

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ**ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΜΕ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ: ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ****¹Θ. Μ. Λιακάκος, ¹Γ. Φιλίππιδης, ²Κ. Κωστοπαναγιώτου****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι λειτουργικές διαταραχές της ελκώδους κολίτιδας κατά την εγκυμοσύνη, είναι γενικώς καλά ανεκτές στις περιπτώσεις που διαδράμει η νόσος σε ύφεση. Εντούτοις, αυτές οι αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν την έγκυο με υποκείμενη νόσο σε δραστηριότητα, σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Έτσι, οι γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα που επιθυμούν εγκυμοσύνη πρέπει να ενημερώνονται για τις συνέπειες που ελλοχεύουν και αφορούν στη μητέρα και το έμβryo.

Η εισβολή της ελκώδους κολίτιδας, όταν είναι οξεία αυξάνει τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης, ενώ και η εγκυμοσύνη με τη σειρά της μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου.

Για τις γυναίκες που επιπλέκεται η εγκυμοσύνη με ενεργό κολίτιδα, η θεραπευτική διακοπή της εγκυμοσύνης δεν πρέπει να θεωρείται απαραίτητη, ώστε να υποχωρήσει η νόσος. Εξάλλου, για τις έγκυες που επιλέγουν να συνεχίσουν την εγκυμοσύνη η φαρμακευτική θεραπεία, με κάποιες επιφυλάξεις, έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα και μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις της νόσου (κεραυνοβόλες), που οι έγκυες γυναίκες βρίσκονται σε κίνδυνο, η χειρουργική παρέμβαση κρίνεται αναγκαία.

Μια αισιόδοξη έκβαση της εγκυμοσύνης, με διαγνωσμένη ελκώδη κολίτιδα, είναι σωστό να εκτιμάται από το μαιευτήρα και το γαστρεντερολόγο, πριν τη σύλληψη, κατά την εγκυμοσύνη και τη λοχεία, αφού δε γνωρίζουμε χαρακτηριστικά της νόσου που στην πράξη θα βοηθήσουν να προβλέπονται οι έγκυες γυναίκες υψηλού κινδύνου.

Όροι ευρετηρίου: ελκώδης κολίτιδα, εγκυμοσύνη, δραστηριότητα, υποτροπές, επιπλοκές, αντιμετώπιση νόσου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός μας είναι η προσέγγιση δημοσιεύσεων που αναφέρονται στη σχέση της ελκώδους κολίτιδας (Colitis ulcerosa ή ulcerative Colitis), μιας εξελικτικής νόσου άγνωστης αιτιολογίας, με εγκυμοσύνη. Η νόσος, σαν ανεξάρτητη οντότητα, συνήθως διαδράμει σε ύφεση, ενώ μερικές φορές εγκαθίσταται ή υποτροπιάζει με θορυβώδη συμπτώματα που απειλούν την υγεία των ασθενών και την πορεία της εγκυμοσύνης, όταν συνυπάρχει.

Κάθε χρόνο περίπου το 1/3 των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα θα παρουσιάσει αναζωπύρωση της νόσου (flare-up), με τις γυναίκες να έχουν νοσηρότητα σχεδόν διπλάσια εκείνης των ανδρών. Επειδή συχνότερα η νόσος εγκαθίσταται τα πρώτα χρόνια της αναπαραγωγικής ηλικίας, δε θεωρείται συνηθισμένο γεγονός η συνύπαρξή της με εγκυμοσύνη ή η υποτροπή της κατά τη διάρκειά της.

Χρονική περίοδος έναρξης της ελκώδους κολίτιδας στις γυναίκες θεωρείται η ηλικία 15-30 χρόνων και κορύφωσής της η 3η και 4η δεκαετία της ζωής τους. Η νόσος από μόνη της δεν έχει ουσιαστική διαφορετική πορεία μεταξύ των νέων γυναικών, όμως στην οξεία μορφή της η πιθανή χειρουργική παρέμβαση και η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να δημιουργήσουν επιπλέον προβλήματα στην έγκυο ασθενή.

Η πρώτη σχετική ανακοίνωση έγινε το 1909 (Royal Society of Medecin) και αφορούσε σε 4 ασθενείς που εμφάνισαν ελκώδη κολίτιδα αμέσως μετά τη διαπίστωση της εγκυμοσύνης ή κατά τη διαδρομή της¹.

Από τότε, συνεχίζονται οι δημοσιεύσεις άρθρων που επικεντρώνονται στη συνύπαρξη και αλληλοεπίδραση της νόσου με εγκυμοσύνη και τα αποτελέσματά τους. Μέχρι το 1952 είχαν ανακοινωθεί 200 περιπτώσεις ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και εγκυμοσύνη και η γενική γνώμη ήταν 1. Περίπου 40% των ασθενών παρουσιάζει αναζωπύρωση της νόσου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. 2. Η κολίτιδα έχει βαρύτερη πρόγνωση όταν εισβάλλει κατά την εγκυμοσύνη ή τη λοχεία. 3. Σε σπάνιες, επίμονες περιπτώσεις κρίνεται αναγκαία η χειρουργική διαδικασία. 4. Το ποσοστό των αποβολών είναι μεγαλύτερο, όταν η κύηση συμβαίνει την περίοδο που η νόσος είναι ενεργός. Οι περισσότερες αναφορές συμφωνούν ότι οι υποτροπές της νόσου το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και στη λοχεία είναι συχνότερες και περισσότερες επικίνδυνες.

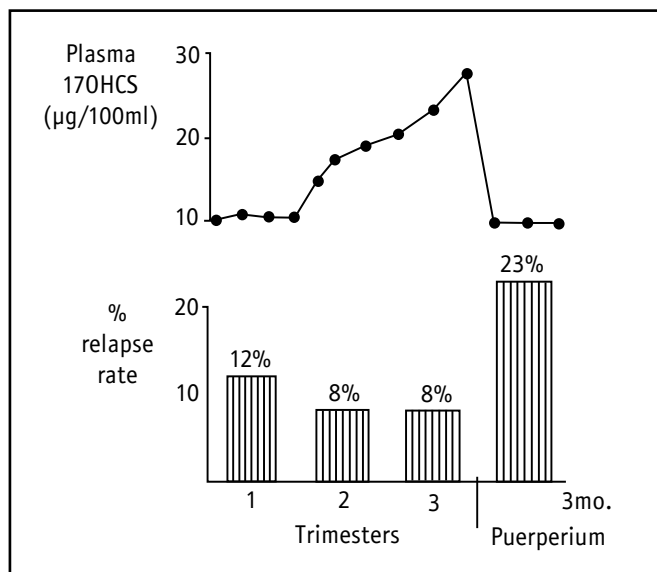
Πίνακας 1. Δημοσιευμένες περιπτώσεις επείγουσας εγχείρησης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Toiyama et al. 2003)²⁵

<i>Author</i>	<i>Indication</i>	<i>Delivery</i>	<i>Operation</i>	<i>Time of colectomy</i>	<i>Mother</i>	<i>Child</i>
Thomas 1969	TMC	Normal delivery	STC + ileo. after delivery	Not stated	Alive	Alive
Flatmark 1970	Fulminant	C-section	STC + ileo. +mucous fistula with c-section	Not stated	Alive	Alive
Farouk 1974	Perforation	Abortion	STC + ileo. +mucous fistula	At 18 weeks' gestation	Alive	Dead
Junghans 1982	TMC	Therapeutic abortion	STC+ileo. after abortion	At 8 weeks' gestation	Alive	Dead
Bohe 1983	TMC	C-section	STC+ileo.	At 32 weeks' gestation	Alive	Alive
	Fulminant	C-section	TC in the puerperium	At 33 weeks' gestation	Alive	Alive
Greenfield 1983	Fulminant	C-section	STC+ileo. at 10 days postpartum	At 32 weeks' gestation	Alive	Alive
Cooksey 1985	TMC	C-section	STC+ileo. +mucous fistula	At 24 weeks' gestation	Alive	Alive
Watson 1987	Perforation	Vaginal delivery	STC+ileo.	At 28 weeks' gestation	Alive	Alive
Anderson 1987	Fulminant	Normal delivery	STC+ileo.	At 31 weeks' gestation	Alive	Alive
Boston 1994	Fulminant	C-section	STC+ileo.	At 26 weeks' gestation	Alive	Alive

TMC, toxic megacolon; fulminant, fulminant colitis; STC, subtotal colectomy; TC total colectomy; ileo; ileostomy; c-section, cesarian section.

Πρώτος ο Flatmark (1970)³ πραγματοποίησε σε τελειόμηνη έγκυο, συγχρόνως καισαρική τομή και ολική κολεκτομή με ειλεοστομία. Η έκβαση ήταν επιτυχής για τη μητέρα και το νεογνό. Δημοσιευμένη ελληνική αναφορά (case report)⁴, αφορά σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα που βρισκόταν στον 5ο μήνα της εγκυμοσύνης. Η ασθενής υπεβλήθη σε ολική κολεκτομή, ειλεοστομία και επιπωματισμό του ορθού λόγω της συνεχιζόμενης εντερορραγίας. Παρά την ομαλή πορεία η ασθενής απεβίωσε αιφνιδίως, την 7η μετεγχειρητική ημέρα, από μαζική πνευμονική εμβολή.

Τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες που αναφέρονται στην ελκώδη κολίτιδα περιγράφονται μαζί με τη νόσο του Crohn, σαν τις κύριες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (IBD), που παρουσιάζουν παρόμοια κλινική συμπεριφορά, όταν συνδυάζονται με εγκυμοσύνη.



Εικόνα 1. Συσχέτιση μεταξύ των αναμενόμενων επιπέδων 17-υδροξυκορτικοστεροειδών στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Bayliss et al. 1955)¹³ και του ποσοστού των υποτροπών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλει τις νεαρές γυναίκες σε ποσοστό 5% - 14% στις διάφορες χώρες. Περίπου 30% των ασθενών με διαγνωσμένη τη νόσο, πριν τη σύλληψη μιας εγκυμοσύνης, θα υποτροπιάσει στη διάρκειά της ή ενωρίς στη λοχεία. Η πιθανότητα φαίνεται πως είναι η ίδια με τις μη έγκυες ασθενείς στον ένα χρόνο παρακολούθησης (9 μήνες κύηση συν 3 μήνες λοχεία). Τουλάχιστον το ½ των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας με εγκατεστημένη ελκώδη κολίτιδα θα συλλάβουν. Αν και το ποσοστό θεωρείται σημαντικό, στην πράξη υποτιμάται η αναλογία των ασθενών που εγκυμονούν. Έτσι γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα θα κνοφορήσουν, σε κάποια στιγμή της ζωής τους, με πιθανότητα να εμφανίζονται επιπλοκές και θεραπευτικά διλήμματα που αφορούν στην εγκυμοσύνη και τη νόσο. Επιπλέον, το θεραπευτικό πρόβλημα μπορεί να επιδεινωθεί εξαιτίας επιπλοκών της εγκυμοσύνης (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης κ.α.).

Στη χρόνια εγκατεστημένη ελκώδη κολίτιδα (inactive), τη συνηθέστερη που συνυπάρχει με εγκυμοσύνη, έχει παρατηρηθεί ότι η θνησιμότητα της μητέρας και του εμβρύου δεν επηρεάζονται,

παρά το γεγονός ότι οι αιμορραγικές κενώσεις, σε ήπιο βαθμό, μπορεί να επαναλαμβάνονται. Η εγκυμοσύνη που συμβαίνει σε ασθενή με ανενεργό νόσο έχει ελάχιστες πιθανότητες να επιπλακεί με αναζωπύρωση και υποτροπή της. Σε οξεία εισβολή της ή έντονη υποτροπή, η νόσος μπορεί να γίνει επικίνδυνη για την εγκυμοσύνη και την ασθενή.

Η γενική εντύπωση είναι, ότι η κατανόηση της σχέσης ελκώδους κολίτιδας και εγκυμοσύνης δεν είναι πλήρης, ώστε να θεωρείται δύσκολη η εξαγωγή συμπερασμάτων, με ασφάλεια, που αφορούν στις συνέπειες της ελκώδους κολίτιδας στην εξέλιξη της εγκυμοσύνης και τη γονιμότητα των ασθενών. Αυτό μάλλον οφείλεται στο μικρό αριθμό των ασθενών που αξιολογούνται, αλλά και στο ότι οι επιπλοκές της εγκυμοσύνης (πρόωρος τοκετός, αποβολές κ.α.) δεν είναι στατιστικά συχνότερες στις έγκυες γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα.

Τα συμπτώματά της (βλεννοαιματηρές κενώσεις, τεινεσμός, διάχυτα κοιλιακά άλγη κ.α.) είναι ήπιες βαρύτητας και το σημαντικότερο, ανταποκρίνονται στη συντηρητική θεραπεία. Σε ελάχιστες περιπτώσεις ασθενών η εντερορραγία είναι μαζική, δεν ελέγχεται (intractable) και η εγχείρηση, όταν κρίνεται επιβεβλημένη, γίνεται επικίνδυνη. Γενικώς κατά την κύηση, μια νόσος μέσου κινδύνου είναι δυνατόν να επιβαρύνεται. Η επικινδυνότητα της ελκώδους κολίτιδας αυξάνεται και εξαιτίας μιας επιφύλαξης στη διαχείριση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται και της διαφορετικότητας του χειρουργικού πεδίου που δημιουργείται από το αυξημένο μέγεθος της μήτρας.

Η αλληλοεπίδραση (interaction) της ελκώδους κολίτιδας και εγκυμοσύνης είναι ένα ζήτημα, αφού σε συνύπαρξή τους έχει επισημανθεί μια δυνητική επιβάρυνση της κλινικής συμπεριφοράς της νόσου και της έκβασης της εγκυμοσύνης. Το ευτύχημα είναι ότι η νόσος στις περισσότερες ασθενείς διαδράμει σε ύφεση, χωρίς να επηρεάζεται η εγκυμοσύνη και τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται δεν θεωρούνται επικίνδυνα για την έγκυο και το έμβρυο.

Οι γνώμες που διατυπώνονται και αφορούν στη σχέση της νόσου και εγκυμοσύνης είναι αμφισβητήσιμες. Μια επιβάρυνση της ελκώδους κολίτιδας, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μάλλον οφείλεται στη μεγάλη αύξηση του ενδοκυττάρου υγρού, την αιμοβρίθεια των οργάνων στην περιοχή της πυέλου και την έκπτωση της ανοσίας (immunosuppression) που χαρακτηρίζουν την εγκυμοσύνη. Επίσης, η δυσκοιλιότητα που ερεθίζει το φλεγμονώδες έντερο και η διαφορετικότητα της ψυχολογίας της εγκύου, πιθανόν παίζουν ρόλο στην παθολογο-φυσιολογία της νόσου.

Ποιά όμως είναι η επίδραση της ελκώδους κολίτιδας στην πορεία της εγκυμοσύνης; Στο παρελθόν, οι αναφορές των Abramson και συν. (1951)⁵, Crohn και συν. (1956)⁶, Mac Dougall (1956)², Norton και Patterson (1972)⁷ κ.ά. θεωρούσαν ότι η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζεται στατιστικά από τη νόσο. Ο De Dombal και συν. (1965)⁸ σε 107 έγκυες ασθενείς παρατήρησε ποσοστό 83% με φυσιολογικό τοκετό και αποβολές μέχρι 6,5%. Ποσοστά που δε διαφέρουν από εκείνα των υγιών εγκύων γυναικών. Επίσης είχαν επισημάνει ότι η ενεργός νόσος (active) την περίοδο της σύλληψης σε ποσοστό περίπου 35-40% των περιπτώσεων θα παρουσιάσει κλινική σημειολογία στη διάρκεια της εγκυμοσύνης

ή τους πρώτους μήνες της λοχείας.

Νεώτερες μελέτες της ελκώδους κολίτιδας με εγκυμοσύνη εμφανίζονται διαφοροποιημένες. Από 12 μελέτες, που πληρούσαν τα κριτήρια (Medline literature), συγκεντρώθηκαν 1113 έγκυες με ελκωτική κολίτιδα και συγκρίθηκαν με υγιείς έγκυες γυναίκες⁹. Το αποτέλεσμα ήταν: 1. Ποσοστό προώρων τοκετών (<37 εβδομάδων) μεγαλύτερο στις έγκυες ασθενείς και βάρος των νεογνών μικρότερο (<2500 gr), σε σύγκριση με ομάδα υγιών εγκύων γυναικών. 2. Αυξημένος κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών, αυτομάτων εκτρώσεων και καισαρικής τομής στις έγκυες με ελκώδη κολίτιδα.

Ο Bortoli και συν. (2007)¹⁰ μελέτησαν τα Μαιευτικά ιστορικά 502 κυήσεων από 320 γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, πριν και μετά τη διαπίστωση της εγκυμοσύνης. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αναλογία συγγενών διαμαρτιών και αποβολών ή θεραπευτικών εκτρώσεων, στις ασθενείς που εκδηλώθηκε η νόσος κατά ή μετά τη σύλληψη της εγκυμοσύνης. Ο Scher (2007)¹¹ αναγνωρίζει, με αφορμή δυο περιπτώσεις εγκύων γυναικών, μια πιθανή σχέση της ελκώδους κολίτιδας σε δραστηριότητα και θρομβοεμβολής στον εγκέφαλο του εμβρύου. Τα νεογνά μετά τον τοκετό παρουσίαζαν νευρολογική σημειολογία, όπως άλλωστε μπορεί να συμβεί σε παιδιά και ενήλικες με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Είναι γνωστό εξάλλου, ότι υπάρχει μια αυξημένη πιθανότητα θρόμβο-εμβολικών επεισοδίων στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, που επιβαρύνεται με την εγχείρηση και τις πολλές μεταγγίσεις αίματος. Στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται αναγκαία η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για την προστασία των ασθενών από διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και ινωδόλυση.

Σχετική είναι η αναφορά εγκύου με φωσφολιπιδικό σύνδρομο και ελκώδη κολίτιδα που διαγνώστηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η ασθενής ήταν στην 6η εβδομάδα της κύησης όταν αιφνιδίως παρουσίασε έντονο κοιλιακό πόνο και αιμορραγικές κενώσεις. Είχε αρχίσει χορήγηση ασπιρίνης και ηπαρίνης λόγω των υψηλών επιπέδων αντισωμάτων καρδιολιπίνης. Η κολονοσκόπηση βεβαίωσε την ελκώδη κολίτιδα και η ασπιρίνη αντικαταστάθηκε με χορήγηση μεσαλαζίνης (250mg x 3 την ημέρα). Η κατάσταση της ασθενούς βελτιώθηκε και η θεραπεία διακόπηκε λίγες ημέρες πριν τον τοκετό. Έγινε καισαρική τομή στις 40 εβδομάδες της κύησης χωρίς παρενέργειες και η μεσαλαζίνη χορηγήθηκε πάλι στη λοχεία¹².

Γενικώς οι περισσότερες αναφορές δείχνουν μια μεγαλύτερη αναλογία ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης στις έγκυες με ελκώδη κολίτιδα. Ποιες όμως έγκυες με τη νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο, ώστε να “διαχειρίζονται” εγκαίρως σαν ιδιαίτερη ομάδα υψηλού κινδύνου, είναι ένα ερώτημα.

Η αντίστοιχη αναζήτηση αφορά στη συμπεριφορά της ελκώδους κολίτιδας όταν επιπλέκεται με εγκυμοσύνη. Ο De Dombal και συν. (1965)⁸ είχε συγκρίνει 393 ασθενείς έγκυες με 438 ασθενείς μη έγκυες. Δεν παρατήρησε στατιστική διαφορά στις υποτροπές της νόσου (48% έναντι 47%) μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών. Μάλλον η ελκώδης κολίτιδα υποτροπιάζει σε ορισμένη χρονική περίοδο, ανεξαρτήτως αν η γυναίκα είναι έγκυος ή όχι. Οι παρατηρήσεις τους έδειξαν ακόμη, ότι η ενεργός νόσος κατά την περίοδο της σύλληψης χειροτερεύει σε ποσοστό 40%, βελτιώνεται στο 30% και μένει αμετάβλητη σε ποσοστό 30%.

Ο Crohn και συν. (1956)⁶ παρατήρησαν ότι η νόσος επιβαρύνεται πιο συχνά στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης και τη λοχεία, τότε που τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα είναι χαμηλά (εικόνα 1).

Η εικόνα δείχνει μία μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών της ελκώδους κολίτιδας στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης και τη λοχεία, καθώς και τα επίπεδα των 17-OHCS τις αντίστοιχες χρονικές περιόδους. Άλλωστε, δεν είναι σπάνιες οι υποτροπές της ελκώδους κολίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας με κορτιζόλη η οποία αποτελεί το 90% του συνόλου των 17-OHCS στο πλάσμα, τους τρεις τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης.

Έχει εκφραστεί η γνώμη ότι η κλινική πορεία της ελκωτικής κολίτιδας στις έγκυες ασθενείς είναι παράλληλη εκείνης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, που συνυπάρχει με εγκυμοσύνη. Η σχέση είναι μάλλον ορμονική, και υπάρχουν ενδείξεις προς αυτή την κατεύθυνση. Αυτός πιστεύεται ότι είναι ο λόγος, που μεγάλο ποσοστό των ασθενών με τη νόσο έχει θετική ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτιζόνη ή κορτικοτροπίνη.

Ο Riis και συν. (2006)¹⁴ εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων που σχετίζονται με την επίδραση της εγκυμοσύνης στην πορεία και το φαινότυπο της ελκώδους κολίτιδας, μελέτησε τα μαιευτικά ιστορικά 173 γυναικών με ελκώδη κολίτιδα. Η παρακολούθηση των γυναικών είχε διάρκεια 10 χρόνων και οι έγκυες είχαν συλλάβει πριν ή μετά τη διάγνωση της νόσου: 1. Η συχνότητα των αυτομάτων εκτρώσεων ήταν μεγαλύτερη στις πρώτες περιπτώσεις και η θεραπευτική διακοπή της εγκυμοσύνης δεν ήταν στατιστικά διαφορετική μεταξύ των ασθενών που συνέλαβαν πριν και μετά τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας. 2. Το ήμισυ των ασθενών εγκύων έλαβαν φαρμακευτική αγωγή την περίοδο εισβολής της νόσου και περίπου το ίδιο ποσοστό κατά την εγκυμοσύνη. 3. Η συχνότητα της καισαρικής τομής ήταν αισθητά αυξημένη στις ασθενείς με εγκατάσταση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ των αναζωπυρώσεων ήταν ελαττωμένη τα πρώτα χρόνια μετά τον τοκετό. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εγκυμοσύνη δεν επηρέασε ουσιαστικά το φαινότυπο, την πορεία της νόσου και τη συχνότητα των εγχειρήσεων.

Ο Malgarinos και συν. (2007)¹⁵ σε μικρό αριθμό εγκύων γυναικών με εγκατεστημένη τη νόσο πριν τη διαπίστωση της

εγκυμοσύνης, δεν παρατήρησε σημαντικές διαφορές στο ιστορικό των ασθενών, την πορεία της ελκώδους κολίτιδας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τους μήνες μετά τον τοκετό, όταν συγκρίθηκαν με υγιείς έγκυες.

Γενικώς, οι αναφορές ενισχύουν την εκφρασμένη γνώμη ότι η μέση και σοβαρή μορφή της ελκώδους κολίτιδας μπορεί να επηρεάσει τα σχέδια της ασθενούς για τεκνοποίηση. Στις περιπτώσεις αυτές η συνδυασμένη θεραπεία με μεσαλαζίνη από το στόμα 4,8 gr και υποκλυσμό 4 gr την ημέρα, προσφέρει στη διατήρηση της νόσου σε ύφεση¹⁶. Πολλοί συμφωνούν προς την κατεύθυνση αυτή και θεωρούν ότι η επιτυχημένη έκβαση μιας εγκυμοσύνης στις ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα εξαρτάται από τη δραστηριότητα της νόσου, ώστε να συστήνεται η σύλληψη να μεθοδεύεται όταν η νόσος είναι σε υποχώρηση¹⁷. Μερικές φορές όμως, η συνύπαρξη της ελκώδους κολίτιδας με εγκυμοσύνη συνιστά θεραπευτικό πρόβλημα που αφορά στη νόσο και την εγκυμοσύνη.

Ως προς τη γονιμότητα, μερικοί θεωρούν ότι η ελκώδης κολίτιδα δεν επηρεάζει τη γονιμότητα των ασθενών γυναικών, ενώ άλλοι μελετητές τις θεωρούν υπογόνιμες γιατί επιμηκύνεται η περίοδος επίτευξης μιας εγκυμοσύνης. Σε πρόσφατη ανασκοπική μελέτη 26 ασθενών με εγκυμοσύνη πριν ή μετά τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας δεν επηρεάστηκε η αναγκαία χρονική περίοδος για να συλλάβουν (Pinterova 2008)¹⁸. Σαν δυσοίονοι προγνωστικοί δείκτες που επιβαρύνουν την ελκώδη κολίτιδα και την εγκυμοσύνη θεωρούνται: 1. Η χρονική περίοδος που εισβάλλει η νόσος (πρώτο τρίμηνο κύησης, λοχεία). 2. Η προοδευτική επιδείνωση των αιματηρών διαρροϊκών κενώσεων (>10 /ημέρα). 3. Οι συχνές υποτροπές της νόσου. 4. Η έντονη κοιλιακή ευαισθησία.

Η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας στηρίζεται στο ιστορικό και την κλινική εικόνα της ασθενούς και βεβαιώνεται με βαρουόχο υποκλυσμό και ορθο-σιγμοειδοσκόπηση με ή χωρίς βιοψία του εντέρου.

Όσον αφορά στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας ικανό ποσοστό της νόσου ανταποκρίνεται στην έγκαιρη συντηρητική θεραπεία (μετάγγιση αίματος, κορτιζόλη, σουλφαλαζίνη κ.α.). Σκοπός της είναι να εμποδίσει τις υποτροπές της νόσου και να καταστείλει τη φλεγμονή του εντέρου που επιμένει, βελτιώνοντας την πρόγνωση της και την πρόοδο της εγκυμοσύνης.

Στα φάρμακα εκλογής που χρησιμοποιούνται, ανήκουν η κορτιζόλη και η σουλφαλαζίνη. Τα αδρενοκορτικοειδή επιτρέπονται στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας χωρίς επιπλοκές στο νεογνό (συγγενείς διαμαρτίες, ανεπάρκεια επινεφριδίων, πρόωρος τοκετός) και η χορήγηση μονάδων αίματος για την ανάταξη του ολιγαμικού shock είναι πολλές φορές επιτυχημένη. Δυστυχώς, μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι δυνητικά τοξικά ή τερατογόνα, ώστε η ασφαλής χρήση τους να συζητείται στη διάρκεια της εμβρυογένεσης και τη λοχεία.

Οι ανοσοδιεγέρτες (immunomodulators), όπως η κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη χρησιμοποιούνται, κυρίως σαν συμπληρωματική θεραπεία στις επίμονες και ανθεκτικές περιπτώσεις και σε εκείνες που πρόκειται να χειρουργηθούν. Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, μπορεί να χρησιμοποιούνται στην εγκυμοσύνη, με νοσοκομειακή παρακολούθηση των ασθενών^{19,20}.

Πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της λευκοκυτταρο-αφαίρεσης για τη βελτίωση της ελκώδους κολίτιδας με εγκυμοσύνη, μετά από αποτυχημένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ασθενής ηλικίας 30 χρόνων με αριστερή ελκώδη κολίτιδα ήταν εξαρτημένη στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και είχε παρουσιάσει υποτροπή της ενεργού νόσου σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών. Η ασθενής αρνήθηκε τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, γιατί βρισκόταν στη 13η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Έγινε λευκοκυτταρο-αφαίρεση χωρίς αύξηση των κορτικοστεροειδών. Η ανάνηψη της ασθενούς ήταν εντυπωσιακή. Οι βλεννώδεις και αιματηρές κενώσεις μειώθηκαν. Υποβλήθηκε σε 4 λευκοκυτταρο-αφαιρέσεις και σε 6 εβδομάδες, εξήλθε του νοσοκομείου, με μεσαλαζίνη και κορτικοστεροειδή από το στόμα. Η ασθενής απέκτησε ένα υγιές τελειόμηνο νεογνό με φυσιολογικό τοκετό²¹.

Η θεραπευτική διακοπή της εγκυμοσύνης δεν έχει οπωσδήποτε ευνοϊκή επίδραση στην πορεία της νόσου και η ενεργός κολίτιδα συνήθως δεν ακολουθείται από μια επιθυμητή βελτίωση, παραμένοντας σε υποτροπή για μερικές εβδομάδες. Στο παρελθόν, αφορμή στην αποδοχή της είχαν δώσει συχνότερες και επικίνδυνες υποτροπές της νόσου στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης⁵.

Σε περιπτώσεις αιφνιδιαστικής εισόδου της ελκώδους κολίτιδας και σε υποτροπές της, η εντατική θεραπεία με στεροειδή μπορεί να προκαλέσει υποχώρησή της σε ποσοστό 75%. Υπάρχουν αναφορές που χρησιμοποιήθηκε η εντατική θεραπεία και σε κεραινοβόλες μορφές της νόσου με ικανοποιητικά αποτελέσματα²².

Όταν η νόσος εισβάλλει στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, τότε 25% των ασθενών θα παρουσιάσει υποτροπή στην πορεία της εγκυμοσύνης, 25% δε θα επηρεαστεί και 50% των ασθενών εγκύων θα διαδράμει με τη νόσο σε ύφεση.

Οι υποτροπές της νόσου έχουν πολλές φορές χειρότερη πρόγνωση από την εισβολή της. Εάν η εγκυμοσύνη ήταν πραγματικά υπεύθυνη για την εισβολή ή τις υποτροπές της νόσου, τότε γιατί δεν εκδηλώθηκαν σε προηγούμενη εγκυμοσύνη στην πολυτόκο ασθενή; Μάλλον αυτό ευνοεί την ψυχολογική θεωρία της προέλευσης και εξέλιξης της ελκώδους κολίτιδας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έτσι, μια προηγούμενη ασυμπτωματική κύηση δε δικαιολογεί

μια αισιόδοξη νέα και κάθε επόμενη εγκυμοσύνη θεωρείται ανεξάρτητη της προηγούμενης.

Είναι γεγονός, ότι περιορισμένος αριθμός μελετών διαχειρίζονται τη θεραπεία των υποτροπών της ελκώδους κολίτιδας και τα αποτελέσματά της στις έγκυες ασθενείς. Πρόσφατα σε μια ομάδα 18 εγκύων γυναικών με ενεργό ελκώδη κολίτιδα χορηγήθηκε υδροκορτιζόνη ενδοφλεβίως (μέση δόση 199 mg την ημέρα) πέντε ασθενείς συμπλήρωσαν τη φαρμακευτική αγωγή με ανοσοδιεγέρτες. Οι 15 έγκυες ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, με ύφεση της νόσου, και 3 εμφάνισαν επιδείνωση και χρειάστηκαν εγχείρηση. Σε σύγκριση με έγκυες ασθενείς, χωρίς υποτροπή της νόσου, η διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν μικρότερη (35 εβδομάδες έναντι 38,5) και το βάρος των νεογνών επηρεασμένο (2100 gr έναντι 3180 gr)²³.

Στις ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική θεραπεία δικαιολογείται η χειρουργική παρέμβαση στο έντερο που νουσεί. Ενδείξεις αποτελούν η μη ελεγχόμενη εντερορραγία, το τοξικό megacolon ή διάτρηση του εντέρου κ.ά.

Εγχείρηση εκλογής είναι η ολική ή υφολική κολεκτομή με ειλεοστομία, όπως στις μη έγκυες ασθενείς γυναίκες. Σε περιπτώσεις που η αιμορραγία συνεχίζεται, τότε συστήνεται η πρωκτοκολεκτομή με μόνιμη ειλεοστομία. Στις ασθενείς που χειρουργούνται, όταν διαδράμουν το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης η κολεκτομή συνδυάζεται με καισαρική τομή με ικανοποιητικά αποτελέσματα²⁴.

Είναι ενθαρρυντικό ότι η επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών είναι συμβατή με εγκυμοσύνη και φυσιολογικό τοκετό, αν και μερικές φορές στη λοχεία συμβαίνει μια μεταβατική δυσλειτουργία του δακτυλίου του ορθού.

Αρκετές κλινικές μελέτες αναφέρονται στην έκβαση της εγκυμοσύνης στις ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που χρειάστηκαν εγχείρηση και σπάνιες περιγράφουν χειρουργικές στρατηγικές σε κρίσιμες περιπτώσεις ασθενών. Το υψηλό ποσοστό των αποβολών (αυτόματων ή θεραπευτικών διακοπών) μάλλον οφείλεται στη βαρύτητα της νόσου.

Αν και η κερανοβόλος μορφή της νόσου συνδέεται με αυξημένο ποσοστό εμβρυϊκής μέχρι 53% και μητρικής θνησιμότητας μέχρι 29%, υπάρχουν δημοσιεύσεις που αναφέρονται σε διαφορετική προσέγγιση της εγχείρησης, με καλά αποτελέσματα²⁶. Η αντιμετώπιση των ασθενών σε στάδια υπαγορεύεται μερικές φορές από τη βαρύτητα της νόσου αλλά και την εγκυμοσύνη. Ο Toyama και συν. ανακοίνωσε έγκυο ασθενή με κερανοβόλο ελκώδη κολίτιδα, που αντιμετωπίστηκε με εγχείρηση σε τρία στάδια²⁵: 1ο Στάδιο· σε κύηση 12 εβδομάδων έγινε υφολική κολεκτομή (διαδικασία Hartman's) με ειλεοστομία. Η πορεία ήταν ομαλή και μεσολάβησε φυσιολογικός τοκετός τελειώμενου εμβρύου. 2ο Στάδιο· τρεις μήνες μετά τον τοκετό έγινε συμπληρωματική χειρουργική παρέμβαση (επανορθωτική πρωκτοκολεκτομή με εντερική αναστομωση-εκτροπή ειλεού). 3ο Στάδιο· αποκατάσταση της ειλεοστομίας.

Οι στατιστικές δείχνουν πως επηρεάζεται η γονιμότητα των γυναικών μετά την εγχείρηση: Σε παρακολούθηση γυναικών με ελκώδη κολίτιδα που αντιμετωπίστηκαν με εγχείρηση (κολεκτομή-ειλεοστομία) η υπογονιμότητα ήταν 48%, ενώ σε εκείνες που πήραν φαρμακευτική αγωγή μακροχρόνια ήταν 15%. Φαίνεται πως η χειρουργική διαδικασία της νόσου επηρεάζει την πιθανότητα της υπογονιμότητας των ασθενών αυτών. Σαν τέτοια, ορίζεται η προσπάθεια, χωρίς επιτυχία, να επιτευχθεί κύηση σε περίοδο 12 μηνών. Η παρατήρηση θεωρείται αξιόλογη γιατί σε μερικές περιπτώσεις προσανατολίζει στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής μέχρι τουλάχιστον η ασθενής να δημιουργήσει οικογένεια, ενώ συγχρόνως μεθοδεύεται ο χρόνος της εγχείρησης. Σε άλλη μελέτη 40 ασθενών με ενεργό ελκώδη κολίτιδα και χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου συμπεριλήφθηκαν γυναίκες 18-40 χρόνων τα έτη 1962-1999. Μεταξύ των 15 γυναικών που ήθελαν να τεκνοποιήσουν, οι 10 έμειναν έγκυες και οι 2 απέβαλαν, ενώ η 1 έκανε τεχνητή έκτρωση. Οι τέσσερις απέκτησαν από 1 παιδί, οι 2 από 2 παιδιά και μία έκανε 4 παιδιά. Στο 1/3 των ασθενών παρατηρήθηκε στειρώση μετά την εγχείρηση. Γενικώς, εκφράζεται η γνώμη ότι περίπου ποσοστό 67% των ασθενών μένουν έγκυες μετά την εγχείρηση (κολεκτομία-ειλεοαναστομωση), σε σχέση με 82% των υγιών γυναικών με φυσιολογικές σεξουαλικές επαφές. Περίπου 72% των γυναικών που χειρουργούνται αποκτούν παιδί. Καισαρική τομή γίνεται συχνότερα στις έγκυες γυναίκες μετά την εγχείρηση, σε σύγκριση με τις υγιείς έγκυες^{27,28}.

Η αιτιολογία της ελκώδους κολίτιδας είναι πολυπαραγοντική και οι ενδείξεις συνηγορούν ότι λοιμώξεις κατά την εγκυμοσύνη ή την περιγεννητική περίοδο, το περιβάλλον (κάπνισμα κ.ά.), η ψυχολογική κατάσταση της εγκύου και η κληρονομικότητα προδιαθέτουν στην εκδήλωσή της^{29,30}. Ασθενής 45 χρόνων μονοζυγωτική δίδυμη, νοσηλεύτηκε με αιμορραγικές κενώσεις (10 φορές/ημέρα), κοιλιακά άλγη και πυρετό. Είχε διαπιστωμένη ελκώδη κολίτιδα από την ηλικία των 22 χρόνων, με συχνές υποτροπές. Η δίδυμη αδελφή της έπαυσε επίσης από ελκώδη κολίτιδα. Το HLA test ήταν θετικό στις δυο ασθενείς, όχι όμως το DRBI 1502, που είναι κυρίαρχο στην ελκώδη κολίτιδα κυρίως στην Ιαπωνία. Αν και η συνύπαρξη της νόσου και στις δυο μονοζυγωτικές δίδυμες ασθενείς δεν είναι συχνή, συμβαίνει σε ποσοστό 6,3-18,8%³⁰. Προσφάτως (2007)³¹ πιστοποιήθηκε ο εντεροϊός (BEV-1), σε έγκυο αγελάδα, σαν αιτία θανατηφόρου ελκωπτικής και αιμορραγικής τυφλοκολίτιδας.

Η αναστοχαστική αναφορά μας επισημαίνει μια αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων εκβάσεων στις γυναίκες που επιπλέκεται η εγκυμοσύνη με ελκώδη κολίτιδα. Επίσης η πρόγνωση για μια ικανοποιητική εξέλιξη των γυναικών που ανέπτυξαν ελκώδη κολίτιδα σε δραστηριότητα με εγκυμοσύνη, φαίνεται πως είναι χειρότερη παρά στο γενικό πληθυσμό. Η πληροφόρηση αυτή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους μαιευτήρες που εμπλέκονται, για μια αυστηρή παρακολούθηση των εγκύων ασθενών και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση.

SUMMARY

Functional intestinal disturbances of colitis ulcerosa in pregnancy are well tolerated in inactive cases; however, these changes can place undue stress in pregnant women, with underlined active disease, and can result in increased risk for morbidity and mortality.

In general, onset of colitis ulcerosa when acute increases the risk of unwanted pregnancy's events, whereas the pregnant state, in turn, may affect its course. Women who elect to, or unintentionally become pregnant must be thoroughly counseled regarding the potential for maternal as well as fetal complications, morbidity and mortality.

For women with severe compromised colitis ulcerosa, termination of pregnancy should not be strongly suggested to preserve maternal well being. It is of important that women who elect to continue pregnancy with general medical therapy strategies confined to supportive care, have good results. In exceptional cases (fulminant), pregnant women being at high risk, surgery should be employed.

To optimize outcome, the gravida with known pre-existing colitis ulcerosa should be evaluated by obstetrician and gastroenterologist prior to conception, during pregnancy's course and puerperium.

At the present state of knowledge, it remains unclear whether markers of colitis ulcerosa should be included in practice for predicting severe complications of the disease and co-existing pregnancy.

Key words: colitis ulcerosa, pregnancy, activity, relapses, complications, disease's management.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gossage AM, Price FW. *Proc R Soc* 1909; 2, 151.
- Mac Dougall IPM. *Ulcerative colitis and pregnancy. Lancet* 1956; 2, 641.
- Flatmark AL, Nordov AB, Jone E. *Radical surgery for ulcerative colitis during pregnancy. Scand. J Gastroenterology* 1971; 6, 45.
- Γ. Κωνσταντίνου, Μ. Λιαζάκος, Σ. Γαϊτάνος, Γ. Πετρίδης. *Ελκωτική κολίτιδα και εγκυμοσύνη*, Τιμ. Τόμος Νοσοκ. «Ευαγγελισμός», Αθήνα, 1981.
- Abramson D, Jankelson IR, Milner LR, Amer J. *Obstet Gynec* 1951; 61, 121.
- Crohn BB, Yarnis H, Crohn EB, Walter PI, Gavrilove LJ. *Gastroenterology* 1956; 30, 391.
- Norton RA, Patterson JF. *Pregnancy and regional enteritis. Obstet Gynec* 1972; 40, 711.
- De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. *Ulcerative colitis and pregnancy. Lancet* 1965; 2, 599.
- Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Takkis PP. *A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. Gut* 2007; 56(6):830-7. Review.
- Bortoli A, Saiheni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, Politi P, Ravelli P, Imperiali G, Colombo E, Pera A, Daperno M, Carnovali M, de Franchis R, Vecchi M. *Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel disease: retrospective control study. 2007; 22(4):542-9.*
- Scher MS. *Maternal ulcerative colitis and fetal brain injury: long-term neurologic outcome. J Child Neurol.* 2007; 22(11):1293-6.
- Ates Y, Aslam M, Tuzum A, Bagci S, Dagalp K. *Ulcerative colitis case beginning during pregnancy in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. Turk J Gastroenterol* 2004; 15(4):263-5.
- Bayliss RIS, Browne JC McC, Round BP, Steinbeck AW. *Lancet* 1955; i, 62.
- Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Thianos E, Freitas J, Mouzas I, Ruiz Ochoa V, Morain C, Odes S, Binder V, Moum B, Stockbrugg R, Langholz E, Munkholm P. *Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol* 2006; 101(7):1530-45.
- Malgari G, Gikas A, Delicha E, Stamataki A, Georgopoulos F, Papadimitriou A, Stanciu C, Triandafillidis JK. *Pregnancy and inflammatory bowel disease: a prospective case-control study. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007; 111(3):613-9.
- Moss AC, Cheifetz AS, Peppercorn MA. *Combined oral and topical mesalazine treatment for extensive ulcerative colitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(5):290-3.
- Moffatt DC, Bernstein CN. *Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21(5):835-47.
- Pinterova Kolesarova M, Pinter M, Reichrt S, Douda T, Tachesi I, Kopacova M, Bures J. *The influence of inflammatory bowel disease on the period of conceiving. Ceska Gynecol* 2008; 73(2):109-12.
- Angelberger S, Reinisch W, Dejaco C. *Prevention of abortion by cyclosporin treatment of fulminant ulcerative colitis during pregnancy. Gut* 2007; 56(7):1364-5.
- Reindl W, Schmid RM, Huber W. *Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. Gut* 2007; 56(7):1019.
- Okada H, Makidono C, Takenada R, Hiraoka S, Shiratori Y. *Therapeutic efficacy of leukocytapheresis in a pregnant woman with severe*

- active ulcerative colitis. *Digestion* 2006; 74(1):15-8.
22. Selah Y, Rolansky N, Hershko AY. Reproduction and ulcerative colitis: a review. *J Reprod Med* 2005 May; 50(5):361-6.
23. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5):1203-9.
24. Haq AI, Sahai A, Hallwoth S, Rampton DS, Dorudi S. Synchronous colectomy and caesarean section for fulminant ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(5):465-9.
25. Toiyama Y, Araki T, Yoshiyama S, Sakamoto N, Miki C, Kusunoki M. Fulminant ulcerative colitis during pregnancy successfully treated by three-stage operation. *J Gastroenterol* 2003; 300-1.
26. Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, Watson WJ, Drelichman ER, Carne PW, Baken JL. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49(1):64-73.
27. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006; 55(11):1575-80.
28. Lepisto A, Sarna S, Tüitinen A, Jarvinen HJ. Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007; 94(4):478-82.
29. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B. Fetal and perinatal risk factors for inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2006; 55(9):1364-5. 2006; 95(8):1001-4.
30. Horiva M, Kakizaki S, Teshigawara K, Tagaki H, Mori M. Concordance of ulcerative colitis in monozygotic twin sisters. *World J Gastroenterol* 2005; 21;11(47):7547-9.
31. Blas-Machado U, Saliki JT, Boileau MJ, Goens SD, Caseltine SL, Duffy JC, Welsh RD. Fatal ulcerative and hemorrhagic typhlocolitis in a pregnant heifer associated with natural bovine enterovirus type-1 infection. *Vet Pathol* 2007; 44(1):110-5.

¹Θ. Μ. Διακάκος, Γ. Φιλιππίδης, Μαιευτήρες, Χειρουργοί Γυναικολόγοι. Μαιευτήριο «Ιασό», Αθήνα

²Κ. Κωστοπαναγιώτου, Ειδικευόμενος Ιατρός, Α' Χειρ/κή. Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα