

UNIVERSITA' DI NAPOLI "FEDERICO II"
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SANITA' PUBBLICA E MEDICINA PREVENTIVA

PhD THESIS XXXIV CICLO



**“FATTORI PREDITTIVI DEL SUCCESSO DELLA CONDOTTA
DI ATTESA NELL’ABORTO SPONTANEO DEL PRIMO
TRIMESTRE”**

Anno Accademico 2020/2021

Supervisor

Prof. Attilio Di Spiezio Sardo

Candidate:

Dott.ssa Antonietta Legnante

INDICE

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 L'aborto

Pag. 4

1.1.1 Definizione

1.1.2 Epidemiologia

1.1.3 Eziopatogenesi

1.1.4 Diagnosi

1.1.5 Aspetti psicologici

1.1.6 Terapia

1.1.6.1 Studio MIST

CAPITOLO II

Obiettivi

Pag. 33

CAPITOLO III

Pag.33

Metodi

CAPITOLO IV

Pag.35

Risultati

CAPITOLO V

Discussione

Pag.38

CAPITOLO VI

Conclusioni

Pag.39

REFERENZE

Pag. 40

1. INTRODUZIONE

1.1 L'Aborto

1.1.1 Definizione

La legge italiana definisce aborto l'interruzione, spontanea o provocata, della gravidanza prima del 180° giorno di amenorrea.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'aborto spontaneo si definisce come l'espulsione prematura di un embrione o un feto dall'utero fino a 23 settimane di gravidanza e di peso fino a 500 grammi (1)

Invece, la definizione di aborto spontaneo data della Società Italiana di Medicina Perinatale (SIMP) è la seguente: "l'aborto rappresenta un evento clinico che in seguito ad un inizio spontaneo del travaglio, a qualsiasi stadio dopo l'impianto, porta all'espulsione parziale o completa del prodotto del concepimento. Rappresenta altresì un evento nel quale il feto, se presente, pesa 499 grammi o meno o, qualora il peso sia sconosciuto, la gravidanza è durata meno di 22 settimane di gestazione complete o il feto risulta minore di 25 mm di lunghezza."

La classificazione dell'aborto spontaneo avviene in dipendenza di due fondamentali fattori: la modalità con cui l'aborto può manifestarsi e l'evoluzione clinica e cronologica dello stesso.

Le modalità dell'aborto si suddividono in:

- Aborto completo

Quando si verifica spontaneamente l'espulsione totale del materiale abortivo (embrione e placenta). Tale situazione può più facilmente verificarsi nei periodi più precoci della gravidanza (5-7 settimane di gravidanza). In questi casi può verificarsi un episodio di emorragia, di variabile entità, accompagnato a dolore al basso ventre o lombo-sacrale. Entro alcuni giorni emorragia e dolore regrediscono pressoché totalmente, e in occasione di un eventuale controllo medico l'ecografia non evidenzia alcuna immagine riferibile a residui abortivi ancora presenti in utero. In tali circostanze talora può succedere che, in assenza di un precedente accertamento della gravidanza (con ecografia o test di gravidanza), l'episodio

abortivo (spontaneamente risoltosi con l'espulsione totale del materiale deciduo-ovulare) potrebbe essere erroneamente interpretato come un ritardo mestruale.

- Aborto incompleto

Quando si interrompe, con la morte del feto, l'evoluzione della gravidanza, e quindi si verifica l'espulsione parziale di materiale abortivo. Con l'ecografia si evidenzierà la persistenza nell'utero di residui di materiale abortivo (residui embrio-fetali e/o annessiali). In conseguenza di ciò continua con variabile entità una perdita di sangue, talora associata a dolore dovuto alla contrazione dell'utero che cerca di espellere spontaneamente il materiale abortivo.

- Aborto interno

Quando non si ha un'espulsione del materiale fetale/embrionale dopo 24h dalla morte dello stesso. Nell'evoluzione naturale di un aborto spontaneo solitamente l'arresto dell'evoluzione della gravidanza può non comportare sintomi. Talvolta l'unico segno che fa sospettare l'aborto è la scomparsa dei comuni sintomi della gravidanza, ad esempio la nausea o la tensione del seno. Va detto peraltro che tali segni, pur in una gravidanza in normale evoluzione, non sono sempre così chiaramente presenti in tutte le donne. Dopo un variabile periodo di tempo (giorni o anche settimane) dalla morte dell'embrione compaiono dei sintomi (perdite di sangue e dolore) dovuti al tentativo dell'utero di espellere il materiale abortivo. Molto spesso la diagnosi di aborto ritenuto viene fatta casualmente, in una donna con sintomi assenti o molto modesti, in occasione di un controllo ecografico. In tale circostanza si documenta l'esistenza in utero di una gravidanza, ma senza segni vitali fetali.

Per ciò che riguarda l'evoluzione clinica, avremo:

- Minaccia di aborto

Quando vi sono sintomi (dolore e/o perdite di sangue) che fanno temere il rischio che la gravidanza possa interrompersi con un aborto, ma vi sono segni che indicano che la gravidanza è tuttora in corso; ad esempio potrebbero esservi perdite di sangue e nel contempo l'ecografia permette di visualizzare l'embrione con il battito cardiaco presente. È possibile la regressione della sintomatologia.

- Aborto in atto o inevitabile

È caratterizzato da notevoli perdite ematiche rosso vivo, accompagnate dall'emissione di coaguli e da dolore particolarmente intenso. All'esplorazione vaginale si nota che il collo dell'utero è ampiamente pervio al dito esploratore: talvolta si apprezza la presenza di materiale ovulare in vagina o protrudente dal canale. Nel secondo trimestre di gravidanza questi sintomi sono preceduti dalla rottura delle membrane, con perdite di liquido amniotico.

- Aborto ritenuto

È caratterizzato dalla morte endouterina dell'embrione senza espulsione spontanea, che può avvenire anche dopo un notevole periodo di tempo (da qualche settimana a qualche mese).

- Aborto settico

L'interruzione di gravidanza che si accompagna o segue uno stato settico materno.

1.1.2 Epidemiologia

Complessivamente, circa il 12-15% di gravidanze clinicamente riconosciute si conclude con un aborto spontaneo [2] e può essere ricorrente nel 2 – 3% di questi casi, con un crescendo della frequenza all'aumentare dell'età materna. Nel 21,5% dei casi clinicamente riconosciuti la madre ha tra i 20 e i 40 anni e nel 56% dei casi ha tra i 30 e i 40 anni. Il periodo di maggior rischio è il primo trimestre, dove sono stati riconosciuti il 90,25% di casi di aborto spontaneo, tra la 1° e la 12° settimana di amenorrea.

I dati Istat indicano che l'aborto spontaneo avviene nel 36.7% dei casi fino alla settimana 8 di amenorrea, il 32.4% tra la 9 e la 10 settimana, il 17.2% tra la 11 e la 12 settimana.

È importante argomentare l'aborto spontaneo poiché, oltre alla rilevanza dei fattori psicologici che accompagnano quest'evento, a livello statistico non è raro: infatti il 12,15% delle gravidanze si interrompe spontaneamente nelle prime 25 settimane.

L'aborto ripetuto, ossia quando vi sono più casi di aborto, interessa il 3% delle coppie che cercano di avere figli. L'1% delle coppie ha avuto almeno tre casi di aborto consecutivi, ossia aborto ricorrente.

1.1.3 Eziopatogenesi

Una parte preponderante degli aborti spontanei (più di due terzi) è dovuta a cause genetiche. Nella maggior parte dei casi di aborto sporadico spontaneo si tratta di anomalie del numero di cromosomi che derivano da errori nella gametogenesi soprattutto femminile, ma anche maschile. Più raramente si tratta di conseguenze di anomalie delle prime mitosi post zigotiche o di fertilizzazione patologica. Questo risponderebbe a una necessità di selezione naturale, per cui gli embrioni che presentano un assetto cromosomico alterato o un corredo genetico non adeguato sono destinati a interrompere la loro crescita. Ultimamente sono state effettuate una serie di valutazioni riguardanti il rischio di aborto spontaneo, in presenza di anomalie cromosomiche, nelle pazienti sottoposte a tecniche di fecondazione assistita (ART). Sebbene il pregnancy rate, in caso di ART, si attesti intorno al 40%, il reale baby rate è ancora tra il 20- 30%, a causa della possibilità di aborto spontaneo nel primo trimestre. Difatti, il rischio di aborto spontaneo, in pazienti sottoposte ad ART, è tra il 22 e il 63% e la principale causa è rappresentata da anomalie cromosomiche dell'embrione (3). Un recente studio metanalitico, invece, ha evidenziato che coppie infertili sottoposte ad ART non mostravano un rischio di anomalie cromosomiche superiore a quello riscontrato in pazienti che avevano concepito spontaneamente; presumibilmente tale dato era legato al fatto che, in caso di ART, i gameti selezionati erano di alta qualità e avrebbero dovuto ridurre il rischio di abortività cromosomica (4). Si è visto, inoltre, come anomalie cromosomiche (aneuploidie) sono più frequenti in caso di abortività embrionaria (6a-9a settimana), rispetto alla fase pre-embionica, epoca nella quale non vi è ancora la visualizzazione ecografica dell'embrione (69,2% vs 9%) (5).

Tra i fattori che potrebbero essere implicati, in tale aumentato rischio, dobbiamo ricordare l'età materna avanzata, le alterazioni del cariotipo e/ o il recupero di spermatozoi attraverso specifiche tecniche (Mesa-Tese). In tale gruppo sono da inserire anche le cause di abortività legate ad alterazioni del seme maschile, nelle quali è di frequente riscontro la frammentazione del DNA degli spermatozoi, con un rischio di alterazioni cromosomiche intorno al 5,2% in caso di azoospermia (6).

La causa immunologica è spesso associata a un gran numero di aborti. Questo tipo di aborto si spiega con il fatto che il prodotto del concepimento è un corpo estraneo per l'organismo della madre; durante la gravidanza esistono vari meccanismi che impediscono il rigetto, ma un alterato funzionamento della regolazione di questo sistema, che può avvenire a

vari livelli e per diversi motivi, può essere la causa dell'interruzione della gravidanza. Si può quindi ipotizzare che durante la gravidanza fisiologica l'embrione protegge se stesso inducendo una risposta immune, sistemica e locale, caratterizzata dalla secrezione di citochine (Th2) che sopprimono la risposta cellula-mediata a livello dell'interfaccia materno-fetale. Il trofoblasto, inoltre, rappresenta una barriera in grado di resistere all'attacco delle cellule T citotossiche convenzionali; infatti, durante la fase secretiva e nella decidua della gravidanza iniziale, il numero di cellule mononucleari reclutate aumenta del 70% (cellule NK) e il loro ruolo è proprio quello di controllare le infezioni locali e regolare il processo di neo-angiogenesi. In condizioni patologiche, al contrario, si produce uno sbilanciamento dell'equilibrio citochinico, con prevalenza di citochine (Th1), che trasformano le cellule NK in cellule LAK e, legandosi al trofoblasto tramite una secrezione di enzimi proteolitici, provocano la sua lisi, con il successivo fallimento della gravidanza. L'inizio della gravidanza è associato a un rimodellamento vascolare materno che deve adeguatamente supportare lo sviluppo del prodotto del concepimento; le cellule NK supervisionano questo processo mediante il reclutamento di numerosi fattori che intervengono nella neo-angiogenesi vascolare, a livello della decidua basale, mentre in caso di abortività spontanea ricorrente è carente la loro presenza e/o azione (7).

Recentemente è stata evidenziata una correlazione tra disordini autoimmuni della tiroide e abortività; la malattia tiroidea autoimmune è la causa più frequente di ipotiroidismo in donne in età riproduttiva ed è spesso associata sia a infertilità, sia ad abortività spontanea. In particolare sono stati chiamati in causa due tipi di anticorpi anti tiroide: l'anticorpo antiperoxidasi e l'anticorpo antitireoglobulina; il meccanismo attraverso cui tali anticorpi agiscono è ancora controverso. La placenta umana produce diversi ormoni simili alla tireotropina, inclusa la tireotropina corionica e la beta-hCG; l'interazione tra gli anticorpi antitiroide e questi ormoni, in particolare con la beta-hCG, che nelle prime fasi della gravidanza è necessaria per un sufficiente apporto di progesterone, potrebbe essere la causa della successiva interruzione di gravidanza. In alternativa, si potrebbe speculare che gli anticorpi anti tiroide, semplicemente, riflettano un'anomala risposta immunitaria, legata ad attivazione generalizzata del sistema immunologico. La presenza di anticorpi antitiroide rappresenterebbe il sintomo di un ipotiroidismo silente, rilevabile solo da lievi aumenti di TSH con FT4 e FT3 nella norma. Questa condizione, che risulta in genere priva di significato, potrebbe divenire clinicamente evidente in condizioni di aumentato fabbisogno, come in gravidanza, quando si ha una maggiore richiesta di ormone tiroideo. Si realizza così

un quadro di reale ipotiroidismo che, soprattutto nelle prime fasi di gravidanza, sarebbe responsabile di alterazioni irreversibili sull'unità feto-placentare tali da portare all'aborto precoce. Un recente studio ha voluto esaminare l'efficacia di una terapia con levotiroxina nell'outcome gravidico di pazienti con storia di abortività, evidenziando come, in corso di terapia, non si riscontravano differenze nella ricorrenza di abortività tra pazienti ipotiroidiche ed eutiroidiche (8) Quindi, in presenza di ipotiroidismo subclinico, viene altamente raccomandato un trattamento a base di tiroxina; si è infatti osservato che le pazienti trattate hanno presentato un pregnancy-rate maggiore e una minore incidenza di abortività ripetuta (9)

La relazione tra trombofilie acquisite (sindrome degli antifosfolipidi primaria) e congenite (eterozigosi per il fattore V di Leiden, mutazione del gene della protrombina) e riproduzione è da tempo conosciuta, in quanto il successo dell'impianto prevede un perfetto equilibrio fra coagulazione, fibrinolisi e rimodellamento vascolare attraverso il processo dell'angiogenesi. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è uno di quei disturbi autoimmuni frequentemente associato a abortività ricorrente; nella patogenesi di tale disturbo potrebbe essere implicata la vasculopatia delle arterie spirali terminali (10). Una percentuale variabile tra il 5 e il 15% delle donne con storia di abortività ripetuta presenta alti titoli di anticorpi antifosfolipidi ed è estremamente importante, in tali pazienti, prescrivere i test che portano alla loro individuazione (11). Trombofilie legate a mutazione del fattore V di Leiden, a mutazione del gene della protrombina, a deficit della proteina C anticoagulante e/o della proteina S sono frequentemente associate ad abortività per una multifattorialità che determina uno stato di ipercoagulabilità (12).

Una certa importanza rivestono gli aborti di origine infettiva. Il possibile meccanismo potrebbe includere la formazione di metaboliti tossici, l'infezione cronica dell'endometrio e le corionamnioniti. I virus (Herpes, Cytomegalovirus, Parvovirus) sembrano essere i microrganismi coinvolti con maggiore frequenza, anche in considerazione della loro potenziale capacità di creare infezioni croniche materne. Tra le infezioni batteriche l' *Ureaplasma urealyticum*, il *Mycoplasma hominis* e la *C trachomatis* hanno mostrato una correlazione con il rischio di aborto spontaneo ricorrente, così come si è evidenziato un rapporto tra vaginosi batteriche nella fase precoce della gravidanza e aumentato rischio di aborto. La forte associazione tra aborto spontaneo e infezione da *C trachomatis* è stata riscontrata da altri gruppi di studio, che hanno evidenziato una specifica localizzazione della *Chlamydia* nelle cellule epiteliali delle ghiandole endometriali; l'aborto spontaneo potrebbe dipendere sia dalla persistenza, asintomatica, della *Chlamydia* a livello endometriale, sia dalla presenza di

anticorpi anti-Chlamydia che potrebbero interferire con antigeni embrionari (13) L'infezione cervicale da Papillomavirus (HPV) non è associata a un incremento del rischio abortivo; anzi, pazienti con abortività ripetuta, rispetto ai gruppi di controllo, presentano una minore positività al HPV-DNA Test, suggerendo che l'immunoreattività, spesso presente in caso di abortività, potrebbe in qualche modo avere effetto protettivo nei confronti dell'HPV (14).

Malattie sistemiche della madre, come l'ipertensione arteriosa e/o il diabete, predispongono e/ o possono essere correlate in vario modo all'aborto, anche in considerazione della gravità del quadro clinico. L'inadeguata secrezione di progesterone da parte del corpo luteo può essere responsabile di aborto nel primo trimestre; nell'impianto embrionario, infatti, vi deve essere una perfetta sincronizzazione tra segnali embrionari ed endometriali e la secrezione di progesterone, da parte del corpo luteo, è essenziale per la trasformazione secretoria dell'endometrio, tale da permettere l'impianto e il mantenimento iniziale della gravidanza. La secrezione di progesterone da parte del corpo luteo è critica per la sopravvivenza dell'embrione sino a quando non avviene lo spostamento luteo-placentare. La sua azione avviene non solo per meccanismi endocrinologici ma anche immunologici, in modo da permettere il rilascio, da parte dei linfociti, del progesterone induced blocking factor che eserciterebbe un effetto immunomodulante anti-abortivo attraverso la down regulation delle cellule natural killer. La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) rappresenta l'alterazione endocrina più frequentemente collegata ad abortività spontanea; non tanto l'aspetto morfologico, quanto l'ipersecrezione di LH e l'insulina-resistenza, specie nel primo trimestre, sono direttamente collegati all'aumentato rischio di abortività (15).

Anomalie di sviluppo, posizione e formazione dell'utero potrebbero essere responsabili di aborto. La prevalenza delle anomalie uterine nelle pazienti con aborto spontaneo ricorrente varia, nelle casistiche, con un valore medio del 12- 14%. L'utero setto rappresenta la malformazione più frequente ed è associata con la più alta percentuale di fallimenti riproduttivi e complicazioni ostetriche. Il ridotto volume della cavità uterina e l'incompetenza cervicale possono causare aborti nel secondo trimestre, mentre l'eccesso di tessuto fibroso scarsamente vascolarizzato del setto potrebbe portare ad effetti negativi nella placentazione con abortività precoce. I fibromi uterini possono essere responsabili di aborto, soprattutto se hanno una localizzazione sottomucosa; i fibromi intramurali possono interferire con la contrattilità del miometrio, mentre i sottosierosi, generalmente, non disturbano la gravidanza.

L'incontinenza cervicale è una condizione in cui viene a mancare l'azione di sostegno del collo uterino; tale condizione è stata messa spesso in relazione a un precedente intervento

di conizzazione. Un recente lavoro ha voluto indagare circa la possibile relazione tra conizzazione con metodica LEEP e rate abortivo evidenziando come, nelle pazienti trattate (475), si aveva un'incidenza di aborto del 14, 5%, del tutto sovrapponibile a quello delle pazienti non trattate (441) del 14, 1%; inoltre, si è evidenziato che il rischio di aborto e/o parto prematuro era legato non alla procedura chirurgica di per sé, ma all'ampiezza del cono e/o alla lunghezza cervicale rimanente, con un rischio aumentato se la lunghezza cervicale era minore di 15 mm (16).

Le cause iatrogene possono rivestire particolare importanza, anche per i possibili risvolti medico-legali. Le procedure di diagnostica prenatale (amniocentesi, prelievo dei villi coriali, prelievo del sangue cordonale) sono tutte legate a un aumentato rischio di abortività; per l'amniocentesi tale rischio si assesta intorno allo 0,4%, per il prelievo dei villi coriali e/o il prelievo del sangue cordonale intorno al 3% (17).

L' uso di farmaci e/o indagini radiologiche in gravidanza riguarda soprattutto i possibili effetti teratogeni, cioè l'insorgenza di malformazioni; l'effetto abortivo è, infatti, limitato solo ad alcuni farmaci, soprattutto antiproliferativi. Le procedure radiologiche, in caso di dosi elevate, possono essere responsabili di patologie malformative piuttosto che di aborto. Un'esposizione maggiore a 100 RAD causa il 100% di malformazioni congenite (microcefalia), mentre intorno ai 10 RAD ha minori effetti. Tali dosi, tuttavia, sono molto più elevate dei dosaggi rilasciati attualmente per eseguire gli esami. Per una Rx del torace sono rilasciati ad esempio 0,008 Rade per una scansione delle ossa O, 1 Rad; pertanto, le procedure possono considerarsi sicure ma andrebbero comunque effettuate con la giusta cautela e con adeguata schermatura. Il tabacco e l'alcol sono causa di aborto e la frequenza è più elevata nelle donne che ne abusano. Le intossicazioni professionali (piombo, benzolo, mercurio), causa frequente di aborto, hanno grossa rilevanza in ambito della medicina del lavoro. Sono determinanti i fattori psicologici sull'evoluzione della gravidanza. Se è vero che l'equilibrio emozionale ed il benessere psicologico sono importanti per contribuire alla buona salute della donna e, quindi, indirettamente anche del buon andamento di tutte le sue funzioni, compresa quella riproduttiva, è altrettanto vero che non è mai stata provata in modo incontestabile l'influenza negativa dei disturbi della psiche sul buon andamento della gravidanza.

La Tabella 1 descrive sinteticamente le principali cause per epoca gestazionale.

ABORTO SPONTANEO PRECOCISSIMO	
<u>Cause embrionali</u> - Monosomie autosomiche o sequenza genetica letali	<u>Cause materne</u> - Fattori immunologici - Deficit della fase luteinica
ABORTO PRECOCE	
<u>Cause embrio/fetali</u> - Aneuploidie embrionali e/o traslocazioni cromosomiche dei genitori - Malformazioni embrionali incompatibili con la vita	<u>Cause materne</u> - Anomalie uterine (ipoplasia, malformazioni, miomi, setti, sinechie, etc.) - Endocrinopatie (diabete, ipo/ipertiroidismo, deficit ormonali, etc.) - Malattie infettive e/o immunitarie
ABORTO TARDIVO <u>Cause fetali</u> - Malformazioni embrionali	<u>Cause materne</u> - Incompetenza cervico-istmica - Malformazioni uterine - Ipertensione grave - Nefropatie gravi - Diabete grave - Malattie sistemiche (emoglobinopatie, LES, ...) - Malattie infettive (streptococco B, battericidi, LUE, etc.) - Fattori iatrogeni (radiazioni, terapia antitumorale citostatica, etc.)

Tab. 1 – Principali cause dell’aborto.

1.1.4 DIAGNOSI

La diagnosi di aborto si basa su criteri clinici, biochimici ed ecografici.

1.1.4.1 Sintomi

I sintomi dell’aborto spontaneo comprendono il dolore pelvico crampiforme, il sanguinamento vaginale ed infine l’espulsione di materiale abortivo.

1.1.4.2 Biochimica

La hCG è una glicoproteina composta da due parti: alfa e beta; la sub-unità beta è la porzione di molecola rilevata nei test di gravidanza. Questo ormone si rileva nel sangue della gravida dal primo giorno di gravidanza o, meglio, fin dalle prime ore successive all'impianto (che può avvenire fino a dieci giorni a seguito della fecondazione); viene prodotto inizialmente dal trofoblasto, che in seguito si trasforma in placenta e continua a secernere la sostanza.

La seguente tabella mostra i valori indicativi dell'andamento dell'ormone beta HCG in gravidanza.

Epoca gestazione	Valori beta HCG
3 settimana	5 – 50 mIU/ml
4 settimana	5 – 426 mIU/ml
5 settimana	18 – 7,340 mIU/ml
6 settimana	1,080 – 56,500 mIU/ml
7 – 8 settimana	7, 650 – 229,000 mIU/ml
9 – 12 settimana	25,700 – 288,000 mIU/ml
13 – 16 settimana	13,300 – 254,000 mIU/ml

17 – 24 settimana 4,060 – 165,400 mIU/ml

25 – 40 settimana 3,640 – 117,000 mIU/ml

I livelli circolanti crescono esponenzialmente col passare del tempo, raddoppiando la quantità ogni due – quattro giorni circa per almeno tutto il primo trimestre; dal punto di vista diagnostico possono essere rilevati con i test di routine circa undici giorni dopo il concepimento per quanto riguarda la ricerca nel sangue, e qualche giorno dopo (di norma quattordici giorni dopo la fecondazione) per la ricerca nell'urina. Indicativamente: raddoppiano ogni 2 giorni per valori fino a 1200 UI, raddoppiano ogni 3 giorni per valori da 1200 UI a 6000 UI, raddoppiano ogni 4 giorni per valori superiori a 6000 UI.

I livelli raggiungono il picco massimo nelle prime 8-11 settimane, per poi decrescere lentamente. In generale si considera che per valori di beta hCG inferiori a 5 mUI/ml non ci sia gravidanza, che risulta invece certa per valori oltre i 25 mUI/ml. (18). In linea generale, quando il livello di beta hCG raggiunge 1.000 ml/U/ml, si dovrebbe osservare la camera gestazionale; quando il livello raggiunge 7.200 mlU/ml, si dovrebbe osservare il sacco vitellino. A valori superiori di 10.800 mlU/ml dovrebbe essere riscontrato all'esame ecografico l'embrione con il battito cardiaco.

1.1.4.3 Ecografia

L'ecografia del primo trimestre deve valutare la sede ed il numero di camere ovariali, il numero di embrioni/feti, la presenza di attività cardiaca, la corionicità/amnionicità in caso di gravidanza plurima, la misura del diametro medio della camera ovariale (se non è evidenziabile l'embrione) oppure della lunghezza cranio-caudale (CRL). I valori biometrici

devono essere comparati con la curva di riferimento utilizzata segnalando se la datazione ecografica corrisponde all'età gestazionale anamnestic. Se i valori biometrici rilevati non corrispondono, la ridatazione (che non deve essere inferiore ad una settimana) va refertata.

Va inoltre valutata la presenza del sacco vitellino. Il sacco vitellino è la prima struttura visibile ecograficamente all'interno della camera gestazionale intorno alla 5a settimana di gestazione (19). Embriologicamente comincia a formarsi già dopo 2 settimane di epoca gestazionale e cresce progressivamente fino alla 10a settimana di gestazione raggiungendo un diametro di 5-6 mm. Dopo la 10a settimana il suo diametro diminuisce ed alla fine del I trimestre (13 settimane) può non essere più identificabile.

Durante lo sviluppo embrionale il sacco vitellino, situato nella parte ventrale dell'embrione, rappresenta la principale via di scambio tra l'embrione e la madre ed è collegato all'embrione tramite il dotto vitellino o dotto onfalomesenterico; ha il compito di nutrire l'embrione e rappresenta la primitiva circolazione embrionale. Esso infatti presenta un abbozzo di sistema circolatorio che convoglia il sangue, tramite il dotto vitellino, verso il tubo cardiaco embrionale. Ed è grazie a questa primitiva circolazione che le sostanze nutritive vengono trasportate all'embrione nelle prime settimane di gestazione fino a quando viene stabilita la circolazione placentare (20).

Il dotto vitellino si chiude definitivamente dopo la 9a settimana di epoca gestazionale, ma in circa il 3% dei casi persiste la porzione prossimale sotto forma di diverticolo, il diverticolo di Meckel, situato circa 30-40 cm. al disopra della valvola ileo-cecale; altri residui del dotto vitellino possono essere la fibrosi, la cisti e la fistola.

La precoce identificazione ecografica del sacco vitellino è importante per meglio definire l'evoluzione della gravidanza negli stadi iniziali. All'ecografia si presenta come un'area cistica tondeggiante, adiacente alla parete della camera gestazionale, identificabile con l'approccio transvaginale già dalla 5a settimana; è possibile distinguere sul contorno le pulsazioni relative alla primitiva circolazione embrionale. Per una visualizzazione ottimale è necessario regolare i parametri della scansione ultrasonografica utilizzando frequenze più alte.

E' generalmente accettato che il sacco vitellino deve essere visualizzato quando il diametro camerale medio è di almeno 8 mm.

Le sue dimensioni variano dai 2 mm. a 5 settimane ai 6 mm. a 10 settimane. Valori inferiori a 2 mm. (21) o superiori a 6 mm possono indicare una successiva interruzione o una patologica evoluzione della gravidanza; quando non si riesce ad evidenziare l'embrione un sacco vitellino aumentato di dimensioni può essere un indicatore di aborto spontaneo (22).

Tipo di aborto	Prodotti del concepimento
aborto spontaneo completo	Prodotti del concepimento non ritenuti nella cavità endometriale e nel canale endocervicale
aborto spontaneo incompleto	Tessuto eterogeneo (con o senza sacco gestazionale) visto all'ecografia nella cavità uterina e che distorce l'eco della linea mediana endometriale
Sacco vuoto (gravidanza anembrionale)	Sacco gestazionale (diametro > 20 mm, nessun polo embrionale o sacco vitellino) visto all'ecografia nella cavità uterina; se diametro ≤ 20 mm, nessuna modifica alla nuova scansione 7 giorni dopo
aborto spontaneo mancato	Polo fetale (lunghezza corona-groppa > 6 mm, nessun battito cardiaco); se lunghezza corona-groppa ≤ 6 mm, nessun cambiamento alla nuova scansione 7 giorni dopo

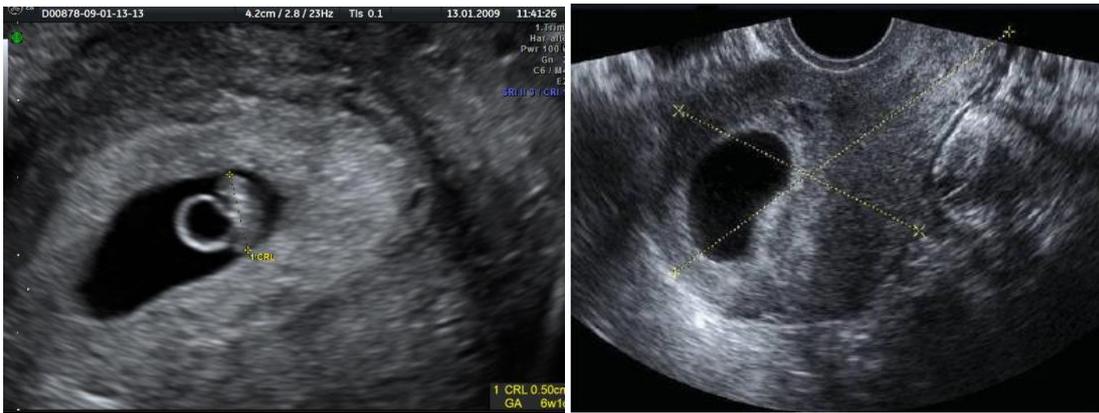
Tabella 1. Classificazione ecografica dell'aborto spontaneo

a. Si può formulare diagnosi di “aborto interno” se:

- Non si visualizza l'attività cardiaca in un embrione con CRL uguale o superiore a 7 mm (se l'esame è eseguito per via transvaginale). In caso di CRL minore di 7 mm in assenza di attività cardiaca: ripetere controllo ecografico dopo almeno 7 giorni (23)

- Non si visualizza l'attività cardiaca in un embrione con CRL uguale o superiore a 10 mm (se l'esame è effettuato per via transaddominale).

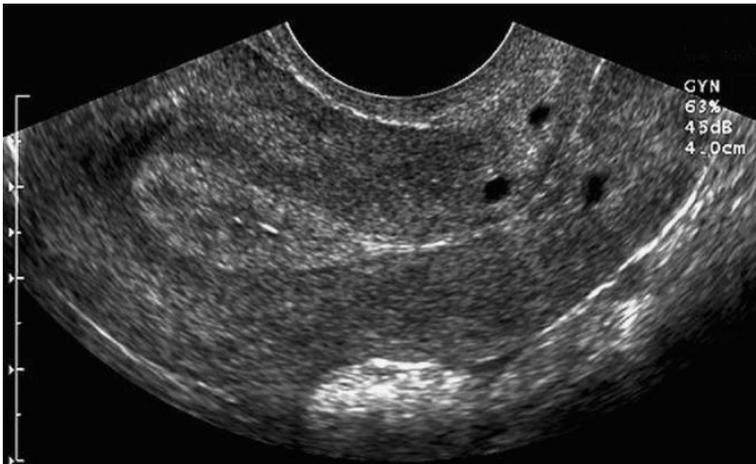
- Non si visualizza l'embrione in una camera ovulare con diametro medio uguale o superiore a 25 mm; in caso di dubbio chiedere una seconda opinione o ripetere il controllo ecografico dopo sette giorni prima di fare diagnosi. Con diametro medio del sacco gestazionale minore di 25 mm senza evidenza di embrione, ripetere il controllo ecografico dopo sette giorni.



b. Si può formulare diagnosi di “aborto incompleto” se si evidenzia la presenza all’interno della cavità uterina di echi iperecogeni, ben definiti, da riferire a tessuto trofoblastico, con frequente evidenza di vascolarizzazione (a differenza dei coaguli, mal definiti e avascolari), in paziente nella quale una pregressa ecografia ha dimostrato la presenza di camera gestazionale intrauterina.



c. Si può formulare diagnosi di “aborto completo” se non si evidenzia tessuto trofoblastico all’interno della cavità uterina in paziente nella quale una precedente ecografia ha dimostrato la presenza di camera gestazionale intrauterina. In assenza di una precedente ecografia ben documentata, la gravidanza va descritta come “a localizzazione incerta (“Pregnancy of Unknown Location”, PUL), e seguita con monitoraggio della beta-hCG e ripetizione dell’indagine ecografica (24).



1.1.5 ASPETTI PSICOLOGICI

La scoperta di una gravidanza, può essere uno shock e rappresentare un momento critico nella vita di una donna. Aspettare un bambino comporta dei cambiamenti a livello fisico, ormonale ed a livello psicologico e la sua perdita può essere un evento devastante per la coppia (25)

Con “perdita di gravidanza” si intende quella condizione in cui vi è un’interruzione di gravidanza con esito negativo fetale o neonatale. Essa conduce a disturbi psicologici ed emotivi per la coppia e per le persone più vicine a loro. Infatti, oltre a rappresentare un trauma legato alla perdita stessa, rappresenta un momento di particolare sofferenza psichica per la madre che deve essere sottoposta a trattamento post-abortivo. La perdita non è fine a se stessa perché si ripresenterà continuamente nella memoria della madre. L'attenzione della donna è ancora incentrata sul bambino perduto e anzi qualcosa di semplice come lo shopping può diventare molto difficile. Ovunque ci si giri ci sono prodotti per bambini, neonati nella pubblicità o altre mamme con i loro neonati e bambini. Una perdita di gravidanza può avere un effetto profondo sulla propria immagine di genitore (26).

L’aborto è un’esperienza spesso vissuta dalla donna in modo traumatico. I risultati di molte ricerche suggeriscono che, durante il primo anno successivo ad un aborto, il 20-30% delle donne sperimenta patologie psichiatriche significative, come disturbi depressivi e ansia (27). Le patologie in questione si presentano più facilmente nel caso delle donne che affrontano una gravidanza per la prima volta: in questo caso una perdita inciderà molto sui livelli di ansia riguardo alla fertilità futura (28).

Sempre più preoccupazione per la salute pubblica si concentra sui risultati negativi riguardo l'impatto emotivo nelle donne che subiscono un aborto. I ricercatori concordano sul fatto che la salute mentale di alcune donne è influenzata negativamente dall'esperienza dell'aborto e che sarebbe meglio eseguire ulteriori indagini per meglio assistere le donne e per prevenire problemi futuri (29).

L'aborto spontaneo segna non solo la fine di una relazione tra lo sviluppo del bambino e dei suoi genitori, ma anche la perdita dei sogni che sono stati elaborati attorno ad essa, le speranze ed i desideri che sono parte integrante della gravidanza. Quando si intraprende una gravidanza, i genitori sono totalmente impreparati per la morte. Uno studio ha dimostrato come l'intensità del dolore a seguito di un aborto spontaneo sembra essere simile all'intensità del dolore dopo altri tipi di perdite significative (30).

Diversamente da una perdita post-natale, la morte di un bambino per aborto non viene riconosciuta con specifici rituali sociali e tali perdite possono essere considerate come “non-morti”, “non eventi”.

La reazione al dolore varia da individuo a individuo e dipende da diversi fattori come, ad esempio, la durata della gravidanza, il tipo di perdita, storie di episodi simili in passato, la presenza di problemi all'interno della famiglia, la durata della vita di coppia, il legame tra i coniugi e il sostegno di familiari, parenti e amici dopo la perdita di gravidanza (31). La stessa presenza di figli all'interno della famiglia può essere un indicatore di buona ripresa da una tale situazione di lutto.

In molti hanno dimostrato che il dolore associato con la perdita di un bambino può portare con sé un profondo senso di fallimento personale e senso di colpa, tristezza, delusione, incredulità, vuoto. Infatti, molte donne che hanno subito un aborto, si definiscono inadeguate come “donne” e come “madri”, avendo dubbi sulla propria femminilità, non essendo riuscite a portare a compimento una gravidanza. Non da meno è la rabbia provata verso se stessi, il coniuge, gli amici e verso quelli che riducono al minimo la perdita o non riescono a riconoscere il tipo di significato. Nelle donne, infatti, l'impatto è molto forte perché hanno fallito ed il loro essere donne è rimasto indebolito (32).

Un ulteriore problema, come descritto da McGreal, Evans e Burrows (33), nell'affrontare i genitori i cui figli sono morti per aborti, è l'incapacità di familiari, amici, dottori e, a volte, degli stessi genitori, nel riconoscere che il loro dolore nasce dalla morte di una "persona". L'esperienza della perdita e la necessità di elaborare il lutto hanno infatti un impatto molto forte sia sulla donna che sulla coppia, che sul personale che offre loro assistenza. All'interno della coppia, uno dei principali rischi sarà l'ineguale processo di dolore, motivo per il quale viene consigliata una psicoterapia, assicurando una continuità di dialogo all'interno della coppia (34)

La donna che ha subito un aborto, quindi può presentarsi con i seguenti sintomi clinici (35):

- bassa autostima;
- lutto, dal punto di vista del pianto che sembra non finire mai;
- episodi di pianto incontrollato o apparentemente immotivato;
- depressione - può manifestarsi con un'insensibilità emotiva, ossia l'incapacità di sentire gioia e tristezza;
- pensieri di suicidio;
- senso di colpa;
- senso di alienazione da se stessi, dalla famiglia, dagli amici ed altri;
- vergogna;
- isolamento - ad esempio: fare delle cose, oppure evitare particolari persone e attività, con lo scopo di evitare la condivisione dell'esperienza abortiva con gli altri (nello studio di Rue et al., si evince come nelle donne americane che hanno abortito il pensare o parlare dell'argomento aborto viene evitato dal 50% delle stesse);
- rabbia, spesso profondamente seppellita, ma a volte esplosiva;
- difficoltà nel concentrarsi;
- disordini del sonno uniti ad incubi/sogni che hanno a che fare con bambini;
- allucinazioni auditive del pianto di un bambino;
- flashbacks dell'esperienza dell'aborto - episodi che possono scattare apparentemente dal nulla, ma spesso ci sono delle "mine" nella memoria che li fanno scattare, ad esempio, il rumore dell'aspirapolvere della casa, la quale ricorda gli attrezzi di suzione della procedura; musica e suoni che si sentivano durante l'intervento o durante il ricovero; la tessera sanitaria;
- problemi di relazione;

- difficoltà con l'intimità - le donne spesso si allontanano dai rapporti intimi con un uomo per paura di dover rivelare vicende del proprio passato, incluso l'aborto o gli aborti, o per paura di restare incinta di nuovo; inoltre l'aborto aumenta il rischio di disfunzioni sessuali di circa 2 volte (36) ;
- Disturbi alimentari;
- automutilazione;
- dolore fisico - le donne possono raccontare dolore all'addome, alla schiena oppure dolori mestruali, questi possono essere dolori organici, a volte causati da complicazioni dell'intervento abortivo, oppure potrebbero essere dolori psicosomatici (37);
- insensibilità fisica;
- ipervigilanza, nervosismo e agitazione;
- difficoltà nelle gravidanze successive ci può essere un alto livello di ansia durante la gravidanza, oppure paura della possibilità di vivere un'altra perdita di gravidanza;
- difficoltà in successivi travagli e parti ad esempio parti che iniziano e si fermano, oppure che non progrediscono, provocando la necessità di un parto cesareo;
- incapacità di formare un forte legame con i figli nati dopo può capitare che alcune donne descrivano molta difficoltà nell'allattare, nel dar da mangiare con il biberon, nel cambio dei pannolini, in qualsiasi attività che richiede contatto intimo con il neonato. Il legame che si sviluppa si caratterizza da comportamenti troppo protettivi contemporaneamente ad un certo distacco emotivo;
- fascino o attrazione-ossessione per la gravidanza; una reazione che nella sua manifestazione più acuta può portare a comportamenti bizzarri;
- comportamenti che distanziano la donna dai bambini, dalle gravidanze e dall'aborto - spegnere la TV oppure cambiare canale durante la pubblicità sui neonati o quando arriva una notizia sull'IVG; evitare battesimi, compleanni ed altri eventi e luoghi dove si troveranno dei bambini, etc;
- sovracompensazione nella carriera o vita professionale - succede soprattutto con la donna che scelse l'aborto per finire l'università o per raggiungere certe mete professionali;
- coinvolgimento con il movimento "a favore della vita" oppure il movimento "pro-abortista";
- abuso di bambini - se non hanno elaborato un lutto per il bambino o i bambini abortiti, alcune donne possono non avere i mezzi adeguati per affrontare l'ambivalenza e le

difficoltà che possono arrivare con un futuro bambino. Ci può essere un abuso emozionale, espresso per mezzo di un distanziarsi emotivamente, un abuso verbale, oppure un vero e proprio abuso fisico che include un livello di imposizione di disciplina più dura del normale, mediante l'uso di violenza fisica talvolta con perdita del controllo. Alcune donne immaginano il bambino abortito quasi come il bambino "perfetto" e sentono una grande disillusione con la realtà del bambino vivo che è unico e può portare con sé i propri limiti e problemi;

- amarezza verso gli uomini e difficoltà di avere fiducia negli uomini in futuro, oppure un'abitudine a scegliere gli uomini sbagliati - altra forma, questa, di autopunizione.

1.1.6 TERAPIA

In caso di aborto incompleto o interno le opzioni terapeutiche sono tre (38):

- 1) Gestione di attesa, fino all'espulsione spontanea e completa del materiale ovulare;
- 2) Terapia medica, ovvero la somministrazione di farmaci per stimolare lo svuotamento della cavità uterina.
- 3) Terapia chirurgica, che consiste nello svuotamento strumentale della cavità uterina, tramite raschiamento o isterosuzione;

Gestione di attesa

La maggior parte degli aborti spontanei si risolve spontaneamente, entro sei settimane, con la completa espulsione di tutto il materiale gestazionale. La gestione di attesa consente il passaggio spontaneo dei prodotti del concepimento e permette alle donne di evitare i rischi chirurgici e anestetici. La gestione di attesa può essere percepita come un'opzione "più naturale". I rischi e gli effetti collaterali includono una durata imprevedibile di tempo fino alla

risoluzione dell'aborto, preoccupazioni relative a dolore e sanguinamento e la potenziale necessità di una successiva evacuazione chirurgica.

Uno studio britannico ha dimostrato che quattordici giorni dopo la diagnosi ecografica di aborto incompleto, il 72% dei partecipanti ha eliminato con successo il sacco gestazionale con una rima endometriale inferiore a 15 mm; ai controlli ecografici successivi, l'84% ha completato l'espulsione del materiale abortivo a distanza di 14 giorni e il 91% a 49 giorni (39).

Altre ricerche hanno dimostrato che la gestione di attesa è accettabile per circa un terzo delle donne a cui è stato diagnosticato un aborto mancato. Tuttavia, la maggior parte di questi partecipanti (75%) ha successivamente richiesto l'aspirazione per accelerare il processo o risolvere il dolore e il sanguinamento sopraggiunto. Tuttavia, esistono anche studi che hanno randomizzato le donne a diverse modalità di gestione, con tassi più bassi di risoluzione con la gestione in attesa (39%). Tuttavia, la significativa eterogeneità degli studi ha limitato fino ad oggi la sintesi scientifica, che a sua volta limita la capacità di consigliare i pazienti su aspetti clinicamente rilevanti (40).

La gestione dell'attesa può essere adatta a coloro che hanno difficoltà ad accettare la diagnosi di una gravidanza fallita e non sono in grado di prendere una decisione sul trattamento (41).

Per le donne che desiderano una gestione di attesa è necessario fornire informazioni sulla tempistica e sui possibili eventi previsti, in modo che possano essere adeguatamente preparate. La consulenza dovrebbe riferire la possibilità di sintomi come crampi e il sanguinamento e suggerire metodi per la gestione del dolore e definire un piano di follow-up per qualsiasi complicanza sospetta come sanguinamento eccessivo o infezione. Il follow-up può essere eseguito con tempistiche adatte alla paziente, con una frequenza massima di un controllo ogni 14 giorni. Gli studi hanno utilizzato i sintomi riportati dai pazienti, test seriali

di b-hCG (beta gonadotropina corionica umana) e follow-up telefonico o clinico per confermare l'espulsione della gravidanza.

I criteri ecografici comunemente usati includono l'assenza del sacco gestazionale o uno spessore endometriale inferiore a 30 mm (42). Una volta confermata l'espulsione del sacco gestazionale, non è necessario effettuare successivi controlli ecografici. Ad oggi non esiste una correlazione clinicamente rilevante tra lo spessore della rima endometriale e gli esiti avversi (43).

L'instabilità emodinamica e l'evidenza di infezione intrauterina o sepsi sono controindicazioni alla gestione in attesa e queste donne dovrebbero essere incoraggiate ad accettare un trattamento chirurgico. Le donne con anemia (come il livello di emoglobina inferiore a 9,5 g per decilitro), anemia falciforme, disturbi emorragici o che utilizzano farmaci anticoagulanti possono beneficiare di una gestione più attiva come l'aspirazione, con un attento monitoraggio e follow-up. La gestione della gravidanza in genere dovrebbe essere limitata alle gravidanze entro il primo trimestre.

Mancano studi che esaminino la sicurezza della gestione di attesa nel secondo trimestre. Per le donne che non vogliono intervenire, la gestione di attesa è un'opzione plausibile (45). Tuttavia, l'imprevedibilità del sanguinamento e dei crampi, e il tempo prolungato per la risoluzione, rendono la gestione in attesa meno accettabile della gestione attiva per la maggior parte dei pazienti (46).

Terapia medica

La gestione medica può presentare un'opzione di trattamento per l'aborto del primo trimestre. Può essere un modo per evitare la potenziale morbilità, tempo e costi associati al trattamento chirurgico.

I farmaci utilizzati comprendono preparati con un'azione ormonale (mifepristone: antagonista del progesterone) e preparati con capacità uterotonica (stimolano cioè l'insorgenza delle contrazioni uterine e/o la maturazione della cervice: analoghi delle prostaglandine, ad esempio misoprostolo o gemeprost). Fondamentalmente possiamo suddividere la terapia farmacologica in due tipologie di approccio:

- Associazione dei due farmaci: iniziale utilizzo di mifepristone, farmaco antiprogesterinico, assunto per via orale. Determina una modifica della recettività della decidua, la superficie interna uterina in cui si impianta la gravidanza. Dopo 1-2 giorni dall'assunzione del mifepristone si procede con l'assunzione di prostaglandine. Questo protocollo farmacologico è sovrapponibile a quello utilizzato nell'interruzione volontaria di gravidanza.
- Utilizzo di un solo farmaco: le prostaglandine (misoprostolo o gemeprost). Il farmaco più utilizzato, nonché il più citato negli studi scientifici, è il misoprostolo somministrato per via vaginale, anche se è possibile l'assunzione orale. Tuttavia dosaggi, schemi di trattamento e vie di somministrazione sono ancora estremamente variabili poiché dagli studi non è emersa una opzione nettamente superiore alle altre (47). Questo giustifica le differenze di protocolli terapeutici che si possono trovare nei vari reparti di ginecologia.

Il misoprostolo è un analogo delle prostaglandine, con eccellenti profili di sicurezza e tossicità, che possono facilitare l'espulsione pianificata e accelerata del tessuto della gravidanza. E' approvato dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti per il trattamento dell'ulcera gastrica, ma è ampiamente utilizzato in ostetricia e ginecologia per maturare la cervice, indurre la contrattilità uterina e per trattare l'emorragia ostetrica. Le vie di somministrazione vaginale o buccale sono entrambe associate a potenti e prolungati effetti contrattili sul miometrio, con profili di effetti collaterali più accettabili rispetto all'ingestione orale.

Nelle donne con aborto incompleto, il misoprostolo 600 mcg per via vaginale è un'opzione paragonabile alla gestione in attesa o all'aspirazione uterina. Tuttavia, nelle donne che si presentano senza sanguinamento attivo e una diagnosi di l'aborto mancato, l'espulsione completa utilizzando il trattamento con misoprostolo può variare significativamente, dal 25 all'86% (48). Con il regime standard, fino al 15-40% delle donne richiederà un seconda dose di trattamento o un'evacuazione uterina per accelerare il trattamento. Nelle donne asintomatiche il trattamento antibiotico non è indicato come parte della gestione medica.

I possibili effetti collaterali del misoprostolo, soprattutto se assunto per via orale comprendono diarrea, nausea e vomito.

Il mifepristone prepara il miometrio e la cervice per l'attività delle prostaglandine e aumenta la contrattilità uterina. Il mifepristone limita anche l'invasione di tessuto trofoblastico a livello dell'endometrio, e interrompe le interazioni trofoblasto-decidua. Inoltre, il mifepristone ha anche attività anti-gluccorticoidi e considerando che i glucocorticoidi sono fondamentali per la funzione delle cellule del trofoblasto umano, la presenza di mifepristone potrebbe portare a una ridotta proliferazione, differenziazione e/o proprietà invasive del trofoblasto anche in caso di fallimento della gravidanza. Studi sull'interruzione medica di gravidanze vitali utilizzando una combinazione di 200 mg di mifepristone con misoprostolo 800 mg dimostrano tassi di successo più elevati rispetto all'uso del solo misoprostolo per la stessa indicazione.

Uno studio clinico randomizzato pubblicato di recente ha dimostrato un'efficacia superiore con un regime combinato di mifepristone 200 mg orale e misoprostolo 800 mcg vaginale, rispetto al solo misoprostolo. I partecipanti con diagnosi di morte anembrionica o embrionale/fetale inferiore a 13 settimane di età gestazionale sono stati randomizzati al solo misoprostolo rispetto al pretrattamento con mifepristone 24 ore prima del misoprostolo. Il regime combinato ha portato alla completa espulsione del sacco gestazionale in oltre l'80% dei partecipanti entro il giorno 3 e nell'88% entro 1 settimana.

Utilizzando il regime di trattamento più efficace di mifepristone e misoprostolo, la maggior parte delle donne espelle il tessuto della gravidanza entro 72 ore dal mifepristone. Tuttavia, un intervallo di valutazione più lungo può consentire a più donne di evitare ulteriori interventi di trattamento e superare completamente la gravidanza.

Uno dei protocolli più frequentemente applicati prevede la somministrazione di 800 mg di misoprostolo. La risposta uterina potrà ottenersi nello stesso giorno dell'assunzione del medicinale. Dopo un'attesa di qualche giorno si effettua un controllo ecografico. Se non si è ottenuta l'espulsione completa del prodotto del concepimento si procede ad una nuova somministrazione del farmaco a cui segue nuovamente un'attesa di qualche giorno e un successivo controllo ecografico. Se dopo la terza somministrazione del farmaco non si ottiene l'aborto completo si procederà al trattamento chirurgico.

Offrire alle donne consigli chiari, pertinenti e applicati personalmente sulla gestione del dolore, sul sanguinamento e sul decorso clinico, nonché su chi contattare per domande o dubbi può avere un impatto importante sulla capacità delle donne di scegliere l'opzione più appropriata (49).

La gestione medica è spesso associata a un sanguinamento maggiore rispetto a quella chirurgica. Uno studio ha rilevato che dopo la gestione medica i livelli di emoglobina delle donne erano di circa 3 g/dl inferiori all'emoglobina delle donne trattate chirurgicamente. Le donne con anemia (come il livello di emoglobina inferiore a 9,5 g per decilitro), anemia falciforme, disturbi emorragici o che utilizzano farmaci anticoagulanti possono beneficiare di una gestione più attiva come l'aspirazione e un attento follow-up.

Il vantaggio che il trattamento medico offre alla donna consiste nell'ottenere, nella maggioranza dei casi, la completa espulsione anticipando i tempi rispetto alla condotta di attesa ed evitando l'intervento chirurgico (50). Gli svantaggi sono l'imprevedibilità del tempo

di azione dei farmaci, il sanguinamento che – pur lievemente – risulta comunque maggiore rispetto al trattamento chirurgico, la mancata possibilità di effettuare un esame diagnostico sull’embrione per ricercare le possibili cause dell’aborto (51).

Terapia chirurgica

Le donne che richiedono il trattamento chirurgico sono motivate a risolvere rapidamente l’aborto e non sono interessate ad un lungo follow up per questo problema. Le tecniche di raschiamento si basano sul curettage e/ o sull'aspirazione eseguita mediante le cannule di Karman; le due tecniche possono essere utilizzate anche in associazione tra loro.

Spesso vengono usati dilatatori conici di dimensioni progressivamente crescenti per dilatare la cervice prima della procedura. Tuttavia, a seconda dell'età gestazionale e della parità, il medico può avere bisogno di usare un altro tipo di dilatatore in sostituzione o in aggiunta ai dilatatori conici per minimizzare i danni cervicali che questi dilatatori possono causare. Le scelte comprendono:

L'analogo della prostaglandina E1 (misoprostolo)

Dilatatori osmotici come la laminaria (steli di alghe essiccati)

Il misoprostolo dilata la cervice stimolando il rilascio di prostaglandine. Il misoprostolo è di solito somministrato per via vaginale o buccale da 2 a 4 h prima della procedura.

I dilatatori osmotici possono essere inseriti nella cervice e lasciati per ≥ 4 h (spesso per tutta la notte se la gravidanza è > 18 settimana). I dilatatori osmotici vengono normalmente usati a $> 16-18$ settimane.

Non vi è dubbio che il curettage rappresenta il trattamento di elezione, in caso di aborto incompleto, ma tale intervento non è esente da complicanze (perforazione uterina-formazione

di aderenze endouterine), soprattutto in pazienti che hanno avuto curettage uterini ripetuti (52).

Isteroscopie di controllo, eseguite entro 12 mesi da un'espulsione medica e/o chirurgica di un aborto spontaneo, hanno evidenziato come il rischio di aderenze intrauterine era maggiore in presenza di ripetuti episodi abortivi e/o a ripetuti curettage della cavità uterina. Le complicanze dell'intervento di revisione cavitaria strumentale (infezioni, svuotamento incompleto dell'utero, perforazioni uterine) possono essere maggiori con l'avanzare dell'epoca di gravidanza in cui si pratica l'intervento; la mortalità globale per questi interventi non supera lo 0,5-2 decessi materni ogni 1 00.000 interventi. In caso di infezione concomitante a una metrorragia abbondante, l'intervento deve essere eseguito in condizioni non ottimali (regolarizzazione dei parametri ematoclinici dell'infezione) e può essere quindi maggiormente aggravato da complicanze; queste non potranno essere attribuite a una colpa medica, se il sanitario dimostrerà di avere messo in atto tutti i mezzi terapeutici adatti in quel momento a salvaguardare la vita e la salute della donna (53).

Le infezioni sono poco frequenti e comunque non rilevanti, sia in virtù delle condizioni di sterilità in cui è eseguito l'intervento, sia per gli effetti della contemporanea copertura antibiotica. Un recente studio ha evidenziato come, dopo il carico endovenoso intraoperatorio, in corso di revisione cavitaria, la continuazione della terapia antibiotica oltre le 48 ore (doxiciclina + metronidazolo per 10 giorni), in caso di aborto non settico, non è necessaria e/ o non è di alcun beneficio per le pazienti (54). Lo svuotamento incompleto dell'utero è responsabile del persistere della metrorragia, in maniera più o meno abbondante, e del rischio che il materiale residuo si infetti. In questi casi è necessario ripetere lo svuotamento della cavità con molta cura e attuare una profilassi antibiotica ad ampio spettro. Un'inusuale complicanza può essere collegata alla contemporanea presenza di una gravidanza extrauterina che potrebbe rendersi manifesta dopo un aborto spontaneo, anche dopo alcuni giorni, con una

condizione di shock ipotensivo emorragico La perforazione dell'utero è un evento che, se si verifica, in genere non dà luogo a grosse sequele; per risolvere la complicanza è sufficiente una terapia con utero tonici associata a copertura antibiotica. Se invece si lesiona un'ansa intestinale e/o un vaso sanguigno, il quadro è più grave e potrebbe essere necessario intervenire per via laparotomica. In questo caso si dovrà sempre tentare di riparare il danno in maniera conservativa; se, però, l'emorragia è inarrestabile si dovrà procedere a isterectomia. In rari casi la perforazione uterina può essere causa di erniazione delle anse intestinali, attraverso la breccia uterina, con rischio di ostruzione e strangolamento delle stesse e quindi con conseguente necessità di rapido intervento laparotomico con resezione intestinale e sutura della breccia uterina . Secondo la WHO (World Health Organization), il rischio di perforazione uterina è tra lo 0,07 e l' 1,2% e si è visto che l'esecuzione della revisione cavitaria, sotto guida ecografica, soprattutto in epoche superiore alle 15 settimane, è in grado di ridurre la morbilità legata a tale procedura . Generalmente l' operatore si accorge della perforazione uterina ma, in alcuni casi, tale complicanza rimane misconosciuta e causa severe complicanze materne. Il rischio della perforazione uterina impone sempre un accurato vigile controllo nei sette giorni successivi alla revisione cavitaria strumentale; talvolta un'ecografia di controllo potrebbe evidenziare la sede della perforazione uterina (difetto anecoico/ipoecoico del miometrio, presenza di liquido nel Douglas).

Trattamenti a confronto

Poiché non ci sono molti RCT che confrontano il trattamento di attesa rispetto a quello medico e a quello chirurgico, dobbiamo fare affidamento sui dati disponibili dagli studi osservazionali che hanno mostrato un tasso di successo della gestione dell'attesa variabile dal 79 al 96% (55)e dal 25 al 85% (56) con tassi di successo più elevati per una durata dei tempi

d'attesa maggiori (fino a 6-8 settimane) come dimostrato dallo studio prospettico di Al-Ma'ani et al. che ha valutato una percentuale di successo dell'81,4% con un'attesa di 4 settimane .

Una metanalisi del 2005 (55) ha messo a confronto i tre trattamenti, dimostrando che l'evacuazione completa era più comune con la gestione chirurgica rispetto a quella medica (tasso di successo 62% vs 32,8%) e con la gestione medica rispetto a quella attesa.

Lo studio MIST (Miscarriage Treatment), pubblicato nel 2016 (58), ha tentato di valutare quale sia il trattamento di scelta nell'aborto spontaneo del primo trimestre. A tal fine sono state reclutate 1200 donne in gravidanza con una diagnosi di aborto spontaneo entro la 13^o settimana di gestazione. Le pazienti sono state randomizzate a semplice attesa (n = 399), a terapia medica (n = 398) oppure a revisione chirurgica della cavità uterina (n = 403). Gli endpoint considerati erano l'infezione ginecologica confermata a 14 giorni e dopo 8 settimane, la necessità di un ricovero non pianificato oppure di un intervento chirurgico. Non si notarono differenze per quanto riguarda un'infezione ginecologica entro il 14^o giorno tra i tre gruppi. Gli autori concludono che nell'aborto spontaneo del primo trimestre la frequenza di infezioni ginecologiche è bassa (2-3%) qualsiasi sia l'opzione scelta, tuttavia se si preferisce la terapia medica o la semplice attesa bisogna mettere nel conto un maggior rischio di ricoveri o di interventi di revisione della cavità uterina non pianificati.

In realtà finora vi erano pochi studi che avessero paragonato le varie opzioni disponibili e vi era incertezza su quale fosse il trattamento ottimale (58). Lo studio MIST è il primo con una casistica così numerosa che abbia paragonato tre tipi di strategia e suggerisce che non vi sono differenze tra terapia chirurgica, medica o semplice attesa per quanto riguarda il rischio di infezioni, anche se nel gruppo sottoposto a revisione chirurgica si ebbe un maggior numero di prescrizioni di antibiotici. Alle donne dovrebbe essere offerta una delle tre possibilità di trattamento. Se si sceglie l'opzione chirurgica è utile sapere che si ha una risoluzione più

rapida ma con un maggior rischio di complicazioni, soprattutto perforazioni: in pratica ogni 50 interventi si verifica una complicanza. Se al contrario si sceglie l'attesa si ha una probabilità di circa il 50% di evitare l'intervento (59).

Infatti secondo i risultati dello studio MIST poco meno della metà delle donne randomizzate nel gruppo attesa venne in seguito sottoposte a RCU o per esplicita richiesta della paziente stessa oppure perchè l'esame ecografico mostrava una persistente ritenzione del prodotto del concepimento. La terza alternativa, la terapia medica, riduce la necessità di ricovero ed intervento non programmati, rispetto all' attesa, a circa una donna su tre. In realtà questa percentuale risulta elevata rispetto a quella di altri studi in cui solo il 5-15% delle donne trattate con misoprostol dovette in seguito sottoporsi a intervento (60) . Questo dipende probabilmente dal fatto che nel MIST alle donne veniva offerta la possibilità di RCU se il feto non risultava completamente espulso dopo 8 ore mentre negli altri studi in genere si procedeva dopo 7-14 giorni. E' probabile tuttavia che questi risultati trovino una difficile applicazione nella pratica corrente, sia perchè, magari per timori di tipo medico legale più o meno giustificati, i medici tendono con riluttanza ad abbandonare comportamenti entrati nell'uso quotidiano e ritenuti efficaci, sia per esplicita richiesta delle stesse pazienti che, seppur correttamente informate, potranno ritenere preferibile o comunque si sentiranno più tranquille con il trattamento chirurgico.

Un recente studio pubblicato su *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021 (61) il disagio emotivo (dolore, ansia e sintomi depressivi) e la soddisfazione dopo trattamento di attesa o medico per aborto spontaneo. I risultati hanno dimostrato valori simili nei due gruppi di trattamento in tutti i momenti di valutazione.

CAPITOLO II

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio è stato quello di individuare dei fattori predittivi del successo della condotta di attesa nell'aborto spontaneo del primo trimestre sulla base di 4 variabili (epoca gestazionale, valore bhcg, parità, BMI) identificando le donne a maggiore probabilità di risposta al trattamento conservativo dell'aborto, offrendo loro l'opportunità di scegliere la condotta di attesa sulla base di una probabilità di successo personale.

CAPITOLO III

MATERIALI E METODI

Il nostro è uno studio osservazionale prospettico che include le donne afferite al dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia dell'Università di Napoli Federico II, da Gennaio 2020 a Ottobre 2021, con diagnosi ecografica di aborto spontaneo (sec. le linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists del Regno Unito) a <12 settimane di gestazione. In particolare, ogni donna a cui è stata fatta diagnosi di aborto del primo trimestre, in presenza di condizioni cliniche stabili (normale valore della conta leucocitaria, temperatura < 37 °, assenza di perdite vaginali maleodoranti e assenza di dolore addominale), è stata resa edotta sulla possibilità di scegliere tra gestione di attesa o chirurgica.

Per gestione di attesa si intende un approccio "aspetta e guarda" per un totale di 14 giorni;

Tutte le donne sono state sottoposte a ecografia transvaginale (TVS) utilizzando una sonda transvaginale da 7,5 MHz (LOGIQ-e -I, GE Medical Systems).

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- emorragia vaginale grave con instabilità emodinamica;

- infezione in atto
- gravidanza molare;
- gravidanza eterotopica.
- Patologie sistemiche concomitanti (diabete , ipertensione arteriosa, patologie autoimmuni)

In caso di scelta della condotta di attesa, le pazienti sono state sottoposte a prelievo ematico (per il dosaggio della b-HCG) e ad ecografia transvaginale (TV), ripetuta a cadenza settimanale fino al completamento dei 14 giorni di attesa. Il successo, ovvero la risoluzione completa dell'aborto spontaneo, è stato definito come la risoluzione dei sintomi (sanguinamento vaginale) e l'assenza di residui placentari (RPOC) all'ecografia TV di follow-up a 14 giorni.

Ogni donna veniva informata della probabilità di successo che poteva avere prima di intraprendere la scelta del management e si è discusso la possibilità di cambiare idea sulla gestione conservativa in qualsiasi momento e optare per l'intervento chirurgico.

Le donne con RPOC persistente all' ecografia TV a 14 giorni sono state sottoposte ad intervento chirurgico (D&C). Se, in qualsiasi momento durante il follow-up della gestione di attesa, la donna ha sviluppato febbre, brividi o perdite vaginali maleodoranti, la condotta di attesa è terminata ed è stato organizzato un intervento chirurgico (D&C).

Le informazioni riguardanti le notizie anamnestiche (parità, BMI), ecografiche (corionicità, CRL) e sierologiche (b-hcg) sono state inserite all'interno di un database. Al completamento del periodo di reclutamento, i dati sono stati elaborati e sono stati valutati gli elementi comuni nelle donne che hanno avuto successo dal trattamento di attesa. Tali valori sono stati elaborati al fine di identificare la validità dello score.

Inoltre sono stati calcolati il tasso complessivo di completamento spontaneo dell'aborto a 14 giorni, il tasso di infezione e la necessità di D&C di emergenza. L'approvazione etica è stata ottenuta dal Comitato etico per la ricerca umana prima dell'inizio dello studio.

ANALISI STATISTICA

In presenza delle condizioni che consentano una condotta d'attesa, dopo aver ottenuto la firma del consenso informato, saranno raccolte in modo sequenziale le donne che afferiscono presso il nostro Dipartimento nell'arco temporale Gennaio 2020 – Ottobre 2021. I dati verranno mostrati come medie o come numero (percentuale). Verranno effettuati confronti univariati di dati dicotomici con l'utilizzo del test chi-quadro con correzione di continuità.

CAPITOLO IV

RISULTATI

Le donne reclutate con diagnosi di aborto spontaneo sono state 396 .

Delle 396 donne con diagnosi di aborto spontaneo, il 31% (n = 117) non era eleggibile per lo studio ed escluse dall'analisi finale (aborto completo, gravidanza molare, instabilità emodinamica, infezioni).

È stata offerta a tutte le 279 donne idonee la gestione di attesa e l'80% (224/279) ha accettato il tipo di trattamento. Di queste, l'11% (n = 24) è stato perso al follow-up, quindi erano disponibili dati completi per 200 donne. La risoluzione spontanea dell'aborto a due settimane è stato osservato in 136 donne (68%) (Figura 1). Tutte le 64 donne rimanenti, che hanno fallito la gestione di attesa, sono state sottoposte a D&C entro due settimane dall'inizio della gestione in attesa.

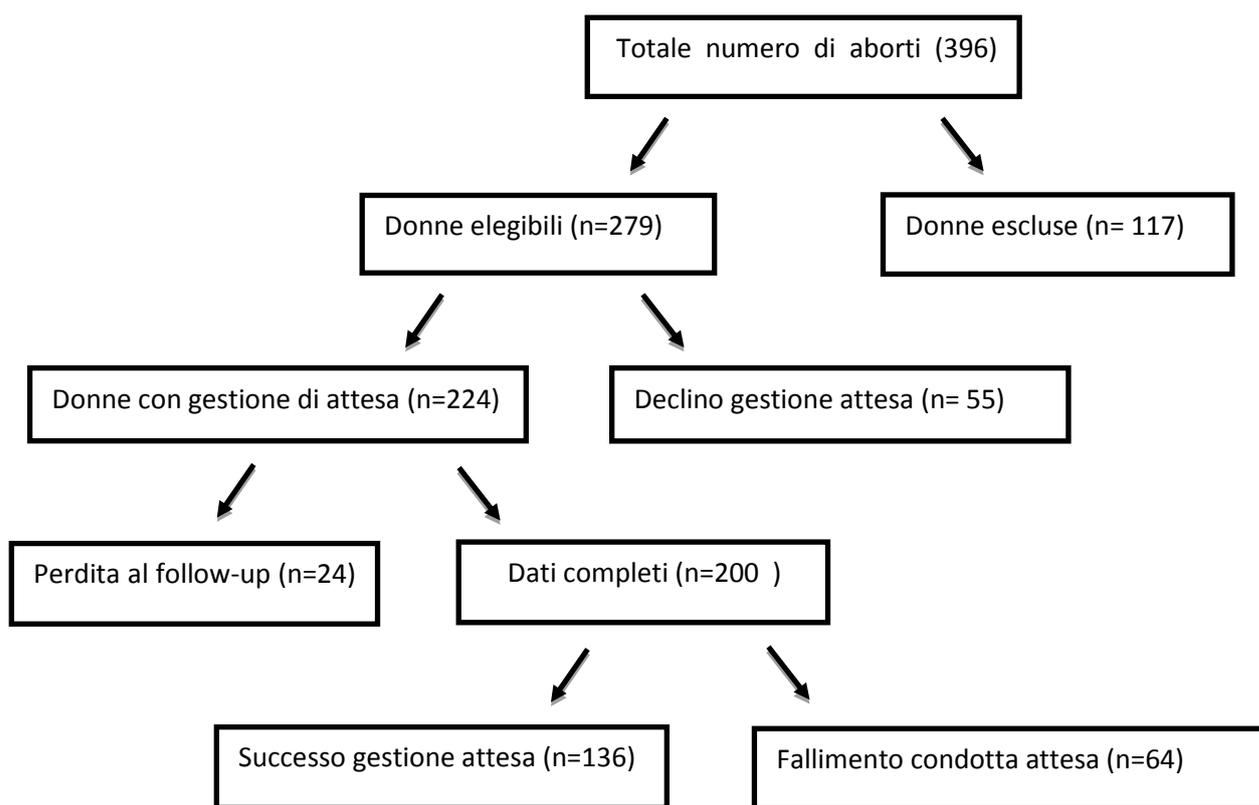


Tabella 1. FLOW CHART PAZIENTI ARRUOLATE

In base alle variabili anamnestiche, l'alta parità e il BMI (22-23) sono stati associati al successo della terapia di attesa di 14 giorni. Tra le donne che hanno fallito il trattamento di attesa e sono state sottoposte a trattamento chirurgico, è stata riscontrata una bassa parità e BMI (26-27) .

È stato inoltre riscontrato su quattro gravidanze gemellari un successo della condotta di attesa di $\frac{3}{4}$, ed in particolare di gravidanze bicoriali.

In base alle variabili ecografiche, considerando la lunghezza cefalo-rachide CRL, si è ottenuto un successo della condotta di attesa in gravidanze in epoca gestazionale molto precoce, con CRL 24-26 mm. Gravidanza con CRL superiore a 30 sono andate incontro a terapia chirurgica per fallimento della condotta di attesa. In base alla variabile biochimica della b-HCG, è stato visto che le gravidanze con beta inferiore a 9000 hanno avuto successo dalla terapia condotta di attesa, diversamente dalle gravidanze con una beta superiore a 13.000 che sono state poi candidate al trattamento chirurgico.

Le caratteristiche delle donne con successo di trattamento rispetto alle donne con fallimento:

Totale pazienti n= 200	Successo N = 136 (68%)	Fallimento N = 64 (32%)
Parità	2.2±0.7	1.5±0.9
BMI	22.7±12.7	26.4±9.8
CRL	24.7±2.6	30.3±2.9
B-HCG	8750±250	13458±546

CAPITOLO V

DISCUSSIONE

E' riconosciuto che il successo della condotta di attesa nella gestione dell'aborto spontaneo dipende da numerose variabili, ed è sempre più attuale la necessità di identificarle per poter personalizzare la cura del paziente: non tutti i pazienti con aborto spontaneo sono uguali. Considerando che nessuna variabile presa singolarmente può definire la probabilità di successo di una condotta di attesa, in questo lavoro abbiamo considerato contemporaneamente più variabili, anamnestiche, ecografiche e biochimiche. L'obiettivo di questo studio è stato quello di individuare le condizioni che ci possano consentire di identificare le donne a maggiore probabilità di risposta al trattamento conservativo dell'aborto, offrendo alle donne l'opportunità di scegliere la condotta di attesa sulla base di una probabilità di successo personale.

In particolare, per quanto riguarda le variabili anamnestiche sono state valutate la parità e l'indice di massa corporea in quanto in letteratura è stato evidenziato che la nulliparità e la non obesità sono associate al successo del trattamento conservativo. Per la valutazione ecografica è stata considerata la misura della lunghezza vertice sacro (CRL), in quanto è risaputo che le percentuali di successo per la gestione in attesa sono maggiori in caso di aborto nelle settimane iniziali di gestazione. Infine, è stato considerato un marcatore sierologico quale il valore della b-HCG in quanto è considerata un indice dell'"invasività" del tessuto trofoblastico che può essere correlato alle caratteristiche del processo di impianto e decidualizzazione.

Non per ultimo, bisogna considerare anche quelli che sono i costi dell'assistenza sanitaria: Trinder nel 2006 ha esaminato l'impatto economico del management dell'aborto spontaneo, evidenziando che i costi erano significativamente maggiori per la gestione chirurgica. La

scelta della gestione di attesa consente , infatti, di evitare i rischi della chirurgia, dell'eventuale anestesia e di eventuali trattamenti medici, riducendo il ricorso ai ricoveri ospedalieri con una conseguente riduzione dei costi sanitari.

CAPITOLO VI

CONCLUSIONI

La gestione della gravidanza basata sulla regola delle due settimane è un'opzione praticabile e sicura per le donne con aborto spontaneo del primo trimestre, soprattutto in caso di aborto incompleto. Darsi un periodo un periodo di tempo limitato per la risoluzione di un evento che altrimenti richiederebbe un intervento chirurgico, sembra una condizione accettabile e riuscire ad identificare delle condizioni che possano suggerire tale possibilità a priori, sembra allettante. Riuscire a stilare, quindi, un identikit di donna adatta alla condotta di attesa nell'aborto spontaneo , appare di fondamentale importanza anche per la riduzione sia dei ricoveri ospedalieri che dei costi sanitari.

CAPITOLO VII

RIFERIMENTI

- 1) WHO. Definitions and indicators in family planning, maternal & child health and reproductive health. WHO Regional Strategy on Sexual and Reproductive Health. Geneva: World Health Organization. (2001)
- 2) ZINAMAN MJ., CLEGG DE., BROWN CC., O'CONNOR J., SELEVAN SG. "Estimates of human fertility and pregnancy loss." *Fertility and Sterility* 65: 503–509. (1996)
- 3) Farr SL et al. Pregnancy loss among pregnancies conceived through reproductive technology. *Am J Epidemiol* 2007;165:1380-8.
- 4) Qin JZ, Pang LH, Li MQ et al. Risk of chromosomal abnormalities in early spontaneous abortion after reproductive technology: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(10):e759-53.
- 5) Romero ST et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):89-94.
- 6) Robinson L et al. The effect of sperm fragmentation on miscarriage rates. *Hum Reprod* 2012;27(10):2908-17.
- 7) Ratsep MT et al. Uterine natural killer cells (NK): supervisors of vasculature construction in early decidua basalis. *Reproduction* 2015;149(2):R91-102.
- 8) Lata K et al. Thyroid autoimmunity and obstetrics outcomes in women with recurrent miscarriage: a case control study. *Endocr Connect* 2013; 1: 118-24
- 9) Yoshioka W et al. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocr J* 2015;62(1):87-92.
- 10) Cervera R, Balasch J. Autoimmunity and recurrent pregnancy losses. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;39: 148-52.
- 11) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee. Bulletin 118- Antiphospholipid Syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 192-9.
- 12) Said JM et al. Inherited thrombophilic polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2011; 115:5-13.
- 13) Baud D et al. Role of Chlamydia trachomatis in miscarriage. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1630-5.
- 14) Ticconi C et al. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *Am J Reprod Immunol* 2013;70:343-6.
- 15) Wang Y et al. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:245-52.
- 16) Frega A et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 122:145-9.
- 17) Enzensberger C et al. Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling. *Ultrasound Med Biol* 2012;33: 75-9.
- 18) EL-BARADIE SM., EL-SAID MH., RAGAB WS., ELSSERY KM., MAHMOUD M. "Endometrial Thickness and Serum β -hCG as Predictors of the Effectiveness of

- Oral Misoprostol in Early Pregnancy Failure.” J Obstet Gynaecol 30(10): 877-881. (2008)
- 19) Tan S, Pektas MK, Ozcan AS, Akçay Y, Ozat M, Arslan H. Frequency of a persistent yolk sac and its relationship with the gestational outcome. J Ultrasound Med. 2012 May;31(5):697-702.
 - 20) Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, Levi CS, Zheng XH, Holt SC, Dashefsky SM. Yolk sac diameter and shape at endovaginal US: predictors of pregnancy outcome in the first trimester. Radiology. 1992 Apr;183(1):115-8.
 - 21) Wang XH, Wang HJ, Deng XH, Wang YL, Sun HL, Zhang XH, Li XX. Predictive value of ultrasound-related scoring system on embryo development in early pregnancy after IVF/ICSI: An observation of embryonic quality. Taiwan J Obstet Gynecol. 2019 Jul;58(4):501-504
 - 22) Cho FN, Chen SN, Tai MH, Yang TL. The quality and size of yolk sac in early pregnancy loss. Obstet Gynaecol. 2006 Ottobre; 46 (5): 413-8.
 - 23) Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011; 31: 7–15.
 - 24) Guariglia L, Rosati P. Transvaginal sonographic detection of embryonic-fetal abnormalities in early pregnancy. Obstet Gynecol 2000; 96: 328–332
 - 25) SODERBERG H., ANDERSSON C., JANZON L., SJOBORG NO. “*Selection bias in a study on how women experienced induced abortion.*” Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 77 (1): 67- 70. (1998)
 - 26) ADOLFSSON A. “Women’s well-being improves after missed miscarriage with more active support and application of Swanson’s Caring Theory.” Psychol Res Behav Manag 4: 1–9. (2011)
 - 27) ZEANA CH. “Adaptation following perinatal loss: A critical review.” Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 28, 465-480. (1989)
 - 28) SEIGERMAN A. “*The emotional impact of pregnancy loss. Parenthood lost; healing the pain after miscarriage, stillbirth and infant death. Caregivers views*” Greenwood publishing group, USA 89-93. (2001)
 - 29) RUE VM., COLEMAN PK., RUE JJ., REARDON DC. “*Induced abortion and traumatic stress: a preliminary comparison of American and Russian women.*” Med Sci Monit 10 (10): 5- 16. (2004)
 - 30) PATON F., WOOD R., BOR R., NITSUN M. “*Grief in miscarriage patients and satisfaction with care in a London hospital.*” J Reprod Infant Psychol 17: 301. (1999)
 - 31) BANGAL V., SACHADEV S., SURYAWANSHI M. “*Grief following pregnancy loss – Literature Review.*” International Journal of Biomedical Research p.168. (2004)
 - 32) KERSTING A., WAGNER B. “*Complicated grief after perinatal loss.*” Dialogues in Clinical Neuroscience 14, 187-194. (2012)
 - 33) MCGREAL D., EVANS BJ., BURROWS, GD. “*Gender differences in coping following loss of a child through miscarriage or stillbirth: A pilot study.*” Stress Medicine 13: 159-165. (1997)
 - 34) KLIER CM., GELLER PA., RITSHER JB. “*Affective disorders in the aftermath of miscarriage: a comprehensive review.*” Arch Womens Ment Health 5 (4): 129-49. (2002)

- 35) BRIER N. "Grief following miscarriage: A comprehensive review of the literature." *J Women's Health* 17 (3): 451-464. (2008)
- 36) BROEN AN., MOUM T., BODTKER AS, EKEBERG O. "Predictors of anxiety and depression following pregnancy termination: a longitudinal five-year follow-up study." *Acta Obstet Gynecol Scand* 85 (3): 317-23. (2006)
- 37) BROEN AN., MOUM T., BODTKER AS, EKEBERG O. "Psychological impact on women of miscarriage versus induced abortion. A 2-year follow-up study." *Psychosom Med* 66(2): 265-71. (2004)
- 38) CRAIG P. GRIEBEL, M.D., JOHN HALVORSEN, M.D., THOMAS B. GOLEMON, M.D., and ANTHONY A. DAY, M.D., *University of Illinois College of Medicine at Peoria, Peoria, Illinois Am Fam Physician*. 2005 Oct 1;72(7):1243-1250.
- 39) Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure M. D. Creinin, B. Harwood, R. S. Guido, M. C. Fox, J. Zhang, and for the NICHD Management of Early Pregnancy Failure Trial
- 40) Quality of life and acceptability of medical versus surgical management of early pregnancy failure. Harwood B, et al. *BJOG*. 2008
- 41) Patient preferences for management of first-trimester incomplete spontaneous abortion. Molnar AM, et al. *J Am Board Fam Pract*. 2000. PMID: 11001003
- 42) Serum betahuman chorionic gonadotropin levels and endometrial thickness after medical abortion. Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR, Jain JK. *Contraception*. 2001 May;
- 43) *Hum Reprod* 2004 Jan;19(1):85-9. doi: 10.1093/humrep/deh041. Prediction of late failure after medical abortion from serial beta-hCG measurements and ultrasonography C Rørbye¹, M Nørgaard, L Nilas
- 44) Ciro Luise, Karen Jermy, Caroline May, Gillian Costello, William P Collins, Thomas H Bourne. Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. *BMJ* 2002;324:873
- 45) Spontaneous abortion: short-term complications following either conservative or surgical management. Chung TK, et al. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998. PMID: 9521393
- 46) Review *J Fam Pract* 2005 Oct;54 (10):889-90 How long is expectant management safe in first-trimester miscarriage? Charles Butler¹, Gary Kelsberg, Leilani St Anna, Paul Crawford
- 47) Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ*. 2013;346(jun 19 2):f3676-f3676
- 48) Early intrauterine pregnancy failure: a randomized trial of medical versus surgical treatment. Muffley PE, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2002. PMID: 12193919 Clinical Trial.
- 49) A cost-effectiveness analysis of surgical versus medical management of early pregnancy loss. Rausch M, Lorch S, Chung K, Frederick M, Zhang J, Barnhart K. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):355-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.044. Epub 2011 Dec 21.
- 50) Patua B et al. An approach to evaluate the efficacy of Misoprostol administered for a rapid management of first trimester spontaneous onset incomplete abortion in comparison to surgical curettage. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288: 1243-8.
- 51) VII. NICE Clinical Guideline. Ectopic pregnancy and miscarriage: R Coll Obstet Gynecol. 2012;December:1-15e

- 52) Davis AR et al., National Institute of Child Health and Human Development Management of early pregnancy failure trial. Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1):31.e1-7
- 53) Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). Trinder J, et al. *BMJ*. 2006. PMID: 16707509
- 54) A randomised trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage Julia M. SHELLEY, David HEALY, Sonia GROVER, 09 March 2005
- 55) Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. *Obstet Gynecol. Review.* -2005 May;105(5 Pt 1):1104-13
- 56) Al Ma'ani W et al. Expectant versus surgical management of first trimester miscarriage: a randomised controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(5): 1011-5.
- 57) Marike Lemmers, Marianne A.C. Verschoor, Katrien Oude Rengerink, Christiana Naaktgeboren, Patrick M. Bossuyt, Judith A.F. Huirne, Ineke A.H. Janssen, Celine Radder, Ellen R. Klinkert, Josje Langenveld, Lucet van der Voet, F. Frederike Siemens, Marlies Y. Bongers, Marcel H. van Hooff, Marinus van der Ploeg, F.P.J. Sjors, S.F.P.J. Coppus, W.M. Ankum, Ben Willem J. Mol, MisoREST: Surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage: A cohort study, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 10.1016/j.ejogrb.2017.01.019, 211, (83-89), (2017).
- 58) Cochrane di Nanda et al. Medical treatments for incomplete miscarriage (Review) Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC, Dou L
- 59) Economic evaluation of alternative management methods of first trimester miscarriage based on results from the MIST trial. Petrou S, Trinder J, Brocklehurst P, Smith L. *BJOG*. 2006 Aug;113(8):879-89. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00998.x. Epub 2006 Jul 7.
- 60) Expectant Management of Miscarriage in View of NICE Guideline 154, *Journal of Pregnancy*, 10.1155/2014/824527, 2014, (1-4) Junaid Rafi, Haroona Khalil
- 61) Ultrasound Obstet Gynecol 2021 Apr 2. Psychological impact of early miscarriage and client satisfaction with treatment: comparison between expectant management and misoprostol treatment in a randomized controlled trial A Fernlund^{1,2}, L Jokubkiene^{1,2}, P Sladkevicius^{1,2}, L Valentin^{1,2}, K Sjöström
- 62) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 27. Spontaneous miscarriage : Diagnosis. RCOG: London, October, 2005.
- 63) Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. Bartley J, et al. *Contraception*. 2000. PMID: 11239616
- 64) Prediction of pregnancy loss by early first trimester ultrasound characteristics. DeVilbiss EA, Mumford SL, Sjaarda LA, Connell MT, Plowden TC,

Andriessen VC, Perkins NJ, Hill MJ, Silver RM, Schisterman EF. Am J Obstet Gynecol. 2020 Aug;223(2):242.e1-242.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.025. Epub 2020 Feb

- 65) P. Schwärzler et al. [7] Expectant management of miscarriage—prediction of outcome using ultrasound and novel biochemical markers J. Elson, A. Taylor, R. Salim, K. Hillaby, T. Dew, D. Jurkovic *Human Reproduction*, Volume 20, Issue 8, August 2005, Pages 2330–2333
- 66) Casikar , Bignardi T, Riemke J, Alhamdan D, Condous G. Expectant management of spontaneous first-trimester miscarriage: prospective validation of the 2 week rule *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Feb;35(2):223-7. doi: 10.1002/uog.7486.PMID: 20049981