

PROBLEMI ED ASPETTI CLINICI DELLA TRICHOMONIASI IN GINECOLOGIA

A. ONNIS

Clinica Ostetrica e Ginecologica
dell'Università di Padova
(Direttore: Prof. A. Onnis)

È noto come negli ultimi anni le vulvo-vaginiti da trichomoniasi vaginale siano aumentate considerevolmente (^{1, 2, 3}), sì da divenire un vero e proprio problema di medicina sociale.

Il ruolo di malattia sociale trova riscontro nella comparsa di focolai di endemizzazione a seguito delle aumentate possibilità di rapporti intersociali grazie anche all'incremento dell'urbanesimo, particolarmente evidente a livello dei grandi centri.

Buona parte del « trend evolutivo » di tali affezioni è legata ad un primitivo incremento della loro diffusione: tuttavia, in un certo numero di casi, si tratta di riacensioni morbose in soggetti a suo tempo inadeguatamente trattati.

Va considerato poi attentamente il problema della diffusione del flagellato, con impianti al di fuori dell'apparato genitale — uretra, vescica (^{8, 9, 15}) — che portano agli insuccessi di molti trattamenti esclusivamente locali ed alle reinfezioni endogene.

Inoltre il problema della trichomoniasi va oggi visto nella sua reale dimensione di malattia venerea perché il contagio avviene quasi esclusivamente attraverso i rapporti sessuali.

Pertanto partners maschili assolutamente asintomatici (⁵) sono responsabili della estrema diffusione del protozoo, dati gli attuali costumi sessuali o sono responsabili di reinfezioni esogene falsamente interpretate come recidive o come insuccessi delle cure praticate (^{5, 6}).

La trichomoniasi nel maschio non sempre però è asintomatica, essendovi dei casi di uretriti e prostatiti anche gravi, ed in forme croniche, e di localizzazione alle vescichette seminali (^{4, 13, 14}) come sentiremo poi dai colleghi urologo e dermatologo.

Da ciò la regola, ormai ritenuta imprescindibile dalla quasi unanimità degli AA., di trattare contemporaneamente anche il partner (^{6, 7, 10, 11, 12}) con idonei farmaci tricomomicidi, quale irrinunciabile presupposto per una valida terapia di coppia.

Deve restare fermo il concetto che la trichomoniasi non è una malattia del sin-

SUMMARY

Problems and clinical aspects of trichomoniasis in gynecology.

After having outlined the microbiological, etiopathogenetic and clinical problems of vulvovaginitis, the gynaecological and couple's pathology induced by trichomonas vaginalis, are described.

The diagnosis must be done with the required accuracy, on the basis of proper assessments; the therapy, as much accurate and specific, must be extended to the partner.

Besides the highly specific drugs (metronidazol, azanidazol), mepartricin can be used as first drug for its fitness and lack of mutagen effects and of damages to the vaginal ecosystem.

The co-operation with the dermatologist and urologist, is often an essential condition to resolve resistant and relapsing cases.

Tab. 1. — *Patogenesi del Fluor genitalis.*

Fluor tubae	Fluor corporis	Fluor cervicis	Fluor vaginae	Fluor vulvae
Salpingite	Endometrite	Flogosi Cervicite	Vaginite	Vulvite
Neoplasie				
Ipersecrezione funzionale: { — ormonale — circolatoria				

golo soggetto (donna, uomo) ma della coppia e che questa deve essere curata, onde evitare le infezioni cosiddette a 'ping-pong'.

Oserei addirittura sostenere che il medico dovrebbe giungere a rifiutare il trattamento al singolo ma attuarlo, « conditio sine qua non » per un suo intervento terapeutico, alla coppia.

Noi ci troviamo oggi dinnanzi all'assurdo che la trichomoniasi, nelle sue manifestazioni a carico della donna e dell'uomo, aumenta nonostante una ginecologia profilattica e preventiva sempre più diffusa ed efficiente.

Il *dépistage* delle affezioni dell'apparato genitale femminile è stato negli ultimi anni notevolmente potenziato dall'istituzione dei centri di colpocitologia e diagnosi precoce dei tumori maligni.

I controlli periodici, ai quali si sottopone un notevole numero di donne, dovrebbero rendere possibile oltre alla diagnosi precoce di neoplasia, anche l'individuazione ed il trattamento di molte infezioni ad eziologia diversa che, pur non rivestendo sempre un carattere di gravità, possono tuttavia incidere pesantemente sui vari aspetti della vita sociale: rientrano in questo campo tutte le vaginiti, acute e croniche, da qualunque agente patogeno esse siano sostenute ed in particolar modo quelle da *trichomonas vaginalis* per l'implicazione che la flogosi ha anche sul partner.

Purtroppo non tutti i centri esplicano questa doverosa funzione, limitandosi invece a fornire una « fredda » classe di Pa-

panicolaou e l'indicazione dell'epoca del successivo controllo!! ...

D'altra parte purtroppo, allo stato attuale delle cose, gran parte di questi « centri » sono solo « di potere, di sistemazione e di beneficenza ... ».

Alla luce delle più recenti ricerche in campo microbiologico e terapeutico, il problema delle vulvovaginiti nel loro insieme offre lo spunto ad una serie di considerazioni etiologiche, patogenetiche e cliniche.

Come è noto, il cosiddetto « Fluor », presente in vagina, deriva prevalentemente dalla trasudazione e desquamazione della mucosa; vi confluiscono anche le secrezioni delle vie genitali di derivazione Mülleriana, ricche di ghiandole; l'entità di questo contributo si accentua in presenza di flogosi, di neoplasie, di congestione pelvica; di gran lunga più frequenti sono le ipersecrezioni di origine funzionale (tab. 1).

Notevoli modificazioni in tal senso sono legate al « clima » prevalentemente estrogenico o progestinico, spontaneo o provocato.

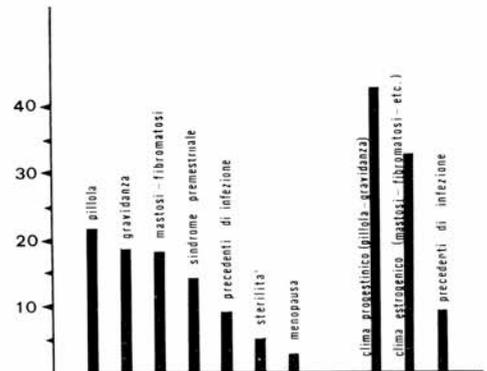


GRAFICO 1. — Leucorree senza substrato infettivo; da Vendrely C. e Coll.: Rev. Franç. Gynec., 71, 422, 1976 (modificato).

Alcune leucorree senza alcun substrato infettivo possono rappresentare il reliquato di infezioni vaginali pregresse, nel senso che alterano prevalentemente la permeabilità della mucosa; altre volte sono dovute all'uso indiscriminato di farmaci per via generale (antibiotici, ormoni, etc.), oppure all'applicazione di sostanze che determinano un'irritazione primaria e immediata in un certo numero di soggetti. Ne sono un esempio le flogosi da spray vaginali, da bagni di schiuma, da detergenti drastici usati nel lavaggio della biancheria intima, da salviette detergenti, deodoranti, spermicidi, lubrificanti dei condom, etc.

Altre volte invece si tratta di un processo di sensibilizzazione a sostanze allergizzanti, che avviene solo dopo un primo contatto e che non persiste a lungo dopo l'allontanamento dell'agente stesso. Molte delle sostanze già nominate possono comportarsi come allergenti; frequenti sono le sensibilizzazioni da fibre sintetiche che entrano nella composizione della biancheria intima. Anche i corpi estranei lasciati per lungo tempo in vagina e la cui presenza è spesso ignorata determinano una flogosi aspecifica, su cui si sovrappone inevitabilmente un'infezione.

Dal punto di vista clinico la risposta ad agenti irritanti primari o ad allergeni è univoca: eritema, edema, trasudazione, leucorrea, bruciole, prurito ribelle.

Nelle bambine una reazione vulvovaginale è attribuibile a scarsa igiene perineale, all'uso di saponi medicati o alla presenza di corpi estranei.

Le modificazioni quantitative e qualitative del fluor, che possono essere spiccate anche in condizioni fisiologiche o para-fisiologiche, influiscono in modo notevole sull'*ecologia dell'ambiente vaginale*.

La vagina può essere considerata una « nicchia ecologica » a clima continuamente mutevole: con l'alternarsi delle fasi del ciclo ovarico si assiste a variazioni del contenuto idrico e di soluti, della concentrazione di idrogenioni, di glucidi, di prodotti catabolici derivanti dallo sfaldamento e citolisi dell'epitelio.

La disponibilità di substrati e di ossigeno condiziona le caratteristiche dell'ecosistema: la vagina è una cavità comunicante con l'esterno ed è sede di una flora strettamente dipendente dalle caratteristiche ambientali. Una componente determinante di questo ecosistema è rappresentata da una certa varietà di microrganismi simbiotici, legati fra di loro da relazioni di opportunismo.

La convivenza di varie specie di microrganismi è basata su un equilibrio fra disponibilità di substrati da una parte e interazione fra metabolismi batterici dall'altra. Ad esempio, alcune specie non patogene aerobie creano condizioni favorevoli allo sviluppo di specie patogene anaerobie attraverso l'abbassamento del potenziale

di ossido-riduzione; in tal modo la presenza delle specie non patogene diventa essenziale per l'estrinsecarsi del potenziale patogeno del complesso dei microrganismi.

È da notare che anche in condizioni perfettamente fisiologiche e clinicamente asintomatiche è presente una flora polimicrobica, sia aerobica che anaerobica.

Già nel 1937 Carter e Jones⁽¹⁶⁾ hanno trovato che su 100 donne normali il lactobacillo di Döderlein era presente solo in 30 di esse. D'altra parte l'assenza di questo microrganismo non è strettamente correlata con il manifestarsi di una patologia vaginale⁽¹⁷⁾.

Il progresso delle tecniche di laboratorio nel campo dell'isolamento e dell'identificazione di specie batteriche anaerobiche ha consentito di definire il vero quadro della flora vaginale in condizioni di normalità rappresentato da una convivenza di germi aerobi ed anaerobi, alcuni decisamente non patogeni, altri a potenziale patogeno estremamente basso, altri ancora che sono considerati patogeni e che sono la causa delle più comuni infezioni genitali⁽¹⁸⁾.

Da quanto sopra esposto deriva, in primo luogo, l'assoluta imprescindibile necessità di trattare tutte le flogosi genitali, e le vulvovaginiti in particolar modo, non con quella sufficiente bonomia tesa ad eliminare il sintomo, ma con la scientifica e precisa oculatezza di eliminare l'agente patogeno!!⁽²⁴⁾.

Quindi non può esistere corretta terapia senza una corretta individuazione microbiologica dell'agente patogeno, se questi è di natura microbica, protozoaria, micotica, virale etc.

In anni di ricerca sistematica, clinica e microbiologica, in collaborazione con l'Istituto di Microbiologia di Padova è stato possibile individuare un mosaico eziologico le cui tessere sono prevalentemente costituite da miceti del genere *Candida*, da protozoi della specie *Trichomonas*, da flora schizomicetica mista e da micoplasmi, in particolare *Ureplasma Urealyticum*.

Fra i fattori che influiscono in modo determinante sulla comparsa delle vulvovaginiti vi sono i *metodi anticoncezionali*, che modificano la frequenza e la varietà dei rapporti sessuali e turbano le caratteristiche dell'ecosistema vaginale.

La contracccezione meccanica e chimica è chiamata direttamente in causa per i motivi già esposti, ma non è esente quella ormonale. È ben noto che i contraccettivi ormonali agiscono come fattori stimolanti le candidosi vaginali^(19, 20)

Tab. 2. — Rapporto tra metodi contraccettivi e flogosi vaginali da *Trichomonas vaginalis* e *Candida albicans*.

	Contraccettivi		Non gravide	Gravide
	Ormonali	Intrauterini (I.U.D.)		
Candida	21,2-23,7%	9 %	6,2-9,5%	19,5%
Trichomonas	2,1%	6,6%	6,8%	—

Da: Birnbaum H. e Coll.: *Zbl. Gynaek.*, 97, 1636, 1975; Eimer H.: *Geburtsb. Frauenheilk.*, 32, 221, 1974 (modificati).

Tab. 3. — Isolamento vaginale di *Trichomonas* e *Candida albicans* prima, tre mesi e sei mesi dopo l'applicazione di TCu-200 e Lippes loop D.

	N. casi	<i>Trichomonas vaginalis</i>			<i>Candida albicans</i>		
		0	dopo	dopo	0	dopo	dopo
			3 mesi	6 mesi		3 mesi	6 mesi
Lippes loop D.	25	—	1	—	5	—	
TCu-200	60	—	1	—	6	10	

Da: Salbi T. e Coll.: *Acta Obst. Gyn. Scand.*, 55, 317, 1976.

(tab. 2), mentre quelli intrauterini sembrano ridurre la Trichomoniasi (21) ed aumentare, talora pericolosamente, le infezioni batteriche dell'apparato genitale femminile (tab. 3).

Sulla reale importanza clinica di alcuni agenti etiologici la discussione è ancora aperta. I *Mycoplasma* sono microorganismi opportunisti patogeni largamente presenti nell'apparato genitale femminile, che presentano una bassa virulenza, per lo più allo stato potenziale. Tuttavia l'isolamento di micoplasmi da ascessi tubarici, dal sangue di pazienti con sepsi puerperale, da prodotti abortivi, dagli organi di feti morti in utero, dalle membrane e dal liquido amniotico in corso di infezione amniotica, indica che questo microorganismo può risalire lungo le vie genitali e rappresentare un vero agente patogeno in campo ostetrico-ginecologico.

Il *Corynebacterium vaginale*, precedentemente denominato *Haemophilus vaginalis*, può produrre una vaginite specifica con leucorrea grigiasta e maleodorante, non dovuta ad altre cause note e che cessa con l'eliminazione del microorganismo.

Per quanto riguarda il *gonococco*, comunemente lo si ritiene implicato nella maggioranza delle infezioni pelviche acute, sulla base del suo frequente riscontro a livello vaginale o cervicale.

La natura spesso asintomatica dell'infezione gnococcica impone una ricerca sistematica delle pazienti portatrici in occasione di ogni visita ginecologica, l'esecuzione di prelievi sia a livello cervicale che rettale ed uretrale un'adeguata terapia anche dei partners, spesso affetti da uretrite misconosciuta (22).

Il vero pericolo delle vaginiti è rappresentato dalla *virulentazione degli anaerobi potenzialmente patogeni*, ospiti abituali della vagina e, come già detto, agenti eziologici delle infezioni pelviche, fra questi i più frequenti sono i Bacterioides, i Peptostreptococchi e le Clostridie.

Dopo l'ampia premessa sul problema della trichomoniasi in ginecologia e dopo la rapida e sommaria disamina delle vulvovaginiti nel loro complesso, vediamo quali gravi problemi epidemiologici, diagnostici e terapeutici comporta la patologia genitale, o meglio genito-urinaria, da *Trichomonas vaginalis* nella donna.

In primo luogo va tenuto presente come sia ormai sufficientemente documentata l'esistenza di ceppi protozoari resistenti (3, 23) che contribuisce a rendere spesso aleatoria la terapia.

Un ulteriore elemento a sfavore è rappresentato dal fatto che gli elementi miceliali tendono spesso a comportarsi come commensali del *Trichomonas*, in ciò favoriti dagli stessi fattori che agevolano l'impianto del protozoo.

In termini epidemiologici si ammette oggi che, in una buona percentuale di casi,

l'infezione protozoaria si complichino per la sovrapposizione di elementi micelioidi.

I meccanismi che regolano la dinamica patogena di questi processi infettivi ad eziologia mista non sono ancora ben chiari. Anche ammettendo il ruolo decisamente favorente svolto da una alterata reattività sia locale che sistemica, le ragioni per cui ceppi filogeneticamente differenti stabiliscono un sinergismo preferenziale restano ignote.

Mentre riesce più agevole spiegare l'associazione tra batteri anche di ceppi diversi, l'ecosistema patogeno rappresentato dai miceti e dai protozoi in atteggiamento reciprocamente simbiotico pone numerosi interrogativi che non hanno ancora trovato valida interpretazione.

Tale situazione viene ulteriormente a complicarsi sotto il profilo clinico ove si tenga presente che non è evidenziabile una dipendenza metabolica o biochimica tra candida albicans e trichomonas vaginalis.

Il precoce ed adeguato trattamento delle cervicovaginiti, ed in particolare di quelle sostenute dal trichomonas vaginalis, riveste notevole interesse clinico onde evitare l'evoluzione di queste forme verso la cronicizzazione quali possibili cause di sterilità coniugale.

La sintomatologia clinica, soggettiva ed obiettiva, è a tutti ben nota; a me preme sottolineare i risvolti negativi che comportano queste flogosi sullo psichismo e la socialità della donna che, esposta ad un processo focalizzato e recidivante a livello cervicovaginale, può talora sviluppare atteggiamenti di tipo autistico.

La malattia comporta quindi implicazioni non solo flogistiche ma anche di vita di relazione ed affettiva nella coppia dato che, come abbiamo già detto, la trichomoniasi è « infezione di coppia ».

Come abbiamo già ricordato nella premessa, anche se nei due sessi la localizzazione del microbiota può essere diversa, è fuori dubbio che la trasmissione è di tipo « cooperativistico involontario » prevalentemente con i rapporti sessuali. Nell'uomo infatti, come già hanno accennato i Colleghi che mi hanno preceduto, i distretti prostatico e uretrale sono quelli maggiormen-

te interessati da un indovamento silente che conferisce all'affezione spiccate caratteristiche subcliniche.

Avviene così che il parassita, una volta colonizzata la vagina, passa dallo stato di pseudosaprotifismo opportunista a quello di patogenicità invasiva; ciò in relazione alle caratteristiche fisico-chimiche e biometaboliche dell'ambiente vaginale, le cui condizioni ottimali di difesa sono essenzialmente legate ad un rigoglioso sviluppo della flora saccarolitica, in grado di modificare opportunamente la concentrazione idrogenionica del medium. È a tale proposito noto che lo status fisiologico dell'habitat vaginale è condizionato da numerosi fattori di tipo dismetabolico carenziale che in età fertile sono mediati indirettamente da stimoli ormonali, in massima parte dagli estrogeni.

Come abbiamo già detto tuttavia le cosiddette recidive possono spesso identificarsi non tanto come riaccensioni del processo infettivo, quanto piuttosto come una reinfezione di tipo 'ping-pong'.

A questo punto si impone la necessità di una più stretta collaborazione anche con i colleghi dermatologi ed urologi, tenute altresì presenti le resistenze psicologiche che noi ginecologi spesso incontriamo nell'effettuare un trattamento diretto sul partner. Da una collaborazione multidisciplinare potrà così scaturire una interruzione del circolo chiuso del meccanismo di trasmissione del protozoo.

Nella nostra pratica infatti ciò riveste una notevole importanza in quanto una sterilizzazione limitata ad un solo componente della coppia non si rivela in grado appunto di risolvere a fondo il problema terapeutico. Parimenti anche un trattamento effettuato con i cosiddetti « farmaci aspecifici » può talora determinare risultati transitori od incompleti; queste sostanze infatti, a fronte di una presunta attività pluridirezionale, presentano spesso scarsa aspecificità di azione introducendo così il concetto di « ampio spettro antin-

fettivo » a discapito di un « profondo spettro selettivo ».

Questi farmaci inoltre, ed in particolare quelli contenenti antibiotici antibatterici, coinvolgono spesso negativamente le stazioni immunocompetenti distrettuali che trovano la loro espressione morfologica nel bacillo di Döderlein.

A questo punto è chiaro che a « terapia focalizzata » corrisponde « diagnosi focalizzata », con l'imperativa necessità dell'ausilio degli esami microbiologici idonei (colturali) non solo nella fase diagnostica iniziale ma anche a risoluzione avvenuta del quadro clinico obiettivo di flogosi.

È necessario valutare, nei trattamenti sia sistemici che topici, le condizioni generali delle pazienti ed escludere eventuali stati iniziali di gravidanza dato che si vanno sempre più delineando gli effetti mutageni e carcinogenetici in vivo di alcuni nitroderivati.

Il tricomicida sino ad oggi più ampiamente impiegato per la sua indubbia efficacia è il metronidazolo e di recente anche un altro derivato nitroimidazolico, l'azamidazolo.

Nell'ambito delle sostanze tricomicide di uso topico, ricordo in particolar modo la mepartricina che, per le sue caratteristiche di ottima tollerabilità, per la assenza di effetti embriofetotossici e mutageni e per l'azione antimicotica può essere, a mio avviso, selezionata tra i farmaci di primo impiego. Nei riguardi di un'infezione da trichomonas, secondo i dati relativi a nostre esperienze cliniche dirette, questo farmaco si rivela in grado di indurre guarigione stabile in buona percentuale di casi. Solo in presenza di soggetti non responsivi si potranno prendere in considerazione farmaci più specifici.

La mepartricina, presentando un elevatissimo indice terapeutico anche nei confronti delle *C. Albicans*, si rivela altresì in grado di prevenire e di opporsi alle micosi opportuniste e di sortita, ed alla colonizzazione miceliale secondaria alla terapia con tricomicidi selettivi.

Il dato acquista ulteriore interesse se si tiene conto della assenza di attività antibatterica di questo farmaco; ciò si traduce in un rispetto dell'ecosistema vaginale che trova trascrizione biologica in un precoce ristabilimento della flora saccarolitica fisiologica.

Ovviamente per quanto riguarda il ginecologo, in questo caso particolare cura andrà posta nel convincimento persuasivo del partner ad astenersi temporaneamente dai rapporti sessuali o ad effettuare coiti protetti.

Concludendo, da questa ampia disamina sull'argomento deriva che è assolutamente indispensabile una condotta clinica uniforme dinanzi ai problemi diagnostici e terapeutici delle vaginiti. In primo luogo è necessario stabilire se sono di natura flogistica o di altro tipo (distrofiche, allergiche, reattive, ecc.) ed in secondo luogo individuare con esattezza gli eventuali agenti patogeni responsabili dell'infiammazione.

Infatti molteplici terapie « ex juvantibus » rischiano molto spesso di complicare la situazione clinica, di ostacolare la diagnostica successiva, di rendere più difficili ulteriori trattamenti e di aggravare la stessa evoluzione della malattia.

Pertanto è assolutamente indispensabile che il ginecologo operi in affiatata collaborazione con il microbiologo, garantendo corretti prelievi del materiale da esaminare, con tutte le informazioni anamnestiche del caso, e praticando solo quelle terapie topiche e/o sistemiche che trovano precisa indicazione nei referti microbiologici sia di semplici esami a fresco che di esami colturali eventualmente corredati dall'antibiogramma. Solo così sarà possibile escludere da trattamenti inadeguati le forme non flogistiche o di mirare i trattamenti sulla base della specifica sensibilità dei diversi agenti patogeni, in modo da evitare che forme spesso inizialmente banali abbiano ad aggravarsi e spesso cronicizzarsi, talora con diffusione a tutto l'apparato genitale ed alla pelvi.

RIASSUNTO

Dopo aver tratteggiato i molteplici problemi microbiologici, etiopatogenetici e clinici delle vulvovaginiti viene illustrata la patologia ginecologica e di coppia indotta dal trichomonas vaginalis.

La diagnosi deve esser posta con dovuta precisione, sulla base di idonei accertamenti, e la terapia, altrettanto precisa e specifica, deve essere estesa al partner.

Oltre ai farmaci altamente specifici (metronidazolo, azanidazolo), la mepartricina appare farmaco idoneo e di primo impiego anche perché privo di effetti mutageni e di danno all'ecosistema vaginale. La collaborazione con il dermatologo e l'urologo è condizione spesso indispensabile per risolvere casi resistenti e recidivanti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Peterson W. F., Hansen F. W., Stauch J. E., Rjder C. D.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 97, 472, 1967.
- 2) Hesseltine H. C., Lefebvre Y.: *Illinois Med. J.*, 128, 333, 1965.
- 3) De Carneri I., Giannone R.: *Lancet*, 2, 1230, 1971.
- 4) Siboulet A.: *Concours Medical*, 93, 17, 1971.
- 5) Iacobelli S.: *Clin. Exp. Obst. Gyn.*, 5 (suppl.), 31, 1978.
- 6) Rollo J. M.: *Miscellaneous drugs used in the treatment of protozoal infections*, in Goodman L. S., Gilman A.: *The Pharmacological basis of therapeutics*, McMillan Company Ed., New York, 1970.
- 7) Garzod L. P., Lambert H. P., O'Grady F.: *Antibiotic and chemotherapy*, Churchill Livingstone Ed., London, 1973.
- 8) Goodal J. R., Anderson F. O., McPhail F. L.: *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 45, 597, 1938.
- 9) Kurnatowska A.: *Acta Med. Pol.*, 6, 439, 1965.
- 10) Candiani G. B.: *Riv. Obst. Gyn.*, 8, 11, 1955.
- 11) Vartiainen E., Widholm O., Renkonen O., Trevila L.: *Acta Obst. Gyn. Scand.*, 45, 232, 1970.
- 12) Palmer A.: *Practitioner*, 214, 666, 1975.
- 13) Chappaz G., Bertrand P.: *Gyn.*, 161, 36, 1966.
- 14) Netter A., Perquinot M.: *Press Méd.*, 54, 2509, 1961.
- 15) Bertini De Oliveira A. M.: *Min. Gin.*, 24, 342, 1972.
- 16) Carter B., Jones C. P.: *South Med. J.*, 30, 298, 1937.
- 17) Westein L., Bogin M., Howard J. M., Finkelstone B. B.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 32, 211, 1936.
- 18) Gorbach S. L., Menda K. B., Thadepalli H., Keith L.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 117, 1053, 1973.
- 19) Birnbaum H., Kraubold E.: *Zbl. Gynaek.*, 97, 1636, 1975.
- 20) Eimer H.: *Geburtsb. Frauenheilk*, 32, 221, 1974.
- 21) Salmi T., Jarvinen H., Rauramo L., Timonen H.: *Acta Obst. Gyn. Scand.*, 55, 317, 1976.
- 22) Zackler J., Orbach H., Brolnitsky O., Brown M. C.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 112, 772, 1972.
- 23) Boemi P.: *Clin. Exp. Obst. Gyn.*, 5 (suppl), 8, 1978.
- 24) Onnis A., Grella P., Minucci D., Ambrosini A., Marchesoni D.: *Aggiorn. in Ost. Gin.*, 11, 99, 1978.