



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ-
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

«Παθήσεις Πεπτικού συστήματος & Αναπαραγωγή »

Μεταπτυχιακή εργασία

Ζησιμάτου Μαρίας

Τ.Ε. Μαία

A.M. : 20110259

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Λυκερίδου Αικατερίνη: Επιβλέπουσα
 2. Γουρουντή Κλεάνθη
 3. Νικολαΐδης Πέτρος
-



Αθήνα, 2019

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

«Παθήσεις Πεπτικού Συστήματος &
Αναπαραγωγή»
Μεταπτυχιακή εργασία
Ζησιμάτου Μαρίας



Ο «γάμος των Αρνολφίνι», Γιαν βαν Άικ

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	6
Βιογραφικό σημείωμα	7
Εισαγωγή	11
Κεφάλαιο 1^ο	
1.1 Αναπαραγωγή	13
1.2 Αλλαγές στο αιματολογικό σύστημα	15
1.3 Αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα	16
1.4 Αλλαγές στο αναπνευστικό σύστημα	19
1.5 Αλλαγές στο γαστρεντερικό σύστημα	20
1.6 Αλλαγές στο νεφρικό και ηπατικό σύστημα	23
1.7 Αλλαγές στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα	25
1.8 Αλλαγές στο ενδοκρινικό σύστημα	25
1.9 Αλλαγές στο μυοσκελετικό σύστημα	26
1.10 Αλλαγές στο δερματολογικό σύστημα	26
1.11 Αλλαγές στο οφθαλμολογικό σύστημα	27
Κεφάλαιο 2^ο	
2.1 Ανατομία – Φυσιολογία	28
2.2 Διαγνωστικές διαδικασίες	33
Κεφάλαιο 3^ο	
3.1 Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος	41
3.2 Ναυτία-Έμετος	48
3.3 Πεπτικό έλκος	53
3.4 Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης	55
3.5 Αυτοάνοση ηπατίτιδα-Ασθένεια του Wilson	59
3.6 Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα	62
3.7 Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης	80

3.8 Σύνδρομο HELLP	83
3.9 Σύνδρομο Budd-Chiari	88
3.10 Κοιλιοκάκη	93
3.11 Νόσος του Addison	101
3.12 Νόσος Crohn και ελκώδη κολίτιδα	104
3.13 Δυσκοιλιότητα	120
3.14 Διάρροια	123
3.15 Αιμορροΐδες	125
3.16 Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	128
3.17 Ακράτεια κοπράνων	131
Περίληψη	134
Abstract	135
Βιβλιογραφία	
Ξενόγλωσση βιβλιογραφία	136
Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία	149

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, τις κυρίες: Λυκερίδου Αικατερίνη, Γουρουντή Κλεάνθη και κύριο Νικολαΐδη Πέτρο για την ευκαιρία που μου δόθηκε να παρακολουθήσω ένα μεταπτυχιακό πρόγραμμα, που ανταποκρίθηκε πλήρως στα επιστημονικά μου ενδιαφέροντα.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Λυκερίδου για την αμέριστη βοήθεια και καθοδήγηση κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την υπομονή, που επέδειξαν σε όλη αυτή την εκπαιδευτική μου πορεία και τη συμπαράσταση που μου παρείχαν απλόχερα.

Μαρία Ζησιμάτου

Βιογραφικό Σημείωμα

Προσωπικά Στοιχεία

Όνομα Πατρός: Σταύρος
Όνομα Μητρός: Παναγιώτα
Ημ/νία Γέννησης: 13-08-1970
Τόπος Γέννησης: Αθήνα Αττικής
Εθνικότητα: Ελληνική

Εργασιακή Εμπειρία

1999ως
σήμερα

Γενικό Νοσοκομείο – Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»

20-12-1999 έως 12-4-2009

Ως υπεύθυνη Μαία Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

13-4-2009 έως 30/10/2016

Ως υπεύθυνη Μαία Γαστρεντερολογικού Τμήματος

01/11/16 έως σήμερα

Ως υπεύθυνη Μαία Αιθούσης Τοκετών

1996 έως
1999

ΙΑΣΩ Μαιευτικό – Γυναικολογικό – Χειρουργικό – Διαγνωστικό Θεραπευτικό & Ερευνητικό Κέντρο Α.Ε.

20-5-1996 έως 21-12-1999

Ως υπεύθυνη Μαία Μαιευτικού – Γυναικολογικού – Χειρουργικού Τμήματος

ΠΓΝ ΝΙΚΑΙΑΣ «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΗΜΩΝ»

1/10/1994 έως 31/3/1995

Ως ασκούμενη Μαία στα τμήματα: Μαιευτικό -Γυναικολογικό - Χειρουργικό, Εξωτερικά Μαιευτικά Γυναικολογικά Ιατρεία, Χειρουργείο, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Οικογενειακός Προγραμματισμός

Εκπαίδευση και Κατάρτιση

ΕΚΠΑ Ιατρική Σχολή – ΤΕΙ Μαιευτική Σχολή: ΠΜΣ «Έρευνα στην Γυναικεία Αναπαραγωγή» Τελειόφοιτη (εκκρεμεί η εκπόνηση διπλωματικής εργασίας)

ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας Τμήμα Μαιευτικής

Εξειδίκευση1: Καταστολή στην ενδοσκόπηση

Εξειδίκευση2: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

Εξειδίκευση3 : Ψυχοπροφυλακτική – Ανώδυνος τοκετός

Ξένες γλώσσες

Αγγλικά: καλά (επίπεδο LOWER)

Γαλλικά: πολύ καλά (κάτοχος CERTIFICAT nvn DELFA1,A2, B1)

Γνώση Η/Υ

Ηλεκτρονικοί Υπολογιστές - **MSOffice 2000**, Windows ,Word, Excel, PowerPoint, Outlook - Internet Διάρκεια : 84 ώρες 16/2 – 12/5/2004 στην ΕΕΔΕ

MS – Excel Διάρκεια 20 ώρες 5-20/5/2017 στην ΕΕΔΕ

ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ

4^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κλιμακτηρίου –Εμμηνόπαυσης
Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστήμιο Αθηνών ΠΓΝ Αλεξάνδρας Αθήνα
13/03/1993 Πολεμικό Μουσείο

Α' Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιωτικών Μαιευτηρίων Αθήνα 2-4/04/1995 Hilton

Η Γέννηση στην πορεία του Χρόνου και της Επιστήμης . Ίδρυμα Δοξιάδη-
Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας. Αθήνα 17-18/11/1995 Ίδρυμα Γουλανδρή- Χορν

Βασικό Πρόγραμμα Marketing ΕΕΔΕ Αθήνα 7/3/94-19/4/94 Διάρκεια 76 ώρες

Ολοκληρωμένο Πρόγραμμα Δημοσίων Σχέσεων Αθήνα ΕΕΔΕ 31/10/94-20/12/94
Διάρκεια 92 ώρες

Πρόγραμμα Εκπαίδευσης Μαιών Μαιευτικών- Γυναικολογικών-Χειρουργικών
Τμημάτων ΙΑΣΩ-ΕΕΔΕ Αθήνα 6/5/96-17/5/96 Διάρκεια 60 ώρες

Πιστοποιητικό Εκπαίδευσης Ψυχοπροφυλακτικής –Ανώδυνου Τοκετού. Αθήνα 2-
23/02/1999 ΠΓΝ Αλεξάνδρας

Υγεία και Ασφάλεια-Πρόληψη Ατυχημάτων. Ελληνικό Ινστιτούτο Υγείας και
Ασφάλειας Εργαζομένων. ΕΕΔΕ Αθήνα 9/06/1999 -19/07/1999 διάρκεια 150 ώρες
Πρόγραμμα Εισαγωγικής Εκπαίδευσης του ΙΕΔΕ. Αθήνα ΕΚΔΔ 31/01/2000-
18/02/2000

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών - Μαιευτών. Φιλοσοφία – Δεοντολογία - Νομοθεσία
στην άσκηση του Μαιευτικού Επαγγέλματος στην Ελλάδα και τον Κόσμο. Αθήνα 2-
4/06/2000

6^ο Συμπόσιο Επείγουσας και Εντατικής Ιατρικής Ενόπλων Δυνάμεων. Αθήνα 30-
31/05/2008 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

Υπόδειγμα Διοικητικής και Λειτουργικής Ικανότητας των Νοσοκομείων (Management Υπηρεσιών Υγείας). Η Τεχνολογία ως μέσο διαχείρισης Εργασιακού Χρόνου (TimeManagement). ΕΣΔΔ Αθήνα 22/09/2008-26/09/2008 διάρκεια 30 ώρες

Πρόγραμμα Προσομοίωσης και Οργάνωσης Νοσηλευτικού Προσωπικού ΕΣΔΔ Αθήνα 13/10/2008-17/10/2008 διάρκεια 30 ώρες

Εμβολιασμοί Ενηλίκων.2^ο Νοσηλευτικό Σχολείο Λοιμώξεων. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών 8-10/10/2009 Τμήμα Νοσηλευτικής

Ασφάλεια Επαγγελματιών Υγείας –Παθολογικά προβλήματα και κύηση. Αθήνα 22/10/2010 ΓΝΜ «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ» Πανεπιστήμιο Αθηνών- Τμήμα Νοσηλευτικής

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ Αθήνα 19/3/2011 ΓΝΜ «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ» Επιστημονικό Συμβούλιο

Σεμινάριο «Καταστολής και αναλγησίας στην ενδοσκόπηση» Αθήνα 23-24/09/2011 Επαγγελματική Ένωση Γαστρεντερολόγων Ελλάδας 9^η Διημερίδα ΕΠΕΓΕ

«Έλεγχος Λοιμώξεων σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας» Αθήνα 24 /11/2011 Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ» Πανεπιστήμιο Αθηνών Τμήμα Νοσηλευτικής

«Σύγχρονες απόψεις στην εξωσωματική γονιμοποίηση» Αθήνα 03/11/2012 ΓΝΜ «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ» Επιστημονική ημερίδα στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

«Καρκίνος του μαστού και των γεννητικών οργάνων στην γυναίκα» Αθήνα 06-08/12/2013 Πανελλήνιο Συνέδριο

3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ψυχοπροφυλακτικής Εταιρείας Αθήνα 08-10/04/2016

MS – Excel Αθήνα 05-20/05/2017 Ελληνική Εταιρεία Διοίκησης Επιχειρήσεων

Ημερίδα Προγεννητικής Αγωγής. Αθήνα 21/12/2017 ΓΝΜ «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»

«Νεότερες εξελίξεις στην εμβρυομητρική Ιατρική». Αθήνα 03-04/11/2018 Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής

Εργασίες

Υπο-υπερθυρεοειδισμός και κύηση. ΣΕΥΠ ΤΕΙ Μαιευτική Αθήνα 1995

Διδακτική εμπειρία

Εισηγήτρια σε σεμινάρια της Ελληνικής Εταιρείας Διοικήσεως Επιχειρήσεων (ΕΕΔΕ) από το 2000 έως το 2006 στα κάτωθι θεματικά πεδία:

Εκπαίδευση Μαιών Ορόφων (64 ώρες) - Ποιοτική Εξυπηρέτηση Ασθενή (48 ώρες)-
Ποιότητα Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (32 ώρες)

Εργαστηριακή καθηγήτρια (μέντορας) στο AEGEAN COLLEGE στο τμήμα Μαιευτικής με τη συνεργασία του βρετανικού COVENTRY UNIVERSITY και υπο την αιγίδα του Συλλόγου Επιστημόνων Μαιών – Μαιευτών Αθήνας από 2015 έως σήμερα.

Άλλα ενδιαφέροντα

Ταξίδια, λογοτεχνία, μουσική, θέατρο, κινηματογράφος.

Εισαγωγή

Η εγκυμοσύνη αποτελεί μία μοναδική κατάσταση κατά την οποία το γυναικείο σώμα υφίσταται σημαντικές φυσικές και μεταβολικές αλλαγές, για την υποστήριξη της ανάπτυξης του εμβρύου. (Herburn, 2008)

Συγκεκριμένα, προκαλεί ανατομικές μεταβολές στην γαστρεντερική οδό, οι οποίες οδηγούν σε συχνές παθήσεις, όπως ναυτία, έμμεση, δυσκοιλιότητα, αιμορροΐδες και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Μερικές ασθενείς μπορεί να έχουν υποκείμενες παθήσεις του γαστρεντερικού, όπως η νόσος του Crohn ή η ελκώδης κολίτιδα, που μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση της εγκυμοσύνης, σε περίπτωση μη επαρκούς παρακολούθησης και φαρμακευτικής αντιμετώπισης.

Η κύηση αποτελεί μια πρόκληση διαχείρισης στην κλινική διάγνωση, την ακτινολογική αξιολόγηση και τη θεραπεία δευτερογενώς από τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Η αυξημένη ευαισθητοποίηση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού σχετικά με τις πιθανές αιτιολογίες όπως η σκωληκοειδίτιδα, η εκκολπωματίτιδα και σπάνια ο καρκίνος του παχέος εντέρου απαιτείται για την ταχεία διάγνωση και θεραπεία για τη βελτίωση της έκβασης της μητέρας / του εμβρύου. Μια πολυεπιστημονική προσέγγιση της αξιολόγησης αποτελεί μια αναγκαιότητα, επειδή οι ακτινολογικές διαδικασίες και τα φάρμακα θεραπείας, που χρησιμοποιούνται συνήθως σε μη έγκυες ασθενείς μπορεί να έχουν μια πιθανή βλαβερή επίδραση στο έμβρυο.

Στην παρούσα μεταπτυχιακή μελέτη πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση στην ελληνική και τη διεθνή βιβλιογραφία με τη χρήση των βάσεων δεδομένων pubmed, scopus και Εθνικού Αρχείου Διδακτορικών Διατριβών 2009-2019. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν, «κοιλιοκάκη και κοιλιακές παθήσεις – celiac or coeliac disease», «εγκυμοσύνη – pregnancy», «επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης - recurrent pregnancy loss», «πρόγνωση - prognosis», «επιπλοκές - complications».

Η μελέτη διαχωρίζεται σε επιμέρους κεφάλαια, που εκτός από τα δύο πρώτα που αποτελούν μια γενική ανασκόπηση της αναπαραγωγής και του πεπτικού συστήματος, επικεντρώνονται σε κάθε επιμέρους νόσο ή σύνδρομο και μέσα από μελέτες διαφαίνεται η συσχέτιση της εκάστοτε νόσου με τη γονιμότητα, τις επιπλοκές στην κύηση και τοκετό ή ακόμα και τις εν δυνάμει επιπλοκές στο έμβρυο-νεογνό.

Κεφάλαιο 1^ο

1.1 Αναπαραγωγή

Η εγκυμοσύνη είναι μια μοναδική στιγμή που το γυναικείο σώμα υφίσταται φυσιολογικές και μεταβολικές αλλαγές, που υποστηρίζουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Αυτές οι φυσιολογικές και μεταβολικές μεταβολές αναφέρονται στην αύξηση βάρους κύησης (GWG), η οποία περιλαμβάνει την αύξηση της μάζας σώματος της μητέρας και του εμβρύου, καθώς και την ανάπτυξη ιστού πλακούντα και μεταβολές στο αμνιακό υγρό. Πράγματι, αυξάνεται η ιατρική φροντίδα στη βελτιστοποίηση των μητρικών και εμβρυϊκών αποτελεσμάτων και ως εκ τούτου, η σύνθεση του σώματος αναγνωρίζεται ως ένας σημαντικός διαμορφωτής αυτών των αποτελεσμάτων σε μια έγκυο γυναίκα και στους απογόνους της. (Lammi-Keefe et al, 2018)

Η διαδικασία της εγκυμοσύνης αρχίζει με τη γονιμοποίηση του ωαρίου, δηλαδή όπως ορίζεται ως η αλληλουχία των μοριακών και κυτταρικών γεγονότων, που αρχίζει όταν το σπερματοζώαριο έρχεται σε επαφή με το δευτερογενές ωοκύτταρο και ολοκληρώνεται με τη σύμμιξη των πατρικών και μητρικών χρωμοσωμάτων στη μετάφαση της πρώτης διαίρεσης του ζυγωτή. (Κρεατσάς, 2009)

Με την εμφύτευση, που ορίζεται ως το σύνολο των διεργασιών, που λαμβάνουν χώρα από την 5η ως την 9η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση και έχει ως αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση τόσο της βλαστοκύστης όσο και των ενδομητρικών κυττάρων, θεωρείται ότι αρχίζει η περίοδος της κύησης. Για να αρχίσει η κύηση απαιτείται ακριβής συγχρονισμός μεταξύ της ανάπτυξης του ενδομητρίου και της βλαστοκύστης.

Ανατομικές και φυσιολογικές μεταβολές συμβαίνουν σε πολλά όργανα και συστήματα της γυναίκας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μεταβολές αυτές αφορούν το γεννητικό σύστημα και τα όργανα αυτού καθώς και τους μαστούς. Η σχέση της μητέρας με το νεογνό δεν αρχίζει από τη στιγμή μόνο του τοκετού, αλλά από την ενδομήτριο ζωή.

Η καλή σωματική, αλλά και ψυχική κατάσταση της εγκύου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καλή πορεία της κύησης, του τοκετού και της λοχείας και στη βέλτιστη έκβαση του μαιευτικού αποτελέσματος (Μιχαλάς 2000).

Η μονάδα εμβρύου-πλακούντα-μητέρας μπορεί να θεωρηθεί ως μια καλά ενορχηστρωμένη μονάδα, που λειτουργεί με ολοκληρωμένο τρόπο για τον έλεγχο των φυσιολογικών αναγκών της κύησης. Η λειτουργία του καθενός μέρους είναι πρωταρχικής σημασίας για την επιτυχία της εγκυμοσύνης. Μία από τις σημαντικότερες ενδοκρινικές αλλαγές περιλαμβάνει την παραγωγή πρωτεϊνικών ορμονών (ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη [hCG] και ανθρώπινη χοριακή σωματομαμβοτροπίνη [hCS], κάποτε αποκαλούμενη ανθρώπινη πλακουντιακή λακτόνη [hPL]) και στεροειδείς ορμόνες (οιστρογόνο και προγεστερόνη). (Pfeifer, 2012)

Ο θηλασμός είναι η φυσιολογική και απaráμιλλη μέθοδος της διατροφής των βρεφών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής και η Health Canada συστήνουν το ανθρώπινο γάλα ως την αποκλειστική πηγή θρεπτικών συστατικών για τους πρώτους έξι μήνες της ζωής. Αυτές οι οργανώσεις υποδεικνύουν, επίσης, ότι ο θηλασμός πρέπει να συνεχιστεί τουλάχιστον για τους πρώτους 12 μήνες της ζωής και στη συνέχεια όσο η μητέρα και το βρέφος επιθυμούν αμοιβαία. Το επιστημονικό σκεπτικό για τη σύσταση του θηλασμού ως προτιμητέας επιλογής σίτισης για βρέφη πηγάζει από τα αναγνωρισμένα οφέλη της στη διατροφή των βρεφών, τη μείωση των ποσοστών μόλυνσης, της βέλτιστης γαστρεντερικής λειτουργίας, της νευροανάπτυξης, της ψυχολογικής, οικονομικής και περιβαλλοντικής ευημερίας. Άλλα μακροπρόθεσμα οφέλη περιλαμβάνουν την προστασία από τον διαβήτη και τη μείωση του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας. Τα τεκμηριωμένα οφέλη για τη μητέρα περιλαμβάνουν την προστασία κατά του καρκίνου του μαστού και ενδεχομένως προστασία από καρκίνο των ωοθηκών και διαβήτη τύπου 2. (Lammi-Keefeetal, 2018)

Πρόσθετα, για λόγους οριοθέτησης εννοιών, που αναφέρονται στην παρούσα μελέτη, ως υπογονιμότητα ορίζεται η βιολογική ανικανότητα του ζευγαριού να προβεί σε σύλληψη μετά από ένα έτος ελεύθερης σεξουαλικής επαφής κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό

Υγείας ή για διάστημα δύο ετών σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας. Ο ορισμός του ΠΟΥ έχει βασιστεί σε μελέτες, που δείχνουν ότι η πιθανότητα επίτευξης κύησης από ένα ζεύγος, που έχει σεξουαλικές επαφές χωρίς προφυλάξεις είναι 20% κάθε μήνα, ενώ στη διάρκεια ενός έτους η πιθανότητα φθάνει το 85-90%. Η επίπτωση της υπογονιμότητας εμφανίζεται αυξημένη κυρίως σε ανεπτυγμένες χώρες. Οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) προσφέρουν πληθώρα από θεραπευτικές δυνατότητες σε υπογόνιμα ζευγάρια μέσω διαδικασιών που περιλαμβάνουν την επιλογή των κατάλληλων γαμετών για γονιμοποίηση και στη συνέχεια της μεταβίβασης των κατάλληλων εμβρύων. (Assidi et al, 2011)

1.2 Αλλαγές στο αιματολογικό σύστημα

Ο όγκος του μητρικού αίματος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αυτό συνεπάγεται αύξηση του όγκου του πλάσματος, καθώς και των όγκων των ερυθρών και των λευκών κυττάρων. Ο όγκος του πλάσματος αυξάνεται κατά 40-50%, ενώ ο όγκος των ερυθροκυττάρων αυξάνεται μόνο κατά 15-20%, γεγονός που προκαλεί μια «φυσιολογική αναιμία της εγκυμοσύνης» (φυσιολογική αιμοσφαιρίνη 12 g / dL, αιματοκρίτης 35). Λόγω αυτής της αιμοδιάλυσης, το ιζώδες του αίματος μειώνεται κατά περίπου 20%. (Dataetal, 2010)

Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της αύξησης του όγκου πλάσματος είναι άγνωστος. Ωστόσο, μπορεί να εμπλέκονται αρκετοί μεσολαβητές, όπως η ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, το οιστρογόνο, η προγεστερόνη και το νιτρικό οξείδιο. Η πιο πιθανή υπόθεση αποδίδει την αύξηση σε κατάσταση «υποπληρώσεως» που προκαλείται από την αρχική αγγειοδιαστολή, η οποία διεγείρει τις ορμόνες όπως η ρενίνη, η αγγειοτενσίνη και η αλδοστερόνη για να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών. Εναλλακτικά, ορισμένοι επιστήμονες πρότειναν μια κατάσταση

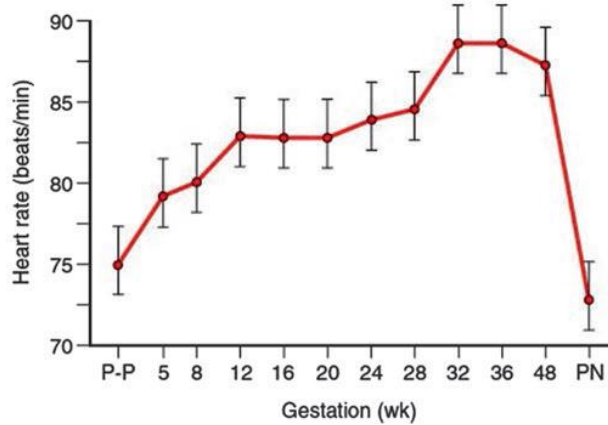
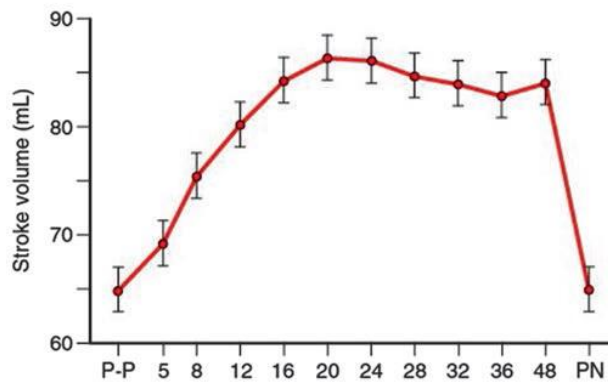
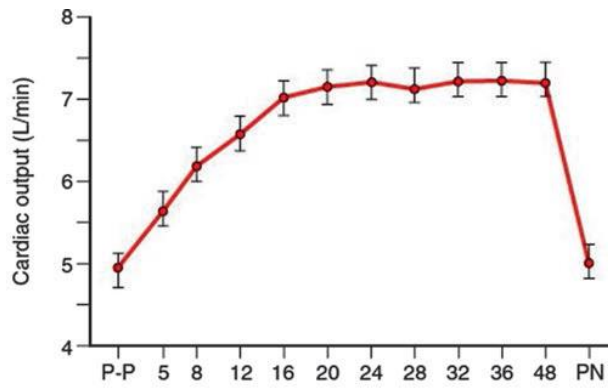
«υπερπλήρωσης» που χαρακτηρίζεται από πρόωρη αύξηση της κατακράτησης νατρίου (λόγω της αύξησης των ορυκτοκορτικοειδών), που οδηγεί σε κατακράτηση υγρών, προκαλώντας αύξηση του όγκου του αίματος, ακολουθούμενη από αγγειοδιαστολή. (Data et al, 2010)

Ο όγκος του αίματος αυξάνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια του τοκετού, καθώς οι συστολές της μήτρας συμπιέζουν το αίμα από τον ενδιάμεσο χώρο και στην κεντρική κυκλοφορία. Μετά τον τοκετό, η επαναφορά της μήτρας και ο τερματισμός της κυκλοφορίας του πλακούντα προκαλούν αυτομετάγγιση περίπου 500 mL αίματος. Τα επίπεδα των παραγόντων πήξης I, VII, VIII, IX, X και XII και το ινωδογόνο είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η παραγωγή αιμοπεταλίων αυξάνεται, τα επίπεδα της θρομβοποιητίνης αυξάνονται και η συσσωμάτωση αιμοπεταλίων που μετράται *in vitro* αυξάνεται παρομοίως. Η συνολική επίδραση αυτών των μεταβολών είναι μεταβλητή, αλλά οι παρατηρήσεις ανέφεραν στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων καθώς προχωράει η εγκυμοσύνη, ενώ το 7,6% των γυναικών έχει αριθμό μικρότερο από 150,000 και 1% λιγότερο από 100,000 στον όρο. (Borrows&Kelton, 1990; Data et al, 2010)

Τα ενδογενή αντιπηκτικά, όπως η πρωτεΐνη S, μειώνονται σε φυσιολογική εγκυμοσύνη και υπάρχει επίκτητη αντοχή στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνεισφέροντας στην προθρομβωτική κατάσταση. Η ινωδόλυση εξασθενεί σε φυσιολογική εγκυμοσύνη εξαιτίας του παραγόμενου από πλακούντα αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI), αλλά επιστρέφει στο φυσιολογικό μετά τον τοκετό. Οι γενικοί δείκτες πήξης έδειξαν ότι η φυσιολογική εγκυμοσύνη είναι μια υπερπηκτική κατάσταση. (Data et al, 2010)

1.3 Αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα

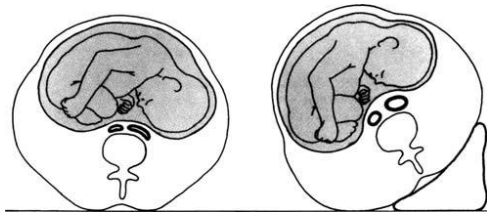
Η αύξηση της καρδιακής παραγωγής είναι μία από τις σημαντικότερες αλλαγές της εγκυμοσύνης. Η καρδιακή παροχή αυξάνεται κατά 30-40% κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η μέγιστη αύξηση επιτυγχάνεται γύρω από την 24ή εβδομάδα της κύησης. (Data et al, 2010)



Εικόνα 1: Η καρδιακή παροχή κατά την εγκυμοσύνη. Αύξηση της καρδιακής παροχής και του καρδιακού ρυθμού από την μη εγκυμονούσα κατάσταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Greenspan, 2018)

Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού εμφανίζεται πρώτα (μέχρι το τέλος του πρώτου μήνα της εγκυμοσύνης) με μια αύξηση των 10-15 παλμών ανά λεπτό σε 28-32 εβδομάδες

κύησης. Η ηχοκαρδιογραφία επιδεικνύει τις αυξήσεις στο μέγεθος του ενδοδιαστολικού θαλάμου και το συνολικό πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, αλλά δεν παρατηρείται κάποια αλλαγή στον τελικό συστολικό όγκο. Η καρδιακή παροχή μπορεί να ποικίλει ανάλογα με το μέγεθος της μήτρας και τη θέση της μητέρας κατά τη στιγμή της μέτρησης. Η διευρυμένη κυοφορούσα μήτρα μπορεί να προκαλέσει συμπίεση και μειωμένη καρδιακή πλήρωση ενώ η έγκυος γυναίκα βρίσκεται σε ύπτια θέση (Εικ. 2), που οδηγεί σε υποεκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας. (Data et al, 2010)



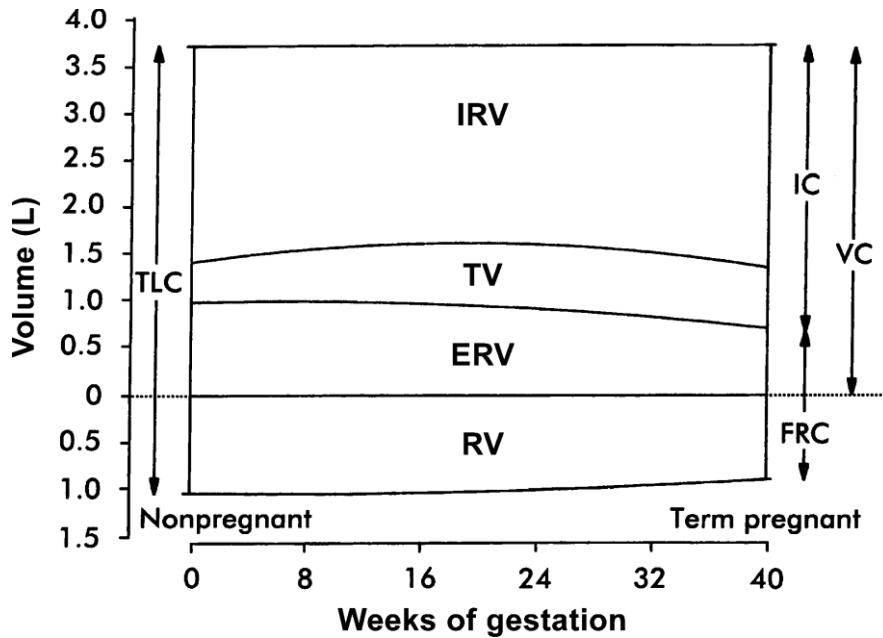
Εικόνα 2: Συμπίεση σε διευρυμένη κυοφορούσα μήτρα (Data et al, 2010)

Οι πιέσεις πλήρωσης (CVP, πίεση πνευμονικής τριχοειδούς σφήνας, τελική διαστολική πίεση LV) δεν αλλάζουν παρά τις αυξημένες καρδιακές διαστάσεις, λόγω ανασύνδεσης του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της κύησης. Η συστηματική αγγειακή αντίσταση μειώνεται περίπου κατά 20%. Η αρτηριακή πίεση δεν αυξάνεται ποτέ στην φυσιολογική εγκυμοσύνη και οι συστολικές και διαστολικές αρτηριακές πιέσεις μειώνονται περίπου κατά 8 και 20%, αντίστοιχα, κατά μέσο όρο. Οι ορμόνες εγκυμοσύνης (οιστραδιόλη και προγεστερόνη), η προστακυκλίνη και το οξείδιο του αζώτου μπορούν συνολικά να διαδραματίσουν ρόλο στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, που παρατηρείται παρά την αύξηση της καρδιακής παροχής. (Data et al, 2010)

1.4 Αλλαγές στο αναπνευστικό σύστημα

Οι αλλαγές στις αναπνευστικές παραμέτρους παρατηρούνται ήδη από την τέταρτη εβδομάδα κύησης. Ο εκπνεόμενος όγκος αυξάνεται στο διάστημα αυτό κατά περίπου 50% περισσότερο από τις αντίστοιχες τιμές σε μη κυοφορούσα περίοδο. Η αύξηση του εκπνεόμενου όγκου οφείλεται κυρίως στην αύξηση του εισπνεόμενου όγκου (40%) και, σε μικρότερο βαθμό, στην αύξηση του αναπνευστικού ρυθμού (15%). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις προγεστερόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πιθανώς διεγείρουν την αύξηση του εισπνεόμενου όγκου, ακόμη και πριν από την αύξηση του ρυθμού μεταβολισμού. (BaylissDA, MillhornDE, 1992)

Η κατανάλωση οξυγόνου και η παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα αυξάνονται κατά περίπου 60% έναντι των τιμών προ της κύησης. Το PaO_2 αυξάνεται στην πρώιμη εγκυμοσύνη λόγω της πτώσης του PCO_2 . Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, ο όγκος του αναπνευστικού αποθέματος και ο υπολειπόμενος όγκος μειώνονται με την πρόοδο της κύησης (Εικόνα 3). Αυτές οι αλλαγές σχετίζονται με την μετατόπιση του κεφαλαίου διαφράγματος από τη διάταση της μήτρας λόγω κύησης. Η εισπνευστική ικανότητα αυξάνεται κάπως λόγω της αύξησης του εισπνεόμενου όγκου και του αναπνευστικού εφεδρικού όγκου. Η ζωτική ισχύς παραμένει αμετάβλητη. Η συνολική χωρητικότητα των πνευμόνων μειώνεται ελαφρώς μόνο επειδή αυξάνεται η περιφέρεια θώρακα. (Data et al, 2010)



Εικόνα 3: Πνευμονική μεταβολή όγκου και χωρητικότητας κατά τη διάρκεια της κύησης (Data et al, 2010)

1.5 Αλλαγές στο γαστρεντερικό σύστημα

Η γεύση συχνά μεταβάλλεται πολύ νωρίς στην εγκυμοσύνη. Ολόκληρη η εντερική οδό έχει μειωμένη κινητικότητα κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων τριμήνων, με αυξημένη απορρόφηση νερού και αλατιού, και τάση για δυσκοιλιότητα. Το αίσθημα καύσου είναι σύνθηες από την αυξημένη ενδογαστρική πίεση. Η ηπατική σύνθεση της αλβουμίνης, της σφαιρίνης πλάσματος και του ινωδογόνου αυξάνεται, τα δε τελευταία επαρκούν για να δώσουν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρά την αύξηση του όγκου του πλάσματος. Η συνολική ηπατική σύνθεση της σφαιρίνης αυξάνεται με διέγερση από οιστρογόνα, έτσι αυξάνονται οι ορμόνες, που δεσμεύουν τις σφαιρίνες. Παρατηρείται μειωμένη ηπατική εκχύλιση των κυκλοφορούντων αμινοξέων. Η χοληδόχος κύστη αυξάνεται σε μέγεθος και αδειάζει πιο αργά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά η έκκριση της χολής παραμένει αμετάβλητη. Η χολόσταση είναι σχεδόν φυσιολογική κατά

την εγκυμοσύνη και μπορεί να σχετίζεται με γενικευμένο κνησμό, αλλά σπάνια παράγει ίκτερο. Η χολόσταση μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε χρήστες αντισυλληπτικών από του στόματος και μετεμμηνοπαυσιακών ορμονών. (Edmonds, 2007)

Η εγκυμοσύνη μπορεί να χαρακτηριστεί υπερλιπιδαιμική και γλυκοσουλική. Αν και η απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο και η ημιζωή της ινσουλίνης φαίνεται να αλλάζει και η απόκριση της ινσουλίνης είναι καλά συντηρημένη, σε 6-12 εβδομάδες κύησης, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα μειώνονται κατά 0,11 mmol / l και μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου η αύξηση της γλυκόζης αίματος είναι μικρότερη από τις προ κύησης τιμές. Αυτή η αυξημένη ευαισθησία διεγείρει τη σύνθεση και αποθήκευση του γλυκογόνου, την απόθεση λίπους και τη μεταφορά των αμινοξέων στα κύτταρα. Η πρόσληψη αμινοξέων από τη μητέρα για τη γλυκονεογένεση μπορεί επίσης να ενισχυθεί. Η γλυκόζη διασταυρώνει εύκολα τον πλακούντα και το έμβρυο χρησιμοποιεί τη γλυκόζη ως υπόστρωμα πρωτογενούς ενέργειας, επομένως η αύξηση αυτή είναι προφανώς επωφελής για το έμβρυο. Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο έμβρυο και στη μητέρα συσχετίζονται σημαντικά. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιθανώς σε μεγάλο βαθμό ενδοκρινική, πιθανώς μέσω αυξημένης κορτιζόλης ή hPL. Η λεπτίνη έχει εμπλακεί στην ευαισθησία στην ινσουλίνη εκτός της εγκυμοσύνης, αλλά φαίνεται ότι δεν παίζει ρόλο κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ οι συγκεντρώσεις των γλυκαγόνων και των κατεχολαμινών είναι αναλλοίωτες. Η ολική χοληστερόλη στο πλάσμα πέφτει νωρίς στην εγκυμοσύνη, φτάνοντας στο χαμηλότερο σημείο της σε 6-8 εβδομάδες, αλλά στη συνέχεια αυξάνεται. Η χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) αυξάνεται επίσης. Το βάρος κατά τη γέννηση και το βάρος του πλακούντα σχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων VLDL της μητέρας. (Edmonds, 2007)

Η εγκυμοσύνη είναι μια ειδική κλινική κατάσταση με αρκετές κανονικές φυσιολογικές αλλαγές που επηρεάζουν τα όργανα του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος. Η ηπατική νόσος μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα τόσο στις έγκυες, όσο και στα βρέφη τους. Η μεγεθυσμένη μήτρα μετατοπίζει και διαταράσσει τον

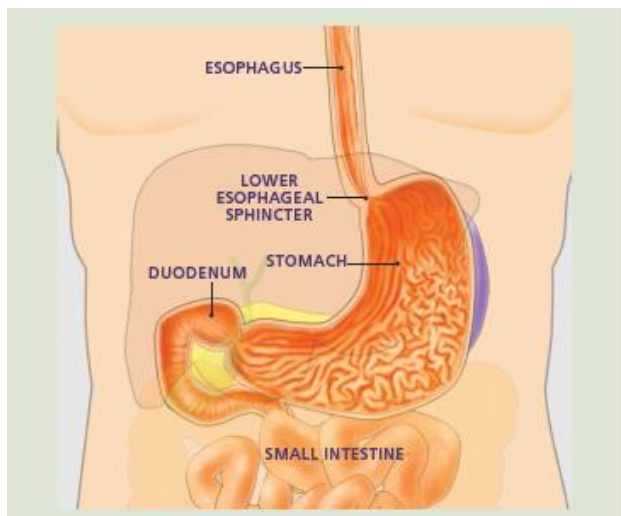
κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα και η προγεστερόνη χαλαρώνει αυτή τη ζώνη υψηλής πίεσης, προκαλώντας προοδευτική αύξηση της συχνότητας καούρας (έως και 80% σε διάρκεια). Η αύξηση της γαστρικής πίεσης λόγω της μηχανικής συμπίεσης συμβάλλει επίσης στην καούρα. Παρά την επικράτηση αυτού του συμπτώματος, η ολική παραγωγή οξέος μειώνεται (αν και η παραγωγή πλακουντιακής γαστρίνης αυξάνει τη συνολική συγκέντρωση αυτής της ορμόνης). Η γαστρική κένωση είναι φυσιολογική κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο εντερικός χρόνος διέλευσης αυξάνεται, οδηγώντας σε συχνές αναφορές δυσκοιλιότητας σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες για το γαστρικό pH και τον όγκο σε έγκυες και μη έγκυες γυναίκες δεν παρουσιάζουν διαφορές στην αναλογία των γυναικών που πληρούν τα κριτήρια "κινδύνου" ($\text{pH} < 2,5$, όγκος $> 25 \text{ ml}$) για πνευμονική αναρρόφηση των γαστρικών περιεχομένων. (ChangAB, 2004)

Το pH και η παραγωγή σιέλου παραμένουν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο πτυελισμός, που θεωρείται μια ασυνήθιστη επιπλοκή της εγκυμοσύνης, εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες που υποφέρουν από ναυτία. Οι γυναίκες με πτυελισμό μπορούν να εκκρίνουν 1-2 λίτρα σιέλο την ημέρα. Πολλοί εμπειρογνώμονες πιστεύουν ότι ο πτυελισμός στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύει μια αδυναμία της γυναίκας να καταπιεί κανονικές ποσότητες σάλιου σε αντίθεση με μια πραγματική αύξηση της παραγωγής σιέλου. Η μείωση της πρόσληψης αμυλούχων τροφών μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του ποσού του σιέλου. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η εγκυμοσύνη παράγει ή επιταχύνει την οδοντική τερηδόνα. (Greenspan, 2018)

Ο τοκετός μεταβάλλει θεμελιωδώς αυτό το μοτίβο. Ο γαστρικός χρόνος εκκένωσης είναι σημαντικά πιο αργός κατά τη διάρκεια του τοκετού και συνεπώς αυξάνεται ο γαστρικός όγκος. Η γαστρική εκκένωση παραμένει ανώμαλη την πρώτη μέρα μετά τον τοκετό, αλλά επιστρέφει στο φυσιολογικό τη δεύτερη ημέρα. Οι ηπατικές τρανσαμινάσες, η χολερυθρίνη και η LDH αυξάνονται ελαφρώς κατά την εγκυμοσύνη. Η αλκαλική φωσφατάση είναι σημαντικά αυξημένη (2-4 φορές), αλλά λόγω της παραγωγής του πλακούντα, όχι των ηπατικών αλλαγών. Η δραστηριότητα χολινεστεράσης στον ορό μειώνεται κατά 24% πριν από τον τοκετό και φθάνει στο ναδίρ (μείωση κατά 33%) την

τρίτη ημέρα μετά τον τοκετό. Περίπου το 11% των γυναικών μετά τον τοκετό εμφανίζουν κλινικά ελλειμματική δραστηριότητα, εκδηλωμένη ως υπερβολική απόκριση σε φυσιολογικές δόσεις ηλεκτρυλοχολίνης. Ακόμη και με αυτή τη χαμηλότερη δραστηριότητα, συνιστάται κανονική δοσολογία σουκινυλχολίνης για διασωλήνωση όταν απαιτείται γενική αναισθησία, αν και η χρήση αναισθησίας μέσω διέγερσης περιφερικού νεύρου φαίνεται συνετή. (Data et al, 2010)

Η λειτουργία και η εκκένωση της χοληδόχου κύστης επηρεάζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υπάρχουν ενδείξεις ότι οι έγκυες γυναίκες μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς σε χολόλιθους. (Data et al, 2010)



Εικόνα 4: Το γαστροοισοφαγικό σύστημα (από ιστοσελίδα)

1.6 Αλλαγές στο νεφρικό και ηπατικό σύστημα

Οι νεφροί αυξάνονται σε μέγεθος κατά την εγκυμοσύνη, κυρίως επειδή ο όγκος του νεφρικού παρεγχυματικού συστήματος αυξάνεται κατά περίπου 70% με σημαντική διαστολή της νεφρικής λεκάνης και των ουρητήρων στις περισσότερες γυναίκες. Ο

ουρητηρικός τόνος δεν μειώνεται, αλλά παρατηρείται αλλαγή στον τόνο της κύστης. Η αποτελεσματική ροή του νεφρικού πλάσματος (RPF) αυξάνεται σε κύηση τουλάχιστον 6 εβδομάδων και αυξάνεται περίπου στο 80% στο μέσο της κύησης και στη συνέχεια μειώνεται σε ~ 65%. Αυτή η αύξηση είναι αναλογικά μεγαλύτερη από την αύξηση στην καρδιακή παροχή, υποδεικνύοντας πιθανώς την ειδική αγγειοδιαστολή, μέσω της αυξημένης σύνθεσης νεφρικής προστακυκλίνης. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) αυξάνεται επίσης, κατά ~ 45% κατά την 9η εβδομάδα, αυξάνοντας στη συνέχεια μόνο κατά 5-10%, αλλά αυτό διατηρείται σε μεγάλο βαθμό στον όρο, έτσι το κλάσμα διήθησης πέφτει κατά το πρώτο τρίμηνο, και στη συνέχεια αυξάνεται και πλησιάζει τις τιμές προ της κύησης. (Edmonds, 2007)

Κατά την κύηση οι αλλαγές που συμβαίνουν στην ιστολογία του ήπατος είναι μη ειδικές και παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται κατά τη λήψη οιστρογόνων. Ενώ ο όγκος του αίματος μπορεί να αυξηθεί κατά 50% στη κύηση με αύξηση της καρδιακής παροχής και ελάττωση των συστηματικών αντιστάσεων, η ηπατική αιματική ροή δεν είναι υπεύθυνη για την αυξημένη καρδιακή παροχή της προχωρημένης κύησης καθώς παραμένει σταθερή. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της αυξημένης ροής του νεφρικού πλάσματος. Η αύξηση του ρυθμού διήθησης μειώνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος ουρίας στο αίμα (BUN) και κρεατινίνης κατά περίπου 40-50%, περίπου στα 8-9 και 0,5-0,6, αντίστοιχα. Η σωληνοειδής επαναρρόφηση του νατρίου αυξάνεται. Ωστόσο, η γλυκόζη και τα αμινοξέα μπορεί να μην απορροφούνται αποτελεσματικά. Επομένως, η γλυκοζουρία (μέχρι 300 mg / ημέρα) και η αμινοξονουρία μπορεί να αναπτυχθούν σε φυσιολογική κύηση. Η νεφρική πύελος και οι ουρητήρες είναι διασταλμένες και η περισταλτικότητα μειώνεται. Η φυσιολογική διούρηση κατά τη περίοδο μετά τον τοκετό εμφανίζεται μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης ημέρας. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η συγκέντρωση BUN επιστρέφουν στα πρότερα επίπεδα μη κύησης με αργό ρυθμό από την έκτη εβδομάδα μετά τον τοκετό. (Jeyabalan A, Conrad KP, 2007)

1.7 Αλλαγές στο Κεντρικό και Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

Το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα υφίσταται σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το νευρικό σύστημα παρουσιάζει μείωση κατά 25-40% κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις προγεστερόνης και ενδορφίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν εμπλακεί ως αιτία αυτής της αλλαγής. Ωστόσο, μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι συγκεντρώσεις ενδορφίνης δεν αυξάνονται μέχρι την έναρξη του ενεργού τοκετού. (Data et al, 2010)

Μία ευρύτερη δερματοσωματική εξάπλωση της αισθητήριας αναισθησίας παρατηρήθηκε σε επίτοκες μετά τη χρήση της επισκληρίδιας αναισθησίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου της μελέτης. Η διαφορά εξηγείται από τη μείωση του όγκου του επισκληρίδιου χώρου που προκαλείται από την καταπόνηση του επισκληρίδιου φλεβικού πλέγματος λόγω της συμπίεσης του αορτοκοιλιαίου σώματος. Εντούτοις, μια μεταγενέστερη αναφορά έδειξε ότι αυτή η διαφορά υπάρχει ακόμη και κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης (8-12 εβδομάδες). Οι παράγοντες που προτάθηκαν ήταν (1) αντισταθμισμένη αναπνευστική αλκάλωση της εγκυμοσύνης, (2) μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης πλάσματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οδηγώντας σε αυξημένη ελεύθερη τοπική αναισθησία και (3) ορμόνες εγκυμοσύνης. Η τελευταία είναι η πιο πιθανή εξήγηση, βάσει μελετών σε ζώα. (Data et al, 2010)

1.8 Αλλαγές στο ενδοκρινικό σύστημα

Η σφαιρίνη δέσμευσης θυρεοειδούς αυξάνεται κατά την εγκυμοσύνη, αλλά η ελεύθερη T3 και T4 είναι φυσιολογικές. Η επινεφριδιακή υπερπλασία των φλοιών οδηγεί σε αύξηση τόσο της ελεύθερης όσο και της ολικής κορτιζόλης κατά την εγκυμοσύνη. Η

γλυκόζη αίματος νηστείας είναι χαμηλότερη σε έγκυες από μη έγκυες γυναίκες, αλλά η ανοχή σε ένα φορτίο γλυκόζης μπορεί να επηρεαστεί κάπως λόγω των ενεργειών του πλακουντιακού λακτογόνου, προκαλώντας ήπια διαβητογόνο κατάσταση. Περιστασιακά, αυτό εξελίσσεται στον διαβήτη κύησης. Οι αποκρίσεις γλυκόζης επιστρέφουν στο φυσιολογικό αμέσως μετά τον τοκετό. (Data et al, 2010)

1.9 Αλλαγές στο μυοσκελετικό σύστημα

Η ορμόνη ρελαξίνη είναι υπεύθυνη τόσο για τη γενικευμένη χαλάρωση των συνδέσμων όσο και για το χαλάρωση των κολλαγόνων ιστών. Η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης καταδεικνύει υπερβολική λόρδωση, που ενδεχομένως περιπλέκει την περιφερειακή αναισθησία. Μπορεί να συμβεί μέσω της λόρδωσης του πλευρικού μηριαίου κινητικού νεύρου, οδηγώντας σε απώλεια αισθήσεων στον πλευρικό μηρό (meralgia paresthetica). Αυτό πρέπει να διαφοροποιείται από τη νευρική βλάβη λόγω τοκετού ή αναισθησίας. Επιπλέον, ο πόνος στην πλάτη συνοδεύει συχνά την εγκυμοσύνη και οι έγκυες γυναίκες πρέπει να συμβουλεύονται να μην το συνδέουν με την περιφερειακή αναισθησία. (Data et al, 2010)

1.10 Αλλαγές στο Δερματολογικό Σύστημα

Η υπερχρωμάτωση ορισμένων τμημάτων του σώματος όπως το πρόσωπο, ο λαιμός και η μέση γραμμή της κοιλίας δεν είναι ασυνήθιστη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ονομάζεται επιστημονικά χλόασμα ή μέλασμα. Η ορμόνη διέγερσης μελανοκυττάρων είναι υπεύθυνη για αυτή την αλλαγή. (Data et al, 2010)

1.11 Αλλαγές στο οφθαλμικό σύστημα

Η ενδοφθάλμια πίεση έχει αποδειχθεί ότι μειώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό σχετίζεται με (1) αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης, (2) την παρουσία ρελαξίνης και (3) τη μειωμένη παραγωγή υδατικού υγρού λόγω της αυξημένης έκκρισης της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης. Οι μεταβολές στην ενδοφθάλμια πίεση στους τοκετούς μπορεί να προκαλέσουν οπτικές διαταραχές καθώς και δυσανεξία στο φακό επαφής. (Data et al, 2010)

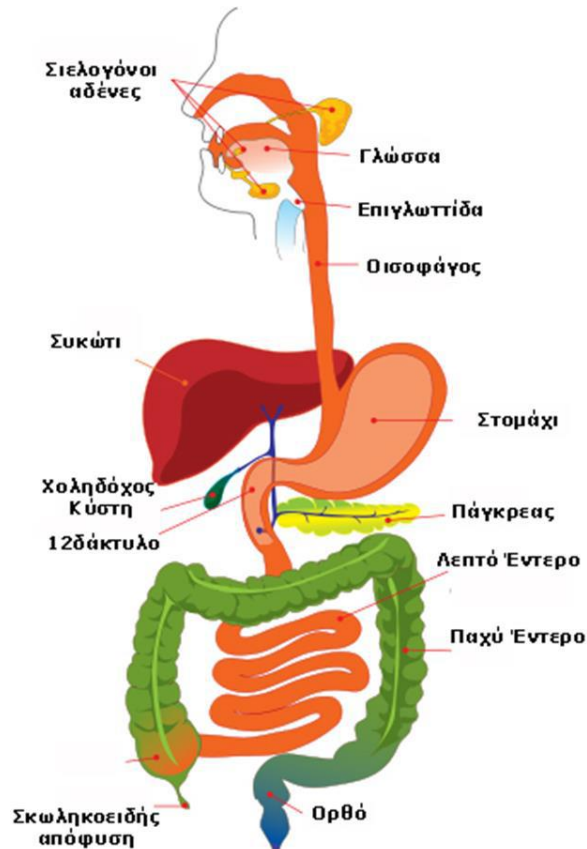
Κεφάλαιο 2^ο

Γαστρεντερικό σύστημα - Βασικές διαγνωστικές διαδικασίες και τεχνικές

2.1 Ανατομία – φυσιολογία

Το πεπτικό σύστημα αποτελείται από το πεπτικό ή γαστρεντερικό σωλήνα και επιμέρους από τη στοματική κοιλότητα, το φάρυγγα, τον οισοφάγο, το στομάχι, το λεπτό έντερο, το παχύ έντερο και τον πρωκτό, αλλά και από προσαρτημένους αδένες όπως οι σιελογόνοι αδένες, το συκώτι, το πάγκρεας. (Βεζυράκη, 2010)

Από τις σημαντικότερες λειτουργίες του πεπτικού συστήματος αναφέρεται η πέψη της τροφής και η απορρόφηση των θρεπτικών μορίων στο κυκλοφορικό σύστημα. Το στομάχι διαδραματίζει τον πιο βασικό ρόλο στην πέψη των τροφών που καταναλώνει ο άνθρωπος. Αυτό το όργανο μπορεί να αντισταθεί σε μια μεγάλη ποικιλία επιβλαβών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του υδροχλωρικού οξέος, της αλκοόλης, των αναρροφημένων χολικών αλάτων και άλλων ερεθιστικών παραγόντων. (Berne & Levy, 2011)

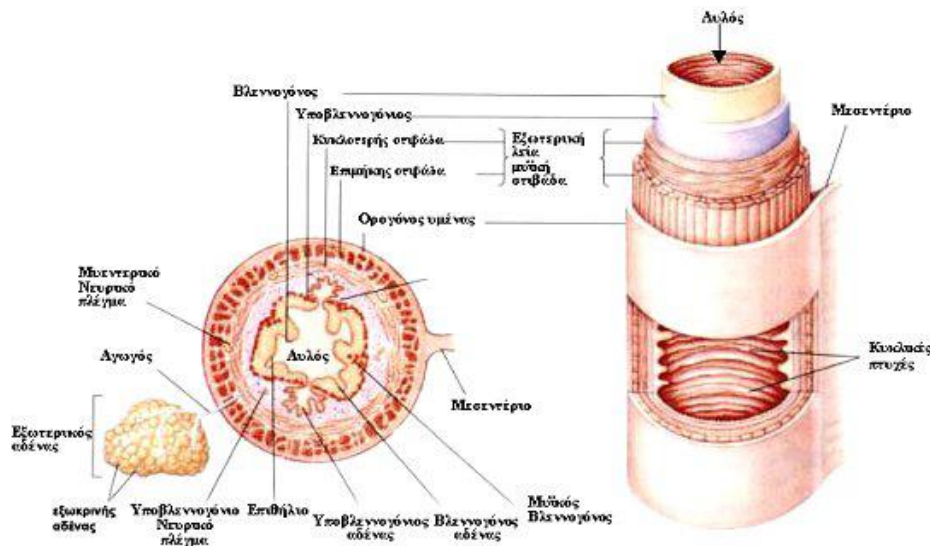


Εικόνα 5: Πεπτικό σύστημα (από ιστοσελίδα)

Ο πεπτικός ή γαστρεντερικός σωλήνας, περίπου 9 μέτρων, διαπερνά το ανθρώπινο σώμα με εφαλτήριο το στόμα μέχρι τον πρωκτό. Αποτελείται από το στόμα, το φάρυγγα, τον οισοφάγο, το στομάχο, το λεπτό έντερο (δωδεκαδάκτυλο, νήστιδα, ειλεός), το παχύ έντερο (σκωληκοειδή απόφυση, τυφλό έντερο, το κόλον – ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν και σιγμοειδές - και το ορθό έντερο ή απευθυσμένο) και τον πρωκτό. Ο γαστρεντερικός σωλήνας και κυρίως τα τοιχώματά του συντελούν στην εισαγωγή των περισσότερων θρεπτικών συστατικών. Τα παραπληρωματικά όργανα που βρίσκονται έξω από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι οι σιελογόνοι αδένες, το πάγκρεας, και το χοληφόρο σύστημα που αποτελείται από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη. Αντίθετα με τον γαστρεντερικό σωλήνα, τα όργανα αυτά παράγουν ή εναποθηκεύουν εκκρίσεις που

λειτουργούν βοηθητικά για τη διαδικασία της πέψης και της απορρόφησης της τροφής. (Βεζυράκη, 2010)

Ο γαστρεντερικός σωλήνας αποτελείται από διάφορα δομικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα από τέσσερις στιβάδες. Συγκεκριμένα από την εσωτερική επιφάνεια προς την εξωτερική επιφάνεια αποτελείται από το βλεννογόνο χιτώνα, τον υποβλεννογόνο χιτώνα, την εξωτερική μυϊκή στιβάδα, αποτελούμενη από την κυκλότερη μυϊκή στιβάδα και την επιμήκη μυϊκή στιβάδα και τέλος από τον ορογόνο υμένα, όπως φαίνεται και στο σχήμα. (Βεζυράκη, 2010)

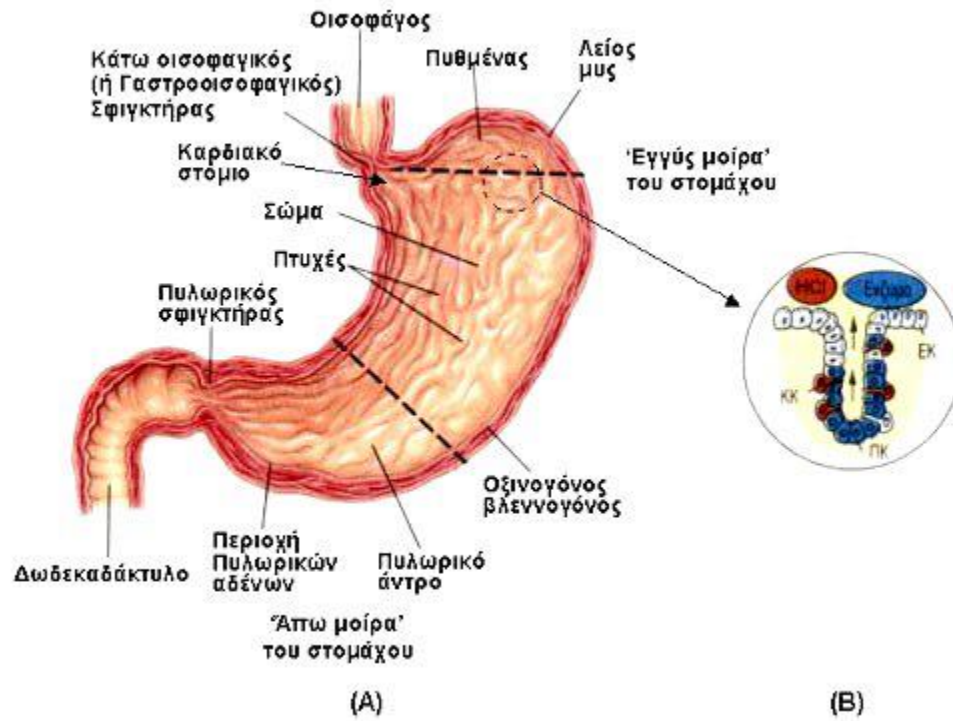


Εικόνα 6: Δομικά χαρακτηριστικά του γαστρεντερικού σωλήνα. (Βεζυράκη, 2010)

Το πεπτικό σύστημα εκτελεί τέσσερις βασικές διαδικασίες στις οποίες εμπλέκονται διαφορετικοί τύποι κυττάρων: Λειτουργικές κινήσεις, έκκριση, πέψη και απορρόφηση.

Όπως αναγράφει η Βεζυράκη «Ο στόμαχος είναι ένας σακοειδής θάλαμος σχήματος-J που βρίσκεται μεταξύ του οισοφάγου και του λεπτού εντέρου. Ο στόμαχος διαιρείται αυθαίρετα σε τρία τμήματα, με βάση τις ανατομικές, ιστολογικές και λειτουργικές διαφορές μεταξύ τους. Ο πυθμένας (ή θόλος) είναι το άνω τριτομόριο του στομάχου που βρίσκεται πάνω από το οισοφαγικό άνοιγμα και στον οποίο εισέρχεται ο οισοφάγος προς το καρδιακό στόμιο

(καρδία). Το μεσαίο ή βασικό τμήμα του στομάχου είναι το σώμα. Οι λείες μυϊκές στιβάδες του πυθμένα και του σώματος είναι σχετικά λεπτές, αλλά το κατώτερο τμήμα του στομάχου, το (πυλωρικό) άντρο έχει πιο ισχυρή λεία μυϊκή στιβάδα. Το τερματικό άκρο του στομάχου αποτελείται από τον πυλωρικό σφιγκτήρα, ο οποίος δρα ως φραγμός μεταξύ του στομάχου και του άνω μέρους του λεπτού εντέρου, του δωδεκαδάκτυλου. Από λειτουργική άποψη ο στόμαχος μπορεί να διαιρεθεί σε εγγύς και άπω μοίρα.» Οι λειτουργίες του στομάχου αφορούν την αποθηκευτική λειτουργία του στομάχου και την εκκριτική λειτουργία του στομάχου. Επίσης, οι τέσσερις κατηγορίες γαστρικής κινητικότητας αφορούν την γαστρική πλήρωση, την γαστρική αποθήκευση ώσπου να πραγματοποιηθεί η προώθηση και η κατανομή τους στο κατώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, την γαστρική ανάμιξη ώστε να σχηματιστεί ένα ημίρρευστο μίγμα ο χυμός και την γαστρική κένωση. Ο ρυθμός της γαστρικής έκκρισης επηρεάζεται από τους παράγοντες που εγείρονται πριν ακόμη η τροφή φθάσει στο στόμαχο, παράγοντες που προέρχονται από την παρουσία της τροφής στο στόμαχο και παράγοντες στο δωδεκαδάκτυλο, αφού η τροφή έχει αφήσει το στόμαχο. (Βεζυράκη, 2010)



Εικόνα 7: Ανατομικά χαρακτηριστικά του στομάχου (Βεζυράκη, 2010)

Το ήπαρ θεωρείται από τα σημαντικότερα όργανα μεταβολισμού του σώματος. Οι κύριες λειτουργίες που εκτελεί αφορούν στον μεταβολισμό των λευκωμάτων, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, στο μεταβολισμό των λιπών, στην αποτοξίνωση και την παραγωγή χολής. (Edmonds, 2007)

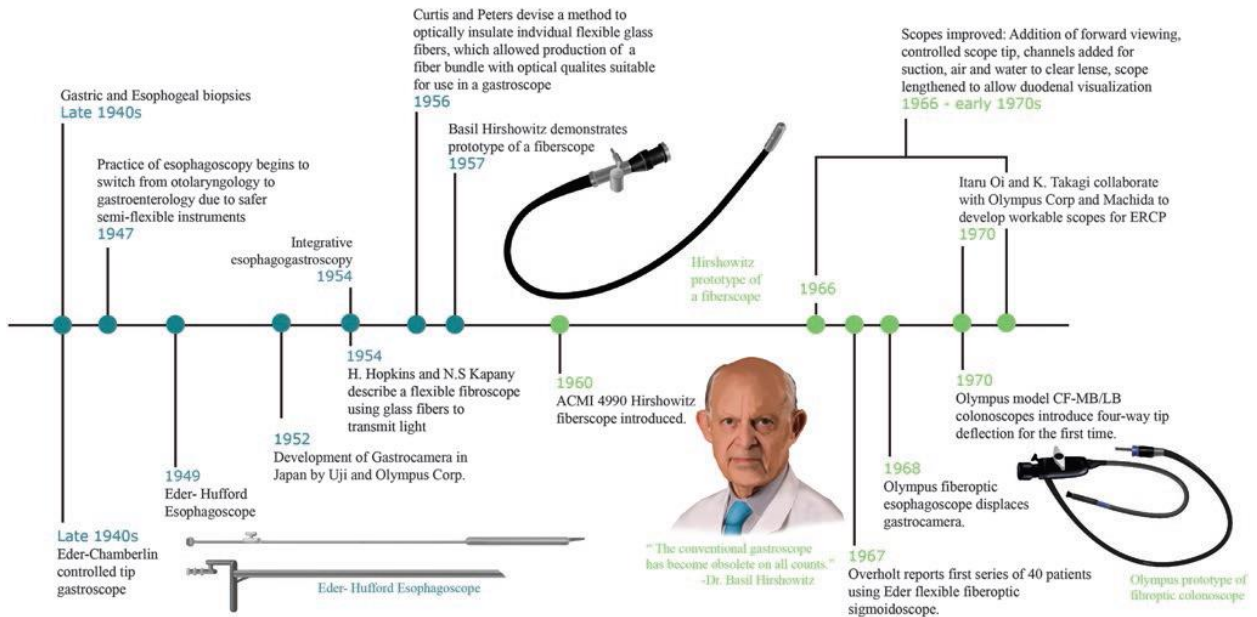
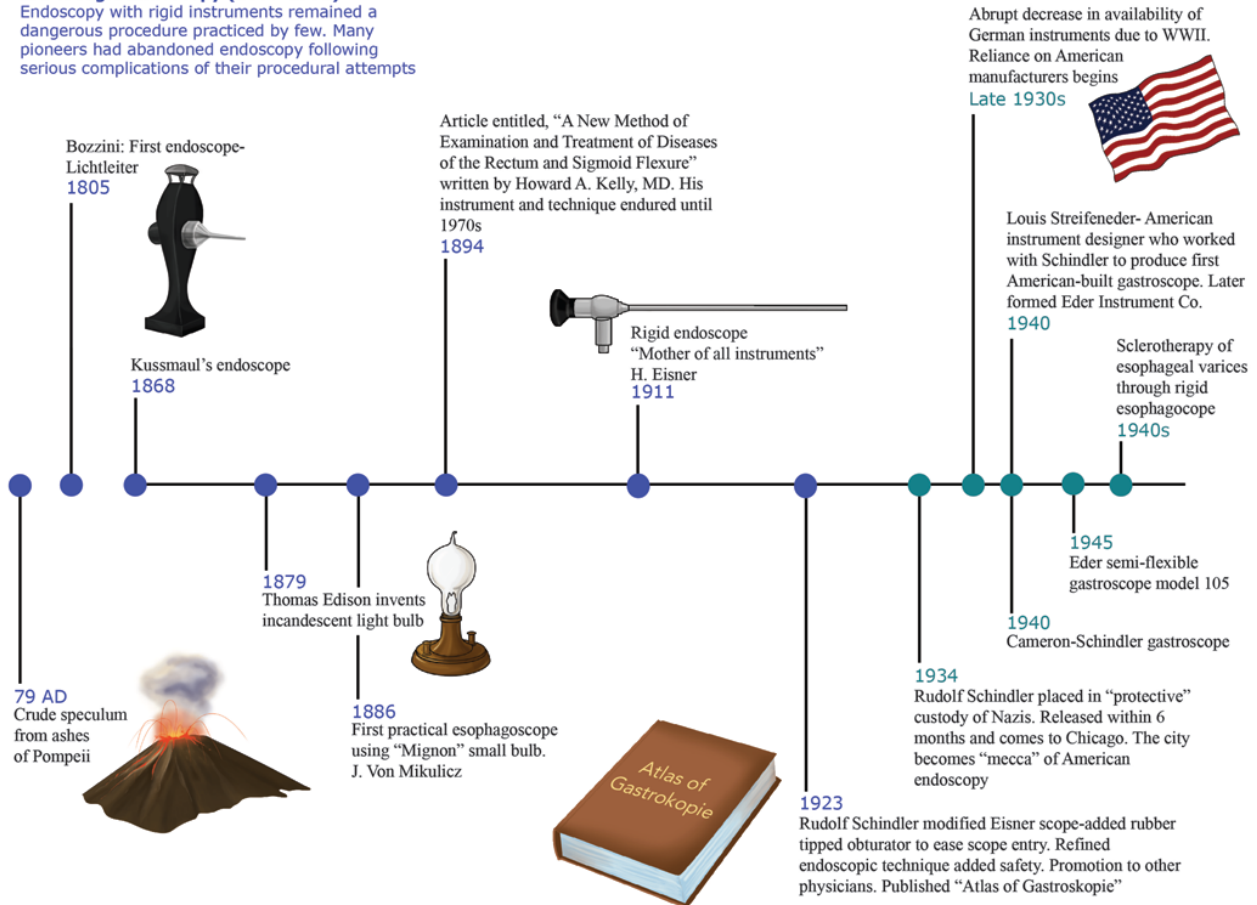
2.2 Διαγνωστικές διαδικασίες

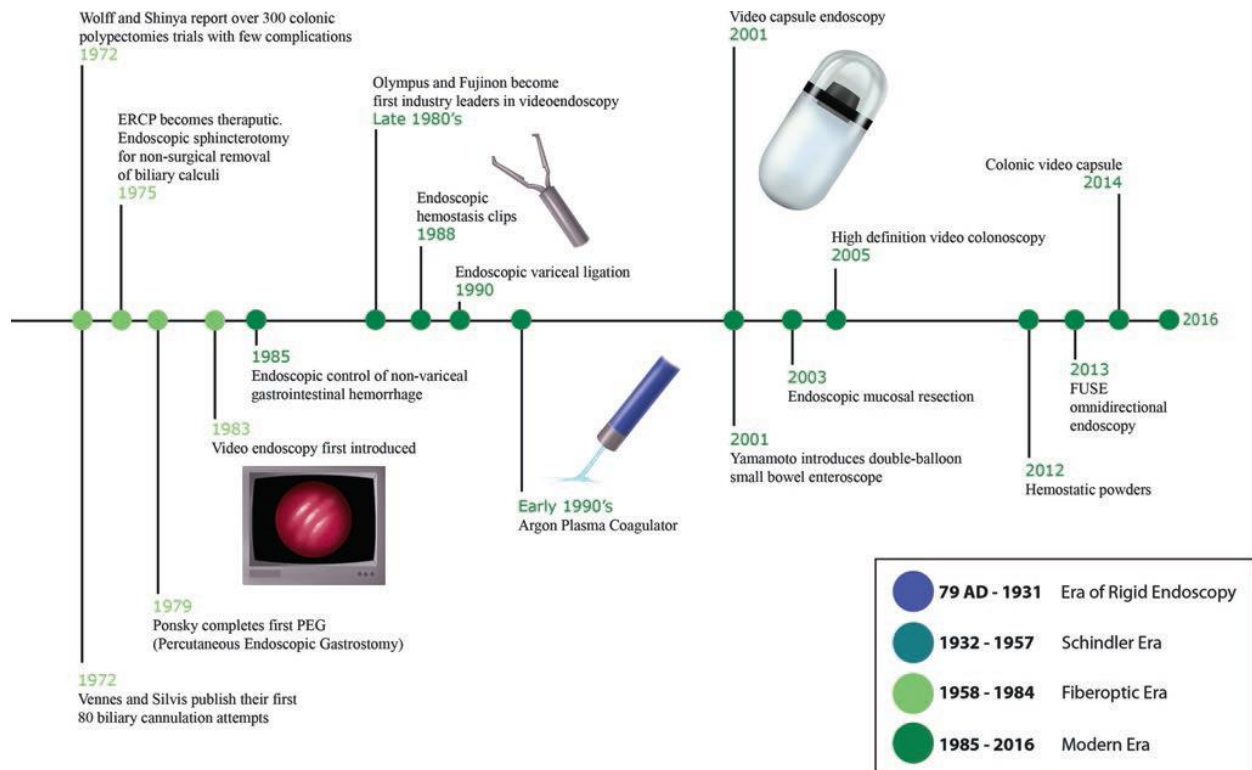
Τα όργανα και η τεχνική της ενδοσκόπησης έχουν εξελιχθεί σταθερά στο σημείο όπου τα βασικά όργανα φαίνονται αμετάβλητα και πολλές διαδικασίες μπορούν πλέον να χαρακτηριστούν ως «ρουτίνας». Επομένως, είναι χρήσιμο, σε ορισμένες περιπτώσεις, να αναθεωρηθεί εν συντομία "πώς φτάσαμε εδώ", όπως φαίνεται και στο χρονοδιάγραμμα κατωτέρω. Η απεικόνιση του εντερικού σωλήνα επιχειρήθηκε με περιορισμένη επιτυχία για πολλά χρόνια πριν από τη σύγχρονη εποχή της ενδοσκόπησης. Τα παλαιότερα ενδοσκοπικά όργανα χρονολογούνται σε ακατέργαστα υλικά που βρέθηκαν στις στάχτες της Πομπηίας. Οι αιώνες πέρασαν χωρίς την ανάπτυξη αποτελεσματικών οργάνων εξαιτίας των πολλών εμποδίων στην απεικόνιση του εντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου της μη φωτεινότητας, του βάθους, των γωνιών και των εντερικών περιεχομένων. Η σύγχρονη ενδοσκόπηση δεν θα μπορούσε να αναπτυχθεί χωρίς τις τρεις κύριες παράλληλες εφευρέσεις: (1) λάμπα πυρακτώσεως του Edison, (2) της οπτική ίνας και (3) της συσκευής φορτισμένης ζεύξεως (CCD). Αναφέρεται ο ρόλος αυτών των εφευρέσεων στην ανάπτυξη της ενδοσκόπησης στην τρέχουσα κατάσταση. Δεδομένου ότι η ενδοσκόπηση δεν είναι εφικτή χωρίς επαρκή φωτισμό, τα πρώτα χρόνια έχουν περιγραφεί ως η «σκοτεινή εποχή της ενδοσκόπησης» - αναφερόμενη στους αρχικούς αγώνες που αντιμετώπιστηκαν κατά την προσπάθεια επίτευξης φωτισμού της εντερικής οδού. (Sridhar & Wu, 2018)

Ο Philip Bozzini (1773-1809) πιστώνεται με την ανάπτυξη του πρώτου ενδοσκοπίου, το οποίο ανέφερε ως Lichtleiter ή "ελαφρύ αγωγό" - που περιγράφηκε για πρώτη φορά μεταξύ 1803 και 1808. Συνδύασε ένα βάζο σε σχήμα σκελετού για την πηγή φωτός του, ένα κερί, καθρέφτες και μια σειρά από δείγματα κατάλληλα για εξέταση της ουρήθρας, της ουροδόχου κύστης, του κόλπου και του ορθού. Αυτή η συσκευή δεν λειτουργούσε ποτέ ως πρακτικό εργαλείο και απέτυχε λόγω ελαττωμάτων στο σχεδιασμό ή στην κατασκευή και του πρόωγου θανάτου του Bozzini. (Sridhar & Wu, 2018)

Era of Rigid Endoscopy (1805-1932)

Endoscopy with rigid instruments remained a dangerous procedure practiced by few. Many pioneers had abandoned endoscopy following serious complications of their procedural attempts





Εικόνα 8: Χρονοδιάγραμμα ανάπτυξης ενδοσκοπικών οργάνων (Sridhar & Wu, 2018)

Ο υπέρηχος αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική απεικόνισης στην εγκυμοσύνη, λόγω της έλλειψης ιονίζουσας ακτινοβολίας. Η μαγνητική τομογραφία γίνεται όλο και περισσότερο διαθέσιμη στα τμήματα έκτακτης ανάγκης και θεωρείται ότι είναι αποδεκτή σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης, όταν χρησιμοποιείται χωρίς γαδολίνιο, σε καταστάσεις όπου υπάρχει ευνοϊκός λόγος κινδύνου / οφέλους. (Baronetal, 2012; Kanaletal, 2007)

Η υπερηχογραφία έχει καθιερωθεί εδώ και πολύ καιρό ως μια ασφαλής μέθοδος για την αξιολόγηση της πρώτης γραμμής τόσο της εμβρυϊκής όσο και της μητρικής ευεξίας. Προτιμάται στην αξιολόγηση των εγκύων ασθενών καθώς αποφεύγει τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας, είναι οικονομική και εύκολα προσβάσιμη. Ωστόσο, οι περιορισμοί της υπερηχογραφίας σχετίζονται με την ικανότητα του χειριστή (sonographer) και με το habitus του σώματος του ασθενούς. Η υπερηχογραφία λειτουργεί

με την εναπόθεση ενέργειας με τη μορφή ηχητικών κυμάτων μέσω ιστών, μέτρησης της σύνθεσης των ιστών και της κίνησης ως αντανάκλασεις και εξασθένηση της ακτίνας ήχου. Η μηχανική και θερμική ενέργεια που παράγεται από τα παλμικά κύματα υπερήχων μπορεί θεωρητικά να επηρεάσει το αναπτυσσόμενο έμβρυο, αν και δεν έχουν τεκμηριωθεί τα επιβλαβή αποτελέσματα στον άνθρωπο. Παρόλα αυτά, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει θεσπίσει όρια για μηχανικούς και θερμικούς δείκτες κάτω του 1 και για την έκθεση σε ενέργεια κάτω από 94 mW / cm² (milliwatts ανά τετραγωνικό εκατοστό). Δεδομένου ότι οι τεχνικές χρώματος, ισχύος και φασματικής Doppler χρησιμοποιούν ακουστική έξοδο υψηλότερης έντασης, οι εν λόγω τρόποι χρησιμοποιούνται γενικά μόνο όταν απαιτείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αποφεύγονται στο πρώτο 1ο τρίμηνο. (Greenspan, 2018)

Υπάρχουν διάφοροι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση CT ανίχνευσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Υπάρχει κίνδυνος αποτυχίας εμφύτευσης στις πρώτες 2 εβδομάδες εγκυμοσύνης μετά από έκθεση σε δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερη από 0,1 Gy, αν και δεν αναμένεται να υπάρξει περαιτέρω κίνδυνος για το έμβρυο εάν η εμφύτευση είναι επιτυχής. Η περίοδος της μεγαλύτερης ευαισθησίας στην ακτινοβολία κυμαίνεται μεταξύ της 2^{ης} και 20^{ης} εβδομάδας κύησης, αν και δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ακόμη και κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου εάν η δόση ακτινοβολίας δεν υπερβαίνει το κατώφλι, που εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 0,05 έως 0,15 Gy. Υπάρχει πάντοτε ένας κίνδυνος καρκινογένεσης στο έμβρυο μετά από ακτινοβολία, ανεξάρτητα από τη δόση, αν και ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει μικρός. Εάν η κλινική κατάσταση υπαγορεύει, η ενδοσκοπηση μπορεί να εκτελεστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αποφεύγοντας κατά προτίμηση το πρώτο τρίμηνο, αν και μπορεί να είναι απαραίτητο να εφαρμοστεί παρακολούθηση του εμβρύου, ειδικά όταν χρειάζεται καταστολή. (Chenet al, 2008)

Γενικά, η CT πρέπει να αποφεύγεται κατά την εγκυμοσύνη, καθώς οι σαρώσεις της κοιλίας και της λεκάνης παρέχουν την περισσότερη ακτινοβολία στο έμβρυο. Παρ' όλα αυτά, η χρήση της κατά την εγκυμοσύνη αυξάνεται σε ποσοστό μεγαλύτερο από το

διπλάσιο από εκείνο άλλων μορφών απεικόνισης. Παρά τη συνεχιζόμενη αύξηση της κοιλιακής πίεσης κατά την εγκυμοσύνη, το ποσοστό των σαρώσεων θετικών για οξεία παθολογία δεν έχει αλλάξει. Τα οφέλη των πληροφοριών που λαμβάνονται από τη σάρωση πρέπει να αντισταθμίζουν τους εγγενείς κινδύνους για το έμβρυο. Ωστόσο, αυτοί οι αντιληπτοί κίνδυνοι εμβρύου δεν θα πρέπει να αποθαρρύνουν τον κλινικό ιατρό από τη χρήση CT ως διαγνωστικού εργαλείου, εάν η απόκτηση επαρκών πληροφοριών σχετικά με δυνητικά απειλητικές για τη ζωή διαγνώσεις καθυστερήσει ή υποβλέπει με άλλα μέσα. Το CT προσφέρει το πρόσθετο πλεονέκτημα της ανίχνευσης απρόβλεπτων αιτίων που προκαλούν οξύ κοιλιακό άλγος. Γενικά προτιμάται η εξάντληση των μεθόδων απεικόνισης με μη-ιονιστική μορφή (US και MR) πριν από CT ή ακτινογραφία, όταν είναι δυνατόν. (Greenspan, 2018)

Η μαγνητική τομογραφία προσφέρει τα διαγνωστικά οφέλη της μη ιονίζουσας, εγκάρσιας διατομής, υψηλής ανάλυσης της ανάλυσης των μαλακών ιστών της κοιλιακής παθολογίας. Η απεικόνιση MR σε ≤ 3 tesla δύναμη είναι δυνατή και ασφαλής σε όλα τα στάδια ανάπτυξης. Μέχρι σήμερα, καμία μελέτη δεν έχει επιδείξει επιβλαβείς επιδράσεις στο έμβρυο από την MR. Ωστόσο, οι θεωρητικοί κίνδυνοι για το έμβρυο σχετίζονται με τις εγγενείς ιδιότητες του μαγνήτη. Αυτές περιλαμβάνουν τη στατική ισχύ μαγνητικού πεδίου, τα εφαρμοσμένα μαγνητικά πεδία κλίσης και τους παλμούς ραδιοσυχνότητας (RF). Οι υψηλές αντοχές του μαγνητικού πεδίου υποτίθεται ότι επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό του εμβρύου κατά τη διάρκεια της πρώιμης εγκυμοσύνης, αλλά παραμένουν θεωρητικές. Η εναπόθεση ενέργειας στους ιστούς από τους παλμούς RF μπορεί να οδηγήσει σε θέρμανση των ιστών. Αυτό είναι γνωστό ως ο ειδικός ρυθμός απορρόφησης (SAR) και ποσοτικοποιείται ως βάρος ανά χιλιόγραμμο (W / kg), με ανώτατο όριο και εσωτερικά ελεγχόμενο ανώτατο όριο $4 W / kg$. Αυτό το όριο σχετίζεται με αύξηση $0,6 \text{ } ^\circ C$ στις μητρικές σωματικές θερμοκρασίες μετά από 20-30 λεπτά απεικόνισης. Μπορεί να παρατηρηθεί εμβρυϊκή βλάβη με αύξηση μητρικής θερμοκρασίας $2-2,5 \text{ } ^\circ C$ για 30-60 λεπτά, αλλά η μέγιστη SAR κατατίθεται στους

μητρικούς επιφανειακούς ιστούς με εμβρυϊκή θέρμανση σημαντικά μικρότερη από τις προτεινόμενες επιζήμιες επιδράσεις. (Greenspan, 2018)

Οι έγκυες ασθενείς στο δεύτερο ή στο τρίτο τρίμηνο πρέπει να τοποθετούνται στην αριστερή κλίση της πυέλου ή στην αριστερή πλευρική θέση για να αποφευχθεί η καταστολή της κοιλίας ή της αορτής και έτσι να ελαχιστοποιηθεί η υπόταση. Οι ανησυχίες της εγκύου περιλαμβάνουν τον αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης μετά από γαστροσκόπηση εξ 'αιτίας της χαμηλής ανικανότητας του σφιγκτήρα του οισοφάγου. Σε ότι αφορά τις ανησυχίες σχετικά με το έμβρυο αυτές περιλαμβάνουν τη διατήρηση της επαρκούς οξυγονώσεως και της αρτηριακής πίεσης της μητέρας ώστε να επιτραπεί η βέλτιστη αιμάτωση του πλακούντα. Μόνο μερικές μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την ασφάλεια της ενδοσκόπησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά όλες έδειξαν ότι η γαστροσκόπηση και η κολonosκόπηση δεν σχετίζονται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Όπου απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση, η ενδοσκόπηση προσφέρει μια σχετικά ασφαλή εναλλακτική λύση στην ακτινολογική ή χειρουργική επέμβαση. (Cappeletal, 1996; Qianetal, 2011)

Το ERCP αποτελεί ένα ανεκτίμητο διαγνωστικό και θεραπευτικό εργαλείο για τις χολικές και παγκρεατικές διαταραχές. Οι κύριες επιπλοκές του ERCP περιλαμβάνουν την παγκρεατίτιδα (2% έως 9%), την αιμορραγία (0,2% έως 5%), την χολαγγειίτιδα (1%) και τη διάτρηση (1%). Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την παγκρεατίτιδα μετά από ERCP περιλαμβάνουν τη νεαρή ηλικία, το γυναικείο φύλο, το ιστορικό της παγκρεατίτιδας, τη δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi, την έκχυση του παγκρέατος ή τη παγκρεατική σφιγκτηροτομή, τη δύσκολη διασωλήνωση και την εκτοπισμένη σφιγκτηροτομία. Αν και η ασθένεια του χολικού σωλήνα φαίνεται να είναι σχετικά συχνή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του διαγνωστικού και θεραπευτικού ERCP κατά την εγκυμοσύνη περιορίζεται σε σχετικά μικρό αριθμό αναφορών περιπτώσεων. (Tangetal, 2009)

Οι κλινικές αξιολογήσεις, όπως το σωματικό βάρος και οι κοιλιακές αναφορές για άλγος και η διερεύνηση των αιματολογικών δεικτών, όπως ο αιματοκρίτης, είναι περιορισμένης αξίας για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της εκάστοτε γαστρεντερικής νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς οι περισσότερες γυναίκες αναφέρουν κοιλιακό άλγος, γίνονται αναιμικές και βιώνουν αλλαγή βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η ενδοσκόπηση θεωρείται σχετικά ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μπορεί να δικαιολογηθεί για την αξιολόγηση της ασθένειας, παρόλο που υπάρχουν μελέτες που δείχνουν μια συσχέτιση μεταξύ της ενδοσκόπησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των δυσμενών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης. Συνολικά, η ασφάλεια των ενδοσκοπικών επεμβάσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει θέμα συζήτησης. (Kanis, 2018)

Παρόλο που ο πόνος είναι συχνά ένας δείκτης ενός προβλήματος, η παρουσία ακραίου πόνου δεν είναι πάντα ένας δείκτης ενός σοβαρού πεπτικού προβλήματος, όπως και η απουσία πόνου δεν σημαίνει ότι μια διαταραχή είναι δευτερεύουσας σημασίας. Ορισμένες σχετικά μείζονος σημασίας πεπτικές ασθένειες, όπως τα πρώιμα στάδια χρόνιας παλινδρόμησης (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση), μπορεί να προκαλέσουν πολύ περισσότερη ενόχληση από ό, τι φαίνεται σε μερικές περιπτώσεις καρκινικών όγκων του πεπτικού συστήματος. Για το λόγο αυτό, τα άτομα θα πρέπει να συζητούν τα υποτροπιάζοντα πεπτικά προβλήματα με τους ιατρούς τους και θα πρέπει επίσης να διενεργούνται τακτικές φυσικές εξετάσεις και έρευνες, όπως είναι απαραίτητο (για παράδειγμα, έλεγχος για καρκίνο του παχέος εντέρου).

Οι συχνότητες των πεπτικών διαταραχών διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και πολλούς άλλους παράγοντες. Ο επιπολασμός των ίδιων των ασθενειών έχει αλλάξει με την πάροδο του χρόνου. Για παράδειγμα, στις ανεπτυγμένες χώρες, ο επιπολασμός της νόσου των πεπτικών ελκών έχει αλλάξει κατά το δεύτερο μισό του 20ού αιώνα σε μια με σχεδόν συγκρίσιμη επικράτηση και στα δύο φύλα. Συχνά, οι μεσήλικες και οι ηλικιωμένοι είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν πεπτικές ασθένειες. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, οι νέοι είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με συγκεκριμένες

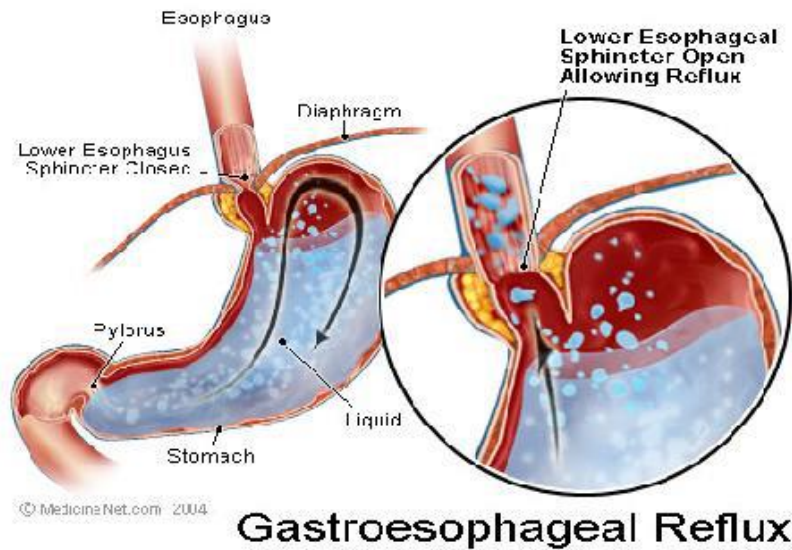
ασθένειες. Για παράδειγμα, οι περισσότεροι άνθρωποι με διάγνωση της νόσου του Crohn, μια σοβαρή φλεγμονώδης νόσος του γαστρεντερικού σωλήνα (ειδικά του λεπτού εντέρου και / ή του παχέος εντέρου), είναι ηλικίας μεταξύ 10 και 30 ετών. Οι ηλικιωμένοι είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από τους περισσότερους καρκίνους από τους νεότερους ή τους μεσήλικες. (Minocha & Adamec, 2011)

Κεφάλαιο 3^ο

Νόσοι

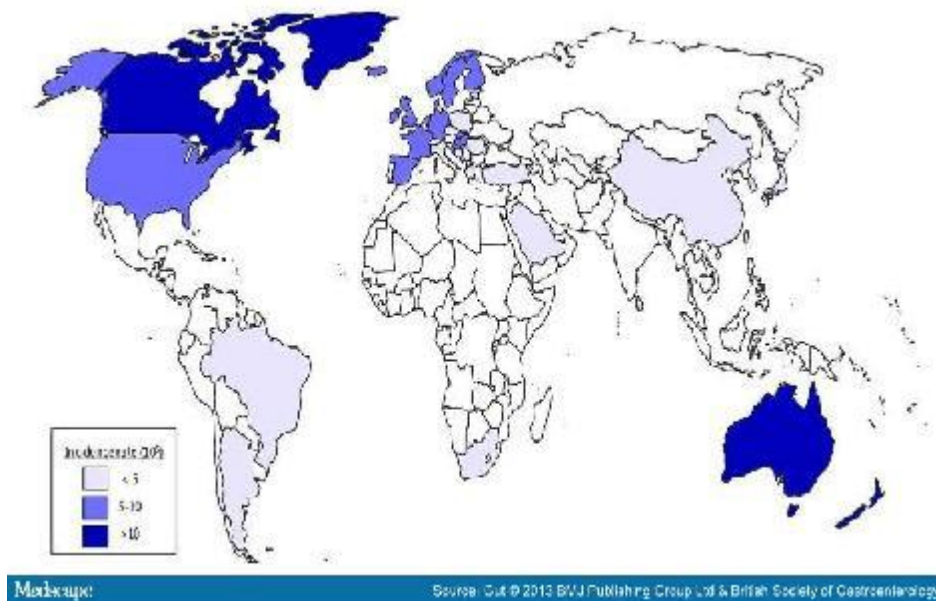
3.1 Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος

Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος είναι μια χρόνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο. Εμφανίζεται όταν το περιεχόμενο του στομάχου ρέει πίσω στο σωλήνα τροφής (οισοφάγος). Η αναρροή ερεθίζει τα τοιχώματα του οισοφάγου και προκαλεί γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. (Sindu Sreetal, 2015) Για τις γυναίκες που έχουν ήδη διαγνωστεί με παλινδρόμηση πριν από την εγκυμοσύνη, τα συμπτώματα συχνά γίνονται χειρότερα καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται. Υπάρχουν ορισμένες λειτουργικές και δομικές αλλοιώσεις που συμβαίνουν στη γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, γεγονός που μπορεί τουλάχιστον να εξηγήσει εν μέρει τον υψηλό επιπολασμό των συμπτωμάτων παλινδρόμησης σε αυτόν τον πληθυσμό. Ο βασικός παράγοντας φαίνεται να είναι η μείωση της χαμηλότερης πίεσης του οισοφαγικού σφιγκτήρα λόγω αυξημένων επιπέδων θηλυκών σεξουαλικών ορμονών, με ορισμένες ενδείξεις ότι η αύξηση βάρους κατά το τρίτο τρίμηνο μπορεί επίσης να διαδραματίσει κάποιο ρόλο. (Reyetal, 2007; Al-Amri, 2002)



Εικόνα 9: Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (Sindu Sree et al, 2015)

Το εύρος της νόσου ήταν 18,1% -27,8% στη Βόρεια Αμερική, 8,8-25,9% στην Ευρώπη, 2,5% -7,8% στην Ανατολική Ασία, 8,7% -33,1% στη Μέση Ανατολή, 11,6% στην Αυστραλία και 23,0% στη Νότια Αμερική. Η συχνότητα εμφάνισης ανά άτομο-έτος ήταν περίπου πέντε στους συνολικούς πληθυσμούς του Ηνωμένου Βασιλείου και των ΗΠΑ και 0,84 σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1-17 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο. Τα στοιχεία υποδηλώνουν αύξηση του επιπολασμού της νόσου από το 1995 ($p < 0,0001$), ιδιαίτερα στη Βόρεια Αμερική και την Ανατολική Ασία. Στον δυτικό κόσμο επηρεάζεται μεταξύ 10 και 20% του πληθυσμού. (Sindu Sree et al, 2015; Wangetal, 2009; Naetal, 2010)



Εικόνα 10: Χάρτης επιπολασμού γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (Sindu Sree et al, 2015)

Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος αποτελεί ένα σύμπτωμα που μπορεί να παρατηρηθεί σε ποσοστό 30-50% κατά τη διάρκεια της κύησης. Αναπτύσσεται ιδιαίτερα στο τέλος του πρώτου τριμήνου, στο δεύτερο τρίμηνο με κύρια εμφάνιση συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου. Η βασική πίεση του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα (LES) μπορεί να μην αλλάζει στο πρώτο τρίμηνο. Ο λόγος για αυτό αποδεικνύεται ότι είναι η χαμηλή ανταπόκριση στα φυσιολογικά ερεθίσματα όπως η πενταγαστρίνη, το χλωριούχο εδροφόνιο, η μεθαχολίνη και τα τρόφιμα με πρωτεΐνη κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η πίεση LES μπορεί να μειωθεί στο 33% -50% των βασικών τιμών στο δεύτερο τρίμηνο. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου παρατηρείται μείωση της πίεσης LES λόγω της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, αυξημένης προγεστερόνης, μη φυσιολογικής γαστρικής απόρριψης ή καθυστερημένης εντερικής διαμετακόμισης. (Dagli & Kalkan, 2017)

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του GORD κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν διαφέρουν σημαντικά από εκείνα που παρατηρούνται στο γενικό πληθυσμό, με κυρίαρχα

συμπτώματα αυτά του καύσου και της παλινδρόμησης, με επιδείνωση των συμπτωμάτων μετά από τα γεύματα και όταν βρίσκονται σε ύπτια θέση. Οι διαγνωστικές εξετάσεις όπως η οισοφαγοσκόπηση είναι σπάνια απαραίτητες για το GORD κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς οι σοβαρές επιπλοκές είναι σπάνιες, κυρίως επειδή η παλινδρόμηση είναι γενικά μικρής διάρκειας. (Woudeetal, 2014) Ενδεικτικά στον πίνακα αναφέρονται οι διαθέσιμες θεραπευτικές μέθοδοι για την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

Είδος θεραπείας	Υποκατηγορία
Τροποποιήσεις του τρόπου ζωής	Ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού Αποφυγή γευμάτων εντός 3 ωρών από την ώρα ύπνου Απώλεια βάρους
Φαρμακευτική θεραπεία	Αντιόξινα Ανταγωνιστές υποδοχέα H2 Προκινητική Baclofen Carafate Omeprazole Esomeprazole Lansoprazole
Χειρουργική αντιμετώπιση	Θολοπλαστική Εισαγωγή Linx™ δακτυλίου
Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις	Διαφραγματοληψία χωρίς τομή Stretta

Πίνακας 1: Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (Sendhu&Fass, 2018)

Για τα ήπια συμπτώματα, ο τρόπος ζωής και οι διαιτητικές τροποποιήσεις θεωρούνται οι αρχικοί τρόποι αντιμετώπισης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού τους και να αποφεύγουν τις θέσεις που επιδεινώνουν τα συμπτώματα, θα πρέπει να λαμβάνουν συχνά μικρά γεύματα και η λήψη από το στόμα διαφόρων γευμάτων (εκτός από το νερό) θα πρέπει να αποφεύγονται 3 ώρες πριν από την ώρα του ύπνου. (Woude et al, 2014)

Τα φάρμακα πρώτης γραμμής που είναι διαθέσιμα σήμερα για τη θεραπεία του GORD κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν τα αντιόξινα και τη σουκραλφάτη. Τα αντιόξινα έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν αποτελεσματικά τα συμπτώματα GORD και δεν προκαλούν τερατογόνες επιδράσεις σε μελέτες σε ζώα. Έχει προταθεί ότι το διττανθρακικό νάτριο θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μεταβολικής αλκάλωσης και υπερφόρτωσης υγρών σε κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων. Το τριπυριτικό μαγνήσιο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις για μεγάλες χρονικές περιόδους λόγω του κινδύνου νεφρολιθίασης, υποτονίας και αναπνευστικής δυσφορίας. Το Sucralfate δεν απορροφάται και φαίνεται να είναι ασφαλές, αν και τα ανθρώπινα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση sucralfate κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σπάνια. (Ching&Lam, 1994; Lindowetal, 2003)

Σε μια αναδρομική μελέτη που ελεγχόταν από περιστατικά σχετικά με τη χρήση αντιόξων κατά την εγκυμοσύνη, δεν διαπιστώθηκε αύξηση στην ανάπτυξη συγγενούς ανωμαλίας με υδροξείδιο του αργιλίου, διττανθρακικό νάτριο, τριπυριτικό μαγνήσιο και ανθρακικό ασβέστιο. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης ανέφεραν ότι τα αντιόξινα που έχουν θεραπευτικές δόσεις αλουμινίου, μαγνησίου και ασβεστίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Dagli & Kalkan, 2017)

Η σουκραλφάτη είναι ένα άλας δισουλφιδίου με θειικό άλας. Απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα σε ένα ελάχιστο επίπεδο και παρουσιάζει τοπική προστατευτική

επίδραση βλεννογόνου. Αναστέλλει τη δράση της πεψίνης και εμποδίζει την ανάπτυξη των ελκών. Το τερατογόνο αποτέλεσμα της σουκραλφάτης δεν έχει ερευνηθεί πλήρως, αν και χρησιμοποιήθηκε πειραματικά δόση 50 φορές υψηλότερη σε ζωικά μοντέλα από ό, τι σε ανθρώπους. Σε μια ιταλική μελέτη που διεξήχθη σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης σουκραλφάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, 42 γυναίκες έλαβαν δόσεις σουκραλφάτης $3 \times 1 \text{ g}$ / ημέρα για ένα μήνα: δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μητέρα ή το έμβρυο. (Dagli & Kalkan, 2017)

Σε μία μελέτη επιτήρησης στην οποία εξετάστηκαν 229101 εγκυμοσύνες μεταξύ 1985 και 1992, τα γενετικά ελαττώματα παρατηρήθηκαν μόνο σε 5 από τα 185 νεογνά που είχαν εκτεθεί σε σουκραλφάτη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου: ο ρυθμός αυτός είναι μικρότερος από τον αναμενόμενο ρυθμό γενετικών ανωμαλιών (5/185 έναντι 8/185). (Dagli & Kalkan, 2017)

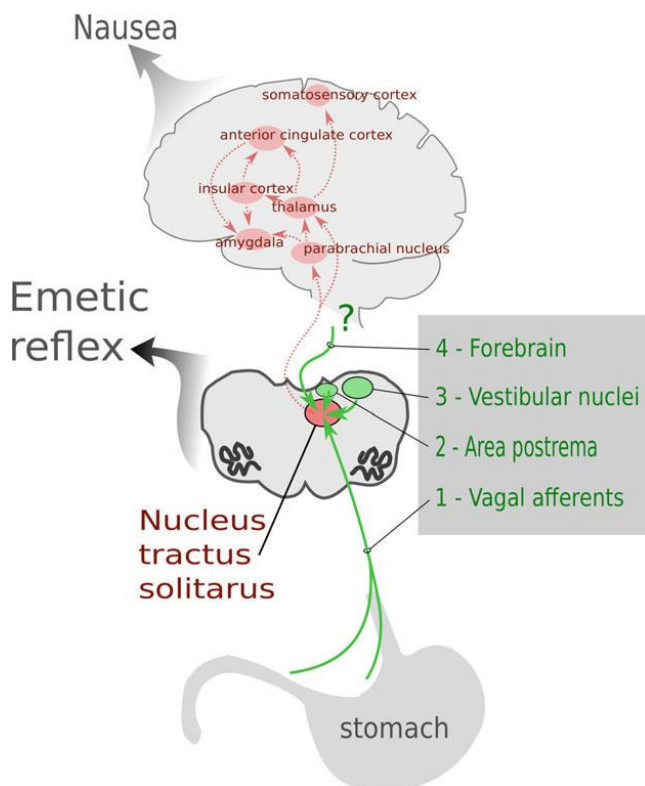
Η μετοκλοπραμίδη, που είναι ανταγωνιστής υποδοχέα ντοπαμίνης-2, αποτρέπει την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση αυξάνοντας την πίεση LES. Επιπλέον, είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της επειδή αυξάνει την κάθαρση του οισοφαγικού οξέος και επιταχύνει τη γαστρική αποστράγγιση. Η μετοκλοπραμίδη διέρχεται ταχέως μέσω του πλακούντα και η συγκέντρωση στο πλάσμα του εμβρύου μπορεί να φτάσει το 60% - 70% της μητρικής συγκέντρωσης στο πλάσμα. Ωστόσο, αν και η δόση ήταν 12-250 φορές υψηλότερη στις μελέτες σε ζώα σε σχέση με τις μελέτες σε ανθρώπους, δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση. Περαιτέρω, σε ανθρώπους, δεν έχουν αναφερθεί ακόμη συγγενείς παραμορφώσεις ή εμβρυϊκή τοξικότητα που σχετίζεται με τη μετοκλοπραμίδη. Στη Μελέτη Παρακολούθησης του Medicaid στο Μίτσιγκαν παρατηρήθηκε ένα σημαντικό μειονέκτημα γέννησης μόνο σε 10 (5,2%) από τα 992 νεογνά που εκτέθηκαν σε μετοκλοπραμίδη στο πρώτο τρίμηνο (αναμενόμενο: 8/992). Ομοίως, σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης που εξέτασε 81703 μεμονωμένες γεννήσεις, οι Matok et al δεν διαπίστωσαν αύξηση των κινδύνων συγγενών παραμορφώσεων, πρόωρου τοκετού, περιγεννητικής θνησιμότητας, χαμηλού βάρους γέννησης και χαμηλής

βαθμολογίας APGAR με έκθεση σε μετοκλοπραμίδη κατά το πρώτο τρίμηνο. (Dagli & Kalkan, 2017)

Οι αναστολείς των υποδοχέων του H2 θεωρούνται από τα πιο ασφαλέστερα και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα σε έγκυες γυναίκες με παλινδρόμηση που δεν ανταποκρίνονται στις τροποποιήσεις του τρόπου ζωής και στα αντιόξινα. Όλοι οι αναστολείς των υποδοχέων H2 εντάσσονται στην κατηγορία Β του FDA σχετικά με την κύηση. Η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη έχουν χρησιμοποιηθεί στην εγκυμοσύνη για περίπου 30 χρόνια λόγω των υψηλών προφίλ ασφαλείας τους. Από την άλλη πλευρά, έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες ασφάλειας μόνο για την ρανιτιδίνη. Αν και μελέτες σε ζώα έχουν αποκαλύψει ότι η σιμετιδίνη επέδειξε αντι-ανδρογόνο δράση και προκάλεσε μείωση στα μεγέθη του όρχεως, του προστάτη και του σπερματικού κυστιδίου, δεν αποδείχθηκε κανένα αντι-ανδρογόνο αποτέλεσμα που σχετίζεται με τους αναστολείς των υποδοχέων H2 στα νεογνά στα δεδομένα του ανθρώπου. Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της φαμοτιδίνης και της νιζατιδίνης είναι λιγότερα από αυτά που αφορούν την ασφάλεια της ρανιτιδίνης και της σιμετιδίνης. Ενώ η εμβρυϊκή τοξικότητα ή τερατογένεση που σχετίζεται με φαμοτιδίνης δεν είχε αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα, αποκαλύφθηκε ότι τα ποσοστά των αποβολών, το χαμηλό βάρος γέννησης, και της απώλειας εμβρύου αυξήθηκε όταν η νιζατιδίνη χρησιμοποιήθηκε σε κουνέλια σε δόση 300 φορές υψηλότερη από τη δόση που συνιστάται για τα ανθρώπινα όντα. (Dagli&Kalkan, 2017)

3.2 Ναυτία – Έμετοι

Η ναυτία είναι μία ασαφής αλλά δυσάρεστη αίσθηση αδιαθεσίας ή ζάλης, που μπορεί να συνοδεύεται από έμετο –ο οποίος ανακουφίζει την αίσθηση της ναυτίας. Ως έμετος ορίζεται η βίαιη εξώθηση του περιεχομένου του ανώτερου πεπτικού, που προκαλείται από σύσπαση των μυών στα κοιλιακά τοιχώματα. Η ναυτία ορίζεται συνήθως ως μία δυσάρεστη και επιβλαβής αίσθηση στην κοιλιακή περιοχή που προηγείται του εμετού, με πάνω από 33 διαφορετικούς ορισμούς της ναυτίας οι οποίοι αναφέρονται από ιατρούς και επιστήμονες, λόγω της δυσκολίας περιγραφής της κατάστασης από τον ασθενή. (Koch & Hasler, 2017)



Εικόνα 11: Τέσσερις παρεκκλίνουσες διαδρομές που ενεργοποιούν το αντανακλαστικό της ναυτίας (Koch & Hasler, 2017)

Η ναυτία και ο έμετος αποτελούν ιδιαίτερα κοινά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της κύησης που επηρεάζουν το 50-90% των εγκύων σε κάποια χρονική στιγμή της κύησης και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Η ναυτία και ο έμετος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με τη σοβαρότητα, από ήπια έως σοβαρή ή ακόμη και πολύ έντονη (hyperemesis gravidarum). Σε ποσοστό έως και 15% των γυναικών θα παρουσιάσουν συμπτώματα κατά τη διάρκεια των 16 πρώτων εβδομάδων κύησης. Η εμμονή της ναυτίας και του εμετού στο δεύτερο ή το τρίτο εξάμηνο θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση άλλων αιτιών. (Woude et al, 2014)

Η ναυτία κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να κυμαίνεται από ελαφριά ναυτία κατά τη διάρκεια της ημέρας, έως και αίσθημα και τάσης εμέτου καθόλη τη διάρκεια της ημέρας. Μελέτη έδειξε ότι το 28% των εγκύων είχαν μόνο ναυτία, ενώ το 52% είχε ναυτία και έμετο. Πολύ μικρός αριθμός γυναικών με πολύ έντονα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου, ωθήθηκαν λόγω δυσφορίας να αναζητήσουν τη λύση της άμβλωσης. Αν και τα αποτελέσματα της ναυτίας της κύησης είναι καλά τεκμηριωμένα, οι αιτιολογικοί παράγοντες της δεν έχουν επιλυθεί ικανοποιητικά. Πολλές διαφορετικές θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν γιατί συμβαίνει η ασθένεια αυτή στην εγκυμοσύνη. Αυτές οι θεωρίες καλύπτουν τόσο τις ψυχολογικές όσο και τις φυσικές πτυχές, όπως η ενδοκρινική, ψυχοσωματική, ανοσολογική, γενετική ασυμβατότητα, μεταβολισμός υδατανθράκων, βιταμίνη Β6, γαστρική δυσρυθμία και παράγοντες υπεραπόξεσης. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν το ρόλο του *Helicobacter pylori* ένα μαιευτικό σύνδρομο και μια εξελιγμένη προσαρμογή για τη μητρική και την εμβρυϊκή προστασία. Επειδή δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία που να δείχνουν μια κοινή αιτιολογία με πολλά από τα άλλα κλινικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στο πρώτο τρίμηνο ταυτόχρονα με την ναυτία, δεν έχει τεθεί ακόμη καθολική θεωρία για να εξηγήσει την εγκυμοσύνη στο σύνολό της. Συγκεκριμένες κατευθύνσεις περιλαμβάνουν την αποφυγή τροφών, την επιθυμία για φαγητό, το στρες και την κατάθλιψη, τις διαταραχές της γαστρεντερικής

κινητικότητας και τη δυσκοιλιότητα και τις γαστρικές δυσρυθμίες. (Jewell&Young, 2003, Koch & Frissora, 2003, Swallow, Lindow, Masson & Hay, 2005)

Σε όλο τον κόσμο, κατά μέσο όρο 66% των εγκύων γυναικών εμφανίζουν ναυτία και έμετο της εγκυμοσύνης, αλλά υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των χωρών (35% έως 84% των γυναικών). Συνήθως, τα συμπτώματα εμφανίζονται περίπου 5 εβδομάδες μετά την τελευταία εμμηνορροϊκή περίοδο, με αποκορύφωμα κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 8 έως 12 και παραμένουν στη συνέχεια. Προφανώς τα συμπτώματα που διαταράσσουν σοβαρά τη διατροφή ή τη φυσιολογία μιας εγκύου γυναίκας πρέπει να είναι προσαρμοστική. Μέχρι πρόσφατα, οι περισσότερες έρευνες για τη ναυτία και τον εμετό της εγκυμοσύνης επικεντρώθηκαν στις εγγύς αιτίες της, τόσο ορμονικές, ανασκοπημένες από τους Broussard και Richter και Fessler, όσο και γενετικές, που εξετάστηκαν από τους Gadsby et al. (Sherman&Flaxman, 2002)

Οι διαταραχές στη γαστρική κινητικότητα ενέχουν κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία της ναυτίας και του εμέτου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά υπάρχουν και αρκετοί άλλοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολών του αιθουσαίου συστήματος που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη καθώς και της γεύσης και της οσμής, καθώς και συμπεριφορικών και ψυχολογικών παραγόντων. Οι παράγοντες κινδύνου για ναυτία κατά την εγκυμοσύνη περιλαμβάνουν τη νεολαία, την παχυσαρκία, την πρώτη εγκυμοσύνη και το κάπνισμα. Οι περισσότερες γυναίκες με ναυτία και έμετο δεν χρειάζονται θεραπεία με αντιεμετικά και μπορεί να διαχειρίζονται με μη φαρμακευτικές θεραπείες, όπως οι διαιτητικές τροποποιήσεις (μικρότερα και συχνότερα γεύματα, για παράδειγμα) και εναλλακτικές θεραπείες. (Woude et al, 2014)

Ωστόσο, για ορισμένες γυναίκες με πιο σοβαρά ή αδιάκριτα συμπτώματα, απαιτείται ιατρική θεραπεία για την πρόληψη επιπλοκών όπως η απώλεια βάρους και η αφυδάτωση εξαιτίας της ελάττωσης του όγκου. Τα φάρμακα που διατίθενται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν τη μετοκλοπραμίδη, την προχλωπεραζίνη, την προμεθαζίνη, την τριμεβενζαμίδη και την ονδανσετρόνη, τα οποία θεωρούνται φάρμακα χαμηλού κινδύνου με βάση τα

αποτελέσματα μελετών σε έγκυες γυναίκες. Συγκεκριμένα, η συνδυασμένη θεραπεία της δοξυλαμίνης (10 g) και της βιταμίνης B6 (10 g) συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της ναυτίας κατά την εγκυμοσύνη από τα Καναδικά και Αμερικανικά Κολέγια Μαιευτήρων και Γυναικολόγων και την Ένωση Καθηγητών Γυναικολογίας και Μαιευτική. (ACOG, 2004; Arsenaultetal, 2002)

Υπήρξαν επίσης αρκετές προοπτικές μελέτες της χρήσης μετοκλοπραμίδης κατά την εγκυμοσύνη, οι οποίες δεν αποκάλυψαν καμία σχέση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών. Μια πρόσφατη μελέτη δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ελαττωμάτων μετά από τη χρήση του metoclopramide στο πρώτο τρίμηνο σε περισσότερες από 3400 γυναίκες. Στους απογόνους των γυναικών που είχαν εκτεθεί ακούσια στη δομπεριδόνη σε πρώιμη εγκυμοσύνη για συμπτώματα της γαστρεντερικής οδού, δεν βρέθηκε εμφανής αυξημένος κίνδυνος σημαντικών δυσμορφιών. Επιπλέον, οι μελέτες για τις φαινοθειαζίνες δεν παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο για σημαντικές δυσπλασίες. (Matoketal 2009; Choietal, 2009)

Πρέπει να σημειωθεί ότι απαιτείται προσοχή όταν αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται συνεχώς στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, καθώς η νεογνική απόσυρση και τα εξωπυραμιδικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί στα νεογνά. Όσον αφορά την ονδανσετρόνη, υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες σε αρκετές χιλιάδες γυναίκες που εκτέθηκαν σε ονδανσετρόνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι οποίες σε μεγάλο βαθμό απέτυχαν να αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών. (Woude et al, 2014)

Φαρμακευτική ουσία	Κύηση	Θηλασμός	Κατηγορία FDA
Δοκιλαμίνη / βιταμίνη B6	Δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος	Δυνητική τοξικότητα	A
Μεθοκλοπραμίδη	Δεν υπάρχει	Δυνητική	B

	τερατογένεση	τοξικότητα	
Δομπεριδόνη Phenothiazines	Ασφάλεια άγνωστη	Πιθανώς συμβατό	C
Prochlorperazine	Δεν υπάρχει τερατογένεση	Πιθανή τοξικότητα	C
Προμεθαζίνη	Δεν υπάρχει τερατογένεση	Πιθανή τοξικότητα	C
Ondansetron	Χωρίς τερατογένεση	Πιθανώς συμβατό	B

Πίνακας 2: Διαχείριση της ναυτίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Woude et al, 2014)

3.3 Πεπτικό έλκος

Το πεπτικό έλκος ήταν μια πάθηση με μεγάλη νοσηρότητα και ακόμη και θνησιμότητα. Στο παρελθόν η χειρουργική επέμβαση ήταν η μόνη θεραπευτική επιλογή θεραπείας. Αυτό άλλαξε δραματικά από την εισαγωγή της φαρμακευτικής θεραπείας. Στα τέλη της δεκαετίας του εβδομήντα του εικοστού αιώνα με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂, και αργότερα με τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Το σημαντικότερο βήμα προς τη θεραπεία αυτής της χρόνιας υποτροπιάζουσας νόσου ήταν η ανακάλυψη του *H. pylori* και η αποδοχή των παθογενετικών του ιδιοτήτων. Με τη θεραπεία του *H. pylori*, η νόσος του πεπτικού έλκους θα μπορούσε να θεραπευτεί σίγουρα. Στην καθημερινή πρακτική παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα και η επικράτηση της νόσου του πεπτικού έλκους μειώνεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανώτερη γαστρεντερική ενδοσκόπηση. Για το λόγο αυτό, πολλές μελέτες επεκτάθηκαν για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα προκειμένου να μελετηθεί η ετήσια συχνότητα εμφάνισης πεπτικού έλκους και αιμορραγίας του πεπτικού έλκους. (Loffeldetal, 2016)

Η ηλικία που κυρίως εμφανίζεται το πεπτικό έλκος είναι μεταξύ 55 και 64 ετών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το πεπτικό έλκος αναπτύσσεται σε περίπου 500.000 άτομα ετησίως. Παρόλο που είναι μία από τις πλέον κοινωνικά αναγνωρισμένες ασθένειες, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη γνώσεων στον τομέα αυτό. Κυρίως εντοπίζονται τρεις τύποι πεπτικού έλκους, ήτοι έλκος δωδεκαδάκτυλου, γαστρικό έλκος και οισοφαγικό έλκος. Οι περισσότεροι από τους παράγοντες που προκαλούν ή επιδεινώνουν την ασθένεια βρίσκονται εντός του πλαισίου της επιρροής του ασθενούς. Οι ανεπαρκείς συμπεριφορές στην υγεία που οφείλονται στην έλλειψη γνώσεων απομακρύνουν τις πιθανότητες μιας υγιούς ζωής. Η γνώση των υποκείμενων συμπτωμάτων της ασθένειας, όπως ο επιγάστριος πόνος μετά τον τοκετό, η ναυτία, η αίσθηση του πρώιμου κορεσμού, η δυσανεξία σε λιπαρά τρόφιμα ή το φούσκωμα, αυξάνουν την πιθανότητα ταχύτερης επίσκεψης σε ιατρό, αποφεύγοντας απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές. Η ανεπαρκής

διατροφή και οι αγχωτικές καταστάσεις μειώνουν την επικράτηση συμπτωμάτων πρώιμης εμφάνισης. Οι καλές διατροφικές συνήθειες, η αυξημένη πρόσληψη ινών καθώς και η συμπλήρωση ψευδαργύρου και βιταμίνης C μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, μειώνοντας τα συμπτώματα και αποτρέποντας την υποτροπή. Παρόλο που αναφέρονται οι δυσμενείς επιδράσεις των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, η κατάχρησή τους ως ένας από τους λόγους για την ανάπτυξη των πεπτικών ελκών εξακολουθεί να καταγράφεται σε μεγάλους αριθμούς. Η διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν τη λήψη ιστορικού, την κλινική εξέταση, την ακτινολογική έρευνα, τη γαστροσκόπηση ως μέθοδο εκλογής και την έρευνα γαστρικού υγρού. (Rowicka & Czajka, 2011)

3.4 Ενδοηπατική χολόσταση της εγκυμοσύνης

Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης, η οποία είναι γνωστή ως χολόσταση της κύησης, είναι μία σπάνια κατάσταση του ήπατος που σχετίζεται με την κύηση και παρατηρείται στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο κύησης. Η επικράτηση της είναι περίπου 1/1000 έως 1/10.000 κυήσεις. Είναι πολύ πιο συνηθισμένη η εμφάνισή της στη Νότια Ασία, τη Νότια Αμερική (ιδιαίτερα τη Χιλή) και τις Σκανδιναβικές χώρες. Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης είναι επίσης συχνότερη σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας που είναι έγκυες, σε γυναίκες πολύτεκνες και σε γυναίκες με προσωπικό ιστορικό χολόστασης με χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα. Η πρόγνωση για τις γυναίκες με ενδοηπατική χολόσταση της κύησης είναι συνήθως καλή, αλλά συνδέεται με αυξημένη εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδιαίτερα από χρόνια ανεπάρκεια του πλακούντα, πρόωρου τοκετού, εμβρυϊκής δυσφορίας και ενδομήτριου θανάτου. Η αιτιολογία της ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης είναι πιθανόν πολυπαραγοντική και μπορεί να περιλαμβάνει γενετικές, ορμονικές και περιβαλλοντικές παραλλαγές. (Lee & Brady, 2009)

Country	Prevalence (%)	Year of study	Diagnostic criteria	Reference(s)
Australia	0.2	1966-1966	F, I, LFT, FR ¹	[9]
Australia	1.5	1968-1970	F, I, LFT, R	[9]
Australia	0.2	1975-1984	F, I, LFT, FR; SBA (from 1982)	[9]
Bolivia	9.2	1976	F, I, B, LD	[9]
Atmansa	13.8			
Quechua	4.3			
Caucasians	7.8			
Mixed Indian	7.3			
Canada	0.07	1963-1976	I, F, LFT, LD, R	[9]
Chile		1974-1975	F, I, B, LD	[9]
Atmansa	11.8			
Atacamita	27.4			
Caucasian	15.1			
Chile	4.7	NA	F, SBA (20 $\mu\text{mol/L}$), B, LFT	[9]
Chile	6.5	1988-1990	F, LD ²	[9]
China	0.12	1981-1983	I, LFT, B, SBA, LD, R ²	[9]
Chongqing				
China	0.05	2003-2005	LFT, SBA, (11 $\mu\text{mol/L}$), B, LD	[9]
Hong Kong				
Finland	1.1	1971-1972	F, LFT	[9]
Finland	0.54	1990-1996	F, LFT, SBA, (8 $\mu\text{mol/L}$), LD	[9]
Finland	0.54	1994-1998	F, LFT, SBA, (8 $\mu\text{mol/L}$), LD	[9]
France	0.2	1953-1961	F, I, LFT, FR, R	[9]
France	0.53	1986-1989	LFT, B, SBA, (6 $\mu\text{mol/L}$)	[9]
India	0.08	2002-2004	F, LD, LFT	[9]
Italy	0.96	1996-1999	F, LFT, SBA ⁴	[9]
Italy	1	1989-1997	F, FR, LFT & SBA	[9]
Poland	1.5	NA	F, LFT, B, LD	[9]
Portugal	1	NA	F, SBA, LFT, B, LD ³	[9]
Sweden	1.5	1971-1974	F, LFT, LD	[9]
Sweden	1	1980-1982		
Sweden	1.5	1999-2002	F, SBA (20 $\mu\text{mol/L}$), LFT, LD	[9]
USA	0.12	1997-1999	F, SBA, or LFT, FR ⁵	[9]
USA	5.6	1997-1998	F, SBA (20 $\mu\text{mol/L}$)	[9]
Latina				
UK	0.7	1995-1997	F, SBA (34 $\mu\text{mol/L}$), LFT, LD	[9]
Caucasian	0.62			
Indian	1.24			
Pakistani	1.46			

Εικόνα 12: Αναφερόμενος επιπολασμός ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης σε διαφορετικές χώρες και φυλές. (Geenes & Williamson, 2009)

Η ενδοηπατική χολόσταση της εγκυμοσύνης είναι μια σχετικά καλοήθης χολοστατική διαταραχή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου, είναι πιο συχνή στις γυναίκες με πολλαπλές κησείς και μπορεί να εμφανιστεί ξανά σε

επακόλουθες εγκυμοσύνες. Η φυσική εξέταση είναι μη ειδική. Ο ίκτερος μπορεί να παρατηρηθεί στο 20% έως 60% των ασθενών, αλλά το επίπεδο χολερυθρίνης παραμένει κάτω από 6 mg / dL. Τα επίπεδα αμινοτρανσφοράσης είναι ήπια αυξημένα. Τυπικά, τα επίπεδα των χολικών οξέων στον ορό και της αλκαλικής φωσφατάσης είναι αξιοσημείωτα υψηλά. Το ουρσοδεσοξυχολικό οξύ (FDA κατηγορία B) είναι η θεραπεία επιλογής. Απαιτείται εντατική παρακολούθηση για την εμβρυϊκή δυσφορία και απαιτείται πρόωρος προγραμματισμένος τοκετός εάν εντοπιστεί επίδραση-επιπλοκή στο έμβρυο. (Wakim-Fleming & Zein, 2005)

Οι μεταβολές που προκαλούνται από αυτές τις γενετικές μεταλλάξεις οδηγούν σε αυξημένη ευαισθησία στα οιστρογόνα, γεγονός που παρεμποδίζει τη σούλφωση και τη μεταφορά χολικών οξέων. Η αύξηση της οιστρογόνου που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη μπορεί επίσης να συμβάλει στην ενδοηπατική χολόσταση της κύησης. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι οι γυναίκες με πολλαπλές κύσεις και αναλογικές αυξήσεις των οιστρογόνων έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Τα οιστρογόνα πιστεύεται ότι δρουν σε ηπατοκύτταρα μειώνοντας τη διαπερατότητα της μεμβράνης και την πρόσληψη χολικού οξέος από το ήπαρ. Η μεταφορά από τη μητέρα στο έμβρυο των χολικών οξέων του πλακούντα εμφανίζεται μειωμένη, οδηγώντας σε πιθανά τοξικά επίπεδα χολικών οξέων στο έμβρυο. Η αύξηση των επιπέδων του χολικού οξέος θεωρείται επίσης ότι πιθανόν να επηρεάσει τη μυομετρική συστολή και να προκαλέσει αγγειοσύσπαση των χοριακών φλεβών στον πλακούντα, γεγονός που μπορεί να συμβάλει σε πρόωρες διαταραχές και εμβρυϊκή δυσφορία που παρατηρείται στην ενδοηπατική χολόσταση της κύησης. (Lee & Brady, 2009)

Οι μητρικές επιπλοκές είναι πολύ λιγότερο σοβαρές. Το κλασικό σύμπτωμα είναι ο κνησμός που αρχίζει συνήθως στο δεύτερο ή στο τρίτο τρίμηνο. Συνήθως εμφανίζεται στις παλάμες και τα πέλματα και μπορεί να προχωρήσει στο υπόλοιπο σώμα και ο κνησμός είναι συχνά χειρότερος τη νύχτα. Ο κνησμός μπορεί να είναι σοβαρός, αλλά συνήθως ανακουφίζεται εντός 48 ωρών μετά τον τοκετό του εμβρύου. Ο ίκτερος εμφανίζεται περίπου στο 10% -25% των ασθενών και μπορεί να εμφανιστεί εντός των

πρώτων τεσσάρων εβδομάδων από την έναρξη του κνησμού. Η χολολιθίαση και η χολοκυστίτιδα έχουν παρατηρηθεί με μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες με ενδοηπατική χολόσταση της κύησης. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, ανορεξία, επιγαστρικό πόνο και στεατορροία λόγω έλλειψης απορρόφησης λίπους. Η κακή απορρόφηση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ανεπάρκεια βιταμίνης K που οδηγεί σε παρατεταμένους χρόνους προθρομβίνης και αιμορραγία μετά τον τοκετό. Τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα ολικού χολικού οξέος έως 10 έως 25 φορές, με αύξηση του χολικού οξέος και μείωση του κενοδεσοξυχολικού οξέος. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν ελαφρές αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης, που παρατηρούνται σε περίπου 60% των ασθενών με ενδοηπατική χολόσταση της κύησης. Η βιοψία ήπατος συνήθως δεν απαιτείται για τη διάγνωση της ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης. Η θεραπεία της επιλογής της ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης είναι το ursodeoxycholic acid (UDCA), το οποίο βοηθά στην ανακούφιση του κνησμού και στη βελτίωση των ηπατικών ανωμαλιών. Δεν είναι σαφές πώς λειτουργεί το UDCA, αλλά θεωρείται ότι τα συζεύγματα UDCA βοηθούν στο να στοχεύουν και να εισάγουν βασικές πρωτεΐνες μεταφορέων, όπως MRP2 (ABCC2) ή αντλίες εξαγωγής χολικού άλατος (ABCB11) στις μεμβράνες των καναλιών. Τα δεδομένα έχουν επίσης δείξει ότι η UDCA αυξάνει την έκφραση των μεταφορέων του πλακουντιακού χολικού οξέος, γεγονός που μπορεί να επιτρέψει τη βελτίωση της μεταφοράς χολικού οξέος. Άλλα φάρμακα, όπως η χολεστυραμίνη και η S-adenosyl-L-methionine, έχουν συσχετιστεί με τη βελτίωση του κνησμού και την ομαλοποίηση των βιοχημικών προφίλ, αλλά μελέτες έχουν βρει ότι το UCDA είναι ανώτερο έναντι της χοληστυραμίνης και της S-adenosyl-L-methionine. Η δεξαμεθαζόνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί, αλλά έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση των χολικών οξέων και της χολερυθρίνης και είναι αναποτελεσματική στην ανακούφιση του κνησμού. Τα αντιισταμινικά χρησιμοποιούνται συχνά για την ανακούφιση του κνησμού και η βιταμίνη K και άλλα λιποδιαλυτά συμπληρώματα βιταμινών θα πρέπει επίσης να χορηγούνται εάν υπάρχει υποψία για δυσαπορρόφηση του λίπους.(Lee & Brady, 2009)

3.5 Αυτοάνοση ηπατίτιδα και ασθένεια Wilson

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα και η νόσος Wilson συχνά επηρεάζουν τις νέες γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης. Αν και αυτές οι δύο διαταραχές αναγνωρίζονται και αντιμετωπίζονται συχνά πριν από τη σύλληψη, η αρχική παρουσίαση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι επίσης δυνατή ανεξάρτητα από την ηλικία της κύησης.

Αυτοάνοση ηπατίτιδα. Οι γυναίκες με αυτοάνοση ηπατίτιδα μπορεί να μείνουν έγκυες και να συνεχίσουν να έχουν επιτυχή εγκυμοσύνη. Η πορεία της νόσου είναι απρόβλεπτη. Παρόλο που μπορεί να αναφερθεί αυθόρμητη ύφεση, έχει παρατηρηθεί θνησιμότητα και επιδείνωση της υγείας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό. Επομένως, η ασθένεια πρέπει να παρακολουθείται στενά. Τα κορτικοστεροειδή είναι η θεραπεία επιλογής στην αυτοάνοση ηπατίτιδα και φαίνεται να είναι ασφαλή κατά την εγκυμοσύνη. Φαίνεται ότι προκαλούν ταχεία ύφεση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, είτε κατά τη διάρκεια της αρχικής εκδήλωσης είτε κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης. Παρόλο που η αζαθειοπρίνη ανήκει στην κατηγορία D της FDA (θετική απόδειξη κινδύνου), τίθενται λίγες ενδείξεις ότι είναι τοξική κατά την εγκυμοσύνη. Δεδομένα από ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου υποδεικνύουν ότι είναι πιθανό να είναι ασφαλές στην εγκυμοσύνη σε δόσεις μικρότερες από 100 mg / ημέρα. (Wakim-Fleming & Zein, 2005)

Νόσος Wilson. Η νόσος Wilson (WD) είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού. Εμφανίζεται σε 1:30 000 έως 1:50 000 άτομα, αυτή η σπάνια διαταραχή οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου, ATP7B, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q14. Ο ATP7B κωδικοποιεί μία ATPase τύπου P που ελέγχει τη μεταφορά του χαλκού στο ήπαρ και έχουν βρεθεί περισσότερες από 100 μορφές αυτής της μετάλλαξης ως υπεύθυνες για την ανάπτυξη της νόσου Wilson. Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε περίσσεια χαλκού και εναπόθεση στο ήπαρ και τον εγκέφαλο. (Lee & Brady, 2009)

Εάν η νόσος Wilson εντοπιστεί και η γυναίκα υποβληθεί σε θεραπεία πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης θα πρέπει να είναι ευνοϊκό. Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι η διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει οδηγήσει σε ολέθρια ηπατική ανεπάρκεια. Η D-πενικιλλαμίνη και η τριεντίνη έχουν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε διάφορες μελέτες. Ωστόσο, η δόση πρέπει να μειωθεί στην ελάχιστη απαραίτητη δοσολογία, η οποία είναι περίπου 25% έως 50% της δόσης που είχε λάβει η ασθενής πριν από την εγκυμοσύνη, ειδικά κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου, για την προώθηση καλύτερης επώλωσης πληγών μετά από καισαρική τομή. Η D-πενικιλλαμίνη (κατηγορία D της FDA) θα μπορούσε να συσχετιστεί με τερατογένεση στο 5% των κυήσεων, ιδιαίτερα σε δόσεις μεγαλύτερες από 500 mg / ημέρα. Ο ψευδάργυρος είναι ο παράγοντας επιλογής της νόσου του Wilson κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της ασφάλειάς του για το έμβρυο. Θα πρέπει να διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε δοσολογία των 50 mg τρεις φορές την ημέρα. (Wakim-Fleming & Zein, 2005)

Μελέτες σχετικά με την επίδραση της νόσου του Wilson στην εγκυμοσύνη περιορίζονται σε μικρές σειρές περιπτώσεων. Έχει προταθεί ότι η νόσος Wilson μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη γονιμότητα λόγω ορμονικών διακυμάνσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε αμηνόρροια. Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εναπόθεση χαλκού στη μήτρα, με αποτέλεσμα αποβολή λόγω κακής εμφύτευσης του εμβρύου. Οι Sinhaetal παρατήρησαν υψηλότερο ποσοστό επαναλαμβανόμενων αυθόρμητων αμβλώσεων μεταξύ γυναικών με νόσο Wilson που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία σε σύγκριση με γυναίκες με τη νόσο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Η πενικιλλαμίνη, η τριεντίνη και ο ψευδάργυρος είναι φάρμακα εγκεκριμένα από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ως θεραπεία για τη νόσο Wilson. (Lee&Brady, 2009)

Η πενικιλλαμίνη δρα μειώνοντας τη χημική αντίδραση και επιτρέποντας την απέκκριση του χαλκού στα ούρα. Η τριεντίνη λειτουργεί παρομοίως αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική από την πενικιλλαμίνη. Ο ψευδάργυρος προκαλεί τη μεταλλοθειονίνη των εντερικών κυττάρων που δεσμεύεται με τον χαλκό και εμποδίζει τη μεταφορά του

χαλκού στο αίμα. Η πενικιλλαμίνη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί τερατογένεση στα ζώα και στους ανθρώπους. Υπάρχει μία αναφορά μιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας που συμβαίνει σε ένα νεογνό που γεννιέται από μια γυναίκα με νόσο Wilson που έλαβε τριεστέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά η τριεντίνη είναι γνωστό ότι είναι τερατογόνος στα ζώα. Οι Breweretal ανέφεραν ότι η χρήση ψευδαργύρου σε 26 εγκυμοσύνες 19 εγκύων γυναικών με νόσο Wilson οδήγησε σε 24 υγιείς εγκυμοσύνες. Ένα νεογνό γεννήθηκε με καρδιακό ελάττωμα που απαιτούσε χειρουργική επέμβαση και ένα δεύτερο γεννήθηκε με μικροκεφαλία.(Lee & Brady, 2009)

3.6 Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα

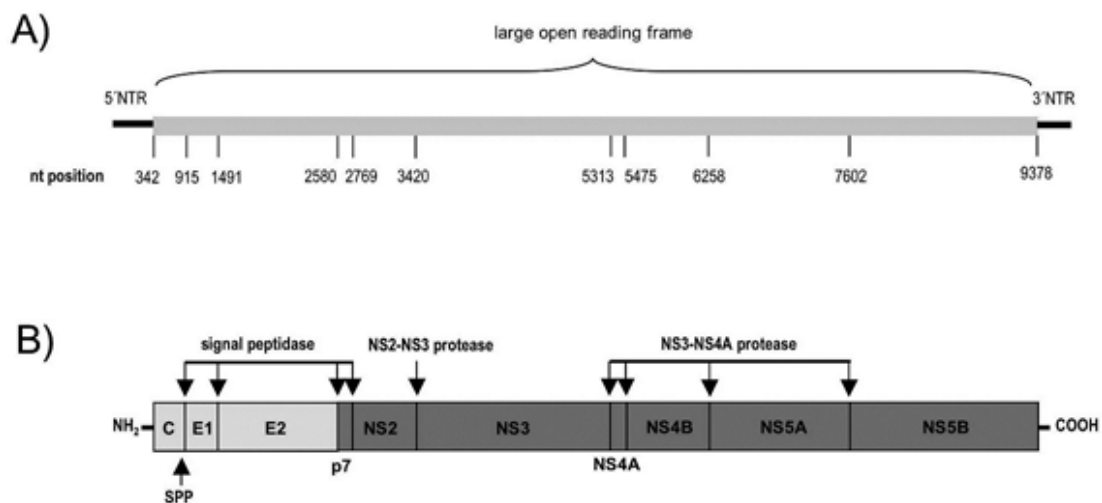
Το πεδίο διερεύνησης της ιογενούς ηπατίτιδας αναφέρθηκε κατά τη δεκαετία του 1950 με τη διάκριση της μολυσματικής ηπατίτιδας, που αργότερα αποδείχθηκε ότι οφείλεται σε μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας A (HAV) από τον Stephen Feinstone και τους συνεργάτες του και από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) από τον Baruch Blumberg και τους συνεργάτες τους αντίστοιχα. Με την εμφάνιση των ορολογικών δοκιμασιών για την ανίχνευση της μόλυνσης από HAV και HBV στα μέσα της δεκαετίας του 1970 διαπιστώθηκε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις παρεντερικής μετάδοσης της ηπατίτιδας οι αναφερόμενες μορφές του ιού δεν ήταν υπεύθυνες, αλλά μία νέα μορφή, που ονομάστηκε αρχικά ιός μη A, μη B ηπατίτιδας (NANBH). (Houghton M, 2009)

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένας μικρός (~ 55 έως 65 nm), με σφαιρικό, περίβλημα, ηπατοτρόπος ιός RNA, ο οποίος προκαλεί οξεία και χρόνια ηπατίτιδα στους ανθρώπους. Η μόλυνση από τον ιό HCV συχνά οδηγεί σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC). Η πιο συχνά διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή είναι μία μακράς δράσης πεγκυλιωμένηντερφερόνη-άλφα, σε συνδυασμό με ανάλογη νουκλεοσιδίουριμπαβιρίνη, η οποία δεν είναι πολύ αποτελεσματική. Μοριακές μελέτες της HCV άρχισαν με την επιτυχή κλωνοποίηση του γονιδιώματος του το 1989. Για πολλά χρόνια, η έρευνα για την ανάπτυξη θεραπευτικών ανεστάλη από την ανικανότητα να αναπτυχθεί ιός σε καλλιέργεια ιστού. Ένα σημαντικό ορόσημο επιτεύχθηκε με την πρόσφατη ανάπτυξη ενός ισχυρού συστήματος καλλιέργειας κυττάρων για τη διάδοση της HCV. (Sharma S, 2010)

Σύμφωνα με τους Mauss και συν η HCV είναι ένας μικρός ιός με ενιαίο μονόκλωνο θετικό μόριο RNA περίπου 9,6 kb. Ανήκει στο γένος Hepacivirus, μέλος της οικογένειας των Flaviviridae. Το υψηλό ποσοστό αντιγραφής του ιού μαζί με το RNA πολυμεράσης της HCV είναι υπεύθυνο για τη μεγάλη γενετική ποικιλότητα των στελεχών της HCV μεταξύ των ασθενών. Επιπλέον, η έκταση της ιικής διαφοροποίησης των στελεχών HCV

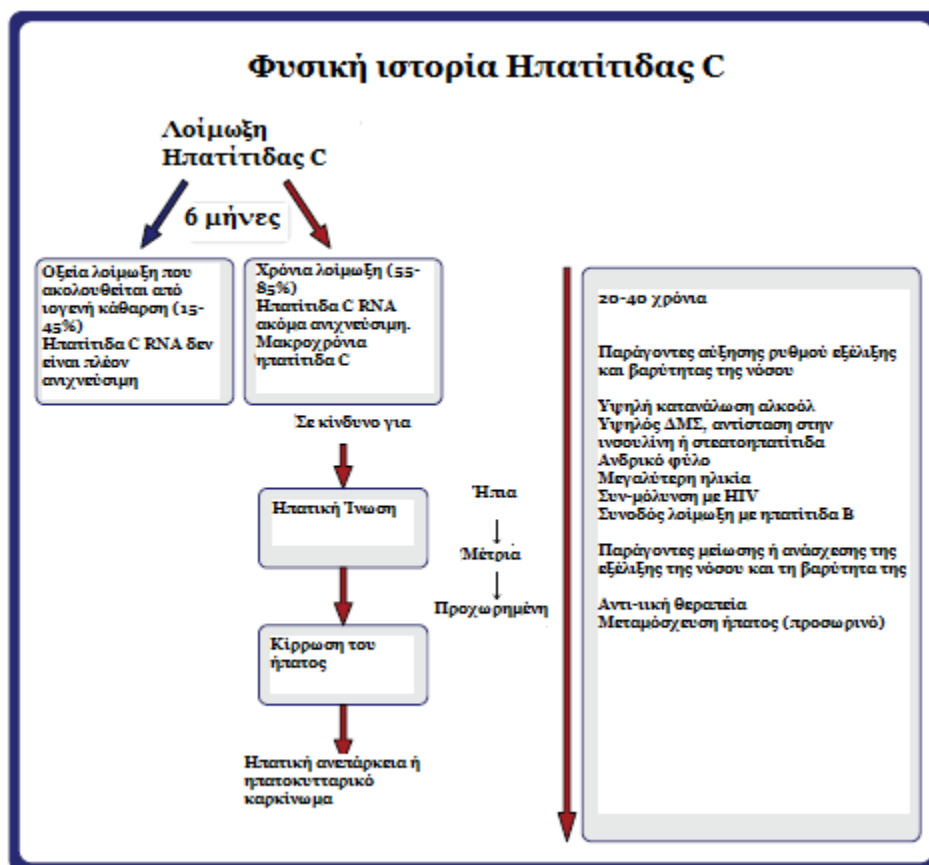
εντός ενός HCV θετικού ατόμου αυξάνεται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου με αποτέλεσμα την ανάπτυξη της νόσου. Μια πολύ πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε την παρουσία τουλάχιστον 7 διαφορετικών HCV γονοτύπων και 67 υποτύπων, αντίστοιχα. Ωστόσο, ο γρήγορα αυξανόμενος αριθμός των πλήρους μήκους αλληλουχιών του γονιδιώματος HCV πιθανώς να οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερο αριθμό HCV γονότυπων. (Maussetal, 2014)

Αυτοί οι γονότυποι διαφέρουν κατά 31 έως 34% στις νουκλεοτιδικές αλληλουχίες τους, ενώ οι υπότυποι διαφέρουν κατά 20 έως 23% με βάση την πλήρους μήκους γενωμική αλληλουχία. Η έλλειψη μιας έντονης αντίδρασης T-λεμφοκυττάρων και η υψηλή ροπή του ιού που μεταλλάσσεται, φαίνεται ότι προωθεί ένα υψηλό ποσοστό χρόνιας λοίμωξης. Η εκτεταμένη γενετική ετερογένεια της HCV έχει σημαντικές διαγνωστικές και κλινικές επιπτώσεις, ίσως εξηγεί τις δυσκολίες στην ανάπτυξη εμβολίων και την έλλειψη ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ο γονότυπος 1 αντιπροσωπεύει το 70 έως 75% όλων των μολύνσεων HCV στις Ηνωμένες Πολιτείες και συνδέεται με ένα χαμηλότερο ποσοστό της ανταπόκρισης στη θεραπεία. (NIH, 2002)



Εικόνα 13: Οργάνωση του γονιδιώματος και επεξεργασία πολυπρωτεΐνης (Maussetal, 2014)

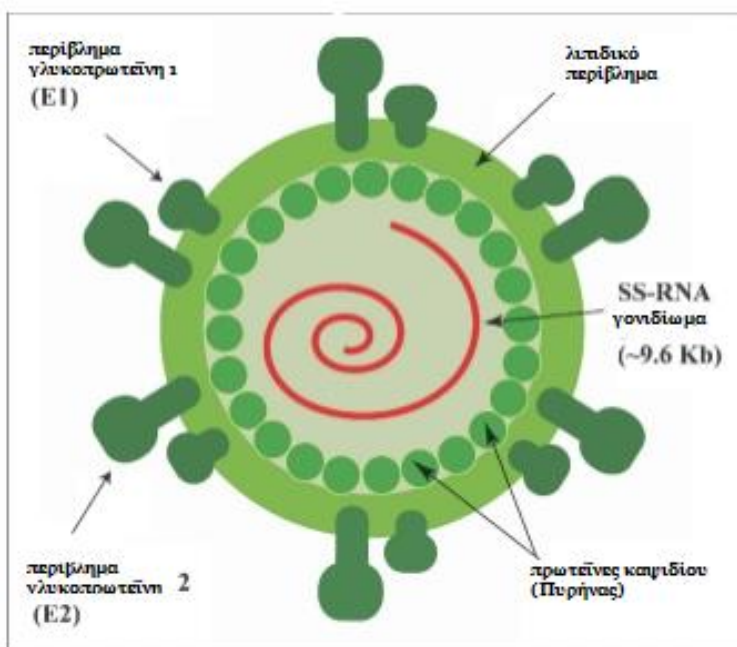
Η HCV λοίμωξη αντιγράφεται κατά προτίμηση στα ηπατοκύτταρα, αλλά δεν είναι κυτταροπαθολογική άμεσα, οδηγώντας σε επίμονη λοίμωξη. Κατά τη διάρκεια της χρόνιας λοίμωξης, η HCVRNA φθάνει σε υψηλά επίπεδα, που γενικά κυμαίνονται σε 105-107 IU/ mL, αλλά τα επίπεδα αυτά μπορούν να κυμαίνονται ευρέως. Εντούτοις, στο ίδιο άτομο, τα επίπεδα του RNA είναι συνήθως σχετικά σταθερά. (ShiffmanM, 2012)



Εικόνα 14: Περίληψη της φυσικής ιστορίας της νόσου (HPSC, 2012)

Η πρώτη συσχέτιση μετάγγισης αίματος με ηπατίτιδα αναφέρεται το 1943. Ορόσημο επίσης αποτελούν οι μελέτες του Krugman σχετικά με τη διευκρίνιση για τη

μεταδοτικότητα της ηπατίτιδας εκ του αιματικού πλάσματος, αν και η πηγή της μόλυνσης παρέμεινε ένα μυστήριο μέχρι την αναφορά του αντιγόνου της ηπατίτιδας Β το 1967. Σύντομα έγινε προφανές ότι οι παρεντερικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις δεν προκαλούνται από την ηπατίτιδα Α, που ανακαλύφθηκε το 1973, ή την ηπατίτιδα Β και αποδόθηκαν σε ένα ασαφή παράγοντα που αρχικά ονοματοδόθηκε ως μη-Α, μη-Β ιός (non-A, non-Bvirus). Επιστήμονες στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ιαπωνία προσδιόρισαν τελικά την κύρια αιτία παρεντερικής μετάδοσης της ηπατίτιδας το 1989 και ορίστηκε ως HCV.(NIH, 2002)

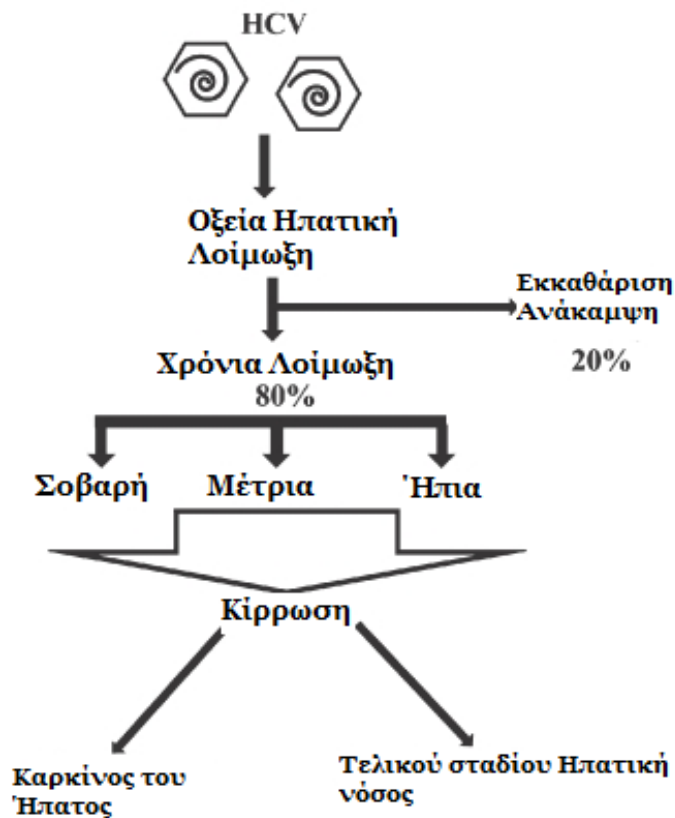


Εικόνα 15: Μοριακή δομή ηπατίτιδας C (SharmaS, 2010)

Ο ιός της ηπατίτιδας C, που ανήκει στην οικογένεια Flaviviridae, αντιγράφεται στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων, αλλά δεν είναι άμεσα κυτταροπαθολογικός. Η επίμονη μόλυνση φαίνεται να βασίζεται στην ταχεία παραγωγή του ιού και τη συνεχή εξάπλωση των κυττάρων-προς-κύτταρο, μαζί με την έλλειψη έντονης ανοσοαπόκρισης Τ-κυττάρου σε αντιγόνα HCV. Η ταχεία ιική αντιγραφή και η έλλειψη διόρθωσης

σφάλματος με το ικό RNA είναι λόγοι για τους οποίους το γονιδίωμα του HCV RNA μεταλλάσσεται συχνά. (ChenS&MorganT, 2006)

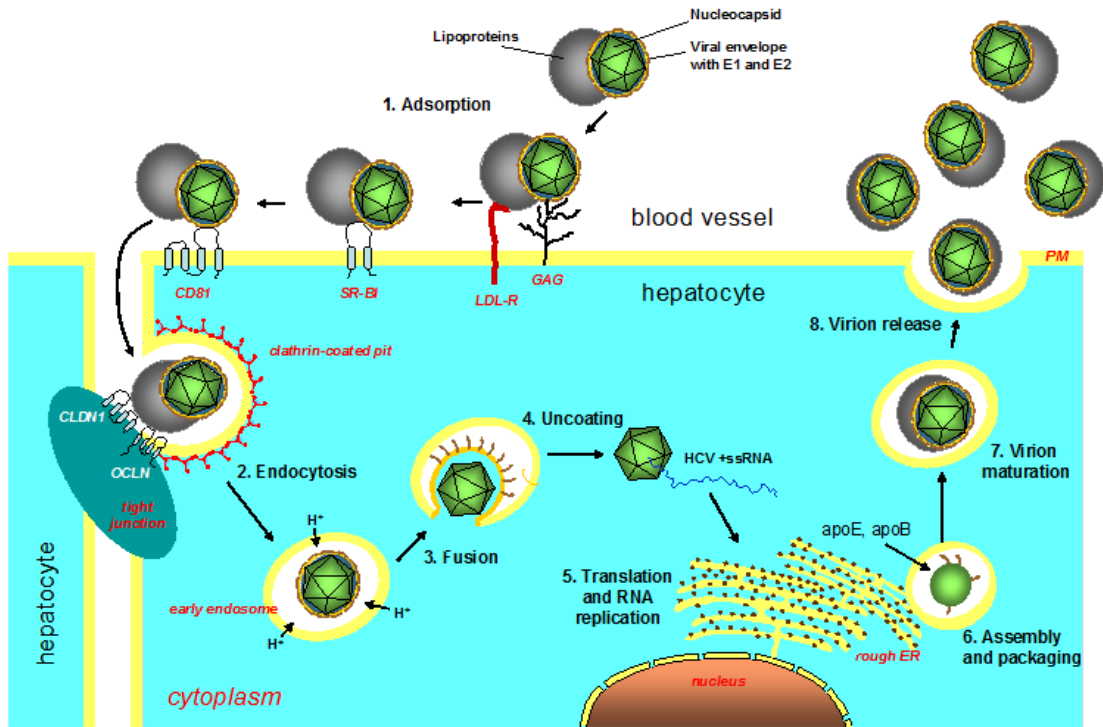
Οι ιατρικές υποχρεώσεις και οι σχετικές με την ποιότητα ζωής που συνδέονται με λοίμωξη HCV σχετίζονται με τις επιπλοκές της προχωρημένης ίνωσης, κίρρωση, πυλαία υπέρταση, και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Έτσι, μια κατανόηση της φυσικής ιστορίας και της εξέλιξης της μόλυνσης HCV είναι σημαντική. Ενώ περίπου το 80% των ατόμων με οξεία λοίμωξη αναπτύσσουν χρόνια ηπατίτιδα C, η νόσος εξελίσσεται αργά στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, το πραγματικό ποσοστό της ιστολογικής εξέλιξης είναι μεταβλητό και έχει αποτελέσει αντικείμενο συζήτησης. Μερικοί επιστήμονες έχουν προτείνει ότι η εξέλιξη σε σοβαρού τελικού σταδίου ηπατική νόσο είναι αναπόφευκτη υπό την προϋπόθεση ότι το άτομο δεν υποκύπτει σε άλλη θανατηφόρα ασθένεια. (Shiffman M, 2012)



Εικόνα 16: Στάδια λοίμωξη από ηπατίτιδα C (SharmaS, 2010)

Οι δομικές αναλύσεις των βιρίων της HCV είναι πολύ περιορισμένες, διότι για μεγάλο χρονικό διάστημα ο ιός ήταν δύσκολο να καλλιεργηθεί σε συστήματα καλλιέργειας κυττάρων, απαραίτητη προϋπόθεση για την παραγωγή επαρκών λοιμογόνων παραγόντων. Επιπλέον, τα σωματίδια του ιού προέρχονται από τον ορό εκείνο που τους προσδίδει τη δυνατότητα να συνδέονται με τον ορό των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, γεγονός που καθιστά δύσκολο να απομονωθεί από λοιμογόνους παράγοντες μέσω φυγοκέντρησης. Έχειδειχθεί ότι τα ισωμάτια HCV που απομονώθηκαν από κυτταρική καλλιέργεια έχουν μια σφαιρική όψη που περιέχει τετραμερή (ή διμερή ετεροδιμερή) της HCV E1 και E2 γλυκοπρωτεΐνης. Μέσα στα ισωμάτια έχει

παρατηρηθεί μια σφαιρική δομή που αντιπροσωπεύει το νουκλεοκαψίδιο (Πυρήνα) που φιλοξενεί το ιικό γονιδίωμα. (Maussetal, 2014)



Εικόνα 17 : Μοντέλο του κύκλου ζωής της HCV (Maussetal, 2014)

Μία σειρά αλληλεπιδράσεων ιού-κυττάρου είναι απαραίτητη για τη μόλυνση των ηπατοκυττάρων. Ο ακριβής μηχανισμός της ιικής εισόδου είναι πολύπλοκος και ακόμη δεν είναι πλήρως κατανοητός. Το μοντέλο της ιογενούς προσρόφησης υποθέτει ότι η HCV σχετίζεται με χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL). Το στάδιο δέσμευσης περιλαμβάνει δέσμευση των LDL στην κυτταρική επιφάνεια και την ταυτόχρονη αλληλεπίδραση των ιικών γλυκοπρωτεϊνών με κυτταρικές γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG). Αυτό το στάδιο έναρξης ακολουθείται από διαδοχικές αλληλεπιδράσεις της HCV με τον υποδοχέα τύπου B I (SR-BI) και την tetraspaninCD81. Πιο πρόσφατα ευρήματα δείχνουν

μετέπειτα μεταφορά του ιού σε στενοσυνδέσεις, ένα συγκρότημα πρωτεϊνών που βρίσκεται μεταξύ γειτονικών ηπατοκυττάρων. (Maussetal, 2014)

Δυο συστατικά στενοσυνδέσεων, κλαουδίνης-1 (CLDN1) και οκλουδίνη (OCLN) έχουν αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρούν με την HCV. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της πρόσληψης HCV στα ηπατοκύτταρα δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, αυτά τα κυτταρικά συστατικά μπορούν να αντιπροσωπεύουν το πλήρες σύνολο του κυττάρου-ξενιστή που απαιτούνται για άνευ κυττάρου καταχώρηση της HCV. Παρά το γεγονός ότι εντοπίστηκαν αρκετοί παράγοντες του ξενιστή που πιθανώς αλληλεπιδρούν με τις ιικές γλυκοπρωτεΐνες, οι ακριβείς μηχανισμοί της αλληλεπίδρασης πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω. (Maussetal, 2014)

Η ηπατίτιδα C εκμεταλλεύεται πολλές πτυχές του λιπιδιακού μεταβολισμού για την αποτελεσματικότερη διάδοση στα ηπατοκύτταρα. Λόγω των μορφολογικών και φυσιολογικών ομοιοτήτων των σωματιδίων HCV με τις λιποπρωτεΐνες, τα λιπίδια συνδέονται με HCV σωματίδια που ονομάζονται lipovirions. Πρόσφατες αναλύσεις αποκάλυψαν ότι οι ανταλλάξιμες απολιποπρωτεΐνες αλληλεπιδρούν άμεσα με την ιική μεμβράνη που παράγουν τα μολυσματικά σωματίδια της ηπατίτιδας C. (FukuharaTetal, 2015)

Η νόσος μπορεί να χαρακτηριστεί ως οξεία ή χρόνια. Σε ότι αφορά την οξεία ηπατίτιδα C, το ποσοστό της χρονιότητας των ασθενών ανέρχεται σε 50-90%. Η οξεία ηπατίτιδα αποτελεί φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος. Η θεραπεία της οξείας ηπατίτιδας C μπορεί να θεωρηθεί όχι μόνο επειδή η χρόνια λοίμωξη HCV μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω σοβαρές κλινικές συνέπειες, όπως η κίρρωση του ήπατος ή το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, αλλά επίσης επειδή η HCVαιμία μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο μετάδοσης HCV σε άλλα πρόσωπα και επειδή η ηπατίτιδα C μπορεί να προκαλέσει και κοινωνικοοικονομικές συνέπειες, ιδιαίτερα σε ασθενείς στο σύστημα υγείας. (NIH, 2002)

Σπανιότερα αίτια της οξείας ηπατίτιδας αποτελούν επίσης λοιμώξεις του έρπητα, του κυτταρομεγαλοϊού, του ιού Epstein-Barr, του ιού Marburg καθώς και των νεοανακαλυφθέντων ιών της ηπατίτιδας G και GB. (GretenH, 2005)

Δεδομένου ότι τα περισσότερα περιστατικά είναι ασυμπτωματικά και ανικτερικά, συνήθως δεν είναι πλήρως αναγνωρίσιμα. Το κύριο χαρακτηριστικό της λοίμωξης HCV είναι η υψηλή πιθανότητα χρονιότητας, παρόλο που η σπανιότητα των συμπτωμάτων διατηρεί τα περισσότερα περιστατικά χρόνιας ηπατίτιδας από τη διάγνωση μέχρι το οξύ επεισόδιο για αρκετά χρόνια. Παρατηρείται σημαντική μεταβλητότητα του κινδύνου εξέλιξης της χρόνιας λοίμωξης σε εύρος 50 έως 90%. Η εμφάνιση της οξείας λοίμωξης παρουσιάζεται πιο συχνή σε νεαρά άτομα και σε γυναίκες, αλλά μπορεί επίσης να σχετίζεται και με γενετικούς παράγοντες όπως ο απλότυπος IL28B. (ShiffmanM, 2012)

Ενώ η θεραπεία της οξείας ηπατίτιδας C με ιντερφερόνες τύπου I είναι καλά εδραιωμένη, υπήρξε σημαντική συζήτηση σχετικά με το χρόνο θεραπείας και το βέλτιστο σημείο αυτής. Για τον προσδιορισμό αυτό πρέπει να εξετάσουμε την αποτελεσματικότητα, τις παρενέργειες, το κόστος, και κατά πόσον η προσθήκη της ριμπαβιρίνης είναι απαραίτητη, όπως είναι κατά τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. (ShiffmanM, 2012)

Ως χρόνια λοίμωξη ορίζεται η επιμονή της μόλυνσης HCV που έχει διαγνωστεί από την ανίχνευση του HCVRNA στο αίμα για τουλάχιστον 6 μήνες. Η χρόνια φλεγμονή του ήπατος μπορεί να είναι ποικίλης αιτιολογίας και αίτια αποτελούν η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η φαρμακογενής και η χρόνια κρυψιγενής ηπατίτιδα. (GretenH, 2005)

Σε γενικές γραμμές, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι το 60 έως 85% των HCV μολυσμένων ατόμων αναπτύσσουν χρόνια μόλυνση. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την αυτόματη εκκαθάριση της μόλυνσης HCV φαίνεται να περιλαμβάνουν το νεαρό της ηλικίας, το γυναικείο φύλο, καθώς και ορισμένα σημαντικά γονίδια συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Το πιο σημαντικό επακόλουθο της χρόνιας λοίμωξης HCV είναι η προοδευτική ίνωση του ήπατος που οδηγεί σε κίρρωση, ηπατική νόσο τελικού σταδίου, και HCC. Οι εκτιμήσεις του ποσοστού των χρονίως μολυσμένων ατόμων που

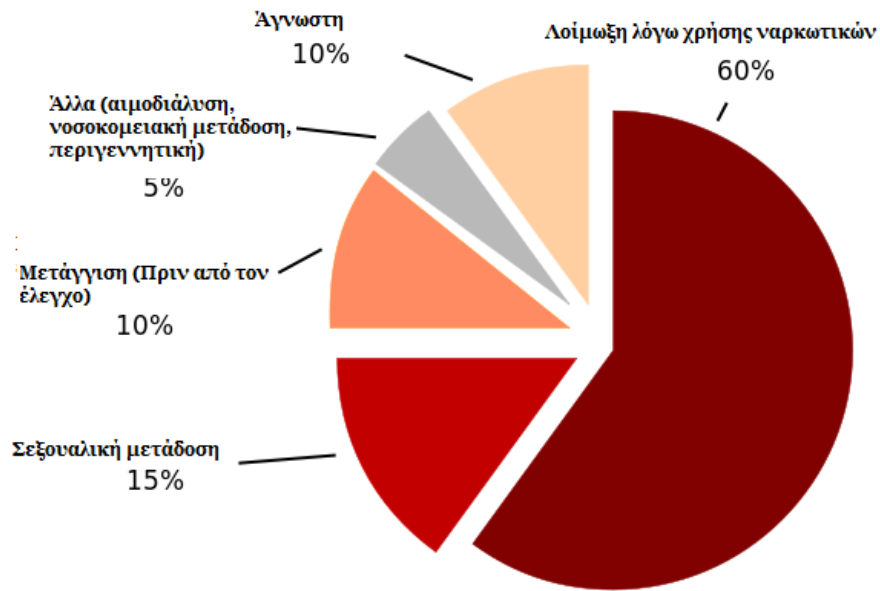
αναπτύσσουν κίρρωση 20 χρόνια μετά την αρχική μόλυνση ποικίλλουν ευρέως από 2 έως 4% σε μελέτες. Υπάρχουν πολύ λίγες ενδείξεις ότι οι ιολογικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων του ιικού φορτίου, γονότυπου του ιού, και της ποικιλομορφίας οιοειδών επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης της ηπατικής νόσου. Ταυτόχρονη χρόνια ηπατίτιδα Β φαίνεται επίσης να αυξάνει τον κίνδυνο προοδευτικής ηπατικής νόσου. Επιπλέον, τα υψηλότερα ποσοστά χρήσης αλκοόλ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προώθηση της ανάπτυξης εξελισσόμενης ηπατικής νόσου, με ισχυρές ενδείξεις για τις βλαβερές επιπτώσεις των 30 g/ημέρα στους άνδρες και 20 g/ημέρα σε γυναίκες. Χαμηλότερες ποσότητες αλκοόλ μπορεί επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης που σχετίζεται με HCV. (NIH, 2002)

Η παρουσία ίνωσης είχε αρχίσει να γίνεται εμφανής αρκετά χρόνια μετά τη λοίμωξη, αν και μόνο 2% των ασθενών συνήθως παρουσιάζουν κίρρωση. Σε αντίθεση, οι κλασικές μελέτες του Seeff σε κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς που παρακολούθηθηκαν προοπτικά μετά από μετάγγιση αίματος μεταξύ 1968 και 1980, διαπίστωσαν ότι το ήμισυ των ατόμων που επιβίωσαν ανέπτυξαν κλινικά εμφανή χρόνια ηπατίτιδα και, από αυτά, λίγο περισσότερο από το 30% είχαν αναπτύξει κίρρωση. Απόδειξη της ηπατικής αντιρρόπησης αναφέρεται τελικά σε περισσότερο από το 40% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος και η θνησιμότητα που σχετίζεται μετά από 18 χρόνια παρουσιάζεται υψηλότερη μεταξύ των ασθενών με ηπατίτιδα (3,2%) από ό, τι με τις ομάδες ελέγχου (1,5%). (ShiffmanM, 2012)

Η εξέλιξη της ίνωσης φαίνεται να συνεχίζεται αδιάκοπα όσο αυξάνεται η διάρκεια της λοίμωξης. Επιπλέον, το υποσύνολο των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C φαίνεται να έχει ακόμη μεγαλύτερο ρυθμό εξέλιξης σε κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο σχετιζόμενο με το ήπαρ, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο ρυθμός της εξέλιξης μπορεί να επιταχυνθεί τη στιγμή εμφάνισης της ίνωσης. (JawaidA, KhuwajaAK, 2008)

Η μετάγγιση αίματος ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για απόκτηση HCV πριν από το 1970 και αντιπροσώπευε έως και το ήμισυ του συνόλου των περιστατικών.

Οι πολλαπλές μεταγγίσεις σε ασθενείς αποτελούσαν δηλαδή ένα ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο. Ο κίνδυνος λοίμωξης μέσω μετάγγισης πλέον είναι ιδιαίτερα σπάνιος, εκτιμώμενος σε 0,01-0,001% ανά μονάδα μετάγγισης. (Chen S & Morgan T, 2006)



Εικόνα 18: Λοίμωξη της ηπατίτιδας C ανάλογα με τον τρόπο μετάδοσης (Πηγή: Wikipedia)

Η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας σε όλο τον κόσμο: εκτιμάται ότι το 2007 16 εκατομμύρια άνθρωποι είναι χρήστες ενέσιμων ναρκωτικών σε όλο τον κόσμο. Μεγάλο μέρος της εκτιμώμενης επιβάρυνσης της νόσου της ηπατίτιδας οφείλεται στη χρήση παράνομων ναρκωτικών ουσιών. Περίπου το 80% των ατόμων που εκτίθενται σε HCV αναπτύσσουν χρόνια λοίμωξη, το 11% των ασθενών με χρόνια HCV θα αναπτύξει κίρρωση του ήπατος σε χρονικό διάστημα εικοσαετίας με τους σχετικούς κινδύνους εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και αποτυχίας ηπατικής θεραπείας. (NelsonPetal, 2011)

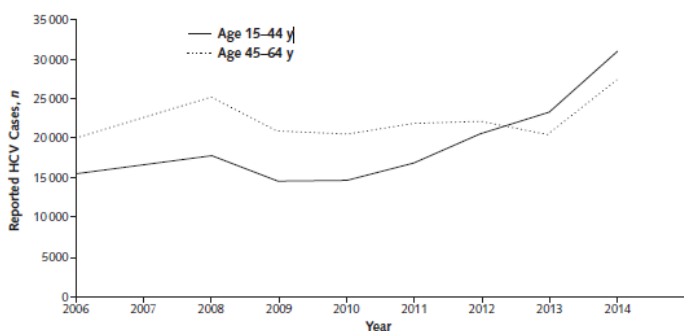
Οι γυναίκες με οξεία λοίμωξη του ιού της ηπατίτιδας C εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό σε σύγκριση με τους άντρες. Επιπλέον, η πρόοδος σε σοβαρή ηπατική νόσο είναι λιγότερο συχνή από την αντίστοιχη που αναφέρεται στους άντρες. Μία μεμονωμένη μελέτη 251 γυναικών κατέδειξε αυξημένη εξέλιξη μετά την εμμηνόπαυση σε μονομολυσμένες γυναίκες με HCV. Δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες για την εξέλιξη της μόλυνσης από HCV κατά την εμμηνόπαυσιακή περίοδο. Σε αντίθεση με την υπόθεση ότι το οιστρογόνο ενισχύει την ίνωση στην αλκοολική ηπατική νόσο, το οιστρογόνο μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο κατά της ίνωσης σε ιογενή ηπατίτιδα, αναστέλλοντας τα κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ινογένεση στο ήπαρ. Μελέτες σε πειραματόζωα σε αρουραίους υποδεικνύουν ότι η οιστραδιόλη μειώνει την πρόοδο της ίνωσης. Εκτός από την εμμηνόπαυση, οι συνδυασμένοι παράγοντες έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν την πρόοδο της ίνωσης, όπως ένας υψηλότερος ΔΜΣ, μεταβολικό σύνδρομο και στεάτωση. Σε μια μελέτη 251 γυναικών στις οποίες 121 ήταν μετεμμηνόπαυσιακές και οι 65 έλαβαν HRT, οι εμμηνόπαυτες γυναίκες που έλαβαν HRT είχαν ίνωση χαμηλότερου σταδίου. (Guy&Peters, 2013)

Το ποσοστό της περιγεννητικής μετάδοσης της HCV είναι 4% έως 7% ανά κύηση και εμφανίζεται μόνο όταν το HCVRNA είναι ανιχνεύσιμο στο μητρικό ορό κατά τον τοκετό. Η μετάδοση μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα, αν και τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της συγκέντρωσης δεν είναι ακριβή. Ο παρατεταμένος τοκετός μετά τη ρήξη της μεμβράνης και ο εσωτερικός έλεγχος του εμβρύου έχουν συσχετιστεί με την περιγεννητική λοίμωξη. Δεν αναφέρεται συσχέτιση με τον διακολπικό τοκετό, την καισαρική ή το θηλασμό. Η συνύπαρξη ιού HIV αυξάνει το ρυθμό μετάδοσης σε 5πλάσια επίπεδα. (AlterM, 2007)

Σε μελέτη των Χατζάκη Α. και Καντζανού Μ. αναφέρονται οι τρόποι μετάδοσης της ηπατίτιδας σχετιζόμενοι με την υγειονομική φροντίδα. Συγκεκριμένα ο συνηθέστερος τρόπος είναι μέσω της μετάγγισης μολυσμένου αίματος και παράγωγα αυτού αλλά και από τη μεταμόσχευση μολυσμένων συμπαγών οργάνων. Σε ότι αφορά τη μετάδοση από ασθενή στον επαγγελματία υγείας αναφέρονται τραυματισμοί από νύσσοντα όργανα, που

παγκοσμίως αναφέρονται σε 16.000 λοιμώξεις HCV. Επίσης ο κίνδυνος μόλυνσης από την HCV έπειτα από διαδερμική έκθεση ανέρχεται σε 1,8% και ο ιός μπορεί να παραμείνει μολυσματικός ακόμα και 16 ώρες μετά από έκθεση σε ξηρά δείγματα αίματος. (Χατζάκης Α &Καντζάνου Μ, 2013)

Η μετάδοση της λοίμωξης HCV δεν σχετίζεται με το βήχα, με την ανταλλαγή τροφίμων και νερού, με κοινή χρήση σκευών φαγητού, με τη χρήση καθισμάτων τουαλέτας, με τη σωματική επαφή, με το θηλασμό, εκτός αν η θηλή παρουσιάζει αιμορραγία και με τη στοματική συνουσία εκτός αν υπάρχει παρουσία αίματος. (CanadianLiverFoundation, 2007)



Data source: Centers for Disease Control and Prevention, National Notifiable Diseases Surveillance System. HCV = hepatitis C virus.

Εικόνα 19: Αριθμός αναφερόμενων περιστατικών μόλυνσης από HCV σε γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών και 45-64 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες, 2006-2014 (Kathleenetal, 2017)

Η οξεία μόλυνση με HBV πρέπει να διαφοροποιείται από άλλες οξείες ηπατικές παθήσεις που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως η ενδοθηλιακή χολόσταση ή το οξύ λιπώδες ήπαρ της εγκυμοσύνης εάν υπάρχει ίκτερος ή το σύνδρομο HELLP αν ο ίκτερος απουσιάζει. Δεν φαίνεται ότι η οξεία μόλυνση με HBV αυξάνει τη θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή ότι έχει τερατογόνες

επιδράσεις.Ωστόσο, έχει αναφερθεί υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης χαμηλού βάρους γέννησης και πρόωρου τοκετού. (Shepard, 1998)

Επιπλέον, η οξεία HBV στις αρχές της εγκυμοσύνης συνδέεται με ποσοστό 10% περιγεννητικής μετάδοσης, και ο ρυθμός αυξάνεται σημαντικά σε ότι αφορά τη μόλυνση με HBV στο τρίτο τρίμηνο.Οι επιδράσεις της χρόνιας μόλυνσης από HBV στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης δεν έχουν καθοριστεί σαφώς.Μία μεγάλη μελέτη δεν κατέδειξε διαφορές στην ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, το βάρος κατά τη γέννηση, την εμφάνιση πρόωρου τοκετού, τον νεογνικό ίκτερο, τις συγγενείς ανωμαλίες ή την περιγεννητική θνησιμότητα, συγκρίνοντας τις θετικές με HBsAg γυναίκες με την ομάδα ελέγχου. (Wongetal, 1999)

Παρόλο που συνήθως αυτό είναι καλά ανεκτό, έχουν περιγραφεί περιστατικά επιδείνωσης της ηπατίτιδας και ακόμη και φλεγμονώδους ηπατικής ανεπάρκειας στην περίοδο της εγκυμοσύνης. Είναι συνετό να ελέγχεται η ιαμμία του HBV και όλες οι παράμετροι του ήπατος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η περίοδος της κύησης παραμένει υψηλού κινδύνου για τις γυναίκες λόγω της ταχείας μείωσης των επιπέδων κορτιζόλης. (TerBongetal, 2008)

Η μέθοδος τοκετού έχει εξεταστεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για μετάδοση HBV. Μια μελέτη του Wang συνέκρινε τα αποτελέσματα μεταξύ τριών ομάδων: 144 νεογνά που γεννήθηκαν με αυθόρμητο τοκετό διακολπικά (φυσιολογικός τοκετός), 40 με εμβρυουλκία και 117 με καισαρική τομή. Όλα τα βρέφη έλαβαν το εμβόλιο HBIG και HBV με το συνιστώμενο πρόγραμμα. Η χρόνια λοίμωξη HBV ανιχνεύθηκε στα βρέφη σε 7,3, 7,7 και 6,8% αντίστοιχα και τα ποσοστά ανταπόκρισης στην ανοσοποίηση ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο τρόπος τοκετού δεν επηρεάζει την πιθανότητα μετάδοσης του HBV. Σήμερα, οι περισσότερες μαιευτικές στρατηγικές δεν περιλαμβάνουν αλλαγή στον προγραμματισμένο τρόπο τοκετού για γυναίκες με θετική HBsAg ανεξάρτητα από την κατάσταση του HBeAg ή το επίπεδο της ιαμμίας. (Wangetal, 2002)

Ένα άλλο σημαντικό σημείο είναι η προγεννητική διάγνωση με αμνιοκέντηση λαμβάνοντας υπόψη την ενεργό μόλυνση με HBV. Υπάρχουν δύο δημοσιευμένες μελέτες και οι συντάκτες και των δύο μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος μετάδοσης του HBV από την αμνιοπαρακέντηση είναι χαμηλός. Σε μια σειρά από 21 ζεύγη μητέρων-βρέφους, στις οποίες οι μητέρες ήταν HBsAg θετικές (αλλά μόνο μία HBeAg θετική) και υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση για αποδεκτές ενδείξεις σε μέση κύηση 19,5 εβδομάδων, κανένα από τα βρέφη δεν ήταν HBsAg θετικό κατά το διάστημα ενός μηνός και 12 μηνών. Είχαν λάβει το εμβόλιο HBIG και HBV όπως συνιστάται. (Alexanderetal, 1999)

Σε μια άλλη μελέτη, μια προοπτική διαχρονική ανάλυση των αποτελεσμάτων σε 47 θετικές σε HBsAg γυναίκες που παρουσίασαν για αμνιοπαρακέντηση, όλα τα δείγματα αμνιακού υγρού και δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου από τα βρέφη αναλύθηκαν για DNA HBsAg και HBV. Σε αυτή την ομάδα, το 32% των δειγμάτων αμνιακού υγρού ήταν HBsAg-θετικά, αλλά το HBV DNA ήταν μη ανιχνεύσιμο σε όλους. Παρόλο που το αίμα του ομφάλιου λώρου από το 27% των βρεφών περιείχε HBsAg, κανένα δεν περιείχε HBV DNA. Ως έλεγχος, δειγματολήφθη αίμα ομφάλιου λώρου από 72 νεογνά που απελευθερώθηκαν από γυναίκες με θετική HBsAg οι οποίες δεν υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση. Από αυτά, το 18% περιείχε HBsAg και το 4% περιείχε HBV DNA. Στις ΗΠΑ, όλες οι έγκυες υποβάλλονται σε δοκιμασία για HBsAg, ανεξάρτητα από τον εκτιμώμενο κίνδυνο και τις προηγούμενες εξετάσεις. (Towersetal, 2001)

Η μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί είναι καλά τεκμηριωμένη για την ηπατίτιδα για τον ιό HBV, τον HCV και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Αυτός ο τρόπος μετάδοσης έχει βασικό ρόλο στην επιβίωση του HBV σε πολλές γενιές. Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C χαρακτηρίζεται από επίμονη ιαιμία και ο ιός είναι κύρια αιτία ηπατικής νόσου στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος λόγω άμεσης κυτταροπαθολογικής επίδρασης ή με την ανοσομεσολαβούμενη κυτταρολυτική αντίδραση του ξενιστή. Ο έλεγχος ρουτίνας για HCV δεν συνιστάται για τις έγκυες γυναίκες και η επιλογή της της καισαρικής τομής

έναντι του κοιλιακού τοκετού δεν φαίνεται να τροποποιεί τον κίνδυνο μετάδοσης, επειδή ο χρονισμός και ο τρόπος και οι παράγοντες μετάδοσης παραμένουν ασαφείς. Μέχρι τώρα, η παρουσία του HCV RNA στην κυκλοφορία φαίνεται να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που συνδέεται με τη μετάδοση. Η μόλυνση με HIV είναι επίσης γνωστός παράγοντας κινδύνου. Η αμνιοπαρακέντηση θεωρείται παράγοντας κινδύνου, όπως για τους άλλους αιμοπεταλικούς ιούς, αλλά η ανίχνευση του HCV RNA στο αμνιακό υγρό είναι σπάνια θετική. Η πρόσθια θέση του πλακούντα στη μοναδική θετική ανίχνευση περιστατικών δεν μπορεί να αποκλείσει τη μόλυνση του αμνιακού υγρού κατά τη διάρκεια της διαπλακουντιακής διαδικασίας.(Fioreetal, 2000; WHO, 1999; Mocketal, 2005)

Οι έγκυες γυναίκες που έχουν προσβληθεί από ηπατίτιδα C συναντώνται συχνά στην κλινική πρακτική. Οι γυναίκες που εντάσσονται σε ομάδες υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εξετάζονται για την ηπατίτιδα C. Παρόλο που η θεραπεία για την ηπατίτιδα C αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι σημαντικό να αναφερθεί στις ασθενείς η επίσκεψη σε έναν ιατρό ειδικότητας μετά τον τοκετό για τις περαιτέρω επιλογές θεραπείας, επειδή η επιτυχής εκρίζωση της ηπατίτιδας C έχει αποδειχθεί ότι σταματά την εξέλιξη της ηπατικής νόσου και βελτιώνει την επιβίωση. Η οξεία ηπατίτιδα Α και Ε δεν απαντώνται συχνά στις ανεπτυγμένες χώρες. Επειδή μεταδίδονται κυρίως μέσω της οδού των κοπράνων, παρατηρείται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η υγιεινή είναι κακή. Η θεραπεία παραμένει υποστηρικτική. Η ηπατίτιδα Ε εξακολουθεί να έχει υψηλή συχνότητα εμφάνισης και πιο σοβαρή πορεία σε έγκυες γυναίκες σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές όπου η HEV είναι ενδημική. (Ng&Arif, 2012)

Τυπικά, τα HepBsAg, HepBsAb και HepBcTotalAb θα πρέπει να εξετάζονται αρχικά. Εάν η HepBsAg είναι θετική, μπορεί να πραγματοποιηθεί εξέταση για HepBeAg, HepBeAb και HBV DNA PCR. Ένα συνηθισμένο λάθος είναι η εξέταση της οξείας ομάδας ηπατίτιδας η οποία συνήθως αποτελείται από HepBsAg, HepBcIgM Ab, HCV Ab και HepAIgM. Ενώ είναι χρήσιμο για τη διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας, δεν είναι χρήσιμο να προσδιορίζεται η φάση της μόλυνσης από ηπατίτιδα Β στην οποία

βρίσκεται ο ασθενής (δηλ., φάση ανοσοαπορρόφησης, ανοσοδραστική φάση, χαμηλή φάση αντιγραφής, φάση επανενεργοποίησης, φάση ύφεσης). Είναι σημαντικό να ενημερώνονται οι ασθενείς ότι η ηπατίτιδα Β είναι μια ασθένεια καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, η οποία θα απαιτεί τακτική αγωγή με αίμα και παρακολούθηση για καρκίνο του ήπατος αν βρίσκονται στην κατηγορία υψηλού κινδύνου. Προς το παρόν, σε αντίθεση με την ηπατίτιδα C, δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία για την ηπατίτιδα Β λόγω της παρουσίας cccDNA στον πυρήνα. Οι ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία επί του παρόντος (π.χ. φάση ανοσολογικής αραίωσης) μπορεί να γίνουν υποψήφιοι θεραπείας αργότερα στη ζωή (κατά τη μετάβαση της ηπατίτιδας Β σε άλλη φάση, π.χ. ανοσοδραστική φάση). Επομένως, είναι σημαντικό για τους παρόχους περιγεννητικής υγειονομικής περίθαλψης να παραπέμπουν τους ασθενείς σε ειδικούς του ήπατος για παρακολούθηση μετά από την εγκυμοσύνη. Η θεραπεία της ηπατίτιδας Β έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα του ασθενούς με ηπατίτιδα Β μειώνοντας τον ρυθμό εξέλιξης σε κίρρωση και τις επιπλοκές της, μειώνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ήπατος και αποτρέποντας το θάνατο σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. (Ng&Arif, 2012)

Σε περίπτωση αρνητικής εξέτασης για την ηπατίτιδα Β, οι έγκυες γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο για την ηπατίτιδα Β (π.χ. έχουν περισσότερους από έναν σεξουαλικούς συντρόφους τους προηγούμενους 6 μήνες) έχουν αξιολογηθεί ή αντιμετωπιστεί για STD, πρόσφατη ή τρέχουσα χρήση ενέσιμων ναρκωτικών ή είχαν θετικό σεξουαλικό σύντροφο HepBsAg) πρέπει να εμβολιάζονται. Οι έγκυες γυναίκες με προβλήματα συμμόρφωσης που δεν μπορούν να εμφανιστούν για την πλήρη πορεία των εμβολίων της ηπατίτιδας Β μπορούν να εξεταστούν για μια επιταχυνόμενη πορεία εμβολίου που δίνεται στους 0,1 και 4 μήνες. Το 2011, οι Sheffieldetal έδειξαν ότι μια επιταχυνόμενη πορεία εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β στους 0, 1 και 4 μήνες σε γυναίκες υψηλού κινδύνου εγκυμοσύνης είναι μία αποτελεσματική πρακτική και καλά ανεκτή, με ορομετατροπή (επιφανειακό αντίσωμα ηπατίτιδας Β > 10 mIU / mL) συγκρίσιμο με το παραδοσιακό πρόγραμμα, παρέχοντας έτσι μια άλλη στρατηγική για τη

μείωση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B και την πιθανή μετάδοση στο νεογνό. (Ng&Arif, 2012)

Η ηπατίτιδα A είναι ένας ιός RNA 27-32 nm που μεταδίδεται κυρίως μέσω της οδού από το στόμα ή από τα κόπρανα, καθώς και μέσω μολυσμένου νερού και τροφής. Τα συμπτώματα και τα σημάδια οξείας λοίμωξης συνήθως εμφανίζονται εντός 2 έως 4 εβδομάδων από την έκθεση. Εάν μια έγκυος γυναίκα μολυνθεί, το νεογνό γενικά δεν επηρεάζεται. Η ενδομήτρια μετάδοση της ηπατίτιδας είναι σπάνια. Λίγα περιστατικά κάθετης μετάδοσης ηπατίτιδας A έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η λοίμωξη από ηπατίτιδα A δεν σχετίζεται με σοβαρή έκβαση ή επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως απεικονίζεται σε μια αναφορά από τους Metteetal. Ωστόσο, οι Elinavetal έχουν αναφέρει ότι η οξεία λοίμωξη από ηπατίτιδα A κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται με υψηλά ποσοστά επιπλοκών κύησης και πρόωρου τοκετού. Σε αυτή τη μελέτη, οι συγγραφείς αξιολόγησαν 79.458 έγκυες γυναίκες σε περίοδο 25 ετών και βρήκαν 13 περιπτώσεις μολύνσεων από ΗΑV.9 από τις 13 (69%) εμφάνισαν επιπλοκές κύησης, συμπεριλαμβανομένων πρόωρων συσπάσεων (n = 4), πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα (n = 2), πρόωρης ρήξης μεμβρανών (n = 2) και αιμορραγίας του κόλπου (n = 1). Οι γυναίκες που είναι ευαίσθητες στον ιό της ηπατίτιδας A θα πρέπει να εμβολιάζονται για ηπατίτιδα A λόγω του σχετικού κινδύνου πρόωρου τοκετού. Ένας θεωρητικός κίνδυνος για το έμβρυο δεν μπορεί να αποκλειστεί, αλλά όπως και με άλλα αδρανοποιημένα εμβόλια, είναι πολύ πιθανό να είναι χαμηλός. Η λοίμωξη από ηπατίτιδα A δεν αποτελεί αντένδειξη για θηλασμό. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία μετάδοσης μέσω του μητρικού γάλακτος, οι γυναίκες ενθαρρύνονται να θηλάζουν. (Ng&Arif, 2012)

3.7 Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης είναι μία σπάνια κατάσταση, αλλά μπορεί να αποβεί δυνητικά θανατηφόρα. Συνήθως εμφανίζεται κατά το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης, συνήθως το τρίτο τρίμηνο. Χαρακτηρίζεται από μικροϊσοκυτταρική στεάτωση του ήπατος. Όταν συμβαίνει, τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι υψηλά. Τα αρχικά συμπτώματα είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο. Ο ίκτερος εμφανίζεται 1 έως 2 εβδομάδες αργότερα. Ο κνησμός είναι σπάνιος και προτείνει μια άλλη διάγνωση. Μπορεί να προκύψει επίσης ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, ίκτερος, υπογλυκαιμία και υψηλή πηκτικότητα. Αυτή η κατάσταση είναι πιο συχνή σε γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών που φέρουν άρρεν έμβρυο ή περισσότερα από ένα έμβρυα. Τα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης και χολερυθρίνης μπορεί να είναι μετρίως υψηλά. Η κρεατινίνη ορού και τα επίπεδα ουρικού οξέος είναι συνήθως υψηλά. Η δραστηριότητα της αντιθρομβίνης III μειώνεται σταθερά. Μπορεί να εμφανιστεί διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Ο πρόωρος τοκετός βελτιώνει τις εξετάσεις που αφορούν το ήπαρ και τη λειτουργία του. Μπορεί ακόμα και να απαιτηθεί μεταμόσχευση ήπατος. Σε ποσοστό 10% έως 20% των γυναικών με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης, η κατάσταση οφείλεται σε γενετική μετάλλαξη στην αφυδρογονάση μακράς αλυσίδας 3-υδροξυακυλο-συνενζύμου A, η οποία οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση τριγλυκεριδίων και μικροαγγειακή στεάτωση. Κάθε έγκυος γυναίκα με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης και το βρέφος πρέπει να εξετάζονται για αυτή τη μετάλλαξη. (Wakim-Fleming&Zein, 2005)

Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με το φύλο σε σύγκριση με τη μη αλκοολική λιπαρή ηπατική νόσο (NAFLD), η οποία αντιπροσωπεύει ένα φάσμα ιστολογικών εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένης της στέασης, της στεατοειδοπάθειας και της κίρρωσης. Μερικές μελέτες διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες επηρεάζονται λιγότερο από το NAFLD. Η NAFLD αναγνωρίζεται πιο συχνά σε άνδρες και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT). Αυτό υποδηλώνει ότι οι ορμόνες φύλου, ιδιαίτερα το οιστρογόνο, παίζουν ρόλο

στην παθογένεση του NAFLD. Σε μια συγχρονική μελέτη βάσει πληθυσμού, ο Liu και οι συνεργάτες του μελέτησαν 4338 γυναίκες ηλικίας 20 έως 60 ετών που συμμετείχαν στην Τρίτη Εθνική Έρευνα Εξέτασης για την Υγεία και τη Διατροφή από το 1988 έως το 1994. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι τρέχοντες χρήστες OCP έδειξαν 50% χαμηλότερες πιθανότητες NAFLD από του μη χρήστες (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανότητας, 0,50, 95% CI, 0,26-0,98) μετά την προσαρμογή για ηλικία, φυλή / εθνικότητα, κατάσταση καπνίσματος, ιστορικό διαβήτη ή υπέρταση, και την εκπαίδευση. Όταν οι ερευνητές έκαναν προσαρμογή για τον ΔΜΣ ή την περιφέρεια της μέσης, η σχέση μετριάστηκε. (Guy&Peters, 2013)

Όπως αναφέρθηκε το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης θεωρείται μία σπάνια, αλλά ιδιαίτερα σοβαρή ασθένεια της εγκύου που εμφανίζεται συνήθως στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Με συχνότητα 1 στις 10 000 έως 1 στις 15 000 κήσεις, το ποσοστό μητρικής θνησιμότητας ανέρχεται σε 18% και το ποσοστό εμβρυϊκής θνησιμότητας σε 23%. Η παθοφυσιολογία της AFLP περιλαμβάνει ελαττώματα στην β-οξειδωση των μιτοχονδρίων λιπαρών οξέων. Υπό κανονικές συνθήκες, ένα άτομο που είναι ετεροζυγικό για ενζυματικές μεταλλάξεις στην οξειδωση λιπαρών οξέων δεν θα παρουσιάσει ανώμαλη λιπαρή οξειδωση. Ωστόσο, όταν μια ετερόζυγη γυναίκα εγκυμονεί ένα έμβρυο που είναι ομόζυγο για τέτοιες μεταλλάξεις, τα εμβρυϊκά λιπαρά οξέα συσσωρεύονται και επιστρέφουν στην κυκλοφορία της μητέρας. Το επιπλέον φορτίο λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας και η επακόλουθη συσσώρευση τριγλυκεριδίων οδηγούν σε απόθεση ηπατικών λιπών και εξασθενημένη ηπατική λειτουργία στη μητέρα. (Lee&Brady, 2009)

Οι ασθενείς με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης τυπικά παρουσιάζουν ιστορικό ναυτίας, εμέτου, κοιλιακού πόνου και κόπωσης για διάστημα από 1 έως 2 εβδομάδες. Το σύμπτωμα του ίκτερου εμφανίζεται συχνά και ορισμένες γυναίκες παρουσιάζουν μέτρια έως σοβαρή υπογλυκαιμία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια και πήξη. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων αμινοτρανσφεράσης, τα οποία μπορεί να κυμαίνονται από ελαφρώς αυξημένα έως κατά προσέγγιση 1000 IU / L. Πολλές

περιπτώσεις αφορούν ουδετεροφιλική λευκοκυττάρωση και καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, μπορεί να εμφανιστεί θρομβοπενία (με ή χωρίς DIC) και υποαλβουμιναιμία. Η αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος και η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορεί επίσης να παρατηρηθεί. (Lee & Brady, 2009)

Δεδομένου ότι η AFLP μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα της μητέρας και του εμβρύου, πρέπει να γίνει έγκαιρη διάγνωση. Η πιο βασική εξέταση είναι η βιοψία ήπατος. Επομένως, η διάγνωση AFLP γίνεται συνήθως σε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες ασθένειες του ήπατος που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, η θεραπεία του οξέος λιπώδους ήπατος της κύησης περιλαμβάνει τον τοκετό του εμβρύου. Ωστόσο, πολλές εργαστηριακές ανωμαλίες μπορεί να παραμείνουν μετά τον τοκετό και μπορεί αρχικά να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά τον τοκετό. Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι ασθενείς θα προχωρήσουν σε φλεγμονώδη ηπατική ανεπάρκεια με ανάγκη μεταμόσχευσης ήπατος. Εκτός από την προσεκτική παρακολούθηση της μητέρας, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στο βρέφος, δεδομένου του αυξημένου κινδύνου καρδιομυοπάθειας, νευροπάθειας, μυοπάθειας, μη κετοτικής υπογλυκαιμίας, ηπατικής ανεπάρκειας και θανάτου που σχετίζονται με ελαττώματα οξειδωσης λιπαρών οξέων στα νεογνά. Τέλος, οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί πρέπει να εξετάζονται για ελαττώματα στην οξειδωση των λιπαρών οξέων καθώς το ποσοστό επανεμφάνισης της νόσου σε επόμενες κυήσεις είναι 25% και η επανάληψη της νόσου στις μητέρες είναι επίσης δυνατή. (Lee & Brady, 2009)

3.8 Σύνδρομο HELLP

Η αιμόλυση, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα και ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων είναι μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις που απαντώνται σε έγκυες ή γυναίκες μετά τον τοκετό που έχουν προεκλαμψία. Ο όρος HELLP σύνδρομο περιέγραψε αυτό το σύνολο αλλαγών από τον Weinstein το 1982. Έκτοτε έχουν υποβληθεί πολλές εκθέσεις, αλλά η ποσοτικοποίηση των εργαστηριακών δοκιμών διαφέρει μεταξύ τους. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με τη διάγνωση, τη διαχείριση και την πρόγνωση αυτής της ασθένειας. Αυτή η αβεβαιότητα υπάρχει εν μέρει επειδή ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της παραμένει ασαφής και εν μέρει λόγω της διαφωνίας σχετικά με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό αυτού του συνδρόμου. (Abbadeetal, 2002; Khajehetal, 2017)

Δεδομένου ότι ο Sibai πρότεινε αυστηρά κριτήρια για τη διάγνωση του «πραγματικού συνδρόμου HELLP» έχει παρατηρηθεί ότι πολλές γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία μπορεί να έχουν εργαστηριακές ανωμαλίες, όπως αιμόλυση ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή αυξημένα ηπατικά ένζυμα χωρίς το πλήρες σύνδρομο HELLP. Οι γυναίκες με μερικό σύνδρομο HELLP (PHS) πρέπει να μελετώνται και να διαφοροποιούνται από τις γυναίκες με σύνδρομο HELLP ή σοβαρή προεκλαμψία. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου HELLP είναι 2 έως 12%, ενώ η επίπτωση του PHS είναι ασαφής, αλλά πιθανώς γύρω στο 21 έως 24%. (Abbadeetal, 2002; Corticellietal, 2015)

Η κύηση κατά την τέταρτη δεκαετία της μητέρας, δηλαδή μετά τα 30 έτη, και η πολυτεκνία θεωρούνται παράγοντες υψηλού κινδύνου του συνδρόμου HELLP. Οι στατιστικές δείχνουν ότι το σύνδρομο HELLP εμφανίζεται σε ποσοστό 0,5% όλων των κύσεων και μεταξύ 8% των περιπτώσεων προεκλαμψίας. Αυτό το σύνδρομο έχει αποδειχθεί ότι συνέβη συνήθως μεταξύ του τρίτου τριμήνου της κύησης και του τοκετού. Σε περίπου το 15-30% των περιπτώσεων, το σύνδρομο εμφανίστηκε στην περίοδο

αμέσως μετά τον τοκετό. Η πιο απειλητική για τη ζωή επιπλοκή στο σύνδρομο HELPP είναι η DIC - Διασπορά ενδοαγγειακής πήξης, η οποία χρειάζεται επιθετική αντιμετώπιση. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονικό οίδημα και ασκίτη. Η προωρότητα, η IUGR - η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και η θρομβοπενία είναι οι πιο συχνές νεογνικές επιπλοκές. Ένα πολύ μικρό ποσοστό βρεφών υποφέρει επίσης από IVH-ενδοκοιλιακή αιμορραγία στον εγκέφαλο. Δύο κοινές ταξινομήσεις χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας και είναι γνωστές ως ταξινομήσεις «Μιτσισιπή» και «Τενεσί». (Arasieta, 2017)

Το σύνδρομο HELLP είναι μια συστηματική διαταραχή με συχνότητα εμφάνισης 0,17-0,85% όλων των κυήσεων. Η αιτιοπαθογένεσή του δεν είναι πλήρως κατανοητή. Οι πιο ευρέως αποδεκτές υποθέσεις είναι: η μεταβολή της ισορροπίας του ανοσοποιητικού της μητέρας, η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αρτηριακή υπέρταση και το εγγενές σφάλμα του οξειδωτικού μεταβολισμού λιπαρών οξέων. Η ηπατική εμπλοκή συμβαίνει με απόθεση ενδοαγγειακής ινώδους και υποογκαιμία. Οι επιπλοκές προκαλούν ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας 6,7-70% και ποσοστό μητρικής θνησιμότητας 1-24%. Η αναγνώριση του συνδρόμου HELLP και η ταχεία έναρξη της θεραπείας απαιτούνται για τη βελτίωση της πρόγνωσης για το έμβρυο. (Mihuetal, 2007)

Το σύνδρομο HELLP μπορεί να ξεκινήσει ως PHS, επειδή είναι μια προοδευτική ασθένεια. Αυτό το χαρακτηριστικό επιβεβαιώνεται από τους διάφορους χρόνους που παρατηρήθηκαν σε εργαστηριακές εξετάσεις για τις μεταβολές και την πρόοδο της νόσου. Ένας άλλος παράγοντας που υποστηρίζει αυτή την ιδέα είναι ότι παρά το γεγονός ότι η χορήγηση είναι η οριστική θεραπεία για γυναίκες με σύνδρομο HELLP, η κατάσταση ορισμένων γυναικών επιδεινώνεται κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά τον τοκετό. (Audibertetal, 1996; Abramovicietal, 1999)

Το σύνδρομο HELLP ή το PHS μπορεί να διαγνωσθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό σε γυναίκες των οποίων η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ανιχνεύθηκε

αρχικά μετά από τη μέση εγκυμοσύνη, με ή χωρίς πρωτεϊνουρία. Παρά το γεγονός ότι πολλοί συγγραφείς έδειξαν ότι το σύνδρομο HELLP αποτελεί επιπλοκή της προεκλαμψιάς της εκλαμψίας, οι Sibai και Martin et al. παρατήρησαν ότι η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία μπορεί να απουσιάζουν ή να είναι ελαφριάς μορφής. (Abbadeetal, 2002;Harametal, 2009)

Η προεκλαμψία αυξάνει το ποσοστό καισαρικών τομών, που κυμαίνεται από 29,6 έως 55% και αυτή η επίπτωση είναι πάντα σημαντικά υψηλότερη από τη συχνότητα εμφάνισης καισαρικών σε υγιείς γυναίκες ή σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση. Οι Audibertetal. και Abramovicietal. παρατήρησαν αυξημένο ποσοστό καισαρικής τομής μεταξύ των γυναικών με PHS, 36% και 54% αντιστοίχως. Αυτό σημαίνει ότι το PHS δεν αποτελεί ένδειξη για άμεση επιλογή καισαρικής, αλλά προτείνεται η συντηρητική διαχείριση των εγκύων. (Audibertetal, 1996; Abramovicietal, 1999)

Αν και το σύνδρομο HELLP μπορεί να θεωρηθεί μια παραλλαγή της σοβαρής προεκλαμψίας, η σοβαρότητα της αντικατοπτρίζεται στις εργαστηριακές παραμέτρους και όχι στις συνήθεις κλινικές παραμέτρους της αρτηριακή πίεσης και της πρωτεϊνουρίας που συνήθως αναφέρονται στη σοβαρότητα της ασθένειας της προεκλαμψίας. Βιβλιογραφικά τονίζεται η αναγνώριση του συνδρόμου HELLP ως νόσος με ιδιαίτερα σοβαρή μητρική νοσηρότητα. Με την έγκαιρη διάγνωση και τη δέουσα αντιμετώπιση τόσο η μητρική όσο και η περιγεννητική θνησιμότητα έχουν μειωθεί αισθητά ωστόσο η νοσηρότητα συνεπεία του συνδρόμου συνεχίζει να κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα. (Abbadeetal, 2002; Harametal, 2009)

Η απεικόνιση του ήπατος είναι σημαντική για την αξιολόγηση της υποκαψιακής ή ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας και της ρήξης του ήπατος. Σε έγκυες γυναίκες προτιμάται η υπρηχογραφική διαδικασία (US) και η μαγνητική τομογραφία λόγω της απουσίας ιονίζουσας ακτινοβολίας. Η CT είναι η μέθοδος εκλογής στην περίοδο μετά τον τοκετό. Η CT ή η μαγνητική τομογραφία μπορούν να ανιχνεύσουν το αιμοπεριτόναιο, το ενδοηπατικό αιμάτωμα και μια ακανόνιστη διεπαφή μεταξύ του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος και του ενδοηπατικού αιμάτωματος που

αντιστοιχεί στη θέση ρήξης. Η ηπατική αρτηριογραφία, μια επεμβατική διαδικασία, μπορεί να καθορίσει τη θέση της αιμορραγίας και εκτελείται μόνο πριν την αρτηριακή εμβολή. (Mihuetal, 2007)

Ως παραλλαγή της σοβαρής προεκλαμψίας, η μόνη οριστική θεραπεία για το σύνδρομο HELLP είναι ο τοκετός και η αφαίρεση των χοριακών λάχνων. Δεν υπάρχει κάποια ειδική θεραπεία επειδή η ακριβής φυσιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Για αυτό το λόγο η θεραπεία περιορίζεται ακόμα και σήμερα στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, στην πρόληψη των σπασμών και ακόμα και στον τερματισμό της κύησης. (Katzetal, 2013)

Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των γυναικών με σύνδρομο HELLP πριν και μετά τον τοκετό. Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης αφορά στη μείωση της απώλειας των αιμοπεταλίων και στην άμεση ενδοθηλιακή επίδραση με επακόλουθο την αύξηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Οι αρχικές μελέτες παρατήρησης κατέδειξαν βελτίωση των μητρικών αποτελεσμάτων με τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης ή βηταμεθαζόνης και μικρές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές κατέδειξαν βελτίωση σε ορισμένες εργαστηριακές εξετάσεις, ιδίως του αριθμού των αιμοπεταλίων. Τα κυριότερα αποτελέσματα, ωστόσο, όπως η θνησιμότητα και οι μητρικές νοσηρότητες (ηπατικό αιμάτωμα, πνευμονικό οίδημα, νεφρική ανεπάρκεια και η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα) δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. (Katzetal, 2013)

Μία ελεγχόμενη μελέτη που διεξήχθη για την αξιολόγηση αυτής της επέμβασης δημοσιεύθηκε το 2005. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τη διάρκεια της νοσηλείας, το χρόνο αποκατάστασης, τις εργαστηριακές ή κλινικές παραμέτρους, τις επιπλοκές ή την ανάγκη μετάγγισης αίματος. Τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν αμετάβλητα, ακόμη και μετά την ανάλυση που διαστρωματώθηκε ανάλογα με το αν οι ασθενείς ήταν ακόμα έγκυες ή επίτοκες. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκε τάση για καλύτερη πρόγνωση της μητέρας στις περισσότερες ασθενείς με σοβαρή νόσο, οι οποίες διαγνώστηκαν με σύνδρομο HELLP κατηγορίας I (αιμοπετάλια κάτω από 50.000

/ mm³). Αυτές οι ασθενείς είχαν ταχύτερη ανάκτηση αιμοπεταλίων και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας. (Fonseca JE et al, 2005)

Μια μελέτη που διεξήχθη στη Βραζιλία το 2008, δεν επιβεβαίωσε κανένα σημαντικό αποτέλεσμα της χρήσης της δεξαμεθαζόνης στις κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους του συνδρόμου HELLP μετά τον τοκετό. Δεν υπήρξε διαφορά στην εξέλιξη των εργαστηριακών ή κλινικών παραμέτρων, συχνότητα των επιπλοκών της μητέρας, ανάγκη για σχέδιο διάσωσης ή διάρκεια διαμονής στο νοσοκομείο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δεξαμεθαζόνη και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (Katzetal, 2008)

Σε μελέτη των Kotaetal, της οποίας σκοπός ήταν η μελέτη επιπολασμού των διαφορετικών κλινικών παρουσιάσεων και της διάγνωσης του συνδρόμου HELLP σε ότι αφορά την προεκλαμψία και την εκλαμψία και η ανάλυση της σοβαρότητας των επιπλοκών, της μητρικής και της περιγεννητικής έκβασης, μελετήθηκαν 102 περιπτώσεις προεκλαμψίας και εκλαμψίας που προσήλθαν στο γυναικολογικό τμήμα του NRIMC. Οι ασθενείς ήταν 28 εβδομάδων και πλέον κύησης. Από αυτές, 91 περιπτώσεις είχαν προεκλαμψία και 11 περιπτώσεις είχαν εκλαμψία. Από αυτές, 15 περιπτώσεις εμφάνισαν σύνδρομο HELLP. Το διαθέσιμο ιστορικό, τα κλινικά δεδομένα, οι λεπτομερείς εργαστηριακές έρευνες μελετήθηκαν και κατηγοριοποιήθηκαν με συγκεκριμένη ταξινόμηση για την καλύτερη ανάλυση των επιπλοκών και των αποτελεσμάτων του συνδρόμου HELLP. Από 91 περιπτώσεις προεκλαμψίας, 12 περιπτώσεις (13,18%) εμφάνισαν σύνδρομο HELLP και από 11 περιπτώσεις εκλαμψία, 3 περιπτώσεις (27,27%) είχαν σύνδρομο HELLP. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων ανήκε σε ηλικιακή ομάδα 21-25 ετών και ήταν κυρίως από χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Η παρούσα μελέτη έδειξε 60% μητρική νοσηρότητα και 6,6% μητρική θνησιμότητα και η περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα ήταν 46,6% αντίστοιχα. Ως συμπέρασμα της μελέτης εξάγεται ότι το σύνδρομο HELLP είναι μια σοβαρή παραλλαγή και χρειάζεται έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση υπό τη μορφή τερματισμού της εγκυμοσύνης για να σταματήσει η περαιτέρω πρόοδος της παθοφυσιολογίας που οδηγεί σε επιπλοκές. (Kotaetal, 2017)

3.9 Σύνδρομο Budd-Chiari

Το σύνδρομο Budd-Chiari (BCS) ορίζεται ως διακοπή ή μείωση της κανονικής ροής αίματος εκτός του ήπατος. Ωστόσο, αυτός ο όρος αναφέρεται στη θρόμβωση των ηπατικών φλεβών καθώς και στην ενδοηπατική ή υπεραπατική κάτω κοίλη φλέβα. Τα δύο συνηθέστερα συμπτώματα είναι η ασκίτης και η ηπατομεγαλία, αν και το 5% των περιπτώσεων μπορεί να είναι ασυμπτωματικές. (Mahdavi&Jadda, 2012)

Σύμφωνα με τις κλινικές εκδηλώσεις το σύνδρομο Budd-Chiari μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε δύο ομάδες, ήτοι στην ασυμπτωματική και τη συμπτωματική. Ως ασυμπτωματικό το σύνδρομο θεωρείται όταν δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες ενδείξεις. Περίπου το 15% -20% των ασθενών με BCS είναι ασυμπτωματικοί. Συγκριτικά, οι περισσότεροι ασθενείς BCS είναι συμπτωματικοί, των οποίων τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ασκίτη, ίκτερο, ηπατομεγαλία, οίδημα, εγκεφαλοπάθεια και / ή γαστρεντερική αιμορραγία. (Liuetal, 2016)

Η αιτιολογία είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική και συνήθως αποτελείται από συνδυασμό υποκείμενων κληρονομικών και αποκτώμενων θρομβοφιλιών. Μεταξύ των κυριότερων αιτιών είναι οι μυελοπολλαπλασιαστικές διαταραχές, η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, η μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης και οι ανεπάρκειες των φυσικών αναστολέων της πήξης, αλλά και το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών. Άλλες κληρονομικές θρομβογενείς διαταραχές είναι ανεπάρκειες στους φυσικούς αναστολείς της πήξης. Οι θεραπευτικές επιλογές κυμαίνονται από συντηρητικά μέτρα μέχρι διαδικασίες παραγωγών και τελικά μεταμόσχευση ήπατος. (Janssen, Murad, van Buuren, 2006)

Μία ή περισσότερες υποκείμενες προθρομβωτικές καταστάσεις παρατηρούνται σε τουλάχιστον 75% των ασθενών με πρωτογενή BCS. Οι συστηματικές προθρομβωτικές καταστάσεις διαιρούνται σε αποκτημένους και κληρονομικούς τύπους. Τα αποκτημένα αίτια περιλαμβάνουν κυρίως μυελο-πολλαπλασιαστικά νεοπλάσματα (MPN),

υπερομοκυστεϊναιμία, παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) και το σύνδρομο Behçet κ.λπ. Τα κληρονομικά αίτια περιλαμβάνουν κυρίως τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, τη μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης G20210A και τις ανεπάρκειες της κληρονομικής πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και της αντιθρομβίνης. Τα BCR-ABL αρνητικά MPNs, συμπεριλαμβανομένης της βασικής θρομβοκυταιμίας και της ιδιοπαθούς μυελοϊνώσεως, είναι οι πιο συνηθισμένες αιτίες του πρωτοπαθούς BCS. Ο επιπολασμός των MPN είναι περίπου 50% στους ασθενείς με BCS. Επειδή η μετάλλαξη JAK2 V617F βρίσκεται σε περίπου 80% των ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία και 50% των ασθενών με βασική θρομβοκυτταραιμία ή ιδιοπαθή μυελοϊνώση, ο συστηματικός έλεγχος της μετάλλαξης JAK V617F είναι πολύτιμος για την καθιέρωση πρώιμης διάγνωσης των MPN σε ασθενείς με BCS. Πολλές μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν ότι η μετάλλαξη JAK2 V617F μπορεί να ανιχνευθεί σε 30-50% των BCS ασθενών. (Liu et al, 2016)

Το σύνδρομο Budd-Chiari χαρακτηρίζεται, όπως αναφέρθηκε, από θρομβωτική ή μη θρομβωτική μείωση της φλεβικής ηπατικής ροής. Αυτοί οι δύο τύποι μείωσης της φλεβικής ηπατικής ροής συχνά παρατηρούνται μεταξύ της δεξιάς λοβιακής ηπατικής φλέβας και του συνδέσμου της κατώτερης φλέβας του δεξιού ηπατικού λοβού. (Kyriakidis et al, 2008)

Η πραγματική συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι άγνωστη, διότι υπάρχουν ελάχιστες μελέτες του. Ωστόσο, οι περισσότεροι συγγραφείς αποδίδουν μία περίπτωση ανά εκατό χιλιάδες άτομα στον γενικό πληθυσμό παγκοσμίως. Η επίπτωση ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή. Στο Νεπάλ, είναι η κύρια αιτία νοσηλείας λόγω ηπατικής νόσου, ενώ στην Ιαπωνία και την Ευρώπη οι αναφορές ασθενών με σύνδρομο Budd-Chiari είναι σπάνιες. Το επίπεδο παρεμπόδισης της ηπατικής φλεβικής ροής και της επίπτωσης από την ηλικία και το φύλο επίσης ποικίλλει ανάλογα με την τοποθεσία. Στην Ασία, το σύνδρομο Budd-Chiari είναι γενικά δευτερογενές σε παρεμπόδιση της ροής του IVC ή της ροής μεταξύ του IVC και των ηπατικών φλεβών και συχνότερα συμβαίνει σε αρσενικούς ασθενείς ηλικίας σχεδόν 45 ετών. Σε άλλες χώρες, η παρεμπόδιση

εντοπίζεται συνήθως στις ηπατικές φλέβες και συχνότερα εμφανίζεται σε γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 35 ετών. (Gavinaetal, 2016)

Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου σχετικά με την εμφάνισή του. Παρόλο που το σύνδρομο Budd-Chiari παρατηρείται σε άτομα που φέρουν παράγοντα κινδύνου για αυτό το σύνδρομο, είναι ένα κύριο εκδηλωτικό χαρακτηριστικό νόσου σε ασθενείς με αναίτια ηπατική δυσλειτουργία ή με ασκίτη. (Mahdavi&Jadda, 2012)

Συγκεκριμένα όπως φαίνεται και στον πίνακα οι κύριες αιτίες του συνδρόμου Budd-Chiari είναι:

Αιματολογικές διαταραχές

1) Polycythemia Vera (PCV)

2) Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

3) Βασική θρομβοκυττάρωση

4) Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

5) Κληρονομική θρομβωτική διάθεση:

α) Ανεπάρκεια της βιταμίνης C

β) Ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S

γ) Θρομβοφιλία

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Εγκυμοσύνη (μετά το 3ο τρίμηνο από τον τοκετό)

Αντισυλληπτικά χάπια

Τραύμα

Μεμβρανική απόφραξη κατώτερης κοίλης φλέβας

Χρόνιες λοιμώξεις:

1) Φυματίωση

2) Σύφιλη

3) Ασπεργίλλωση

Χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι:

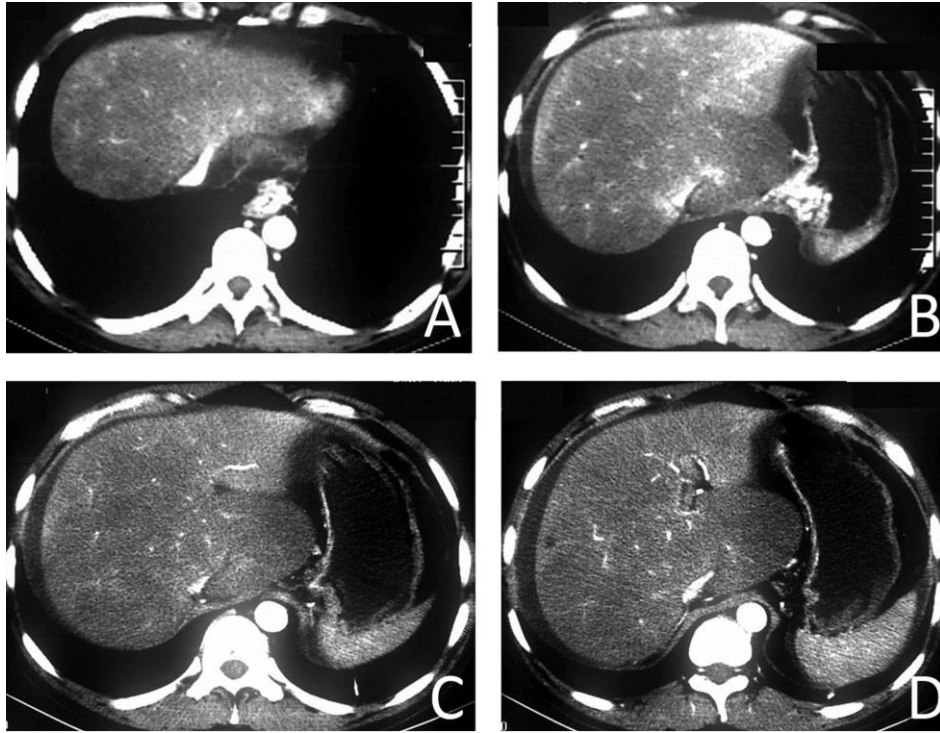
Κακοήθη νοσήματα

Πίνακας 3: Κύριες αιτίες εμφάνισης συνδρόμου Budd-Chiari (Kyriakidisetal, 2008)

Το σύνδρομο Budd-Chiari αναφέρεται στη θρόμβωση των ηπατικών φλεβών καθώς και στην ενδοηπατική ή υπερεπαϊκή κάτω κοίλη φλέβα. Επιπλέον, διάφορες μελέτες έχουν δείξει 14% συσχέτιση με θρομβοφλεβική φλεβική θρόμβωση. Είναι πιο συχνή στις γυναίκες και εμφανίζεται συνήθως στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής, αν και μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Μπορεί να εμφανιστεί ως οξεία (ηπατική ανεπάρκεια) ή συνήθως ως χρόνια (με σημεία ή συμπτώματα για περισσότερο από έξι μήνες με απόδειξη πυλαίας υπέρτασης και κίρρωσης). Σε ποσοστό άνω του 80% των ασθενών μπορεί να εντοπιστεί μια υποκείμενη διαταραχή. (Mahdavi & Jadda, 2012)

Το 20% των περιπτώσεων του συνδρόμου Budd-Chiari εμφανίζονται σε γυναίκες που έχουν λάβει από του στόματος αντισυλληπτικά (για δύο εβδομάδες τουλάχιστον), είναι έγκυες ή έχουν γεννήσει κατά τους δύο προηγούμενους μήνες. Θεωρείται ότι η υπερπηκτική κατάσταση σε αυτές τις γυναίκες είναι υπεύθυνη για αυτή τη συσχέτιση. (Mahdavi&Jadda, 2012)

Οι χρόνιας μυελοπολλαπλασιαστικές διαταραχές που συνδέονται με υπερπηκτική κατάσταση, κακοήθειες, μολύνσεις ή καλοήθειες αλλοιώσεις του ήπατος, κληρονομική θρομβοφιλία και αγγειίτιδα εξαιτίας ανοσολογικών ασθενειών, αναφέρονται ως παράγοντες προδιαθέσεως.(Mahdavi & Jadda, 2012)



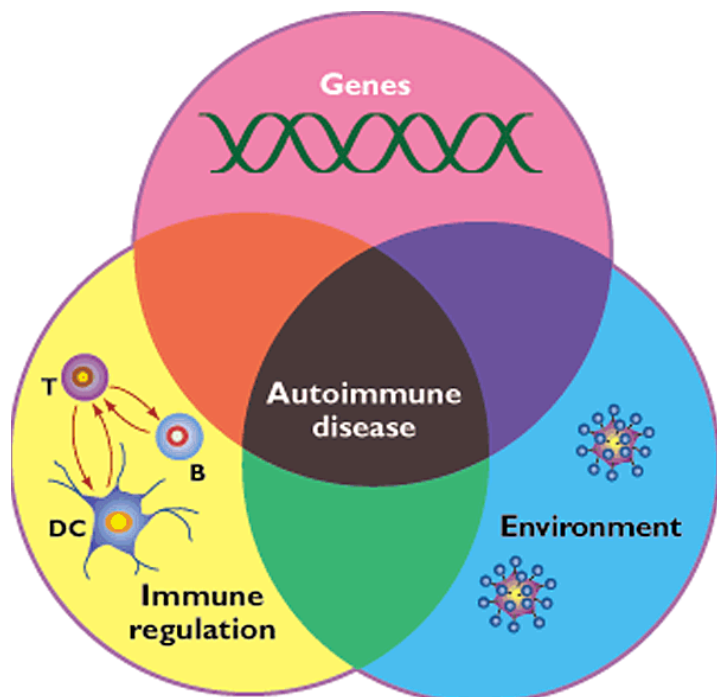
Εικόνα 20: Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Budd-Chiari σε CT αντίθεση αντίθεσης: η ηπατική φλέβα δεν εμφανίζεται σαφώς, η κατώτερη κοίλη φλέβα συμπιέζεται και παρατηρείται συμφόρηση του ήπατος. (Liu et al, 2016)

3.10 Κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη είναι μια συνηθισμένη, αλλά συχνά μη σωστά διαγνωσμένη κατάσταση με σημαντικές επιπλοκές. Θεωρείται μία παθολογική κατάσταση του λεπτού εντέρου, ως απόκριση στη γλουτένη, δηλαδή των πρωτεϊνών των δημητριακών όπως το σιτάρι, η σίκαλη και το κριθάρι, ως περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ειδικότερα για το σιτάρι η ταξινόμηση των πρωτεϊνών του διαχωρίζεται σε τέσσερις τάξεις ανάλογα με τη διαλυτότητά τους, δηλαδή τις αλβουμίνες, τις σφαιρίνες, τις γλοιαδίνες και τις γλουτενίνες. Η νόσος προκαλείται από την τοξική δράση των προϊόντων διάσπασης της γλουτένης στον εντερικό βλεννογόνο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η λοίμωξη από ιό Rota ή άλλον εντεροϊό συμβάλλει στην εκδήλωση της νόσου, ενώ το κάπνισμα αποτελεί προστατευτικό παράγοντα στους ενήλικες. Οι κλινικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία του ασθενούς, η έκταση και η διάρκεια της νόσου καθώς και από την παρουσία των εξωεντερικών παθολογικών εκδηλώσεων. Η κύρια της αιτία έγκειται σε ανοσολογικά επαγόμενη δυσανεξία στη γλουτένη μια πρωτεΐνη που βρίσκεται συνήθως στο σιτάρι, στο κριθάρι και στη σίκαλη. Η μη διάγνωση της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε πλήθος προβλημάτων, όπως διαβήτη τύπου 1, ερυθθηματώδης λύκος, οστεοπόρωση, υπογονιμότητα, αναιμία, λέμφωμα του εντέρου, κ.α. (Liu, 2008)

Σύμφωνα με την Εταιρεία Νόσου Κοιλιοκάκης, «Η κοιλιοκάκη έχει ως αποτέλεσμα τη δυσαπορρόφηση της τροφής και το χρόνο υποσιτισμού, λόγω της ανεπαρκούς πρόληψης των διαιτητικών θερμίδων και των απαραίτητων θρεπτικών ουσιών, όπως είναι οι απαραίτητες πρωτεΐνες, κάποιες βιταμίνες και συγκεκριμένα ανόργανα στοιχεία. Λόγω των συμπτωμάτων αυτών η κοιλιοκάκη στις περισσότερες των περιπτώσεων συνοδεύεται με απώλεια βάρους στους ενήλικες, σημαντικά προβλήματα ανάπτυξης στα παιδιά, αναιμία και σε κάποιες περιπτώσεις σε ασθένειες των οστών, δερματίτιδες, διαβήτη τύπου 1 και σε στειρότητα». (ENK, 2009)

Η παθοφυσιολογία της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει τη γλουτένη που προκαλεί το περιβάλλον σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Οι απλότυποι HLA-DQ2 και DQ8 εκφράζονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων στο πρόπλασμα του εντέρου και συνδέει τα ενεργοποιημένα πεπτίδια της γλιαδίνης, προκαλώντας μια φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτή η φλεγμονώδης κατάσταση οδηγεί σε αλλαγές στην αρχιτεκτονική του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης διήθησης των λεμφοκυττάρων στα επιθηλιακά κύτταρα, της ατροφίας και της παραμόρφωσης της κρύπτης. Αυτές οι αλλαγές στο έντερο μπορούν να οδηγήσουν σε δυσαπορρόφηση των μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών, με αποτέλεσμα τα συμπτώματα δυσαπορρόφησης, όπως απώλεια βάρους και διάρροια. Η κοιλιοκάκη μπορεί να προκαλέσει δυσαπορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνης D. Επιπλέον, η κοιλιοκάκη συσχετίζεται με μια σειρά εξω-εντερικών εκδηλώσεων και την προκύπτουσα νοσηρότητα και θνησιμότητα. Μια σχέση μεταξύ κοιλιοκάκης και αναπαραγωγικών ανωμαλιών πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1970 όταν οι Morrissetal περιέγραψαν τρεις ασθενείς με μη θεραπευμένη κοιλιοκάκη και στειρότητα, οι οποίες έμειναν έγκυες μετά την έναρξη μιας θεραπείας. (Moleskietal, 2015)



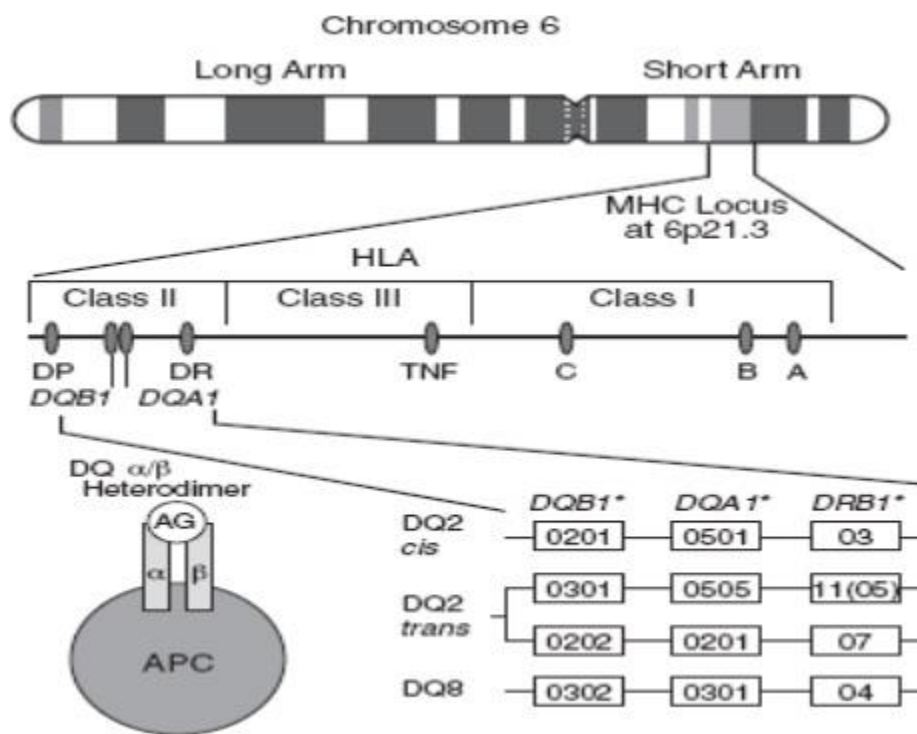
Εικόνα 21: Παθογένεια της κοιλιοκάκης (Jabri, 2009)

Η κοιλιοκάκη μπορεί να συσχετίζεται με άλλες παθήσεις όπως την ανεπάρκεια IgA, το διαβήτη τύπου I, το σύνδρομο Sjögren, τη μικροσκοπική κολίτιδα, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το σύνδρομο Down. Πιθανές συσχετίσεις της νόσου με άλλες νόσους αφορούν σε νεφροπάθεια IgA, αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο, συγγενή καρδιοπάθεια, υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα, σαρκοείδωση, κυστική ίνωση, ινώδη κυψελίτιδα, πνευμονικές κοιλότητες, πνευμονική αιμοσιδήρωση, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθή χολική κίρρωση, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, αγγειίτιδα, πολυμοδίτιδα και μυασθένεια gravis.

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στην λήψη βιοψιών από τον εντερικό βλεννογόνο του δωδεκα-δακτύλου και στην ανεύρεση των χαρακτηριστικών για την νόσο αλλοιώσεων και στην υποχώρηση των συμπτωμάτων με αυστηρή δίαιτα ελεύθερης γλουτένης. Αν η κοιλιοκάκη δεν διαγνωστεί και δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές

επιπτώσεις, όπως Καρκίνος του λεπτού εντέρου, Οστεοπόρωση, Αναιμία, Ελλιπής ανάπτυξη παιδιού και καθυστερημένη εφηβεία, Υπογονιμότητα, Συμπτώματα από ελλιπή απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, E, K. (Green&Cellier, 2007)

Σύμφωνα με τον Παναγιώτου, «Η γενετική επιρρέπεια για την κοιλιοκάκη εκφράζεται σε ένα ιδιαίτερα κωδικοποιημένο απλότυπο στο ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο(HLA),DR3 ή DR5/DR7 ή HLA DR/4. Οι συγκεκριμένοι απλότυποι εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου (δενδριτικά κύτταρα). 90% των πασχόντων εκφράζουν το DQ2ετεροδιμερές και 7% των πασχόντων εκφράζουν το DQ8 ετεροδιμερές.» (Παναγιώτου Ι, 2010)



Εικόνα 22: Παθοφυσιολογίακοιλιοκάκης (NICE, 2009)

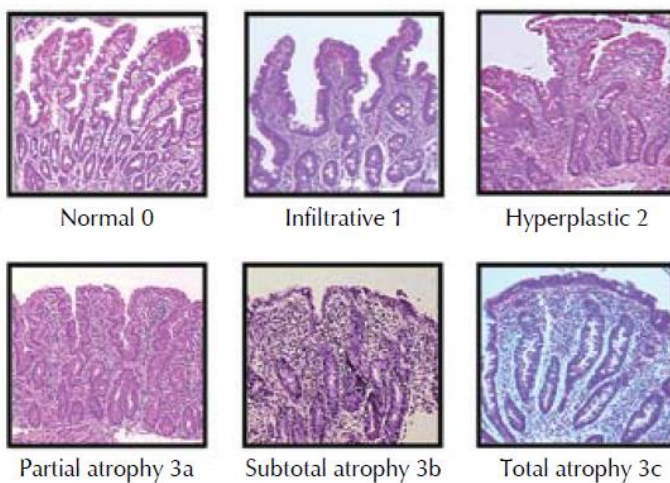
Χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου είναι η διάρροια (στεατόρροια) που χαρακτηρίζονται από ογκώδη, δύσσομα και επιπλέοντα στο νερό κόπρανα (παρουσία

αερίων και λίπους). Η παθολογοανατομική εικόνα του λεπτού εντέρου συνίσταται σε αποπλάτυνση ή και εξάλειψη των εντερικών λαχνών (επιπέδωση του εντερικού βλεννογόνου). Η διάρροια συνοδεύεται από μετεωρισμό, βορβορυγμούς, και κοιλιακές κράμπες, ενώ σπανίως υπάρχει και κοιλιακό άλγος. Σε σύντομο χρονικό διάστημα από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου, επέρχεται σημαντική απώλεια βάρους. (Leffler&Kelly, 2006)

Η τυποποίηση της νόσου σταδιοποιείται κατά MARCH σύμφωνα με την ιστολογική εικόνα που παρουσιάζει ιδιαίτερη ποικιλομορφία:

Τύπος 0	Προδιηθητικό στάδιο
Τύπος 1	Διηθητικό στάδιο (αύξηση ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων)
Τύπος 2	Στάδιο 1 και υπερπλασία κρυπτών
Τύπος 3	Στάδιο 2 και προοδευτική ατροφία λαχνών

Πίνακας 4: Σταδιοποίηση κατά MARCH (Παναγιώτου Ι, 2010)



Horvath K. Recent Advances in pediatrics, 2002.

Εικόνα 23: Ιστολογική εικόνα κοιλιόκακης, με βάση τη σταδιοποίηση κατά MARCH, (Παναγιώτου Ι, 2010)

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι αρκετοί ασθενείς με κοιλιόκακη και παρατεταμένη διάρροια, πάσχουν από κάποια συνυπάρχουσα νόσο, όπως είναι η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια, η μικροσκοπική κολίτιδα, η δυσαπορρόφηση λακτόζης ή φρουκτόζης, η αυξημένη ανάπτυξη εντερικών βακτηριδίων και το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου. Η κοιλιόκακη δύναται να συνυπάρχει με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο νεανικός σακχαρώδης διαβήτης, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, διάφορες αυτοάνοσες ενδοκρinoπάθειες, η αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα, το σύνδρομο συνδετικού ιστού, αλλά και με άλλες καταστάσεις όπως σύνδρομο Down, σύνδρομο Turner, σύνδρομο Williams, συγγενή καρδιακά ελλείμματα. (Φωτουλάκη Μ, 2001)

Αναθεωρημένα κριτήρια ESPGHAN για τη διάγνωση της κοιλιόκακης
Κλινική εικόνα συμβατή με κοιλιόκακη ή ομάδα υψηλού κινδύνου
Ορολογικοί δείκτες (αντισώματα) θετικοί
Ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία λεπτού εντέρου συμβατά με κοιλιόκακη
Κλινική και ορολογική απάντηση στη διαίτα χωρίς γλουτένη
Ηλικία > 2 ετών
Αποκλεισμός άλλων καταστάσεων οι οποίες μιμούνται κοιλιόκακη
Οριστική διάγνωση

Πίνακας 5: Αναθεωρημένα κριτήρια ESPGHAN για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης (Φωτουλάκη, 2001)

Όπως αναφέρει η Φωτουλάκη, «*Η βιοψία λεπτού εντέρου παραμένει ακόμη το goldstandard για τη διάγνωση της νόσου. Η ύπαρξη υψηλού τίτλου αντισωμάτων δεν αποτελεί από μόνη της απόδειξη για ύπαρξη κοιλιοκάκης και αυτό γιατί η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική, η αρνητική προγνωστική αξία ποικίλει για κάθε αντίσωμα. Φαίνεται να εξαρτώνται από τη φύση και τις ιδιότητες του κάθε αντισώματος αλλά και από τη μέθοδο και την εμπειρία του εργαστηρίου στο οποίο προσδιορίζονται.*». (Φωτουλάκη, 2001)

Συνολικά 1757 γυναίκες απάντησαν σε έρευνα και 1156 ανέφεραν ότι κάποια στιγμή είχαν προσπαθήσει να πραγματοποιήσουν μία εγκυμοσύνη. Από αυτές τις γυναίκες, 329 ασθενείς ανέφεραν ότι η κοιλιοκάκη είχε διαγνωσθεί από ιατρό και επιβεβαιώθηκε με βιοψία του λεπτού εντέρου. Συνολικά 186 γυναίκες που ανέφεραν ιστορικό κοιλιοκάκης που διαγνώστηκε μόνο ορολογικά ή με δοκιμή GFD αλλά χωρίς βιοψία αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Για το σκοπό αυτής της μελέτης, εξετάστηκαν μόνο οι 329 ασθενείς με αποδεδειγμένη κοιλιοκάκη με βιοψία, οι οποίες σκόπευαν να προγραμματίσουν μία εγκυμοσύνη. Οι υπόλοιπες 641 ασθενείς χωρίς ιστορικό κοιλιοκάκης χρησιμοποιήθηκαν ως συγκριτική ομάδα για τις 329 ασθενείς με αποδεδειγμένη βιοψία κοιλιοκάκης (ομάδα CD) ήτοι συνολικά 970 γυναίκες. Συνολικά, 733 από τις 970 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη (75,6%) ανέφεραν ότι ήταν έγκυες σε κάποιο σημείο της ζωής τους και δεν υπήρχε διαφορά ($P = 0,57$) μεταξύ της ομάδας της κοιλιοκάκης (245 από 329 γυναίκες, 74,5%) και της ομάδας ελέγχου (488 από 641 γυναίκες, 76,1%). Από τις 733 γυναίκες που έμειναν έγκυες, 609 είχαν επιτυχημένη έκβαση (195 CD, 414 μη CD). Μικρότερο ποσοστό (195 από το 245, 79,6%) των γυναικών με κοιλιοκάκη που επιδίωξαν να συλλάβουν εγκυμοσύνη τελικά γέννησαν, σε σύγκριση με 414 από 488 γυναίκες (84,8%) στην ομάδα σύγκρισης ($P = 0,03$). Ο αριθμός των αυθόρμητων αμβλώσεων ήταν 50,6% (124 από 245 γυναίκες) στην ομάδα της κοιλιοκάκης, η οποία ήταν σημαντικά ($P = 0,01$)

υψηλότερη από την αναλογία 40,6% (198 από 488 γυναίκες) στην ομάδα ελέγχου. Από τις 124 γυναίκες στην ομάδα της κοιλιοκάκης που ανέφεραν αυθόρμητες αμβλώσεις, 105 (84,7%) ανέφεραν ότι ήταν πριν από τη διάγνωσή τους με κοιλιοκάκη. Από τις 609 γυναίκες που ολοκλήρωσαν την κύηση, σημαντικά περισσότερες γυναίκες στην ομάδα της κοιλιοκάκης ($P = 0,05$) (46 από 195 γυναίκες, 23,6%) ανέφεραν τουλάχιστον ένα πρόωρο τοκετό (τοκετός πριν από 37 εβδομάδες κύησης) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (66 από 414 γυναίκες, 15,9%). Οι γυναίκες με κοιλιοκάκη είχαν περισσότερες καισαρικές τομές (70 από 195, 35,9%) σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς κοιλιοκάκη (129 από 414, 31,2%), αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ($P = 0,24$). (Moleskietal, 2015)



Εικόνα 24: Επιδημιολογικά δεδομένα κοιλιοκάκης (Kang, etal, 2013)

3.11 Νόσος του Addison

Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια επινεφριδίων ήτοι νόσος Addison χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια κορτιζόλης, αλδοστερόνης και ορμονικούς προδρόμους επινεφριδικών ανδρογόνων, κυρίως δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και θευική DHEA, που συνήθως προκαλείται από αυτοάνοση αντίδραση προς τον φλοιό των επινεφριδίων. Ακόμη και με τη θεραπεία αντικατάστασης τελευταίας τεχνολογίας με αλατοκορτικοειδή και γλυκοκορτικοειδή, οι ασθενείς με νόσο του Addison εμφανίζουν σταθερά μειωμένη ποιότητα ζωής. Η πλειοψηφία των γυναικών που διαγιγνώσκονται με πρωτοπαθή νόσο Addison είναι ηλικίας περίπου 40 ετών, γεγονός που συνεπάγεται σε μεγάλο βαθμό και τη δημιουργία οικογένειας σε νεότερη ηλικία. Βέβαια θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η αύξηση του ορίου ηλικίας δημιουργίας οικογένειας, αλλά και οι νεότερης ηλικίας ασθενείς. (Erichsenetal, 2010; Michels & Michels, 2014)

Στις αναπτυγμένες χώρες, η πρωτοπαθής ανεπάρκεια επινεφριδίων είναι η συνηθέστερη αιτία, αντιπροσωπεύοντας περισσότερο από το 70% όλων των περιπτώσεων πρωτοπαθούς υποαδρεναλισμού. Η ακριβής επικράτηση της νόσου Addison κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστή. Οι γυναίκες με νόσο Addison παρουσιάζουν μειωμένη τεκνοποίηση, η αιτία της οποίας είναι πιθανώς πολυπαραγοντική - οι γυναίκες με χρόνιες παθήσεις μπορεί να είναι απρόθυμες να μείνουν έγκυες για ανησυχίες για σχετικές επιπλοκές και άλλες συνακόλουθες αυτοάνοσες ασθένειες όπως ο διαβήτης τύπου 1 και η αυτοάνοση ασθένεια του θυρεοειδούς μπορεί να προκαλέσει μειωμένη γονιμότητα. Η απώλεια των ανδρογόνων των επινεφριδίων θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα αυτών των ασθενών, αν και αυτό δεν είναι σαφές και μπορεί να επηρεάσει τη σεξουαλική δραστηριότητα και τη λίμπιντο. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό μαζί με τη σπανιότητα της κατάστασης, μία έγκυος ασθενής με Addison είναι ένα πολύ σπάνιο σενάριο στην κλινική πρακτική. Η κύηση σε αυτές τις ασθενείς απαιτεί ειδική και προσεκτική φροντίδα. Μια οξεία κρίση των επινεφριδίων, με σοβαρό κίνδυνο για τη μητέρα και το παιδί, μπορεί να προκληθεί από τη χειρουργική

επέμβαση, τις λοιμώξεις και τον τοκετό (κολπικό και καισαρική) ή την ανεπαρκή προσαρμογή των δόσεων θεραπείας υποκατάστασης, η οποία μπορεί να οφείλεται σε κακή προσκόλληση, έλλειψη εκπαίδευσης ή ανεπαρκή ιατρική παρακολούθηση. (Olivieraetal, 2018; Michels & Michels, 2014)

Τα επίπεδα ανδρογόνων σε γυναίκες με νόσο του Addison δεν έχουν περιγραφεί λεπτομερώς. Γενικά η νόσος Addison δεν επηρεάζει τη γονιμότητα της γυναίκας. Ένας λόγος είναι ότι οι κοινώς χρησιμοποιούμενες αναλύσεις ανδρογόνων ορμονών σχεδιάζονται για τα αρσενικά επίπεδα και επομένως δεν είναι κατάλληλες για την εκτίμηση των χαμηλών επιπέδων που απαντώνται στις γυναίκες. Ειδικότερα, μικρό ποσοστό γυναικών έχουν επιτύχει μία κύηση παρά τα προχωρημένα, μη θεραπευόμενα συμπτώματα της νόσου. Οι γυναίκες με νόσο Addison μπορούν επίσης να ολοκληρώσουν με επιτυχία μία εξωσωματική διαδικασία για την επίτευξη κύησης. (Erichsenetal, 2010)

Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι μπορεί να εμφανιστεί προσωρινή υπογονιμότητα λόγω φαρμακευτικής αγωγής και εμφάνισης εντόνων συμπτωμάτων στεροειδούς ανεπάρκειας. Επίσης ένα μικρό ποσοστό των γυναικών με νόσο Addison μπορεί να αναπτύξει πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. (Erichsenetal, 2010)

Οι Arltetal. και Lovasetal έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις ορού των προδρόμων ανδρογόνων και της τεστοστερόνης ήταν όλες κάτω από τις κανονικές κλίμακες σε μια ομάδα γυναικών με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή επινεφριδική ανεπάρκεια. Επιπλέον, η συγκέντρωση των κυκλοφορούντων ανδρογόνων μπορεί να μην αντανάκλα τις επιδράσεις στο κυτταρικό επίπεδο και η παραγωγή ανδρογόνων στους περιφερικούς ιστούς μπορεί να αντανάκλαται καλύτερα από το επίπεδο των μεταβολιτών της τεστοστερόνης και του υπεροξειδίου γλυκουρονίδης, της 5α-ανδροστανο-3β, του 17α-διόλης -3-γλυκουρονίδιου και 3β-διόλη-17G, τα οποία δεν έχουν προηγουμένως αναλυθεί σε γυναίκες με νόσο Addison. Το αν οι γυναίκες με νόσο του Addison έχουν χαμηλή λίμπιντο ή μειωμένη σεξουαλική λειτουργία δεν είναι γνωστό. Οι συγκρίσεις μεταξύ ασθενών και των ελέγχων από τον γενικό πληθυσμό είναι υποχρεωτικές για την

αξιολόγηση των δεδομένων, αλλά δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό. Διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει συχνά υπερφυσιολογικές δόσεις τεστοστερόνης ή DHEA. Διαφορετικά σχέδια, χρονικές κλίμακες, δοσολογίες και μέθοδοι μέτρησης για σεξουαλικές λειτουργίες έχουν χρησιμοποιηθεί, καθιστώντας δύσκολα συγκρίσιμες τις μελέτες. Μια μελέτη αντικατάστασης DHEA στην ανεπάρκεια των επινεφριδίων (τόσο πρωτογενή όσο και δευτερογενή) έδειξε βελτιωμένη σεξουαλική λειτουργία των γυναικών, αλλά αυτό δεν επαναλήφθηκε σε άλλες τέσσερις μελέτες. Σε γυναίκες με σοβαρές ανδρογονικές ελλείψεις, οι Milleretal. παρουσίασαν βελτιωμένη σεξουαλική λειτουργία με θεραπεία τεστοστερόνης. Συνολικά, η επίδραση της αντικατάστασης ανδρογόνου στη σεξουαλική λειτουργία παραμένει αβέβαιη στις γυναίκες με νόσο του Addison. (Erichsenetal, 2010)

Όσον αφορά τη σεξουαλικότητα, η γονιμότητα των ασθενών με αυτοάνοση ανεπάρκεια επινεφριδίων δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Η μειωμένη γονιμότητα σχετίζεται με την πρόωρη γοναδική ανεπάρκεια και σε μια νορβηγική μελέτη μητρώου διαπιστώθηκε ότι το 7% των γυναικών με αυτοάνοση νόσος του Addison είχε πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. Τα αντισώματα ενάντια στο ένζυμο διάσπασης της αλυσίδας (αντι-SCC) και 17-υδροξυλάσης (αντι-17OH) απαντώνται συχνότερα στις γυναίκες με Addison και με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και μπορούν συνεπώς να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες. Διαφορετικά, δεν είναι γνωστό αν οι ασθενείς με νόσο του Addison έχουν μειωμένη γονιμότητα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό των γυναικών. (Erichsenetal, 2010)

3.12 Νόσος Crohn & ελκώδη κολίτιδα

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) είναι μια κατάσταση που μπορεί να επηρεάσει τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Επομένως, η κατανόηση των αποχρώσεων της διαχείρισης του IBD σε γυναίκες που σκέφτονται την εγκυμοσύνη, προσπαθούν να συλλάβουν ή είναι ήδη έγκυες είναι ένα σημαντικό καθήκον για τους ιατρούς που σχετίζονται με την IBD. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς μπορεί να έχουν ερωτήσεις γύρω από την κληρονομικότητα, τη γονιμότητα, την ασφάλεια των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, την επίδραση του IBD στην πορεία της εγκυμοσύνης και την υγεία του παιδιού και την επίδραση της εγκυμοσύνης στη δραστηριότητα της νόσου. (Ng & Mahadevan, 2013)

Η διάγνωση της νόσου Crohn βασίζεται στη συσσώρευση διαφόρων κριτηρίων, συμπεριλαμβανομένων κλινικών, ενδοσκοπικών, ιστολογικών και βιολογικών ευρημάτων. Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από την κατανομή και τη σοβαρότητα της νόσου, μαζί με την παρουσία επιπλοκών και μπορεί να εμφανίζεται έπειτα από μεγάλα χρονικά διαστήματα άνευ συμπτωμάτων, αλλά με χρονικές περιόδους με κρίσεις. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι: διάρροια, κοιλιακό άλγος, αιμορραγία από το ορθό, ανορεξία, απώλεια βάρους. Τόσο η νόσος του Crohn όσο και η ελκώδης κολίτιδα μπορούν να παρουσιάσουν τα πρώτα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γενικά, η πορεία των φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι περισσότερο δυσμενής από ότι σε ασθενείς που δεν είναι έγκυες. Ένα σημαντικό πρόβλημα που μπορεί να καθυστερήσει την οριστική διάγνωση είναι ο κατανοητός φόβος της υποβολής διαγνωστικών διαδικασιών, όπως η ενδοσκόπηση ή οι ακτινολογικές εξετάσεις, αυτή τη στιγμή. (Chayvialle, 2003; Θανασάς, 2015)

Περιοχή	Συχνότητα
Εκτεταμένη ασθένεια του λεπτού εντέρου	5%
Ειλεός	25%
Ειλεοτυφλική περιοχή	40%
Παχύ έντερο	25%
Διάφορες περιοχές	2%

Πίνακας 6: Συχνότητα του προσβεβλημένου τόπου στη νόσο του Crohn (Chayvialle, 2003)

Τα κύρια χαρακτηριστικά σε ασθενείς με νόσο του Crohn είναι ο πόνος και η απώλεια βάρους. Η πάχυνση του τοιχώματος του πεπτικού σωλήνα μπορεί να οδηγήσει σε στένωση εσωτερικά της περιοχής που έχει προσβάλει. Εάν εμφανιστεί κυρίως μετά τα γεύματα, μπορεί να υποδεικνύει μερική εντερική απόφραξη. Τα εξέχοντα χαρακτηριστικά σε ασθενείς με Crohn είναι η διάρροια και η αιμορραγία. Οι ασθενείς με ενεργή Crohn αισθάνονται συχνά κόπωση και λήθαργο, και μπορεί να είναι και εμπύρετοι. (Chayvialle, 2003)

Σύμφωνα με τους Θανασά και συν, «*Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία χρόνια πολυσυστηματική φλεγμονώδης διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας. Διάφοροι παράγοντες όπως είναι οι λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της κύησης ή την περιγεννητική περίοδο, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα, ψυχολογικοί παράγοντες και η κληρονομικότητα έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς για τη συμμετοχή τους στους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς πρόκλησης της νόσου. Η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζεται από μία κατά τόπους κοκκιωματώδη φλεγμονώδη προσβολή του παχέος εντέρου, η επέκταση της οποίας αρχίζει συνήθως από το ορθό και αφορά στον βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο χιτώνα του εντερικού τοιχώματος. Εκτιμάται ότι στο 10% περίπου των περιπτώσεων η φλεγμονή μπορεί να επεκταθεί σε όλη την επιφάνεια του*

παχέος εντέρου, ενώ η επέκταση της νόσου στο λεπτό έντερο θεωρείται σχεδόν αδύνατη». (Θανασάς και συν, 2011)

1. Εντερικές εκδηλώσεις
Βλεννοαιματηρές κενώσεις
Τεινεσμός
Διάχυτα κοιλιακά άλγη
2. Εξωεντερικές εκδηλώσεις
Μυοσκελετικές βλάβες (περιφερική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)
Δερματικές βλάβες (οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα)
Οφθαλμολογικές βλάβες (επιπεφυκίτιδα, ιριδίτιδα, επισκληρίτιδα)
Στοματικές βλάβες (αφθώδη έλκη)
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολλαγγειίτιδα

Πίνακας 7: Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της ελκώδους κολίτιδας (Θανασάς και συν, 2011)

Πολλοί ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD), είτε νόσο του Crohn είτε ελκώδη κολίτιδα, είναι ηλικίας αναπαραγωγής. Ο επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας είναι μεγαλύτερος στο γυναικείο φύλο σε σύγκριση με τους άντρες και προσβάλλει κυρίως άτομα ηλικίας 10-40 ετών με την μεγαλύτερη επίπτωση να εμφανίζεται μεταξύ των 15 και 20 ετών. Οι νεαρές γυναίκες με IBD συνήθως ανησυχούν πολύ για τη

γονιμότητα τους, τη δραστηριότητα της νόσου τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, την κληρονομικότητα της νόσου στο έμβρυο και το αποτέλεσμα της υποκείμενης IBD στην ίδια την εγκυμοσύνη. Επιπλέον, οι ασθενείς εκφράζουν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, φοβούμενες ότι τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά το έμβρυο. Για το λόγο αυτό, είναι εξαιρετικά σημαντικό οι γαστρεντερολόγοι και οι ασθενείς με IBD να γνωρίζουν την επίδραση της IBD στην εγκυμοσύνη, και την επίδραση των φαρμάκων IBD στο έμβρυο και στα αποτελέσματα της κύησης. Η φαρμακευτική θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται στην κύηση, καθώς ο κίνδυνος της έξαρσης είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. (Hashash&Kane, 2015; Θανασάς, 2015)

Το ιστορικό του ασθενούς και η φυσική εξέταση είναι θεμελιώδους σημασίας για τη διάγνωση της IBD. Η κατάλληλη ανάλυση ή καλλιέργεια διάρροιας (με ή χωρίς αίμα) μπορεί να αποκλείσει λοιμώξεις του εντέρου. Η ενδοσκόπηση με βιοψία του παχέος εντέρου και του ειλεού μπορεί να επαληθεύσει τη διάγνωση. Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να υποδείξουν την παρουσία φλεγμονής, αναιμίας και δυσαπορρόφησης. Οι εξετάσεις αξονικής τομογραφίας (CT) και απεικόνισης μαγνητικού τομογράφου (MRI) επιτρέπουν την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου, της δραστηριότητας και των επιπλοκών. (O'Connoretal, 2013)

Σε ότι αφορά την κληρονομικότητα, τα τέκνα που γεννιούνται από γονείς με νόσο του Crohn (CD) ή ελκώδη κολίτιδα (UC) έχουν τη γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη IBD και τα ίδια. Τα παιδιά με έναν γονέα που πάσχει από IBD έχουν κατά δύο έως 13 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης IBD στη διάρκεια της ζωής τους σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, γεγονός που μεταφράζεται σε πιθανότητα εμφάνισης IBD στο 5,2% και 1,6% στους απογόνους ενός ατόμου με CD και UC , αντίστοιχα. Τα τέκνα με αμφότερους τους γονείς που έχουν προσβληθεί από IBD έχουν 33-36% πιθανότητα να αναπτύξουν IBD. Υπάρχουν νέα δεδομένα που αναδύονται σχετικά με το κατά πόσο ο τρόπος χορήγησης μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης του IBD στο τέκνο. (Ng&Mahadevan, 2013)

Σε μια σουηδική μελέτη που αφορούσε 1536 παιδιατρικούς ασθενείς με CD, η γέννηση με καισαρική τομή (C-) συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CD σε αγόρια (λόγος πιθανότητας [OR]: 1,25 · 95% CI: 1,01-1,54) αλλά όχι στα κορίτσια. Μια δημογραφική μελέτη στη Δανία έδειξε παρόμοια ευρήματα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης IBD σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών (λόγος συχνότητας εμφάνισης: 1,26- 95% CI: 1,11-1,49) σε άτομα που γεννήθηκαν μέσω καισαρικής τομής, ανεξάρτητα από τη γονική IBD. Η τάση ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των αγοριών και με εμφάνιση UC μεγαλύτερη από CD σε ανάλυση υποομάδων. Οι λόγοι για αυτούς τους συσχετισμούς δεν είναι σαφείς, αλλά πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν τη διατάραξη της φυσιολογικής βακτηριακής αποικιοποίησης του εντέρου του νεογέννητου κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής. (Ng & Mahadevan, 2013)

Σε ότι αφορά τη σεξουαλικότητα, διάφορες ανησυχίες μπορεί να περιλαμβάνουν την εικόνα του σώματος ή την ανησυχία για ενδεχόμενη εκκένωση κατά τη διάρκεια της συνουσίας. Η μη προβλεψιμότητα της νόσου και ο φόβος απροσδόκητων συμπτωμάτων μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλή αυτοεκτίμηση. Προκειμένου να αντιμετωπίζονται οι σεξουαλικές δυσκολίες, πρέπει αρχικά να εντοπιστούν. Παρόλο που υπάρχουν ελάχιστα διαθέσιμα στοιχεία σε αυτόν τον τομέα, η βιβλιογραφία αναγνωρίζει υψηλά επίπεδα σεξουαλικής δυσλειτουργίας που αναφέρθηκαν τόσο σε άρρενες όσο και σε θήλειες ασθενείς με IBD, με λίγο παραπάνω από το μισό αναφέρουν ότι η IBD νόσος είχε επηρεάσει αρνητικά την κατάσταση της σχέσης τους. Η χειρουργική επέμβαση φαίνεται να αυξάνει αυτή την αρνητική επίδραση τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ιδιαίτερα μετά από την πρωκτεκτομή. Η λίμπιντο θεωρήθηκε ότι μειώθηκε σε περισσότερους από τους μισούς ερωτηθέντες, επηρεάζοντας εξίσου και τα δύο φύλα. (O'Connoretal, 2013)

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τη σεξουαλική υγεία των ανθρώπων με νόσο του Crohn, αλλά η ενεργός ασθένεια και η κατάθλιψη διαδραματίζουν βασικούς ρόλους. Το ποσοστό γονιμότητας σε μη χειρουργημένους ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου με ηπατική νόσο είναι παρόμοιο με αυτό του γενικού πληθυσμού. Η νόσος του Crohn

μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης, αλλά η ύφεση σε ένα σταθερό σχήμα αγωγής χωρίς στεροειδή για τουλάχιστον 3 μήνες πριν τη σύλληψη και η προσκόλληση στη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα. Τα βρέφη με ενδομήτρια έκθεση σε φάρμακα κατά του παράγοντα νέκρωσης πρέπει να αποφεύγουν τα ζωντανά εμβόλια για τους πρώτους 9 μήνες ή έως ότου οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου δεν είναι ανιχνεύσιμες. (Gaidos & Kane, 2017)

Μια σημαντική ανησυχία για τον ασθενή είναι η πεποίθηση ότι τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς τη γονιμότητα ή το έμβρυο. Ωστόσο, η συντριπτική πλειοψηφία της ιατρικής θεραπείας δεν θα έχει καμία επίδραση στην ικανότητα σύλληψης. Τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν αποδειχθεί ότι έχουν επίδραση στη γονιμότητα. Η αζαθειοπρίνη έχει αξιολογηθεί βιβλιογραφικά και επίσης δεν φαίνεται να επηρεάζει τη γυναικεία γονιμότητα. Τα 5-αμινοσαλικυλικά οξέα δεν έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν αρνητικά τη γυναικεία γονιμότητα, αν και δεν έχουν διεξαχθεί επαρκείς δοκιμές σε ανθρώπους. Παρόλο που η σουλφασαλαζίνη χαρακτηρίζεται από γνωστό αρνητικό αποτέλεσμα στη σπερματογένεση, δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στη γυναικεία γονιμότητα. Σε μελέτες σε ζώα έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα σε θηλυκά ποντίκια και κουνέλια. Η επίδραση των θεραπειών του παράγοντα νέκρωσης όγκου στη γονιμότητα επίσης δεν έχει αξιολογηθεί στον άνθρωπο, αν και δεν υπήρξαν προβλήματα στις μελέτες σε ζώα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του natalizumab (Tysabri, Biogen) στους ανθρώπους. Ωστόσο, το φάρμακο έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη γονιμότητα σε ζώα σε δόσεις των 30 mg / kg, που ισοδυναμεί με 36 φορές τη δόση που χρησιμοποιείται στον άνθρωπο. Το natalizumab δεν έχει επιπτώσεις στη γονιμότητα σε ζώα σε χαμηλότερες δόσεις. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν καμία επίδραση στη γονιμότητα για τη βεβολιζουμάμπη (Entyvio, Takeda), η οποία είναι ειδική για το έντερο, ακόμη και σε υπερθεραπευτικές δόσεις. Η μεθοτρεξάτη δεν επηρεάζει τη γονιμότητα αλλά αντενδείκνυται (λόγω τερατογένεσης) σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Γενικά, η φυσική πορεία

των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου μπορεί να βελτιωθεί με φαρμακευτική θεραπεία ακόμα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ύφεση ή μειωμένη δραστηριότητα της νόσου, η οποία στη συνέχεια μπορεί να διατηρηθεί για το υπόλοιπο της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, η επιδείνωση των συμπτωμάτων στις φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης δεν σημαίνει αυτόματα ότι αυτό μπορεί να συμβεί σε μεταγενέστερες εγκυμοσύνες. (Martin et al, 2016)

Η γονιμότητα αποτελεί μία συνήθη ανησυχία σε άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD). Οι θήλεις ασθενείς των οποίων η IBD βρίσκεται υπό έλεγχο και οι οποίες δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε εγχείρηση πυέλου έχουν ποσοστά γονιμότητας συγκρίσιμα με αυτά των γυναικών της ίδιας ηλικίας που δεν πάσχουν από IBD. Η ύφεση της νόσου όχι μόνο βελτιώνει τα ποσοστά γονιμότητας αλλά επίσης, όπως έδειξαν οι περισσότερες μελέτες, οδηγεί σε πιο ευνοϊκά αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Τα ποσοστά γονιμότητας των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που δεν έχουν υποβληθεί σε εντερική χειρουργική δεν μειώνονται σε σύγκριση με τα ποσοστά των ατόμων που δεν έχουν IBD. (Hashash&Kane, 2015)

Οι μειωμένοι ρυθμοί γονιμότητας (δηλαδή η αδυναμία σύλληψης φυσικά) δεν σχετίζονται με την υποκείμενη IBD, αλλά είναι καθαρά συνέπεια της χειρουργικής επέμβασης. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση οι οποίες έχουν υποβληθεί στην ίδια χειρουργική επέμβαση, με πυελική διατομή και δημιουργία παρεντερικού σάκου. Τα επίπεδα γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με νόσο Crohn σε ύφεση είναι συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα των υγιών γυναικών. Αντίθετα σε ασθενείς άνω των 30 ετών, παρατηρείται σημαντική μείωση της γονιμότητας, ιδιαίτερα σε όσες η νόσος Crohn περιλαμβάνει και το παχύ έντερο. (Hashash & Kane, 2015)

Η γονιμότητα δύναται να μειώνεται με την ενεργό IBD. Οι λόγοι για αυτό είναι πιθανόν πολυπαραγοντικοί και μπορεί να σχετίζονται με εμπύρετο, άλγος, διάρροια και υποσιτισμό που συχνά παρατηρούνται στο IBD καθώς και φλεγμονές, δυσπαραρέυια,

μειωμένη λίμπινο και κατάθλιψη. Μπορεί επίσης να υπάρχει μια ανοσολογική βάση που να περιλαμβάνει τη δυσλειτουργία των T-κυττάρων, δεδομένου ότι οι νεαρές γυναίκες που υποφέρουν από ανενεργό IBD, αλλά με αυξημένη κυτοκίνη Th1 / Th2 έχουν βελτιωμένους ρυθμούς γονιμοποίησης *in vitro* χρησιμοποιώντας adalimumab, ο οποίος ως αναστολέας TNF-α έχει προταθεί να προκαλέσει μετατόπιση της ισορροπίας Th1 / Th2. Μεταξύ των γυναικών με ανενεργή νόσο, ο κύριος παράγοντας που σχετίζεται με την IBD επηρεάζοντας τη γονιμότητά τους είναι η πρότερη χειρουργική επέμβαση της πυέλου. Για τις γυναίκες που δεν είχαν προηγούμενη χειρουργική επέμβαση της πυέλου, η γονιμότητά τους είναι παρόμοια με τα ενήλικα άτομα στο γενικό πληθυσμό. Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση της πυέλου έχουν αυξημένα ποσοστά στειρότητας, ιδιαίτερα εκείνων που είχαν πρωκτοκολεκτομή με αναστόμωση πρωκτικής θωράκισης (IPAA). (Ng & Mahadevan, 2013)

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των Rajaratnametal. που εξέτασε τη γυναικεία γονιμότητα σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση μετά από IPAA έδειξε 3,91 φορές αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας (95% CI: 2,06-7,44). Υπάρχει η υποψία ότι ο κύριος λόγος γι 'αυτό είναι πυελικές ουλές και συμφύσεις από τη χειρουργική επέμβαση με αποτέλεσμα τη στειρότητα. Πράγματι, οι παρεμβάσεις που παράγουν σχετικά λιγότερες κοιλιακές και πυελικές συμφύσεις, όπως οι ιλοπροστικές αναστομώσεις (IRA) και η λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση, συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά γονιμότητας. Δύο μελέτες που εξέτασαν περιπτώσεις IRA - μία με ασθενείς με αδενωματώδη πολύποδα, η άλλη με ασθενείς με UC - διαπίστωσαν ότι τα ποσοστά εγκυμοσύνης μετά τη διαδικασία IRA ήταν παρόμοια με τα επίπεδα ελέγχου και υψηλότερα από τα ποσοστά μετά τη διαδικασία IPAA. Αξίζει η αναφορά μιας πρόσφατης μελέτης που δείχνει λιγότερες συμφύσεις με τη λαπαροσκοπική τεχνική IPAA και συγκεκριμένα η πρόσφατη μελέτη διασταυρούμενων μερών από τους Bartelsetal υποδηλώνει ότι τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε λαπαροσκοπικό IPAA έναντι ανοικτού τύπου επέμβασης IPAA. Ενώ χρειάζονται περισσότερες μελέτες στον τομέα αυτό, για τις γυναίκες που χρειάζονται χειρουργική

επέμβαση και ενδιαφέρονται να συλλάβουν στο μέλλον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διαδικασία IRA ή η λαπαροσκοπική διαδικασία IPAA, διότι μπορεί να οδηγήσουν σε μεγαλύτερη διατήρηση της γονιμότητας σε σύγκριση με την ανοικτή διαδικασία IPAA. (Ng & Mahadevan, 2013)

Η σουλφασαλαζίνη προκαλεί τεκμηριωμένη υπογονιμότητα μέσω ολιγοσπερμίας, ανώμαλη μορφολογία σπερματοζωαρίων και μειωμένη κινητικότητα σπέρματος. Αυτά τα ευρήματα σχετίζονται με τη δόση και δεν βελτιώνονται με συμπληρωματικό φολικό οξύ. Η ποιότητα του σπέρματος επανέρχεται στο φυσιολογικό 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της σουλφασαλαζίνης. Ως εκ τούτου, συνιστάται ότι οι άνδρες με IBD σε αγωγή με σουλφασαλαζίνη, λαμβάνοντας υπόψη τη σύλληψη, θα πρέπει να αλλάξουν σε άλλο από του στόματος παράγοντα μεσαλαμίνης. Μια πρόσφατη μελέτη σε ότι αφορά τη φαρμακευτική αγωγή με αζαθειοπρίνη δεν έδειξε σαφείς αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα του σπέρματος ή, κατ'επέκταση, στην ανδρική γονιμότητα. Περιορισμένα δεδομένα που εξετάστηκαν από τους Frenchetal σχετικά με τη γονιμότητα των ανδρών και τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη περιέγραψαν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με το εάν η μεθοτρεξάτη επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματος, αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμες όταν διακόπτεται η μεθοτρεξάτη. (Ng & Mahadevan, 2013)

Ο οικογενειακός προγραμματισμός αποτελεί σημαντικό ζήτημα για οποιονδήποτε ασθενή αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά μπορεί να είναι ακόμη πιο σημαντικός για τον καθορισμό του IBD. Αν και υπάρχουν κάποια αντικρουόμενα δεδομένα, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με ενεργό νόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης και γέννησης σε μικρότερη ηλικία κύησης σε σύγκριση με τις γυναίκες που βρίσκονται σε ύφεση. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο προγραμματισμός της εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της ύφεσης της νόσου είναι ένα πιο επιθυμητό σενάριο. Ωστόσο, οι γυναίκες με IBD είναι περισσότερο από 50% λιγότερο πιθανό να τους έχει συνταγογραφηθεί οποιαδήποτε μορφή αντισύλληψης από έναν ιατρό. Όλες οι μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένων των

μεθόδων φραγμού, των ορμονικών μεθόδων και των ενδομήτριων συσκευών, είναι διαθέσιμες σε αυτόν τον πληθυσμό και η ατομική επιλογή θα καθορίσει την προτιμώμενη μέθοδο. Ωστόσο, προτιμούνται πολύ αποτελεσματικές μέθοδοι που αποφεύγουν τις επιπλοκές της νόσου. Περίπου οι μισές από όλες τις εγκυμοσύνες στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι ακούσιες και οι μισές από αυτές είναι αποτέλεσμα αποτυχίας της αντισυλληπτικής επιλογής. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά, αντισυλληπτικό έμπλαστρο ή αντισυλληπτικό δακτύλιο έχουν 21 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης σε σύγκριση με γυναίκες που χρησιμοποιούν αναστρέψιμα αντισυλληπτικά μακράς διάρκειας, τα οποία περιλαμβάνουν ενδομήτριες συσκευές (IUD) και εμφυτεύματα. Μια πρόσφατη έρευνα σχετικά με την πρόσληψη αντισυλληπτικών σε ασθενείς με IBD έδειξε ότι το 17% χρησιμοποίησε πολύ αποτελεσματικές μεθόδους (δηλ. Εμφυτεύματα, IUDs ή στείρωση), το 41% χρησιμοποίησε βραχυπρόθεσμες ορμονικές μεθόδους και το 19% επέλεξε μεθόδους φραγής / συμπεριφοράς. Επειδή οι ασθενείς με IBD δεν επιλέγουν συνήθως τη συμβουλευτική του οικογενειακού προγραμματισμού με τους ιατρούς, αυτή η ομάδα είναι ένας στόχος για εκπαιδευτικές πρωτοβουλίες που αυξάνουν την πρόσληψη πολύ αποτελεσματικής αντισύλληψης. (Martinet al, 2016)

Η κύηση δεν έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης εξάρσεως της νόσου. Οι μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που έγιναν στη δεκαετία του 1970 στην Ευρώπη από τους Nielsen et al. διαπίστωσε ότι τόσο σε ασθενείς με UC όσο και σε ασθενείς με CD, τα ποσοστά εμφάνισης ασθένειας είναι παρόμοια μεταξύ εγκύων και μη έγκυων γυναικών. Συγκεκριμένα, ο Nielsen ανέφερε ρυθμούς εμφάνισης UC κατά 34 έναντι 32% σε έγκυες και μη έγκυες γυναίκες, αντίστοιχα. Ένα παρόμοιο εύρημα παρατηρήθηκε στους ασθενείς με CD. Μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό της Βόρειας Καλιφόρνιας για 461 έγκυες ασθενείς με IBD έδειξε ότι η πλειονότητα των ασθενών με UC και CD είχαν ανενεργή ή ήπια ασθένεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (65-80% με βάση το στάδιο της εγκυμοσύνης). Η ύπαρξη εξάρσεως της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζεται σημαντικά την περίοδο

σύλληψης. Η πρότερη βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι μόνο το ένα τρίτο των ασθενών με UC και CD με ηπατική νόσο κατά τη σύλληψη θα υποτροπιάσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ τα δύο τρίτα των ασθενών με ενεργό νόσο κατά τη σύλληψη θα συνεχίσουν να έχουν ενεργό νόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με μια παλαιότερη ανασκόπηση από τον Miller, μεταξύ των ασθενών με ενεργό νόσο κατά τη σύλληψη, το 45% θα παρουσιάσει έξαρση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το 24% θα συνεχίσει να έχει ενεργό αλλά σταθερή πορεία των συμπτωμάτων και μόνο το ένα τέταρτο των ασθενών θα έχει έξαρση των συμπτωμάτων. Μεταξύ των γυναικών με ενεργό CD κατά τη σύλληψη, το ένα τρίτο θα έχει επιδείνωση της νόσου, ένα τρίτο θα έχει σταθερά αλλά ενεργά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ένα τρίτο θα επιτύχει ύφεση. (Ng & Mahadevan, 2013)

Ομοίως, μια πρόσφατη μελέτη από τους Ujiharaetal. εξετάζοντας 90 κύσεις σε 63 έγκυες γυναίκες με UC διαπίστωσε ότι 48,3% των εγκύων γυναικών με ενεργό νόσο κατά την σύλληψη ανέπτυξαν μέτρια ή σοβαρή ασθένεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με μόνο το 14% των γυναικών με ηπατική νόσο κατά την έναρξη της εγκυμοσύνης, οι οποίες αργότερα ανέπτυξαν σημαντικά ενεργά συμπτώματα. Αυτές οι μελέτες τονίζουν τη σημασία της επίτευξης της ύφεσης της νόσου στις γυναίκες πριν από την εγκυμοσύνη, όταν είναι δυνατόν. (Ng & Mahadevan, 2013)

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη 2377 εγκύων ασθενών με νόσο του Crohn, ο αριθμός των πρόωρων γεννήσεων, τα νεογνά με χαμηλό βάρος σε σύγκριση με την ηλικία κύησης και το ποσοστό καισαρικής τομής ήταν υψηλότερα σε αυτήν την ομάδα από ό, τι σε άτομα χωρίς IBD. (Stephanssonetal, 2010; Cornishetal, 2007) Παρομοίως, σε μια ομάδα 2637 εγκύων ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, παρατηρήθηκε ο αριθμός των πρόωρων γεννήσεων, το χαμηλό βάρος νεογνού και το ποσοστό καισαρικών τομών να είναι υψηλότερα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου των υγιών ατόμων. Εκτός από αυτά τα φτωχά αποτελέσματα εγκυμοσύνης, σημειώθηκε ότι ο αριθμός των πρόωρων θανάτων ήταν υψηλότερος στις έγκυες ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα από τις έγκυες χωρίς ελκώδη κολίτιδα. (Stephanssonetal, 2011) Η δευτερογενής ανάλυση των ασθενών με ελκώδη

κολίτιδα έδειξε ότι η σοβαρότερη ασθένεια επιδείνωσε τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, αλλά η ίδια ανάλυση απέδειξε ότι η σοβαρότητα της ασθένειας είχε επίδραση στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης ασθενών με νόσο του Crohn.

Μία μικρότερη προοπτική μελέτη από τους Bortoli και συνεργάτες που συνέκριναν εγκύους ασθενείς που είχαν IBD (145 με νόσο του Crohn και 187 με ελκώδη κολίτιδα) με άτομα που δεν είχαν IBD έδειξε ότι η IBD δεν είχε καμία επίδραση στα ποσοστά των αποβολών, του πρόωρου τοκετού, της γέννησης με καισαρική τομή, και σε συγγενείς ανωμαλίες και δεν είχαν καμία επίδραση στο βάρος γέννησης. Η πλειοψηφία των ασθενών με IBD (87% των ασθενών με νόσο του Crohn και 79% με ελκώδη κολίτιδα) που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αυτή είχαν ασθένεια που ήταν σε ύφεση τη στιγμή της σύλληψης και παρέμεινε σε ύφεση καθ 'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (86% των ασθενών με νόσο του Crohn και 74% εκείνοι με ελκώδη κολίτιδα). (Bortolietal, 2011)

Μια παρόμοια μελέτη που περιελάμβανε 461 εγκύους ασθενείς με IBD έδειξε διαφορετικά αποτελέσματα, αποδεικνύοντας ότι το IBD αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών κύησης που σχετίζονται με πτωχότερα αποτελέσματα εγκυμοσύνης αλλά δεν οδηγεί σε πτωχότερα νεογνικά αποτελέσματα. Οι ασθενείς με IBD ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν αυθόρμητη αποβολή, εκλαμψία, προεκλαμψία ,προδρομικό πλακούντα, πρόωρη αποκόλληση πλακούντα ή παρατεταμένη πρόωρη ρήξη μεμβρανών. Σε αυτή τη μελέτη, η δραστηριότητα της νόσου δεν συσχετίστηκε με χειρότερη έκβαση. Ωστόσο, η διάγνωση του IBD, το ιστορικό εντερικής χειρουργικής για το IBD και η φυλή, βρέθηκε να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για χειρότερα αποτελέσματα. (Mahadevanetal, 2007)

Μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου από τους Molnar και τους συναδέλφους εξέτασε τους ασθενείς που είχαν εγκυμοσύνη πριν από τη διάγνωση του IBD και μια εγκυμοσύνη και πάλι μετά τη διάγνωσή τους. Οι ερευνητές συνέκριναν τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης κάθε ασθενούς πριν και μετά τη διάγνωση της IBD και διαπίστωσαν ότι μετά από διάγνωση IBD, η πρόωρη γέννηση και το χαμηλό βάρος γέννησης ήταν πιο συχνές από πριν από τη διάγνωση της IBD. Η ασθένεια, και η έκταση της νόσου, η

παρουσία περιπρωκτικών επιπλοκών και ο τρόπος τοκετού δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. (Molnaretal, 2010)

Συστηματική παρακολούθηση της εγκύου	Αιματολογικός έλεγχος Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας
Συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου	Βιομετρία Εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού Καρδιοτοκογραφικός έλεγχος ηρεμίας
Συντηρητική αντιμετώπιση	Αμινοσαλικυλικά Κορτικοστεροειδή Ανοσοκατασταλτικά Αντιβιοτικά φάρμακα Ινφλιξιμάμπη Λευκοκυτταροαφαίρεση
Χειρουργική αντιμετώπιση	Ολική κολεκτομή με ειλεοστομία Υφολική κολεκτομή με ειλεοστομία Πρωκτοκολεκτομή με ειλεοστομία
Επιλογή του καταλληλότερου χρόνου τοκετού	
Επιλογή του καταλληλότερου τρόπου τοκετού	
Θεραπευτική διακοπή της κύησης (σε πολύ ακραίες περιπτώσεις)	
Προγραμματισμός μελλοντικής κύησης	

Πίνακας 8: Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της ελκώδους κολίτιδας στην κύηση (Θανασάς και συν, 2011)

Βασική προσέγγιση της εγκύου με νόσο Crohn αφορά την παρακολούθησή της, τη συστηματική εκτίμηση της εμβρυικής κατάστασης και τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής που ενδείκνυται ανάλογα με την κατά περίπτωση κύηση. Σε περιπτώσεις που η συντηρητική θεραπεία κρίνεται ανεπαρκής προτείνεται η χειρουργική αντιμετώπιση. Πλέον σήμερα θεωρείται μη θεραπευτική επιλογή η θεραπευτική διακοπή της κύησης, αλλά ο χρυσός κανόνας θεωρείται ο σωστός προγραμματισμός της κύησης. Η μειωμένη γονιμότητα κατά τη διάρκεια των φάσεων αυξημένης φλεγμονώδους δραστηριότητας φαίνεται επίσης να έχει νόημα βιολογικά: Η εγκυμοσύνη αναβάλλεται μέχρις ότου εξασφαλιστούν οι καλύτερες δυνατές συνθήκες για την επιτυχή έκβαση της, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγονται πρόσθετες πιέσεις για τον ασθενή. Παρόλο που οι εγκυμοσύνες σε γυναίκες με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου συνήθως προχωρούν με τρόπο παρόμοιο με τις υγιείς γυναίκες, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα, η αυξημένη φλεγμονώδης δραστηριότητα κατά τη σύλληψη μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την εγκυμοσύνη και σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών. Συνολικά, η θεραπεία των φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων στις εγκύους είναι, στις περισσότερες από τις συνιστώσες της, βασισμένη στις ίδιες γενικές αρχές που εφαρμόζονται σε ασθενείς που δεν είναι έγκυες. Η βέλτιστη φροντίδα, ωστόσο, εξαρτάται από τη στενή και τακτική αλληλεπίδραση μεταξύ του γαστρεντερολόγου και του γυναικολόγου και θα πρέπει να εξετάσει μερικές σημαντικές διαφορές και εξαιρέσεις όσον αφορά τον καθορισμό της ατομικής ιατρικής θεραπείας ενός ασθενούς. (Θανασάς, 2015)

Σε μελέτη που περιελάμβανε 70 κύσεις σε 61 ασθενείς με νόσο Crohn παρατηρήθηκε μία μικρή αλλά σημαντική μείωση του δείκτη Harvey-Bradshaw σχετικά με τη δραστηριότητα της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με την κατάσταση της ασθενούς ένα έτος πριν από την κύηση και ένα έτος μετά την κύηση. Σε αυτή τη μελέτη, η μειωμένη δραστηριότητα της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης οφειλόταν εν μέρει στη διακοπή του καπνίσματος λόγω της κύησης. Το κάπνισμα είναι γνωστό ότι

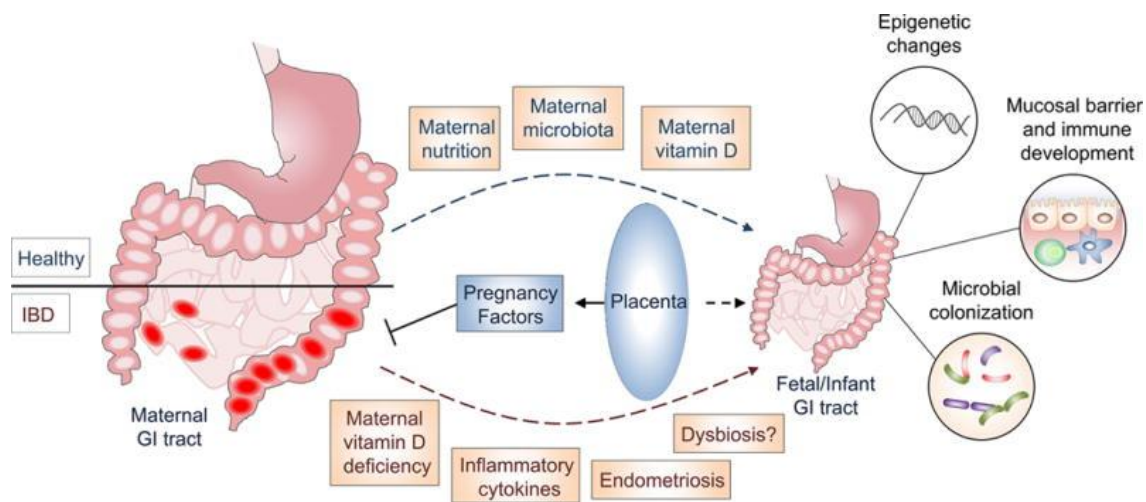
αποτελεί ένα αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την πορεία της νόσου Crohn. (Agretetal, 2005)

Η κλινική εμπειρία επιβεβαιώνει τις πρώιμες παρατηρήσεις των Khoslaetal. ότι οι ασθενείς με ενεργό νόσο κατά τη σύλληψη συχνά συνεχίζουν να εμφανίζουν συμπτώματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ μπορεί να αναμένεται μια φυσιολογική πορεία της εγκυμοσύνης σε ασθενείς που συλλάβουν όταν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση. Στη βιβλιογραφία, οι συχνότητες εμφάνισης νόσου Crohn κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι 14-34%, παρόμοια με εκείνη των μη εγκύων ασθενών. Μια ευρωπαϊκή μελέτη με 10ετή περίοδο παρακολούθησης παρατήρησε ότι εάν η σύλληψη εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της ύφεσης, τα ποσοστά εμφύτευσης ήταν συγκρίσιμα με εκείνα των μη εγκύων ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ενώ τα δύο τρίτα των ασθενών υπέστησαν υποτροπή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όταν εμφανίστηκε σύλληψη κατά τη διάρκεια μιας περιόδου ενεργού νόσου. Από αυτές τις ασθενείς, τα δύο τρίτα θα παρουσιάσουν περαιτέρω επιδείνωση. Σε μια μελέτη που περιελάμβανε 35 εγκυμοσύνες σε 23 γυναίκες σε περίοδο 12 ετών, βρέθηκε 26% ποσοστό επιδείνωσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το οποίο είναι παρόμοιο με αυτό του πληθυσμού ασθενών με Crohn. Μια μελέτη της Δανίας ανέφερε το 40,3% των υποτροπών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, σε σύγκριση με 13,6% στους 6 μήνες πριν από την εγκυμοσύνη. (Morales Metal, 2000; Julsgaardetal, 2010)

Οι μείζονες πληθυσμιακές μελέτες έχουν επανειλημμένα δείξει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καισαρικής τομής μέχρι και 1,5 φορές εκείνου του γενικού πληθυσμού μεταξύ των γυναικών με CD αλλά όχι με UC. Αυτό πιθανότατα αντανακλά την ανησυχία των ασθενών και των παρόχων για επιπλοκές σε ότι αφορά την ανάπτυξη ή την επιδείνωση της περιπρωκτικής νόσου και της δυσλειτουργίας του εντέρου σε ασθενείς με IPAA πριν από την εγκυμοσύνη. Πιο πρόσφατα, μια σκανδιναβική πληθυσμιακή μελέτη του 2010 σημείωσε ότι οι γυναίκες με UC είχαν επίσης αυξημένο αριθμό καισαρικών τομών (OR: 2,01, 95% CI: 1,84-2,19) σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, αν και οι λόγοι διότι αυτό

είναι ασαφείς. Μεγαλύτερες μελέτες, ωστόσο, έδειξαν ότι ο κοιλιακός τοκετός με ανενεργή περιγεννητική νόσο δεν οδηγεί σε ή επιδεινώνει την περιπρωκτική ασθένεια. (Ng & Mahadevan, 2013)

Οι κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν αρχίσει να διασαφηνίζουν τους ορμονικούς, περιβαλλοντικούς και μικροβιακούς παράγοντες που ρυθμίζουν την ανοσοαναπαραγωγική διασταυρούμενη συσχέτιση στην IBD και καθορίζουν τον αντίκτυπό τους στην υγεία της μητέρας, την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την κληρονομικότητα του κινδύνου ασθένειας. Η εξελισσόμενη γνώση της αποτύπωσης της μητέρας-εμβρύου στην IBD έχει σημαντικές επιπτώσεις στην παροχή συμβουλών σε ασθενείς και τη διαχείριση ασθενειών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη κλινικών αποτελεσμάτων τόσο για τη μητέρα όσο και για το βρέφος. (Gloveretal, 2016)



Εικόνα 25: IBD, μετάδοση στην εγκυμοσύνη. (Gloveretal, 2016)

3.13 Δυσκοιλιότητα

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί μία συνήθη ενόχληση της εγκύου δευτερογενώς στις αλλαγές που συνοδεύουν την κανονική κύηση. Οι ερευνητές κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970 σημείωσαν ότι η επίπτωση της δυσκοιλιότητας στην εγκυμοσύνη κυμαίνεται από 10 έως 40%. Πρόσφατες έρευνες επιβεβαίωσαν αυτή τη μεταβλητή επίπτωση. Οι ηθικοί περιορισμοί της έρευνας κατά την εγκυμοσύνη έχουν αποτρέψει τη σαφή αιτιολογία και την εμφάνιση δυσκοιλιότητας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο οι γαστρεντερικές αποκρίσεις σε οιστρογόνο και προγεστερόνη με αυξημένο χρόνο διέλευσης του εντέρου και μηχανική απόφραξη της μήτρας θεωρούνται σημαντικοί φυσιολογικοί παράγοντες. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν μειωμένη μητρική δραστηριότητα, μειωμένα επίπεδα μοτιλίνης, αυξημένη απορρόφηση του νατρίου και νερού στο κόλον και συνηθισμένο συμπλήρωμα σιδήρου στον εγκύου πληθυσμό. Η εκπαίδευση της εγκύου ασθενούς για τις φυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στην γαστρεντερική οδό κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αποδειχθεί ανεκτίμητη. (Longoetal, 2010)

Η παροχή μιας εξήγησης για την αιτία της δυσκοιλιότητας και η παροχή συμβουλών στους απλούς τρόπους για την ανακούφιση της δυσφορίας είναι συνήθως επαρκής. Βασικές συμβουλές θα πρέπει να περιλαμβάνουν αυξημένη πρόσληψη υγρών και ινών, μέτρια ποσότητα ημερήσιας άσκησης και εκγύμναση μετά από γεύματα όταν η δραστηριότητα του παχέος εντέρου είναι η υψηλότερη. Τα περιστατικά δυσκοιλιότητας των περισσότερων ασθενών μπορούν συνήθως να ανακουφιστούν με την αύξηση της διαιτητικής ίνας, η οποία υπάρχει στα περισσότερα δημητριακά, ειδικά τα σιτηρά. Για όσες έγκυες δεν μπορούν να τροποποιήσουν τη δραστηριότητά τους ή τη διατροφή τους για να βιώσουν ανακούφιση, πολλές επωφελούνται από τη συμπλήρωση του γεύματος με 4 έως 6 κουταλιές της σούπας πίτουρο ή άλλο μέσο σχηματισμού χύδην όπως το ψύλλιο, η μεθυλοκυτταρίνη ή το πολυκαρβοφιλικό. Η καθημερινή κατάποση αυτών των παραγόντων σχηματισμού χύδην, μαζί με 1 έως 2 ποτήρια νερό, ανακουφίζει τη

δυσκοιλιότητα μέσω της αυξημένης περιεκτικότητας σε κόπρανα, μειωμένου χρόνου διέλευσης του παχέος εντέρου και αυξημένου βάρους κόπρανα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι οι παράγοντες σχηματισμού όγκου μπορεί να χρειαστούν μερικές ημέρες για να επιτύχουν τα επιθυμητά αποτελέσματα. (Bonapace & Fisher, 1998)

Η προσέγγιση της διαχείρισης της δυσκοιλιότητας κατά την εγκυμοσύνη είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού. Συνήθως, η δυσκοιλιότητα αντιμετωπίζεται κυρίως με διαιτητική και συμπεριφορική τροποποίηση. Οι διατροφικές αλλαγές περιλαμβάνουν την αύξηση πρόσληψης νερού (> 8 ποτήρια / ημέρα) και την πρόσληψη ινών (20-35 γραμμάρια / ημέρα). Τα καθαρτικά είναι ασφαλή και αποτελεσματικά κατά την εγκυμοσύνη, όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) (8-25 γρ. / Ημέρα) και η λακτουλόζη (15-30 κ.εκ. / ημέρα), που διεγείρουν τη συσσώρευση υγρών στο έντερο. Συνεπώς, έχει βρεθεί ότι η PEG αυξάνει τη συχνότητα του εντέρου, επιταχύνει τους χρόνους κινητικότητας του παχέος εντέρου και βελτιώνει την αποτοξίνωση σε ασθενείς με μη οργανική δυσκοιλιότητα ανθεκτική στις διαιτητικές ίνες και καθαρτικά διεγερτικά. Παρόλο που η FDA δεν έχει εγκρίνει συγκεκριμένα σκευάσματα για χρήση κατά την εγκυμοσύνη, η PEG είναι αδρανής και ελάχιστα απορροφούμενη, επομένως η τοξικότητα είναι μη πιθανή, αλλά φέρει βαθμολογία κατηγορίας C κατά την κύηση.

Προβιοτικά (συμπληρώματα που περιέχουν «υγιά βακτηρίδια») προτείνεται συχνότερα σε εγκύους ασθενείς. Αυτά τα συμπληρώματα μπορούν να αλλάξουν τη χλωρίδα του παχέος εντέρου και πολλοί ασθενείς παρατηρούν βελτίωση στη λειτουργία του εντέρου τους. Υπάρχουν διαθέσιμα πολλαπλά παρασκευάσματα χωρίς συνταγή. Οι προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους ασθενείς είναι περιορισμένες, αλλά αυτοί οι παράγοντες έχουν λίγες έως μηδενικές πιθανότητες βλάβης, εκτός από ζητήματα κόστους και συμμόρφωσης. Η αυξανόμενη εμπειρία θα καθορίσει τις διαφορές μεταξύ των προϊόντων και τον κατάλληλο ρόλο για αυτά τα συμπληρώματα. (Longoetal, 2010)

Τα καθαρτικά οσμωτικά και διεγερτικά είναι θεραπεία δεύτερης γραμμής όταν οι παράγοντες σχηματισμού όγκου αποτυγχάνουν να επιτύχουν ανακούφιση. Έχουν το πλεονέκτημα της ταχύτερης έναρξης δράσης σε σύγκριση με τους παράγοντες που

σχηματίζουν χύδην, αλλά οι παρενέργειες μπορεί να περιορίσουν τη μακροχρόνια χρήση τους. Υπεροσμωτικά καθαρτικά όπως η σορβιτόλη και η λακτουλόζη, αυξάνουν την περιεκτικότητα σε νερό στα κόπρανα αλλά μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές του ηλεκτρολυτικού συστήματος της μητέρας με μακροχρόνια χορήγηση. Επειδή τα υπεροσμωτικά καθαρτικά είναι μη πέψιμα σάκχαρα, έχουν τις δυσάρεστες παρενέργειες του μετεωρισμού, της ναυτίας, που μπορεί να μην είναι αποδεκτές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Longoetal, 2010)

Επιπλέον, η λακτουλόζη αποφεύγεται καλύτερα σε ασθενείς με διαβήτη και εκείνους που απαιτούν δίαιτα χαμηλής γαλακτόζης λόγω των μεταβολιτών της - λακτόζης και γαλακτόζης. Η πολυαιθυλενογλυκόλη είναι ένας ισομοτικός παράγοντας που διατηρεί το νερό στην εντερική οδό. Σε κατάλληλες δόσεις, φαίνεται ασφαλές για μακροχρόνια χρήση. Διεγερτικά καθαρτικά, όπως bisacodyl, senna και cascara έχουν την ταχύτερη έναρξη δράσης, αλλά συνδέονται με υποκαλιαιμία, υπονατριάιμία και κολικό. Συγκεκριμένα, το bisacodyl είναι καλύτερα ανεκτό ως πρωκτικό υπόθετο δευτερογενές από τη σύνδεσή του με κολικό. (Longoetal, 2010)

Η χρήση διεγερτικών καθαρτικών περισσότερο από τρεις φορές την εβδομάδα δεν συνιστάται. Λόγω της συσχέτισης του με την πρόωρο τοκετό, το καστορέλαιο πρέπει να αποφεύγεται καλύτερα ως καθαρτικό για τις έγκυες γυναίκες. Πολλοί μαιευτήρες συνήθως συνταγογραφούν καθαρτικά, όπως η σορβιτόλη, στον ασθενή μετά τον τοκετό εξαιτίας του πόνου που μπορεί να συνοδεύει έναν οπίσθιο κοιλικό τραυματισμό ή επισειδοτομή. Η καθημερινή σορβιτόλη συνταγογραφείται επίσης συχνά σε ασθενείς που είχαν μια καισαρική τομή σε μια προσπάθεια να μειώσουν τη δυσκοιλιότητα που σχετίζεται με τη χρήση ναρκωτικών φαρμάκων. Η πιθανότητα δυσκοιλιότητας που προκαλεί κόπωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σπάνια. Οι περισσότεροι ασθενείς που παρουσιάζουν ένα τέτοιο επεισόδιο έχουν μια προδιάθεση, όπως είναι ένας νευρολογικός τραυματισμός. Η μηχανική ανακούφιση μιας πρόσκρουσης δεν είναι συνηθισμένη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά μπορεί να επιτευχθεί με τον ίδιο τρόπο που εκτελείται από έναν μη έγκυο ασθενή. (Longoetal, 2010)

3.14 Διάρροια

Η διάρροια δεν πρέπει να θεωρείται ελάσσονος σημασίας σε κανένα από τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν πρόσφατες μελέτες που αναφέρουν σχετικά με τον επιπολασμό της διάρροιας κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, η μόνη φυσιολογική μεταβολή που μπορεί θεωρητικά να διεγείρει τη διάρροια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η αύξηση των προσταγλανδινών που προκαλούν συστολή των λείων μυών, με αποτέλεσμα την αύξηση των προωθητικών δυνάμεων του εντέρου. Επιπλέον, όπως παρατηρείται με εξωγενείς προσταγλανδίνες, όπως η μισοπροστόλη, το έντερο μπορεί να διεγερθεί για να εκκρίνει νερό και ηλεκτρολύτες. (Cappellatal, 1996)

Η αιτιολογία της διάρροιας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτείνεται το φάσμα της διάγνωσης παρόμοια με εκείνη της μη εγκύων ατόμου. Οι πιο συνηθισμένες αιτίες οξείας διάρροιας κατά την εγκυμοσύνη είναι οι μολυσματικοί ιικοί παράγοντες όπως ο ροταϊός και ο ιός Norwalk. Οι βακτηριακές λοιμώξεις όπως *Campylobacter*, *Shigella*, *Escherichiacoli*, *Yersinia* και *Salmonella* μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε οξεία διάρροια. Οι μη λοιμώδεις αιτίες περιλαμβάνουν φάρμακα, δυσανεξία σε τρόφιμα, λακτόζη, φρουκτόζη, δυσανεξία σορβιτόλης και μαννιτόλης, ασθένεια φλεγμονώδους εντέρου και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. (Cappellatal, 1996)

Η αξιολόγηση της οξείας διάρροιας είναι δικαιολογημένη εάν η διάρροια είναι επίμονη ή αν προκύψουν συμπτώματα συναγερμού όπως η απώλεια βάρους και ο υποσιτισμός. Η διαγνωστική διαδικασία θα πρέπει να περιλαμβάνει τη συλλογή κοπράνων για βακτηριακή καλλιέργεια, ανάλυση για παράσιτα, εξέταση κοπράνων για λευκοκύτταρα και δοκιμασία κοπράνων για τοξίνη *Clostridiumdifficile*. (Bonapase&Fisher, 1998)

Η ευέλικτη σιγμοειδοσκόπηση είναι ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όταν είναι απαραίτητο. Μια πολυκεντρική μελέτη από τον Cappell και τους συνεργάτες του διαπίστωσε ότι σε 48 έγκυες γυναίκες, η σιγμοειδοσκόπηση δεν συσχετίστηκε με πρόωρο τοκετό ή με εμβρυϊκές δυσπλασίες. (Cappellatal, 1996)

Τυπικά, η θεραπεία οξείας διάρροιας περιλαμβάνει συντηρητική αντιμετώπιση με από του στόματος επανυδάτωση, διόρθωση πιθανών ανωμαλιών ηλεκτρολυτών με χυμό πορτοκαλιού και μπανάνες (αντικατάσταση K⁺), πρόσληψη αλατιού και ζωμών. Από τα αντιδιαρροικά σκευάσματα, η λοπεραμίδη συνιστάται συχνότερα. Σε μια ελεγχόμενη μελέτη, η χρήση λοπεραμίδης στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν συσχετίστηκε με σημαντική διαφορά στην ανάπτυξη μείζονων εμβρυϊκών δυσμορφιών μεταξύ των ομάδων θεραπείας και ελέγχου. Ωστόσο, το διφαινοξυλικό με ατροπίνη έχει βρεθεί ότι είναι τερατογόνο σε ζώα και ανθρώπους στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και κατά συνέπεια δεν συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη. Το υποσαλικυλικό βισμούθιο δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επειδή έχει συσχετιστεί με μειωμένο βάρος γέννησης, νεογνική αιμορραγία και αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα. (Einarsonetal, 2000)

3.15 Αιμορροΐδες

Οι αιμορροΐδες θεωρούνται ως μία κοινή ασθένεια του εντερικού συστήματος. Οι εσωτερικές αιμορροΐδες επιλύονται εν μέρει με συντηρητικές θεραπείες με υπόθετα και αλοιφές, εκτός από τις βελτιώσεις του τρόπου ζωής και την αποφυγή της τάνυσης κατά τη διαδικασία εκκένωσης. Ωστόσο, οι μεταγενέστερες θεραπείες μπορεί να είναι απαραίτητες όταν τα συμπτώματα επιδεινώνονται και παρεμβάλλονται στις καθημερινές δραστηριότητες διαβίωσης. Η θεραπεία αυτής της νόσου χωρίς εκτομή είναι επιθυμητή επειδή οι εσωτερικές αιμορροΐδες είναι κατά κύριο λόγο καλοήθειες. Υπάρχουν αρκετές επιλογές θεραπείας για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική ιατρική διαχείριση. Η σκληροθεραπεία έγχυσης αποτέλεσε τον κύριο άξονα των μη χειρουργικών θεραπειών για περισσότερο από έναν αιώνα και θεωρείται ότι θεραπεύει επαρκώς τις αιμορροΐδες. (Tomikietal, 2015)

Μια μετα-ανάλυση 18 τυχαιοποιημένων δοκιμών που συνέκριναν διάφορες μεθόδους θεραπείας για αιμορροΐδες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σύνδεση ήταν πιο αποτελεσματική από τη σκληροθεραπεία και επίσης ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σύνδεση ήταν λιγότερο πιθανό να χρειαστούν επακόλουθη θεραπεία. Ωστόσο, η σκληροθεραπεία με ένεση αντιπροσωπεύει μια απλή και ασφαλή παρηγορητική θεραπεία για τις αιμορροΐδες. Ο συνηθέστερος παράγοντας σκληρύνσεως που χρησιμοποιείται είναι το έλαιο αμυγδάλου φαινόλης 5%, το οποίο είναι κυρίως αποτελεσματικό για περιπτώσεις αιμορραγίας. Ωστόσο, οι επιπτώσεις του στην πρόπτωση θεωρούνται ανεπαρκείς. Η αιμορροΐδεκτομή συχνά εκτελείται ως χειρουργική θεραπεία για εσωτερικές αιμορροΐδες, αλλά συνδέεται με μετεγχειρητικό πόνο, μακρύτερους χρόνους αποκατάστασης και επιπλοκές όπως αιμορραγία και πρωκτική στένωση. Συνεπώς, επιθυμούνται λιγότερο επεμβατικές θεραπείες για τη θεραπεία αυτής της νόσου χωρίς εκτομή. (Tomikietal, 2015)

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δυσκοιλιότητας είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση των αιμορροΐδων, μια από τις πιο συνήθεις και δυσάρεστες γαστρεντερικές συνθήκες της εγκυμοσύνης. Περίπου το ένα τρίτο των εγκύων γυναικών διαμαρτύρονται για αιμορροΐδες δευτερευόντως από διάφορους παράγοντες που περιλαμβάνουν αυξημένη δύναμη Valsalva κατά τη διάρκεια της αφόδευσης, 30% αύξηση του όγκου του αίματος, χαλάρωση των φλεβικών λείων μυών που προκαλείται από προγεστερόνη και αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση από την ανάπτυξη της μήτρας. Η ανάγκη για θεραπεία των αιμορροΐδων συνήθως καθορίζεται από τον τύπο. (Singer&Brandt, 1991)

Κλασικά, οι αιμορροΐδες διαχωρίζονται σε εξωτερικές (αυτά που προέρχονται κάτω από την οδοντωτή γραμμή) και εσωτερικές (αυτά που προέρχονται από την οδοντωτή γραμμή). Οι εξωτερικές αιμορροΐδες συνήθως δεν απαιτούν θεραπεία εκτός εάν έχει αναπτυχθεί θρόμβωση. Η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει συντηρητικά μέτρα για τη μείωση του πόνου και τη διευκόλυνση της απορόφησης του θρόμβου. Η αρχική θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει μαλακτικά, τοπικά αναλγητικά και θερμά λουτρά. Εάν αυτές οι θεραπείες δεν είναι σε θέση να επιτύχουν ανακούφιση, η χειρουργική εκτομή υπό τοπική αναισθησία προτιμάται έναντι της τομής και της αφαίρεσης του θρόμβου λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπής του θρόμβου. (Longoetal, 2010)

Μια αιμορροΐδα είναι μια διευρυμένη φλέβα στα τοιχώματα του πρωκτικού καναλιού. Όλοι οι άνθρωποι έχουν εσωτερικές αιμορροΐδες. Όταν αυτές οι αιμορροΐδες μεγαλώνουν, μπορεί να προκαλέσουν ανώδυνη αιμορραγία από το ορθό. Η διόγκωση της αιμορροΐδας μπορεί να προκαλέσει την πρόπτωση κατά τη διάρκεια της μετακίνησης του εντέρου. Σε περίπτωση αποτυχίας συντηρητικών μέτρων, η πήξη με υπέρυθρη ακτινοβολία ή η σκληροθεραπεία με ένεση φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν οι μη επεμβατικές παρεμβάσεις αποτυγχάνουν να παρέχουν ανακούφιση ή οι αιμορροΐδες είναι σε προχωρημένο στάδιο, μπορεί να γίνει χειρουργική αιμορροΐδεκτομή, σπάνια. (Wald, 2003)

Η αρχική θεραπεία για εσωτερικές αιμορροΐδες κατά την κύηση μειώνει την καταπόνηση που σχετίζεται με την αφόδευση, ιδιαίτερα σε εκείνες τις ασθενείς με προβλήματα δυσκοιλιότητας. Η θεραπεία πρώτης γραμμής περιλαμβάνει αυξημένη κατανάλωση ινών, χορήγηση καθαρτικού, φάρμακα τοπικής αναισθησίας (βενζοκαΐνη) που μειώνουν τον κνησμό και τοπικούς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (υδροκορτιζόνη). (Wald, 2003)

Σε μελέτη των HyunLeeetal, αναλύθηκαν τα στοιχεία από το 2007 έως το 2009 από το Κορεάτικο Κέντρο Υγείας, όπου η μελέτη περιελάμβανε 17228 άτομα ηλικίας 19 ετών και άνω. Διεξήχθη ανάλυση παλινδρόμησης για την αξιολόγηση των συσχετίσεων μεταξύ των αιμορροΐδων και των πιθανών παραγόντων κινδύνου. Η συνολική επικράτηση των αιμορροΐδων μεταξύ των ατόμων που μελετήθηκαν ήταν 14,4%, ενώ η συχνότητα εμφάνισης των γυναικών (15,7%) ήταν μεγαλύτερη από αυτή των ανδρών (13,0%). Η παχυσαρκία και η κοιλιακή παχυσαρκία συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο αιμορροΐδων με αναλογία πιθανότητας (OR) (διαστήματα εμπιστοσύνης 95%, 95% CI) 1,13 (1,01 έως 1,26) και 1,16 (1,04 έως 1,30) αντίστοιχα. Και η αυτοαναφερόμενη κατάθλιψη (OR, 1,83, 95% CI, 1,62 έως 2,08) και η διάγνωση της κατάθλιψης (OR, 1,71, 95% CI, 1,35 έως 2,17) συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορροΐδων. Η συχνότητα άσκησης (OR, 1,62, 95% CI, 1,00 έως 1,23) και η εμπειρία της εγκυμοσύνης (OR, 1,62, 95% CI, 1,17 έως 2,25) σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο αιμορροΐδων. Ωστόσο, το επίπεδο εκπαίδευσης, η κατανάλωση αλκοόλ, οι σωματικές δραστηριότητες, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, οι ίνες, η πρόσληψη λίπους και η πρόσληψη ενέργειας δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο αιμορροΐδων. (HyunLeeetal, 2014)

3.16 Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS) είναι μια λειτουργική γαστρεντερική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα κοιλιακό πόνο ή δυσφορία, διαταραγμένη λειτουργία του εντέρου, κοιλιακή διάταση ή φούσκωμα και διέλευση της βλέννας. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών που διαγιγνώσκονται με IBS. Παρόλο που η εγκυμοσύνη συνοδεύεται συχνά από κοιλιακές παθήσεις, ιδιαίτερα δυσκοιλιότητα, λίγα είναι γνωστά για την επίδραση της εγκυμοσύνης στα συμπτώματα της IBS. (Woudeetal, 2014)

Μία μελέτη έδειξε μέτρια αυξημένο κίνδυνο τόσο αποβολής όσο και έκτοπης εγκυμοσύνης σε ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με IBS πριν από την εγκυμοσύνη τους. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ούτε για την προεκλαμψία ούτε για θνησιμότητα, αλλά δεν υπάρχουν πολλές μελέτες. Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συμβάλλουν στη βελτιστοποίηση του τρόπου ζωής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε άτομα με διάγνωση IBS, όπως διατροφικές αλλαγές: αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών και νερού για ασθενείς με IBS-C που πάσχουν από δυσκοιλιότητα και μειωμένη κατανάλωση λιπών και γαλακτοκομικών προϊόντων για ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με διάρροια- κυρίαρχο IBS (IBS-D) και θεραπεία χαλάρωσης. (Woudeetal, 2014)

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα στεροειδή προκαλούν μη φυσιολογική δραστηριότητα στη γαστρική οδό και τους παχέους εντέρου, οδηγώντας σε βραδύτερους χρόνους διέλευσης του λεπτού εντέρου και του παχέος εντέρου και αργή γαστρική εκκένωση που μπορεί να προκαλέσει ναυτία. Οι Maesetal. (1999) προσπάθησαν να συσχετίσουν αυτές τις παρατηρήσεις με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Αυτό το εύρημα, μαζί με τη γνώση ότι οι ισχυρότερες επιδράσεις των οιστρογόνων και της προγεστερόνης θα αναμένονταν στο τέλος της εγκυμοσύνης, δεν υποστηρίζει την

υπόθεση ότι το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και οι διαταραχές της γαστρεντερικής κινητικότητας σχετίζονται μεταξύ τους. (Verbergetal, 2005)

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η λοπεραμίδη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσμορφιών όταν χρησιμοποιείται στο πρώτο τρίμηνο. Μέχρι να υπάρξουν περαιτέρω μελέτες, το φάρμακο αυτό πρέπει, αν είναι δυνατόν, να αποφεύγεται κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη. Εάν η έκθεση έχει ήδη συμβεί, δεν φαίνεται να υπάρχει λόγος τερματισμού της εγκυμοσύνης, καθώς ο κίνδυνος είναι χαμηλός και αβέβαιος. Ο κίνδυνος χρήσης πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) θεωρείται χαμηλός. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση παρασκευασμάτων φωσφορικού νατρίου κατά την εγκυμοσύνη, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανή βλάβη, γι' αυτό πρέπει να αποφεύγονται. Η συνταγογράφηση των TCA σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι αρκετά συχνή και δεν έχει υπάρξει εμφανής μείωση των συνταγών τα τελευταία χρόνια. Για τη θεραπεία του IBS-D, συνταγογραφούνται συχνά δοξαπίνη, δεσιπραμίνη ή αμιτριπυλίνη. Οι μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες για την εκτίμηση των πιθανών δυσμενών επιπτώσεων της χρήσης TCA κατά την εγκυμοσύνη είναι ελλιπείς. Τα δημοσιευμένα αποτελέσματα σχετικά με τις πιθανές τερατογόνες επιδράσεις σε ποντίκια, αρουραίους ή κουνέλια όταν η αμιτριπυλίνη χορηγήθηκε από το στόμα σε πολύ υψηλές δόσεις είναι αντικρουόμενες: ορισμένες από τις μελέτες δεν έδειξαν αρνητικά αποτελέσματα ενώ άλλες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο πολλαπλών δυσπλασιών. (Einarsonetal, 2000; Kallental, 2008)

Έχουν υπάρξει μερικές αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων του ΚΝΣ, των παραμορφώσεων των άκρων ή της καθυστερημένης ανάπτυξης, σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν πάρει αμιτριπυλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η αμιτριπυλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo, και αυτή η σύσταση περιλαμβάνει doxerpin και desipramine. Για το alosetron, οι μελέτες σε ζώα απέτυχαν να αποκαλύψουν στοιχεία εμβρυϊκής βλάβης, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενα δεδομένα στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη. Το Alosetron

συνιστάται μόνο για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις και τα οφέλη υπερτερούν του κινδύνου. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αποκαλύψει στοιχεία τερατογένεσης ριφαξιμίνης σε πολύ υψηλές δόσεις που προκάλεσαν ακόμη και μητρική τοξικότητα. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενα δεδομένα στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη. Η ριφαξιμίνη συνιστάται μόνο για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις και τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. (Woudeetal, 2014)

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους για τη λιπιπροστόνη που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του IBS-C. Μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση της απώλειας εμβρύου παρατηρήθηκε σε έγκυα ινδικά χοιρίδια που έλαβαν δόσεις λιπιπροστόνης ισοδύναμες με 0,2-6 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν αύξηση των δομικών δυσμορφιών. Ωστόσο, η λιπιπροστόνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Μόνο για τους επιλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), παροξετίνη, σιταλοπράμη και φλουοξετίνη, δημοσιεύθηκαν αρκετές μελέτες σχετικά με την ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτοί οι SSRIs θα διασχίσουν τον πλακούντα και συνεπώς μπορεί να οδηγήσουν σε δυσμορφίες και όταν χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικότητα στο νεογνό. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η φλουοξετίνη (OR 1.14, 95% CI 1,01 έως 1,30) και η παροξετίνη (OR 1,29, 95% CI 1,11 έως 1,49) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο μεγάλων δυσπλασιών. (Mylesetal, 2013)

Η παροξετίνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιακών δυσμορφιών (OR 1,44, 95% CI 1,12 έως 1,86). Η σετραλίνη και η σιταλοπράμη δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με συγγενείς δυσπλασίες. Τόσο η φλουοξετίνη όσο και η παροξετίνη πρέπει να αποφεύγονται κατά το πρώτο τρίμηνο. Σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης, δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης SSRIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και

του κινδύνου θνησιμότητας, νεογνικής θνησιμότητας ή νεογνικής νοσηρότητας. (Stephanssonetal, 2013)

Μια αναδρομική μελέτη από τους Kaneetal. παρατήρησε ότι το 43% των ασθενών με IBS που θηλάζουν τα βρέφη τους εμφάνισαν υποτροπή μετά τον τοκετό, αλλά μετά από προσαρμογή της διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής, ο κίνδυνος εμφάνισης υποτροπής σε θηλάζουσες με IBS δεν ήταν σημαντικός, γεγονός που υποδεικνύει ότι η διακοπή της θεραπείας κατά το θηλασμό ήταν ο κύριος καθοριστικός παράγοντας του υψηλού ποσοστού φλεγμονής στην παρούσα μελέτη. Μια μελέτη μητρώου του 2009, από την άλλη πλευρά, βρήκε συγκρίσιμα ποσοστά υποτροπής μετά τον τοκετό κατά το θηλασμό (26%, OR 0,58, 95% CI 0,24-1,43) έναντι των μη θηλάζουσων με IBS (29,4%). (Kaneetal, 2005; Moffattetal, 2009)

Ο κίνδυνος συγγενούς δυσπλασίας μπορεί να είναι ελαφρώς αυξημένος σε παιδιά ασθενών με IBS, κυρίως σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και ορισμένες μελέτες δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Μια μελέτη περιπτωσιολογικού ελέγχου σε πληθυσμιακή βάση στην Ουγγαρία δεν διαπίστωσε γενικά αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα (OR 1.3 (95% CI 0.9-1.8), αλλά παρατηρήθηκαν αυξημένοι κίνδυνοι για την παρουσία ανεπάρκειας των άκρων (OR 6.2, 95% CI 2.9-13.1), αποφρακτικές ουρολογικές ανωμαλίες (OR 3.3, 95% CI 1.1-9.5) και πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες (OR 2.6, 95% CI 1.3- 5.4) σε παιδιά μητέρων με ελκώδη κολίτιδα. Η μητρική ελκώδη κολίτιδα δε συσχετίστηκε σε αυτή την μελέτη με καρδιαγγειακές βλάβες στο έμβρυο. Μια αναδρομική μελέτη κοόρτης στην Ουάσινγκτον ανέφερε συγγενείς δυσπλασίες στο 7,9% των γεννήσεων από ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (OR 3,8, 95% CI 1,5-9,8) έναντι 3,4% με νόσο Crohn και 1,7% της ομάδας ελέγχου. Μια άλλη μελέτη περίπτωσης-ελέγχου έδειξε συγγενείς ανωμαλίες στο 5,5% των γεννήσεων στις εγκυμοσύνες με IBD, αλλά καμία διαφορά μεταξύ της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Οι αναφερόμενοι κίνδυνοι συγγενών ανωμαλιών σε γυναίκες με IBD είναι αρκετά χαμηλοί και δεν δικαιολογούν την αποθάρρυνση των

γυναικών να μείνουν έγκυες. Εντούτοις, απαιτείται προσεκτική προγεννητική παρακολούθηση. (Bortolietal, 2007; Domiitzetal, 2002; Norgardetal, 2003)

3.17 Ακράτεια κοπράνων

Η ακράτεια κοπράνων που ορίζεται από τη International Continence Society ως η ακούσια απώλεια υγρών ή στερεών κοπράνων, αποτελεί ένα κοινωνικό πρόβλημα υγείας που έχει σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ατόμων, ακόμα και αν η συγκεκριμένη κατάσταση είναι σχετικά σπάνια. (Brownetal, 2012)

Η ακράτεια κοπράνων μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα:

1. Βλάβη των μυών ή των νεύρων: Ενδεχόμενη βλάβη στα αισθητήρια νεύρα στο ορθό ή στους μυς του σφιγκτήρα στο τέλος του ορθού μπορεί να προκαλέσει απώλεια ελέγχου στις κινήσεις του εντέρου. Αυτός ο τύπος βλάβης μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια του τοκετού ή ως αποτέλεσμα της συνεχούς διάτασης κατά τη διάρκεια των κινήσεων του εντέρου, τραυματισμό του νωτιαίου μυελού ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Ορισμένες ασθένειες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η σκλήρυνση κατά πλάκας, μπορούν επίσης να επηρεάσουν τα νεύρα που ελέγχουν τις κινήσεις του εντέρου.
2. Βλάβη στο ορθό: Το ορθό μπορεί να χάσει την ελαστικότητά του και να γίνει άκαμπτο, προκαλώντας τα περιττώματα να μετακινούνται γρήγορα μέσω του ορθού. Αυτός ο τύπος βλάβης μπορεί να παρουσιαστεί εξαιτίας της ελκώδους κολίτιδας, της ακτινοθεραπείας ή των χειρουργικών επεμβάσεων που αφορούν το ορθό και τον πρωκτό.
3. Χρόνια (συνεχιζόμενη) δυσκοιλιότητα: Η χρόνια δυσκοιλιότητα μπορεί να αναγκάσει τους μυς του πρωκτού να διατείνονται και να αποδυναμωθούν ή να παραμείνουν ανοικτοί. Αυτό μπορεί να επιτρέψει διαρροές υγρών ή μαλακών περιττωμάτων.
4. Διάρροια. Τα χαλαρά κόπρανα μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την ακράτεια κοπράνων.

5. Άλλες καταστάσεις. Η ακράτεια κοπράνων μπορεί να προκύψει εάν μέρος ή ολόκληρο το τοίχωμα του ορθού ολισθαίνει από τη θέση του, μερικές φορές να προεξέχει από τον πρωκτό (κατάσταση που ονομάζεται ορθική πρόπτωση). Στις γυναίκες, μπορεί επίσης να προκύψει από την ορθοκήλη, μια κατάσταση στην οποία το λεπτό τοίχωμα ιστού που διαχωρίζει το ορθό από τον κόλπο εξασθενεί και επιτρέπει στο ορθό να διογκωθεί στον κόλπο. (RSNA, 2015)

Περίληψη

Η γονιμότητα και η εγκυμοσύνη αποτελούν μια ιδιαίτερα συναισθηματική περίοδο για τους εμπλεκόμενους. Υπάρχουν πολλές αβεβαιότητες που προκύπτουν, ιδίως μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία για χρόνιες ασθένειες ή με νεοδιαγνωσθείσες διαταραχές που χρειάζονται επέμβαση και επακόλουθη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η διαχείριση μιας χρονίως ασθενούς εγκύου ασθενούς αποτελεί πρόκληση για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και ειδικά σε ότι αφορά την έκθεση του εμβρύου στη φαρμακευτική αγωγή.

Η εγκυμοσύνη ως εκ τούτου σχετίζεται και επιδρά στην γαστρεντερική κινητικότητα. Οι μεταβολές της κινητικότητας που σχετίζονται με την κύηση παρουσιάζονται σε ολόκληρη την περιοχή του γαστρεντερικού σωλήνα και σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα γυναικείων ορμονών. Επιπλέον η μεγέθυνση της μήτρας, λόγω της φυσιολογικής έκβασης της κύησης, μετατοπίζει το εντερικό σύστημα, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογική του λειτουργία αλλά και να οδηγήσει σε εμφάνιση διαταραχών.

Στην πλειοψηφία των ασθενών που πάσχουν από κάποια νόσο του γαστρεντερικού συστήματος ή που η εκάστοτε νόσος κάνει την εμφάνισή της κατά τη διάρκεια της κύησης απαιτείται θεραπεία συντήρησης κατά τη διάρκεια της κύησης για τον έλεγχο της πορείας της νόσου και την αποφυγή νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Κατά τη βιβλιογραφική μελέτη αναφέρθηκαν διάφορες παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος που επηρεάζουν την αναπαραγωγή, συμπεριλαμβανομένης της γονιμότητας, της ασφάλειας των φαρμακευτικών σκευασμάτων κατά την κύηση και τη γαλουχία, αλλά και κυρίως την έκβαση της κύησης, τόσο για τη μητέρα όσο και το νεογνό.

Abstract

Fertility and pregnancy are a very emotional period for those involved. There are many uncertainties that arise, especially among those receiving treatment for chronic diseases or with newly diagnosed disorders requiring surgery and subsequent treatment during pregnancy. Managing a chronically ill pregnant patient is a challenge for health care providers, especially with regard to fetal exposure to medication.

Pregnancy is therefore related and affects gastrointestinal motility. Changes in pregnancy-related mobility occur throughout the gastrointestinal tract and are associated with elevated levels of female hormones. In addition, enlargement of the uterus, due to the normal outcome of pregnancy, displaces the intestinal system, which can affect its normal functioning but also lead to the appearance of disorders.

In the majority of patients with gastrointestinal disease or disease that occurs during pregnancy, maintenance treatment is required during pregnancy to control the course of the disease and to avoid new medications. In the bibliographic study, various diseases of the gastrointestinal tract that affect reproduction, including fertility, the safety of pharmaceutical preparations during pregnancy and lactation, and mainly the outcome of pregnancy for both the mother and the newborn have been reported.

Βιβλιογραφικές αναφορές

Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

1. Abbadeetal, (2002) *PartialHELLPSyndrome: maternalandperinataloutcome*, SaoPauloMedJ/RevPaulMed 2002; 120(6):180-4.
2. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. (1999) *Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: Does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter?* Am J ObstetGynecol1999;180:221-5.
3. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) *Practive Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy*, ObstetGynecol 2004;103: 803-14
4. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, Gornet J-M, Gendre J-P, LémannM, et al. (2005) *Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease*. Aliment PharmacolTher2005;21:509–13.
5. Al-Amri SM. (2002) *Twenty-four hour pH monitoring during pregnancy and at postpartum: a preliminary study*. Eur J ObstetGynecolReprod Biol 2002;102:127–30.
6. Alexander JM, Ramus R, Jackson G, Sercely B, Wendel Jr G. (1999) *Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers*. Infect Dis ObstetGynecol 1999; 7: 283–6.
7. Alter M, (2007) *Epidemiology of hepatitis C virus infection*, World J Gastroenterol 2007 May 7;13(17):2436-2441
8. Arasi et al, (2017)*A Review Article of Cases with Thrombocytopenia Diagnosed as HELLP Syndrome*, International Journal of Contemporary Medical Research, Volume 4. Issue 9, September 2017
9. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, et al. (2002) *The management of nausea and vomiting of pregnancy*. J ObstetGynaecol Can 2002;24:817–31. quiz 32–3.

10. Assidi et al, (2011) *Biomarkers of human oocyte developmental competence expressed in cumulus cells before ICSI: a preliminary study*, J Assist Reprod Genet (2011) 28:173–188
11. Audibert F, Friedman AS, Frangieh AY, Sibai BM. (1996) *Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome*. Am J ObstetGynecol1996;175:460-4.
12. Baron KT, Arleo EK, Robinson C, et al. (2012) *Comparing the diagnostic performance of MRI versus CT in the evaluation of acute nontraumatic abdominal pain during pregnancy*. EmergRadiol2012;19:519–25.
13. Bayliss DA, Millhorn DE. (1992) *Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system*. J Appl Physiol. Aug 1992;73(2):393–404.
14. Bonapace ES Jr, Fisher RS. (1998) *Constipation and diarrhea in pregnancy*. Gastroenterol Clin North Am 1998;27(1): 197–211
15. Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, et al. (2007) *Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case–control study*. J GastroenterolHepatol2007;22:542–9.
16. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al; (2011) *European Crohn-Colitis Organisation (ECCO) Study Group of Epidemiologic Committee (EpiCom). Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006*. Aliment PharmacolTher. 2011;34(7):724-734.
17. Brown et al, (2012) *Quality of life impact in women with accidental bowel leakage*, Int J Clin Pract, November 2012, 66, 11, 1109–1116. doi: 10.1111/ijcp.12017
18. Burrows RF, Kelton JG. (1990) *Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries*. Am J Obstet Gynecol. Mar 1990;162(3):731–734.
19. Canadian Liver Foundation, (2007) *Healthy Living with Hepatitis C*, 2007

20. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. (1996) *A study of eight medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome with comparison control groups.* Am J Gastroenterol 1996;91:348–54.
21. Chang AB. (2004) *Physiologic changes of pregnancy.* In: Chestnut DH, ed. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice.* Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2004:15–36.
22. Chayvialle, (2003) *Crohn's disease* Orphanet Encyclopedia, June 2003.
23. Chen S & Morgan T, (2006) *The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection,* International Journal of Medical Sciences, 2006, 3(2):47-52
24. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, et al. (2008) *Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation.* ObstetGynecol 2008;112(2 Pt 1):333–40.
25. Ching CK, Lam SK. (1994) *Antacids. Indications and limitations.* Drugs 1994;47: 305–17.
26. Choi JS, Han JY, AH K, et al. (2009) *Fetal outcome after exposure to domperidone during early pregnancy.* Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. Teratology Society 49th Annual Meeting; Rio Grande, Puerto Rico 2009:496.
27. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. (2007) *A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy.* Gut. 2007;56(6):830-837.
28. Corticelli et al, (2015) *Admission to Intensive Care Unit for HELLP Syndrome - 9 Years Review in a Low Risk Pregnant Population,* IPGOCR Vol.1 No.1:7
29. Dagli&Kalkan, (2017) *Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation,* Turk J Gastroenterol 2017; 28(Suppl 1): S53-S56
30. Datta et al., (2010)*Obstetric Anesthesia Handbook,* DOI 10.1007/978-0-387-88602-2_1, Springer Science+Business Media, LLC 2010

31. Dominitz JA, Young JCC, Boyko EJ. (2002) *Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study*. Am J Gastroenterol 2002;97:641–8.
32. Edmonds, (2007) *Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology*, Seventh edition, Blackwell Publishing, ISBN: 978-1-4051-5667-7 (paperback)
33. Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J, et al. (2000) *Prospective, controlled, multicenter study of loperamide in pregnancy*. Can J Gastroenterol. 2000;14:185–7.
34. Erichsen et al, (2010) *Sexuality and Fertility in Women with Addison's Disease*, J Clin Endocrinol Metab 95: 4354– 4360, 2010
35. Fiore S, Newell ML. (2000) *Preventing perinatal transmission of HIV-1 infection*. Hosp Med. 2000 May;61(5):315-8.
36. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F (2005) *Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a doubleblind, placebo-controlled, randomized clinical trial*. Am J ObstetGynecol 2005, 193:1591–1598
37. Fukuhara T et al, (2015) *Roles of Lipoproteins and apolipoproteins in particle formation of hepatitis C virus*. Trends Microbiol 2015 Oct;23(10):618-29
38. Gaidos & Kane, (2017) *Sexuality, Fertility, and Pregnancy in Crohn's Disease*. Gastroenterol Clin North Am. 2017 Sep;46(3):531-546.
39. Gavina et al, (2016) *A Review of Budd Chiari Syndrome*, Rev Col Gastroenterol / 31 (3) 2016
40. Geenes & Williamson, (2009) *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*, World J Gastroenterol 2009 May 7; 15(17): 2049-2066
41. Glover et al, (2016) *Inflammatory Bowel Disease: Influence and Implications in Reproduction*. Inflamm Bowel Dis. 2016 Nov;22(11):2724-2732.
42. Green & Cellier, (2007) *Celiac Disease*. NEJM 2007;357:1731-43.

43. Greenspan, (2018) *The Diagnosis and Management of the Acute Abdomen in Pregnancy*, Springer International Publishing AG 2018, ISBN 978-3-319-62283-5 (eBook)
44. Guy & Peters, (2013) *Liver Disease in Women: The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes*, Gastroenterology & Hepatology Volume 9, Issue 10 October 2013
45. Haram et al, (2009) *The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review*, BMC Pregnancy and Childbirth 2009, 9:8
46. Hashash & Kane, (2015) *Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease* Gastroenterology & Hepatology Volume 11, Issue 2 February 2015
47. Hepburn I. (2008) *Pregnancy-associated liver disorders*. Dig Dis Sci 2008;53:2334-2358
48. Houghton M, (2009) *The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus*, Journal of Hepatology, 51 2009, 939-948
49. HPSC, *National Hepatitis C Database for infection acquired through blood and blood products*, Report 2012, Health Protection Surveillance Centre, ISBN 978-09551236-2-7
50. Hyun Lee et al, (2014) *Factors Associated with Hemorrhoids in Korean Adults: Korean National Health and Nutrition Examination Survey*, Korean J Fam Med. 2014;35:227-236
51. Jabri, (2009) NatRevImmunol2009. In Γατσέλης Ν. Κοιλιοκάκη: η κρυφή νόσος, Φθινοπωρινές ημέρες παθολογίας
52. Janssen, Murad, van Buuren, (2006) *Budd-Chiari Syndrome, Portal Hypertension: Pathogenesis and Management*. Chapter 21. Nova Science Publishers Inc, New York; 2006: 395-413
53. Jawaid A, Khuwaja AK, (2008) *Treatment and vaccination for hepatitis C: Present and Future*, J Ayub Med Coll Abbottabad, 2008, 20 (1)
54. Jeyabalan A, Conrad KP. (2007) *Renal function during normal pregnancy and preeclampsia*. Front Biosci. 2007;12:2425–2437.

55. Jewell, D. & Young, G. (2003). *Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 4.
56. Julsgaard M, Nørgaard M, Hvas CL, Buck D, Christensen LA. (2010) *Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis*. *Inflamm Bowel Dis* 2010;1–8.
57. Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. (2008) *Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome*. *Acta Paediatr* 2008;97:541–5.
58. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. (2007) *ACR guidance document for safe MR practices: 2007*. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1447–74.
59. Kane S, Lemieux N. (2005) *The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol* 2005;100:102–5.
60. Kang, et al. (2013) *Systematic Review : Worldwide Variation in the Frequency of Coeliac Disease and Changes Over Time*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(3):226-245
61. Kanis, (2018) *Reproduction in Patients with Inflammatory Bowel Disease: finding the balance*, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands
62. Kathleen et al, (2017) *Hepatitis C Virus Infection Among Reproductive-Aged Women and Children in the United States, 2006 to 2014*, *Ann Intern Med.* doi:10.7326/M16-2350
63. Katz L, Amorim MM, Figueiroa JN, Silva JL Pe: (2008) *Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial*. *Am J ObstetGynecol* 2008, 198(3):2.83.e1-8.
64. Katz et al. (2013) *COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome*, *Reproductive Health* 2013, 10:28
65. Khajeh et al, (2017) *Early preeclampsia and HELLP syndrome in a 20 week pregnant patient*, *Journal of Emergency Practice and Trauma, Case Report*, Volume 3, Issue 1, 2017, p. 32-33

66. Koch & Hasler, (2017)*Nausea and Vomiting, Diagnosis and Treatment*, Springer International Publishing Switzerland 2017, ISBN 978-3-319-34074-6
67. Koch, K. L. & Frissora, C. L. (2003) *Nausea and vomiting during pregnancy*. *Gastroenterology Clinics of North America*, 32 (1), 201-234
68. Kota et al, (2017) *Study on HELLP syndrome - maternal and perinatal outcome*, *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017 Feb;6(2):714-719
69. Kyriakidis et al, (2008) *Budd-Chiari syndrome*, *Annals of Gastroenterology*, 2008, 21(4):223-228
70. Lammi-Keefe et al, (2018)*Handbook of Nutrition and Pregnancy*, Second Edition, Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC, ISBN 978-3-319-90986-8
71. Lee & Brady, (2009) *Liver disease in pregnancy*, *World J Gastroenterol* 2009 February 28; 15(8): 897-906
72. Leffler DA, Kelly CP. (2006) *Update on the evaluation and diagnosis of celiac disease*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:191-6
73. Lindow SW, Regnell P, Sykes J, et al. (2003)*An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy*. *Int J Clin Pract*2003;57:175–9.
74. Liu, (2008) *Public Library of Science Genetics*, April 4, 2008; online edition
75. Liu et al, (2016)*Budd-Chiari syndrome: current perspectives and controversies*, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016; 20: 3273-3281
76. Loffeld RJLF, Liberov B, Dekkers PEP (2016)*Peptic Ulcer Disease: A Vanishing Disease!* *J GastricDisordTher* 2(4): doi<http://dx.doi.org/10.16966/2381-8689.123>
77. Longo et al, (2010) *Gastrointestinal Conditions during Pregnancy*, *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23:80–89.
78. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. (2007) *Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large*

- community-based study from Northern California. Gastroenterology. 2007;133(4):1106-1112.*
79. Mahdavi & Jadda, (2012) *Occurrence of Budd-Chiari Syndrome as Adverse Effect of Long Term DMPA Injections: A Case Report and Review the Literatures*, Journal of Family and Reproductive Health, Vol. 6, No. 4, December 2012
 80. Martin et al, (2016) *Fertility and Contraception in Women With Inflammatory Bowel Disease*, Gastroenterology & Hepatology Volume 12, Issue 2 February 2016
 81. Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. (2009) *The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy*. N Engl J Med 2009;360:2528–35.
 82. Mauss et al, (2014) *The Flying Publisher Short Guide to Hepatitis C*, 2014, Germany, Flying Publisher and Kamps, ISBN 978-3-942687-15-7
 - 83.; Michels&Michels, (2014) *Addison Disease: Early Detection and Treatment Principles*, Indian Journal of Clinical Practice, Vol. 25, No. 6, November 2014
 84. Mihu et al, (2007) *HELLP Syndrome – a Multisystemic Disorder*, J Gastrointestin Liver Dis, December 2007 Vol.16 No 4, 419-424
 85. Minocha&Adamec, (2011) *The Encyclopedia of the Digestive System and Digestive Disorders*, Second Edition, Library of Congress Cataloging-in-Publication, ISBN-13: 978-1-4381-3399-7 (e-book)
 86. Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN. (2009) *A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period*. Am J Gastroenterol 2009;104:2517–23.
 87. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML; (2005) *European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur?* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Mar;90(2):F156-60.
 88. Moleski et al, (2015) *Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease*, Annals of Gastroenterology (2015) 28, 236-240
 89. Molnar T, Farkas K, Nagy F, et al. (2010) *Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the*

- medical treatment: a case-control study.* Scand J Gastroenterol. 2010;45(11):1302-1306.
90. Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. (2000) *Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy.* Hepatogastroenterology 2000;47:1595–8.
91. Myles N, Newall H, Ward H, et al. (2013) *Inhibitor medications and congenital malformations. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake.* Aust NZ J Psychiatry 2013;47:1002–12.
92. Na et al, (2010) *Differences in Clinical Characteristics between Patients with Non-Erosive Reflux Disease and Erosive Esophagitis in Korea,* J Korean Med Sci 2010; 25: 1318-1322
93. National Institutes of Health (NIH), (2002) *NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002, Volume 19, Number 3, June 10-12, 2002,* National Institutes of Health, Office of the Director
94. Nelson P et al, (2011) *The epidemiology of the viral hepatitis among people who inject drugs: results of global systematic reviews,* Lancet 2011, Aug 13;378(9791):571-583
95. Ng & Arif, (2012) *Maternal Liver Disease,* edited by Jamal A. Ibdah. ©2012 Landes Bioscience.
96. Ng & Mahadevan, (2013) *Management of inflammatory bowel disease in pregnancy,* Expert Rev. Clin. Immunol. 9(2), 161–174 (2013)
97. NICE (2009) *guidelines for the diagnosis and management of Coeliac Disease.* May 2009, UK.
98. Nørgård B, Puhos E, Pedersen L, Czeizel AE, Sørensen HT. (2003) *Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study.* Am J Gastroenterol 2003;98:2006–10
99. O'Connor et al, (2013) *N-ECCO Consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis,* Journal of Crohn's and Colitis (2013) Journal of Crohn's and Colitis 7, 744–764

100. Oliviera et al, (2018) *Treatment of Addison's disease during pregnancy*, Endocrinology, diabetes and metabolism, ID: 17-0179; April 2018
101. Pfeifer, (2012)*NMS Obstetrics and Gynecology*, 7th Edition, 2012 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, ISBN 978-1-60831-576-5
102. Qian B, Ma S, Shang L, et al. (2011) *Effects of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux disease*. Helicobacter 2011;16:255–65.
103. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, et al. (2007) *Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study*. Am J Gastroenterol 2007;102:2395–400.
104. Rowicka G., Czajka M. *The importance of diet in the prevention and treatment of peptic ulcer of the stomach and duodenum*. Family medicine 2011; 1: 15-18.
105. RSNA, (2015) *Fecal Incontinence*, Radiological Society of North America, Reviewed: Oct-20-2015
106. Sendhu&Fass, (2018) *Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease, Gut and Liver*, Vol. 12, No. 1, January 2018, pp. 7-16
107. Sharma S, (2010) *Hepatitis C Virus: Molecular biology and current therapeutic options*, Indian J Med Res, 131, January 2010, pp 17-34
108. Shepard TH. (1998) *Catalog of Teratogenic Agents* pp 1309. 9th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1998 .p1309
109. Sherman & Flaxman, (2002)*Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective*, Am J ObstetGynecol 2002;186:\$190-7.)
110. Shiffman M, (2012) *Chronic Hepatitis C Virus, Advances in Treatment, Promise for the Future*, 2012, Spinger Science Edition, ISBN 978-1-4614-1191-8
111. SinduSree et al, (2015) *Gastroesophageal reflux disease: a mini review*, International Journal of Recent Scientific Research Vol. 6, Issue, 8, pp.5843-5846, August, 2015

112. Singer AJ, Brandt LJ. (1991)*Pathophysiology of the gastrointestinal tract during pregnancy*. Am J Gastroenterol 1991;86(12): 1695–1712
113. Sridhar & Wu, (2018)*Diagnostic and Therapeutic Procedures in Gastroenterology*, Second Edition, Springer International Publishing AG, ISBN 978-3-319-62993-3 (eBook)
114. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. (2010) *Crohn's disease is a risk factor for preterm birth*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(6):509-515.
115. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. (2011) *Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden*. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(3):795-801.
116. Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al. (2013) *Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality*. JAMA 2013;309:48–54.
117. Swallow, B. L., Lindow, S.W., Masson, E. A., & Hay, D. M. (2002). *Development of an instrument to measure nausea and vomiting in pregnancy*. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 22 (5), 481-485
118. Tang et al, (2009) *Safety and utility of ERCP during pregnancy*, GastrointestEndosc 2009;69:453-61.
119. Ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HLA. (2008) *Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery*. J VirHepat 2008; 15: 37–41.
120. Tomiki et al, (2015)*Treatment of Internal Hemorrhoids by Endoscopic Sclerotherapy with Aluminum Potassium Sulfate and Tannic Acid*, Hindawi Publishing Corporation Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, Volume 2015, Article ID 517690,
121. Towers CV, Asrat T, Rumney P. (2001) *The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood*. Am J ObstetGynecol 2001; 184: 1514–8.

122. Verberg et al, (2005) *Hyperemesis gravidarum, a literature review*, Human Reproduction Update, Vol.11, No.5 pp. 527–539, 2005
123. Wakim-Fleming & Zein, (2005) *The liver in pregnancy: Disease vs benign changes*, CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 72 • NUMBER 8 AUGUST 2005
124. Wald A. (2003) *Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy*. Gastroenterol Clin North Am 2003;32(1):309–322, vii
125. Wang J, Zhu Q, Zhang X. (2002) *Effect of delivery mode on maternal–infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis*. Chin Med J 2002; 115: 1510–2.
126. Wang et al, (2009) *Burden of gastroesophageal reflux disease in Shanghai, China*, Digestive and Liver Disease 41 (2009) 110–115
127. Wikipedia, προσπελάστηκε Ιανουάριο 2019
128. Wong S, Chan LY, Yu V, et al. (1999) *Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy*. Am J Perinatol 1999; 16:485–8.
129. World Health Organization. (1999) *Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in Collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board*, Antwerp, Belgium. Journal of Viral Hepatology, 1999, 6:35-47.
130. Woude et al, (2014) *Management of gastrointestinal and liver diseases during pregnancy*, Gut 2014;0:1–10. doi:10.1136

Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία

1. Βεζυράκη, (2010)*Σημειώσεις στη φυσιολογία του πεπτικού συστήματος*, Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα, Ιούνιος 2010
2. Berne&Levy, (2011) *Αρχές Φυσιολογίας*, Τόμος ΙΙ, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2011, ISBN set: 978-960-524-079-0
3. Εταιρεία Νόσου Κοιλιοκάκης, (2009)*Κοιλιοκάκη και βιταμίνες: είναι χρήσιμο κάποιο συμπλήρωμα;*, Δημοσθενόπουλος Χ, 2009
4. GretenH, (2005) *Εσωτερική Παθολογία, Κατανόηση-μάθηση-εφαρμογή*, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, 2005, ISBN 960-394-331-2
5. Θανασάς και συν, (2011) *Επιτυχής έκβαση εγκυμοσύνης σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα*, Αχαϊκή ιατρική, τόμος 30, τεύχος 2, Οκτώβριος 2011
6. Θανασάς. Ι.(2015)*Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου του Crohn στην εγκυμοσύνη*. Επιστημονικά Χρονικά 2015;20(1):71-80
7. Κρεατσάς Γ (2009). *Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική*, Εκδ. Πασχαλίδης
8. Μιχαλάς Σ.Π. (2000). *Επιτομή Μαιευτική και Γυναικολογία*, εκδ. Παρισιάνου ΑΕ
9. Παναγιώτου Ι, (2010) *Εξωεντερικές εκδηλώσεις κοιλιοκάκης*, Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση, 2010, σελ 113-117
10. Φωτουλάκη, (2001) *Κοιλιοκάκη: νεότερα δεδομένα στη διάγνωση και αντιμετώπιση*, Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος, 13:245-254
11. Χατζάκης Α &Καντζάνου Μ, (2013) *Επιδημιολογία ηπατιτίδων Β και C στην Ελλάδα*, Ιατρικά Ανάλεκτα, Τόμος Γ, τεύχος 20, 2013