنهایی که در فاز فولیکولار سیکل قاعدگی درمان شدند تجربه کردند. این نتیجه

بحث

خونریزی یکی از عوارض شناخته شده LEEP می باشد که قابل پیشگویی نیست و تخمین خونریزی اولیه و ثانویه به دنبال LEEP طیف وسیعی (۵۷٪ - ۰/۶٪) دارد (۱۱،۱۴،۱۵).

در مطالعه ای واکنش پذیری بیشتر مویرگهای لگنی و واژن در فاز فولیکولار سیکل قاعدگی نشان داده شده است (۱۹) حدس ما این است که بعد از دیاترمی ممکن است دبریها چند روز پس از درمان از روی سرویکس جابجا شوند و واکنش پذیری بیشتر مویرگهای سرویکس در خلال فاز فولیکولار سیکل قاعدگی ممکن است سبب انقباض شوند و هموستاز بهتری را ایجاد کنند.

در مطالعه ای دیگر نشان داده شده است که سطح پلاسمایی فاکتور VIIa در فاز فولیکولار سیکل قاعدگی بیشتر از فاز لوتئال سیکل قاعدگی می باشد (۲۰) و ما حدس می زنیم که شاید این افزایش سطح پلاسمایی فاکتور VIIa که کلید آبشار انعقادی میباشد سبب هموستاز بهتر در فاز فولیکولار باشد.

در مطالعه ای دیگر نیز نشان داده شده است که غلظت فیبرینوژن در فاز خونریزی سیکل قاعدگی در بیشترین حد است ($0.40 \pm 3/57$ g/dL) و بالا بودن غلظت فیبرینوژن در فاز تخمک گذاری ($0.40 \pm 2/53$ g/dL) و لوتئال ($0.29 \pm 1/79$ g/dL) نیز ادامه می یابد و پائین ترین حد غلظت فیبرینوژن در فاز فولیکولار سیکل قاعدگی ($0.44 \pm 1/47$ g/dL) می باشد (۲۱) و بر اساس این مطالعه افزایش خونریزی در فاز لوتئال سیکل قاعدگی بدنال LEEP توجیه نمی شود. البته مشخص نیست که این اختلاف جزئی تاثیر واضحی روی هموستاز داشته باشد و از طرفی فیبرینوژن بدون اینکه به فیبرین تبدیل شود تاثیری در روند هموستاز ندارد. شاید عوامل دیگر از قبیل افزایش سطح فاکتور VII در فاز فولیکولار و یا واکنش پذیری بیشتر مویرگهای لگن واژن در فاز فولیکولار و یا علل نامشخص دیگر سبب افزایش خونریزی به بدنال LEEP در فاز لوتئال سیکل قاعدگی شوند.

پیشنهادات

اگر چه تفاوت مقدار خونریزی زنان درمان شده در فاز سیکل قاعدگی به صورت حدس باقی مانده است در نتیجه این مطالعه و مطالعه مشابه پیشنهاد می شود که عمل LEEP در خلال فاز فولیکولار سیکل قاعدگی انجام شود.

بر اساس ارزیابی تفاوت سطح هماتوکریت قبل و پس از عمل ($P < 0.001$) و گزارش فرد ($P < 0.001$) بدست آمد. همچنین این بیماران سطوح بالاتری از اضطراب و تشویش پس از عمل را تجربه کردند که با توجه به میزان بالاتر تماسهای تلفنی و مراجعات بیمارستانی سنجیده شد. ($P = 0.005$) این نتایج مشابه به نتایجی است که Paraskevaidis و همکارانش بدست آورده اند (۱۰).

خونریزی حین عمل در زنانی که در فاز لوتئال سیکل قاعدگی درمان شدند نسبت به آنهایی که در فاز فولیکولار درمان شدند بیشتر بود ($P < 0.001$) که بر اساس گزارش کولپوسکوپیست واحدی که نسبت به فاز سیکل قاعدگی بیمار بی اطلاع بود، ارزیابی شد.

الکتروکوتر روش موثری جهت هموستاز خونریزی سرویکس می باشد (۱۶) و حدس زده می شود که کوتریزاسیون دیاترمی جهت کنترل خونریزی در حین انجام LEEP در هر دو گروه به طور مساوی موثر باشد.

افزایش خونریزی در زنانی که در فاز لوتئال سیکل قاعدگی درمان شدند اثری روی وضعیت همودینامیک بیماران نداشت و بنابراین از نظر بالینی مهم نبود ولی سبب اضطراب و نگرانی بیشتر بیماران شد و سبب مراجعات بیمارستانی بیشتر و تماس های تلفنی بیشتر این بیماران با پزشک شد.

دلیل افزایش میزان خونریزی به بدنال LEEP در زنانی که در خلال فاز لوتئال سیکل قاعدگی درمان شدند مشخص نمی باشد. در این مطالعه تفاوتی در عمق برش بین دو گروه مطالعه وجود نداشت. (۱۷) تمام بیماران کوتریزاسیون دیاترمی را برای هموستاز استاندارد و سریع لبه ها و دیوارهای چاله ایجاد شده دریافت کردند. این کار ممکن است سبب صاف کردن نامنظمی دیوارها نیز شود و بهبود سیمتریک را سبب شود همچنین میتواند سبب تخریب جزایر باقیمانده از اپی تلیوم دیس پلاستیک شود و منجر به میزان بالاتری از برداشت موثر ضایعات سرویکس شود (۱۸).

استفاده از دیاترمی و آدرنالین رقیق شده ممکن است سطح پائین تر خونریزی حین عمل را توجیه کند.

منابع

1. Preinvasive disease of the cervix. Disaia PJ, Creasman WT, editors. Clinical Gynecologic Oncology 5nd edition. Maaby; 2002. P; 27-28.
2. Hatch KD, Berek JS. Intraepithelial Disease of the Cervix, vagina and vulva. Berek JS, Rinenart RD, Adams Hillard Pj. Adashi Ey, ed. Novak's Gynecology. 13nd edition lippincott & Wilkins; 2002. P; 453-492.
3. Martin- Hirsch PL, Paraskevaïdis E, Kitchener H. Surgery of cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database syst Rev. 2000; (2): CD 001318.
4. Tseng CJ, Soong YK, Liang CC, Hsueh S. Loop excision for cervical intraepithelial neoplasia. J forms Med Assoc. 1992 Nov; 91(11): 1059-63.
5. Thomas C. Wright Jr. Pathogenesis and diagnosis of pre-invasive lesions of the lower genital tract. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. editors. Principles and practice of Gynecologic Oncology. 3nd ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins; 2000, P: 766-767.
6. Deppe G, Baumann P, Malviya VK. Electrosurgical loop excision as diagnostic and simultaneous therapeutic intervention in cervical intraepithelial neoplasia. Wien Klin Wochenschr. 1993; 105(24) 715-8.
7. Mayeaux EJ. Jr, Harper MB. Loop electrosurgical excisional procedure. Fam Pract 1993 Feb; 36(2): 214-9.
8. Ferris DG, Hainer BL, Pfenninger JL, et al. Electrosurgical loop excision of the cervical transformation zone: the experience of family physicians. Fam pract 1995 Oct; 41(4): 337-44.
9. Mathevet P, chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser and LEEP. Eur J Obstet Gynecol Repord Bol. 2002 Feb 10; 106 (2): 214-8.
10. Paraskevaïdis E, Davidson EJ, Koliopoulos G, et al. Bleeding after loop electrosurgical Excision procedure performed in either the follicular or luteal phase of the menstrual cycle. The American college of obstetricians and Gynecologists. 2002. Vol99. No 6. 997-999.
11. Bigrigg A. Overview of clinical experience to date. Large loop excision of the transformation zone. A practical guide to LLETZ. 1 st ed. Chapman & Hall medical, 1993.
12. Luesley Dm, Cullimore J, Redman CWE, Lawton FC, et al. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. Br med J 1990; 300: 1690-3.
13. Murdoch JB, Grimshaw RN, Monaghan JM. Loop diathermy excision of the abnormal cervical transformation zone. Int J Gynecol cancer 1991; 1: 105-110.
14. Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Paschopoulos M, Effects of ball cauterization following loop excision and follow up colposcopy. Obstet Gynecol 2001; 97(4): 617-20.
15. Richard R. Preinvasive Disease. Jon. Athan S. Nevxlle F. Hacher ed. Practical Gynecologic Oncology. Third edition, USA: Williams & Wilkins; 2000. P: 302-304.
16. Kamat AA, Kramer P, Soisson AP. Superiority of electrocautery over the suture method for achieving cervical cone bed hemostasis. Obstet Gynecol. 2003 Oct; 102(4): 726-30.
17. Luesley DM, Mc Crum A, Terry PB, et al. complications of cone biopsy related to dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. Br J Obstet Gynecol 1985; 92: 158-64.

-
18. Bar-Am A, Daniel Y, Ron IG, et al. Combined colposcopy, loop conization and Lazer varporization reduces recurrent abnormal cytology and residual disease in cervical dysplasia. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 47-51.
19. Emmanuel AV, Kamm MA, Beard RW. Reproducible assessment of vaginal and rectal mucosal and skin blood flow: laser Doppler fluximetry of the pelvic micro circulation. *Clin Sci Colch* 2000; 98: 201-7.
20. Kapiotis S, Jilma B, Pernerstorfer T, et al. Plasma levels of activated factor VII decrease during the menstrual cycle. *Thromb Haemost.* 1998; Oct; 80(4): 588-91.
21. Dapper DV, Didia BC. Haemorheological changes during the menstrual cycle. *East Afr Med J.* 2002 Apr; 79(4): 181-3.