

Poliabortività: ruolo del trattamento sull'outcome della gravidanza

E. RIBIANI, M.M. MIGNOSA, A. PROVARONI, A. ROSATI, G. CLERICI, G.C. DI RENZO

RIASSUNTO: Poliabortività: ruolo del trattamento sull'outcome della gravidanza.

E. RIBIANI, M.M. MIGNOSA, A. PROVARONI, A. ROSATI,
G. CLERICI, G.C. DI RENZO

L'aborto spontaneo ricorrente è definito come il verificarsi di 3 o più aborti spontanei nella vita riproduttiva di una paziente, e colpisce circa l'1% delle coppie. L'incidenza aumenta al 3% se si considerano poliabortive le donne con 2 o più aborti spontanei in anamnesi.

Nel presente studio è stato valutato il ruolo della terapia, eziologica o coadiuvante, nel determinare l'outcome della gravidanza.

Nello studio sono state incluse 137 pazienti poliabortive (con più di 2 aborti spontanei) di età compresa tra 22 e 45 anni, la cui attuale gravidanza è esitata in aborto spontaneo nel 16,3% dei casi in parto spontaneo o taglio cesareo nel restante 83,2% dei casi.

Di ogni paziente sono state valutate l'anamnesi ostetrica, l'anamnesi personale (patologica prossima, patologica remota), l'anamnesi familiare, ed in relazione all'attuale gravidanza le complicanze presentatesi, le eventuali positività dei tamponi vaginali-cervicali-uretrali, dei TORCH, e l'eventuale terapia. I risultati del presente studio permettono di affermare che:

- *in oltre il 35% delle pazienti risulta impossibile individuare l'eziologia della poliabortività;*
- *la somministrazione di una terapia, eziologica o coadiuvante, ha effetti importanti sul decorso della gravidanza, in particolar modo nelle pazienti con 3 o più aborti spontanei in anamnesi che hanno avuto un outcome favorevole nel 75% dei casi.*

SUMMARY: **Recurrent miscarriage: role of treatment on the outcome of the pregnancy.**

E. RIBIANI, M.M. MIGNOSA, A. PROVARONI, A. ROSATI,
G. CLERICI, G.C. DI RENZO

The recurrent spontaneous abortion is defined as the occurrence of 3 or more spontaneous abortions in the reproductive life of a patient, and it concerns about 1% of couples. The incidence increases to 3% if we consider recurrent miscarriage as the occurrence of 2 or more spontaneous abortions in anamnesis.

In this study the role of therapy, etiologic or coadjuvant, has been evaluated to establish the outcome of pregnancy.

In this study 137 patients with recurrent miscarriage (with more than 2 spontaneous abortions) have been taken into consideration, with an age-range from 22 to 45 years. Their last pregnancy resolved in spontaneous abortion in the 16.8% of the cases, in spontaneous birth or c-section in the remainder 83.2% of the cases.

In each patient it has been assessed the obstetric, personal and family anamnesis, any complications related to their last pregnancy, as well as the possible positiveness of both cervical-vaginal-urethral tampons and TORCH, and the therapy.

- The results of this study allow to affirm that:*
- *in an elevated percentage of patients it results impossible to individualize the etiology of recurrent miscarriages;*
 - *the administration of a therapy, etiologic or coadjuvant, it has important effects on the course of the pregnancy, especially in patients with 3 or more spontaneous abortion in anamnesis, showing a favourable outcome in the 75% of the cases.*

KEY WORDS: Aborto spontaneo sporadico - Aborto spontaneo ricorrente - Acido acetilsalicilico - Cortisonico - Progesterone - Eparina. Sporadic spontaneous abortion - Recurrent spontaneous abortion - Acetylsalicylic acid - Cortisone - Progesterone - Heparin.

Introduzione

L'aborto spontaneo, secondo la definizione data nel 1977 dalla *World Health Organization* (WHO), è definito come "l'espulsione o estrazione di un embrione o di un feto di peso inferiore a 500 grammi", corrispondente ad una gestazione di 20-22 settimane, epoca in cui il feto (o embrione) non ha ancora

raggiunto uno sviluppo tale da consentirne la sopravvivenza al di fuori dell'utero.

L'aborto spontaneo sporadico è la più comune complicazione della gravidanza. L'incidenza degli aborti clinicamente evidenti nella popolazione generale è riportata intorno al 12-15%. Nell'80%-90% dei casi la gravidanza si interrompe nel periodo pre-embriale, cioè prima della 5° settimana, o nel periodo embrionale, cioè tra la 5° e la 9° settimana. La restante parte degli aborti si verifica nel periodo fetale, dopo la 10° settimana.

A differenza dell'aborto sporadico, l'aborto ricor-

rente è relativamente infrequente. La poliabortività, definita come il verificarsi di tre o più aborti spontanei, anche non consecutivi, colpisce l'11% delle coppie. Alcuni clinici sono favorevoli a modificare la definizione di aborto ricorrente a due o più aborti spontanei, nel qual caso le dimensioni del problema aumentano, includendo circa il 3% delle coppie.

La distinzione tra gli episodi sporadici e l'aborto ricorrente è estremamente importante. Benché le cause di entrambi i tipi di aborto possano essere racchiuse nelle stesse sei categorie –genetiche, anatomiche, infettive, endocrine, immunitarie ed idiopatiche– il contributo numerico che queste cause apportano all'aborto sporadico ed a quello ricorrente sono diverse. Inoltre, le donne con una storia di aborti ripetuti hanno delle caratteristiche riproduttive che si associano ad una cattiva prognosi per l'outcome delle future gravidanze e questo le distingue dalle donne che hanno avuto aborti sporadici.

La letteratura riporta numerosi studi che tentano di quantificare il rischio di aborto per una donna che ha già avuto uno, due, tre o più aborti. È stato calcolato che, accettando come vera una percentuale del 15% di aborti spontanei nelle prime 10 settimane di gestazione, la probabilità di avere tre aborti spontanei consecutivi è pari allo 0,34%; tale percentuale non è però quella osservata negli studi retrospettivi sulla popolazione generale, né su specifici raggruppamenti di soggetti, che risulta invece variabile dallo 0,8% al 2,3% e cioè risulta essere da 2 a 8 volte superiore a quella ipotizzabile ammettendo che gli eventi abortivi siano casualità indipendenti. A ciò si deve aggiungere la fondamentale osservazione che l'incidenza dell'aborto ricorrente aumenta con l'aumentare degli stessi episodi di interruzione spontanea, rendendo plausibile la presenza di una condizione di causa-effetto a monte dell'evento. Resta tuttavia ancora assai difficile indicare con precisione quanto il rischio di ricorrenza si accresca in presenza di precedenti episodi abortivi spontanei.

Ciò si deve anche alla presenza di variabili indipendenti quali:

- l'età della donna,
- l'esito delle precedenti gravidanze,
- eventuali problemi di infertilità femminile genericamente intesi.

L'importanza dell'età femminile è ben definita da vari studi dell'ultimo decennio. Clifford e coll.(1994), per esempio, su una vasta popolazione di donne con anamnesi positiva per aborto ricorrente, hanno riscontrato un tasso di aborti spontanei pari al 25% in donne di età inferiore ai 30 anni contro il 52% delle ultraquarantenni. Di grande importanza appare anche l'esito delle precedenti gravidanze, dal momento che il rischio di aborto spontaneo è dato pari al 60% in donne con 3 aborti spontanei in anamnesi, contro

l'11% in presenza anche di una sola gravidanza condotta a termine precedentemente.

Nel presente studio abbiamo coinvolto la nostra casistica degli ultimi anni e abbiamo aperto un confronto tra pazienti trattate e non trattate per verificare la correlazione con gli esiti delle gravidanze.

Materiali e metodi

Sono state scrutinate 137 cartelle cliniche di pazienti poliabortive, appartenenti agli anni che vanno dal 2000 fino al 2004 (mese di gennaio).

Ogni cartella clinica è stata ricavata in modo progressivo, dalla prima all'ultima disponibile per ogni anno, al fine di eliminare l'errore di selezione che avrebbe potuto pregiudicare i risultati finali.

I dati raccolti sono stati archiviati nel database di un computer ed analizzati mediante software Excel. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati relativi all'età, alla nazionalità, all'anamnesi personale prossima e remota, all'anamnesi familiare, all'anamnesi ostetrica specificando per ogni gravidanza l'esito, l'epoca gestazionale, il peso del neonato (in caso di gravidanza giunta a termine); inoltre sono state raccolte le informazioni relative al travaglio, al secondamento, ad eventuali positività dei tamponi vaginali-cervicali-uretrali, dei TORCH, ed infine sono stati registrati tutti i dati relativi alla terapia praticata dalle pazienti nel corso dell'ultima gravidanza.

Sono state successivamente ricavate la media dell'età delle pazienti, le percentuali relative alla nazionalità (italiana o straniera), all'esito dell'ultima gravidanza e delle precedenti, alle complicanze delle suddette gravidanze, alla terapia effettuata, alla positività dei tamponi e dei TORCH.

In base all'esito dell'ultima gravidanza i 137 casi clinici sono stati suddivisi in 2 gruppi:

- 1° gruppo: aborto spontaneo e gravidanza extrauterina
- 2° gruppo: parto spontaneo e taglio cesareo.

Risultati

L'età media delle donne risultava essere di $34 \pm 4,7$ anni e presentava un range variabile da 22 a 45 anni.

Per quanto riguarda la nazionalità, il 69,5% delle donne era di nazionalità italiana, il 30,5% straniera.

Considerando l'esito dell'ultima gravidanza, nella maggior parte dei casi questa si è conclusa con un parto spontaneo (46,7%) o con un taglio cesareo (36,5%) per un totale di 114 gravidanze giunte a termine (83,2% del totale); gli aborti spontanei sono stati 16 (11,7%) e le gravidanze extrauterine 7 (5,1%).

TABELLA 1 - COMPLICANZE CHE SI SONO PRESENTATE NEL CORSO DELLE GRAVIDANZE DELLE PAZIENTI APPARTENENTI AL GRUPPO CHE HA PARTORITO A TERMINE.

Complicanza	%
Morte endouterina fetale	2,6 %
Parti pretermine	14 %
Minaccia aborto regredita	4,4 %
Minaccia parto pretermine	6,1 %
Incontinenza cervico-istmica e cerchiaggio cervicale	3,5 %
Oligo-anidramnios	4,4 %
Placenta previa	0,9 %
Rottura prematura delle membrane	18,4%
Ritardo di crescita intrauterina	5,3 %
Distacco intempestivo placenta	0,9 %
Gravidanza gemellare	2,6 %
Ipertensione gestazionale	8,8 %
Diabete gestazionale	4,4 %
No complicanze	23,7%

1° Gruppo – Aborto spontaneo e gravidanza extrauterina

L'età media di queste pazienti corrispondeva a 36 ± 5 anni, il range variava da 27 a 45 anni.

L'epoca gestazionale media a cui si è verificato l'evento abortivo era di $10,4 \pm 3$ settimane e presentava un range variabile da 6 a 21 settimane.

Nel 68,8% di questi casi l'evento abortivo ha fatto seguito a 2 precedenti aborti, nel 12,5% dei casi a 3 precedenti aborti, nel 12,5% dei casi a 4 aborti spontanei e nel 6,2% dei casi a 5 aborti spontanei precedenti.

Per quanto riguarda l'anamnesi ostetrica, 7 pazienti (43,8%) presentavano solo eventi abortivi, senza nessuna gravidanza giunta a termine; le restanti 9 pazienti (56,2%) invece avevano precedentemente portato a termine almeno una gravidanza.

Per quanto riguarda le complicanze, nel 12,5% dei casi le gravidanze che si sono interrotte con un aborto spontaneo erano gravidanze gemellari, in un caso la paziente aveva in anamnesi una precedente minaccia di aborto regredita.

In tutti i casi le pazienti sono state sottoposte a revisione strumentale della cavità uterina (RCU).

Le gravidanze extrauterine sono state diagnosticate in media ad un'epoca gestazionale di $6,4 \pm 1$ settimane, con un range variabile da 4 a 9 settimane.

Nel 40% dei casi si trattava di una gravidanza tubarica destra, nel 60% dei casi di gravidanza tubarica sinistra.

Il 57,1% delle pazienti ha subito un trattamento chirurgico di salpingectomia, in 1 caso (14,3%) si è

TABELLA 2 - ESITO DELLA GRAVIDANZA IN RAPPORTO AL FARMACO ASSUNTO DALLE PAZIENTI (ASA=ACIDO ACETILSALICILICO, C=CORTISONE, P=PROGESTERONE, E=EPARINA).

	<i>n° pazienti che hanno partorito</i>	%	<i>n° pazienti che hanno abortito</i>	%
ASA	31	86 %	5	14 %
C	5	100 %	0	
P	11	78,6 %	3	21,4 %
E	9	100 %	0	
No terapia	58	79,5 %	15	20,5 %

ricorsi al trattamento farmacologico con Methotrexate.

Tutte le pazienti avevano avuto in passato 2 aborti spontanei, in un caso era presente in anamnesi 1 taglio cesareo. Nel 28,6% dei casi si trattava di donne con 1 o 2 altre G.E.U. in anamnesi.

2° Gruppo – Parto spontaneo e taglio cesareo

In questo secondo gruppo sono state incluse tutte le donne poliabortive che hanno portato a termine la loro ultima gravidanza. Si tratta di un totale di 114 casi clinici, di cui 64 esitati in parto spontaneo e 50 in taglio cesareo.

L'età media delle pazienti di questo gruppo corrispondeva a $33,7 \pm 4$ anni, il range variava da 24 a 44 anni.

L'epoca gestazionale media a cui si sono verificati i parti spontanei era di $39,5 \pm 2,7$ settimane, mentre quella al momento dell'esecuzione del taglio cesareo era di $38,6 \pm 2,3$ settimane.

Per quanto riguarda il peso al momento della nascita la media dei nati da parto spontaneo era di $3.129,5 \pm 684,8$ grammi, mentre quella dei nati da taglio cesareo era di $3.055,8 \pm 784,8$ grammi.

La Tabella 1 elenca le complicazioni che si sono presentate nel corso delle gravidanze con le relative percentuali.

Sono state analizzate anche le gravidanze precedenti di questo gruppo di pazienti: nel 70,2% dei casi erano presenti in anamnesi 2 aborti spontanei, nel 24,6% dei casi 3 aborti spontanei, nel 3,5% dei casi 4 aborti spontanei e nell'1,7% dei casi gli aborti spontanei in anamnesi erano 5.

Nel 39,4% dei casi le pazienti hanno avuto almeno un parto spontaneo in passato (da 1 a 4 parti spontanei), mentre il 16,7% presentava in anamnesi un precedente taglio cesareo. Il 3,5% delle pazienti riportava in anamnesi una gravidanza extrauterina, ed il 3,5% una morte endouterina fetale.

Per quanto riguarda il travaglio, 58 pazienti hanno avuto un travaglio spontaneo, le restanti 6 donne che

TABELLA 3 - ESITO DELLA GRAVIDANZA IN RAPPORTO ALLA TERAPIA ED AL NUMERO DI ABORTI PRECEDENTI.

<i>farmaco</i>	<i>esito della gravidanza</i>	<i>aborti in anamnesi</i>	<i>%</i>
Acido Acetilsalicilico	parto spontaneo o taglio cesareo	2 A.S. > 2 A.S.	47% 39%
	aborto spontaneo o GEU	solo A.S.	14%
Cortisone	parto spontaneo o taglio cesareo	2 A.S. > 2 A.S.	40% 60%
	aborto spontaneo o GEU	solo A.S.	21%
Progesterone	parto spontaneo o taglio cesareo	2 A.S. > 2 A.S.	58% 21%
	aborto spontaneo o GEU	solo A.S.	21%
Eparina	parto spontaneo o taglio cesareo	2 A.S. > 2 A.S.	78% 12%
	parto spontaneo o taglio cesareo	2 A.S. > 2 A.S.	63% 16%
No terapia	parto spontaneo o taglio cesareo	2 A.S. > 2 A.S.	63% 16%
	aborto spontaneo o GEU	solo A.S. precedente P.S. o T.C.	10% 11%

hanno partorito per via vaginale hanno subito un'induzione farmacologia del travaglio. Tra le 50 pazienti che hanno subito il taglio cesareo, in soli 2 casi l'intervento ha fatto seguito ad una mancata risposta dell'induzione farmacologia del travaglio, mentre per le restanti 48 si è optato per un T.C. elettivo.

Il secondamento (nei casi di P.S.) è stato fisiologico per il 95,2% delle pazienti, in 1 solo caso (1,6%) si è ricorsi al secondamento strumentale, nel 3,2% dei casi il secondamento è stato manuale.

Nelle cartelle cliniche analizzate è stato possibile rilevare l'anamnesi personale delle pazienti: per quanto riguarda l'anamnesi patologica remota nel 3% dei casi sono state riscontrate patologie vascolari (malattie cardiovascolari), nel 3,5% dei casi patologie tiroidee (ipertiroidismo, ipotiroidismo, carcinoma della tiroide), nello 0,5% dei casi patologie endocrine (diabete mellito), nell'1% dei casi patologie autoimmunitarie e nel 5% dei casi altre patologie (Malattia di Crohn, epilessia, HBV, HCV).

L'anamnesi patologica prossima ha rivelato la presenza di patologie endocrine, autoimmunitarie, vascolari in 22 pazienti (16% dei casi) tra cui diabete gestazionale, anticorpi anti-fosfolipidi (LAC e ACA), anticorpi anti-tiroide (antiTG e antiTPO), ipertensione gestazionale, patologie cardiovascolari.

Di queste pazienti, il 14,6% ha portato a termine la gravidanza; il restante 1,4% dei casi invece ha abortito.

Tutte le pazienti risultate positive per autoanticorpi hanno assunto acido acetilsalicilico durante la gravidanza (100 mg/die), il 20% ha abortito nonostante

la terapia, l'80% invece ha condotto a termine la gravidanza.

L'anamnesi familiare delle pazienti ha rilevato la presenza di patologie vascolari nel 43,5% dei casi (malattie cardiovascolari, incidenti cerebrovascolari, ipertensione arteriosa), in percentuali nettamente inferiori sono stati riscontrati diabete mellito (9%) e patologie tiroidee (1%).

I dati riguardanti le malformazioni uterine hanno rivelato che l'8,5% delle pazienti risultavano affette da fibromiomi (10 casi), utero setto (5 casi), utero bicorne (1 caso) ed utero unicorne (1 caso).

Di queste 17 pazienti, 11 (64,7%) sono state sottoposte ad interventi chirurgici di metroplastica (6 casi, 54,5%) e di miomectomia (3 casi, 27,3%), nel 18,2% dei casi il tipo di intervento non era specificato.

Il 50% delle pazienti portatrici di malformazioni uterine, la cui ultima gravidanza si è conclusa con un aborto spontaneo, avevano subito un intervento chirurgico di metroplastica o di miomectomia, il restante 50% non aveva subito alcun intervento.

Il 70% delle pazienti portatrici di malformazioni uterine che hanno portato a termine la loro ultima gravidanza, erano state sottoposte ad intervento chirurgico, il restante 30% ha condotto a termine la propria gravidanza senza subire alcun intervento.

Nelle 137 cartelle cliniche è stato possibile rilevare solo 41 tamponi vaginali – cervicali – uretrali (30% delle pazienti). I risultati di tali tamponi indicavano positività per *Candida albicans* e *glabrata*, *Ureaplasma urealiticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae* e *pyogenes* complessivamente nel 63,4% del totale, mentre risultano negativi (normale flora lacto-

bacillare) il 36,6% del totale (15 tamponi negativi).

Per quanto riguarda i TORCH si sono potuti analizzare solo 46 esami effettuati da altrettante pazienti, in un range che andava dalla 4° alla 39° settimana. Sono risultate complessivamente recettive il 32,6% delle pazienti, quelle immuni sono risultate essere il restante 67,4%.

Le pazienti sottoposte a terapia sono state in totale 64, cioè il 48% circa del totale.

Le pazienti che si sono sottoposte a terapia per l'aborto ricorrente hanno assunto acido acetilsalicilico, da solo o in associazione ad un cortisonico (da 4 a 40 mg/die di prednisone), a progesterone (da 100 a 200 mg/die) o ad eparina (da 2000 a 4000 UI/die) nel 56,2% dei casi (36 pazienti). Le pazienti che hanno assunto progesterone, da solo o in associazione ad eparina o ad un cortisonico, sono state 14 (22% dei casi). Le donne che hanno assunto un cortisonico sono state 5, cioè il 7,8% dei casi; infine il restante 14% dei casi ha assunto soltanto eparina.

Tra le pazienti che hanno assunto acido acetilsalicilico, l'86% ha portato a termine la gravidanza (31 donne), mentre nel 14% dei casi (5 donne) si è verificato un aborto spontaneo. Il 78,6% delle pazienti che hanno assunto progesterone (11 donne) hanno portato a termine la gravidanza, il restante 21,4% (3 pazienti) ha avuto un aborto.

Tutte le pazienti che hanno assunto un cortisonico (5 pazienti) e tutte quelle in terapia con eparina (9 pazienti) hanno portato a termine la gravidanza.

Delle 73 pazienti che non hanno assunto alcun farmaco, 58 (79,5%) hanno comunque condotto a termine la loro ultima gravidanza, 15 (20,5%) invece sono andate incontro ad un aborto spontaneo.

Le 137 pazienti sono state suddivise in due gruppi in base al numero degli aborti spontanei in anamnesi ed è stato valutato l'outcome dell'ultima gravidanza in rapporto al farmaco assunto dalle pazienti stesse. Nella Tabella 3 sono schematizzati questi parametri con le relative percentuali.

Discussione

I risultati di questo studio portano alle seguenti

considerazioni. Per una elevata percentuale di pazienti le cause alla base della poliabortività risultano sconosciute. Infatti a seguito dell'analisi dei dati si può affermare che nel 25% circa dei casi erano presenti patologie autoimmunitarie e nel 10% circa dei casi era presente una patologia malformativa uterina che possono essere considerate fattori causali degli aborti ripetuti; in circa il 30% dei casi era presente una patologia microbiologica cervico-vaginale, la cui associazione con la poliabortività necessita però di ulteriori conferme; il restante 35% circa dei casi risulta quindi essere di natura idiopatica.

Di tutte le 137 pazienti studiate, circa la metà ha seguito una terapia eziologica o coadiuvante, e se all'apparenza i risultati non mostrano grandi differenze nell'outcome della gravidanza tra le donne che hanno seguito la terapia e quelle che non l'hanno seguita, con percentuali di gravidanze giunte a termine molto simili, è interessante notare che una percentuale importante (circa il 50%) delle pazienti che possiamo definire grandi poliabortive (con 3 o più aborti in anamnesi) ha portato avanti una terapia nel corso dell'ultima gravidanza ottenendo un esito favorevole della stessa.

Questo aspetto sottolinea il fatto che, indipendentemente dal fattore eziologico, una terapia coadiuvante può avere importanti effetti sul decorso della gravidanza delle donne poliabortive.

Le conclusioni a cui si è giunti con questo studio possono essere riassunte in due punti fondamentali:

- è estremamente difficile stabilire il fattore eziopatogenetico alla base della poliabortività di ciascuna paziente, se non sottoponendo la paziente stessa ad un notevole numero di indagini diagnostiche;
- la terapia con eparina, cortisone, progesterone, da soli o in associazione tra loro, sembra avere un maggiore effetto nelle pazienti con 3 o più aborti, rispetto a quelle con soli due aborti in anamnesi.

Comunque sia, è da sottolineare il fatto che nelle pazienti poliabortive una buona assistenza alla gravidanza, associata al supporto psicologico della coppia, anche in assenza di una terapia specifica, porta ad un outcome favorevole in circa il 75% dei casi.

Bibliografia

1. ACIEN P.: *Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women*. Hum reprod, 12:1371-87, 1997.
2. BALASCH J., CREWS M., FABREQUES F., et al: *Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure*. Hum Reprod 11:2310-2315, 1996.
3. CERVERA R., ASHERSON R.A.: *Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome*. Immunobiology, 207:5-11, 2003.
4. CHAMLEY L.W.: *Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment*. J Reprod Immunol, 57:185-202, 2002.

5. CLIFFORD K., RAI R., REGAN L.: *Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage*. Hum Reprod 12:387-389, 1997.
6. CLIFFORD K., RAI R., WATSON H., et al: *An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases*. Hum Reprod, 9:1328-32, 1994.
7. COLACURCI N., DE PLACIDO G., MOLLO A., et al: *Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 66:147-150, 1996.
8. COULAM C.B.: *Recurrent Spontaneous abortion in current therapy in Obstetrics and Gynecology*, 5th edition. Quilligan EJ, Zuspan FP.
9. COULAM C.B., PETERS A.J., MCINTYRE J.A., et al: *The use of intravenous immunoglobulins for the treatment of recurrent spontaneous abortion*. Am J Reprod Immunol 22:78, 1990.
10. Euro-Team For Early Pregnancy: *"ETEP" protocol for recurrent miscarriage*. Hum Reprod, 10:1516-20, 1995.
11. GEVA E., AMIT A., LERNER-GERA L., LESSING J.B.: *Autoimmunity and reproduction*. Fertil Steril 67:599-611, 1997.
12. GHAZEERI G.S., KUTTEH W.H.: *Autoimmune factors in reproductive failure*. Curr Opin Obstet Gynecol, 13:287-91, 2001.
13. HILL J.A., ANDERSON D.J., POLGAR K.: *T helper 1-type cellular immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion*. JAMA 273:1933-1936, 1995.
14. KALTER H: *Diabetes and spontaneous abortion: A historical review*. Am J Obstet Gynecol 150:1243, 1987.
15. KARAMARDIAN L.M., GRIMES D.A.: *Luteal phase deficiency: Effects of treatment on pregnancy rates*. Am J Obstet Gynecol 167:1391-1398, 1992.
16. KIPROV D.D., NACHTIGALL R.D., WEAVER R.C. et al: *The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities*. Am J Reprod Immunol 36:228-234, 1996.
17. KUTTEH W.H., STOVALL D.W., SCOTT J.R.: *The immunologic diagnosis and treatment of recurrent pregnancy loss*. Infertil Reprod Med Clin North Am 8:267-287, 1997.
18. LASKIN C.A., BOMBARDIER C., HANNAH M.E., et al: *Prednisone and oral aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss*. N Engl J Med 357:148-153, 1997.
19. MANESCHI F., ZUPI E., MARCONI D., VALLI E., ROMANINI C., MANCUSO S.: *Histeroscopically detected asymptomatic mullerian anomalies: prevalence and reproductive implications*. J Reprod Med 40:684-688, 1995.
20. MARZUSCH K., DIETL J., KLEIN R. et al: *Recurrent first trimester spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a pilot study of treatment with intravenous immunoglobulin*. Acta Obstet Gynecol Scand, 75:922-6, 1996.
21. NAKAJIAMA S.T., MOLLOW M.H., OI KH, et al: *Clinical evaluation of luteal function*. Obstet Gynecol 84:219-221, 1994.
22. RAI R., DAVE M., REGAN L.: *Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies*. Br Med J, 314:253-7, 1997.
23. REGAN L.: *Recurrent miscarriage*. Br Med J 302:543-544, 1991.
24. ROBERTS C.P., MURPHY A.A.: *Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss*. Semin Reprod Med 2000; 18 (4): 357-62.
25. ROSEOVER M.H., TABSH K., WASTERSTRUM N., et al: *Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anti-cardiolipin antibodies*. Obstet Gynecol 75:630-634, 1990.
26. SAGLE M., BISHOP K., RIDLEY N., ALEXANDER F.M., MICHAEL M., BONNEY R.C., BEARD D.R., FRANKS S.: *Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries*. Br Med J 297:1027-1028, 1988.
27. SCOTT J.R., PATTISON N.: *Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage*. Cochrane Library. Key words: "recurrent and abortion", 1-85, 2002.
28. SHIMADA S., IWABUCHI K., KATO E.H., et al: *No difference in natural-killer-T cell population, but Th2/Tc2 predominance in peripheral blood of recurrent aborters*. Am J Reprod Immunol, 50:334-9, 2003.
29. SOULES M.R., WIEBE R.H., ALESEL S., et al: *The diagnosis and therapy of luteal phase deficiency*. Fertil Steril 28:1033, 1997.
30. STERN J.J., DORZMAN A., GUTIERCZ-NAGAR A.J., CERRILLO M, COULAM CB: *Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion*. Fertil Steril 65:250-253, 1996.
31. SUMMERS P.R.: *Microbiology relevant to recurrent miscarriage*. Clin Obstet Gynecol 37:722-729, 1994.
32. TINCANI A., BALESTRIERI G., DANIELI E., et al: *Pregnancy complications of the antiphospholipid syndrome*. Autoimmunity, 36:27-32, 2003.
33. VERLINSKY Y., LERNER S., ILLKEVIT'CH N., et al: *Is there any predictive value of first polar body morphology for embryo genotype or developmental potential?* Reprod Biomed Online, 7:336-41, 2003.
34. WOUTERS M.G.A.J., BROERS G.H.J., BLOM H.J., et al: *Hyperomocysteinemia: A risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss*. Fertil Steril 60:820-825, 1993.
35. YAMADA H., POLGAR K., HILL J.A.: *Cell-mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortion*. Am J Obstet Gynecol 170:1339-1344, 1994.