



*Servizio Sanitario Nazionale  
Regione Liguria  
Azienda Sanitaria Locale n. 5 "Spezzino"  
DIPARTIMENTO DI PREVENZIONE  
S.S.D. Epidemiologia*



*IRCCS AOU San Martino IST  
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro  
SC Epidemiologia, Biostatistica & Clinical Trials*

## **La sorveglianza epidemiologica degli eventi avversi della riproduzione**

### **Abortivita' Spontanea ASL5 "Spezzino" 2003-11**

A cura di:

Roberta Baldi<sup>1</sup>, Elisa Raggio<sup>1</sup>, Laura Castiglioni<sup>1</sup>, Ester Bazzali<sup>1</sup>, Floriana Pensa<sup>1</sup>, Vincenzo Fontana<sup>2</sup>



Con il patrocinio del Comune della Spezia

La Spezia , maggio 2013



# **INDICE**

<b>1. Premessa</b>	<b>Pag. 4</b>
<b>2. Introduzione e scopi dello studio</b>	<b>Pag. 5</b>
<b>3. Materiali e metodi</b>	<b>Pag. 6</b>
<b>4. Aborti spontanei</b>	<b>Pag. 8</b>
<b>4.1 Definizioni</b>	<b>Pag. 8</b>
<b>4.2 Cause e fattori di rischio dell'aborto spontaneo</b>	<b>Pag. 8</b>
<b>4.3 Rilevazione dell'abortività spontanea in Italia e indicatori</b>	<b>Pag. 10</b>
<b>4.4 Indagini e studi italiani sull'abortività spontanea</b>	<b>Pag. 11</b>
<b>4.5 Analisi dei dati e interpretazione dei risultati</b>	<b>Pag. 12</b>
<b>4.6 La rilevazione dell'abortività spontanea nell'ASL 5</b>	<b>Pag. 14</b>
<b>4.7 Abortività spontanea nell'ASL 5</b>	<b>Pag. 15</b>
<b>4.8 Andamenti temporali e confronti geografici</b>	<b>Pag. 16</b>
<b>4.9 Abortività spontanea e caratteristiche della madre</b>	<b>Pag. 21</b>
<b>4.10 Le cause dell'abortività spontanea in ASL 5</b>	<b>Pag. 23</b>
<b>4.11 Conclusioni e indicazioni</b>	<b>Pag. 25</b>
<b>5. Ringraziamenti</b>	<b>Pag. 26</b>
<b>6. Bibliografia</b>	<b>Pag. 27</b>

## 1. - PREMESSA

L'esigenza di possedere uno strumento permanente per la sorveglianza epidemiologica di tutto il territorio provinciale nasce alla fine del 1998 a seguito di uno studio multidisciplinare (commissionato dal Comune della Spezia a vari Enti tra cui ASL e IST di Genova) finalizzato a valutare la situazione ambientale e sanitaria della zona sudorientale della città della Spezia <sup>1,2</sup>. Solo a partire dalla fine del 2001 si concretizza la possibilità di costituire stabilmente un'unità funzionale di Epidemiologia presso il Dipartimento di Prevenzione dell'ASL.

Nel gennaio 2002 viene elaborato un progetto per la sorveglianza epidemiologica di problemi alla salute ricollegabili a problematiche ambientali, con la consulenza scientifica dell'IST di Genova.

Il protocollo scientifico del programma di sorveglianza viene presentato ed approvato dal Comitato Etico dell'Azienda il 23.05.2002 e prevede di monitorare nello spazio e nel tempo lo stato di salute della popolazione in relazione a possibili fonti di rischio ambientale utilizzando alcuni esiti sanitari (tumori pediatrici e alcune neoplasie; eventi avversi dal concepimento al primo anno di vita) per i quali esistono indicazioni o prove scientifiche di un loro legame con l'inquinamento ambientale, sia esso chimico, fisico o biologico<sup>3</sup>.

La conduzione del programma ha evidenziato tutte le difficoltà tipiche di un sistema che iniziato *ex-novo* senza tuttavia indicare ostacoli insormontabili da superare.

## 2 – INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO

L'importanza della salute riproduttiva in Sanità Pubblica è riconducibile sia all'alta prevalenza di alcuni eventi avversi (come ad esempio tutti i disturbi della fertilità o gli aborti spontanei), sia all'elevato costo individuale e sociale di eventi molto rari (come ad esempio le malformazioni congenite)<sup>3</sup>.

In ambito epidemiologico gli esiti riproduttivi sono stati proposti come indicatori precoci e sensibili di rischi sanitari derivanti da contaminanti ambientali e sebbene si tratti di eventi con cause talora assai diverse, molti fattori di rischio sono in comune ed è per questo che vari autori concordano nel considerare la salute riproduttiva nel suo complesso e nel valutare gli effetti di sostanze potenzialmente dannose sull'insieme di questi esiti. Oltre a ciò, è di particolare interesse la brevità del periodo di latenza tra l'eventuale esposizione ad eventuali fattori ambientali nocivi e la manifestazione dell'effetto<sup>3-11</sup>.

L'arco di tempo che va dal concepimento all'adolescenza rappresenta un *continuum* nel quale uno stesso fattore di rischio si può comportare da mutageno, teratogeno od oncogeno<sup>a</sup>. Considerando l'eventuale esposizione a fattori ambientali nocivi, tali esiti possono essere classificati come effetti a breve e medio termine; in particolare rientrano in questa categoria gli aborti spontanei, le gravidanze ectopiche, i nati morti e le interruzioni di gravidanza per anomalie fetali, la gemellarità, il rapporto tra i sessi alla nascita, la prematurità, il basso peso alla nascita e i nati piccoli per l'età gestazionale.

Questo studio ha considerato i seguenti esiti sulla salute riproduttiva subiti dalle donne residenti nell'ASL 5 Spezzino nel periodo 2003-2011:

- Aborti spontanei
- Gravidanze ectopiche
- Nati morti
- Interruzioni volontarie di gravidanza per malformazione fetale
- Malformazioni congenite
- Nascite pretermine
- Nascite a termine sottopeso
- Mortalità infantile

---

<sup>a</sup> **Agente mutageno:** sostanza in grado di produrre un danno al DNA delle cellule gametiche parentali e che sarà trasmesso ai prodotti del concepimento. **Agente teratogeno:** sostanza in grado di interferire sia sull'embriogenesi, sia sulla fase dell'organogenesi fetale vera e propria. **Agente oncogeno:** sostanza in grado di avviare una trasformazione cellulare in senso neoplastico. Per quanto riguarda la sorveglianza oncologica il programma di sorveglianza ha previsto il monitoraggio dei tumori pediatrici per i quali si rimanda al protocollo e allo specifico rapporto.

### 3 – MATERIALI E METODI

La **Tabella 1** riporta gli esiti riproduttivi studiati e le relative fonti informative utilizzate. Per la selezione e la verifica dei casi sono stati integrati metodi di rilevazione misti (attivi e passivi) e fonti informative diverse (flussi di *routine* e *ad hoc*) contando i casi una sola volta.

**Tabella 1– Eventi di interesse e relative fonti informative utilizzate**

EVENTO	FONTI INFORMATIVE
MORTALITÀ FETALE	
1. Aborti spontanei	• Modulo <i>ad hoc</i>
2. Gravidanze ectopiche	• Cartella clinica
3. Nati morti	• Referto Citogenetico (se presente)
	• Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)
	• Anagrafe sanitaria
	• Modello ISTAT/D/11
	• Referto Anatomia Patologica (se presente)
	• Cedap (Certificato di Assistenza al Parto)
MALFORMAZIONI CONGENITE	
1. Aborti indotti con difetti congeniti	• Modello ISTAT/D/12
2. Nati morti con malformazione	• Referto Anatomia Patologica (se presente)
3. Malformazioni entro il primo anno di vita	• Cedap (Certificato di Assistenza al Parto)
	• Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)
	• Anagrafe sanitaria
	• Cartella clinica
NASCITE A TERMINE SOTTOPESO E NASCITE PRETERMINE	• Cedap
	• Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)
MORTALITÀ INFANTILE	
1. Mortalità neonatale precoce	• Modello: ISTAT/D/4bis, /5bis
2. Mortalità neonatale tardiva	• Anagrafe sanitaria
3. Mortalità postneonatale	• ISTAT - Database HFA

Per l'inquadramento diagnostico dei casi sono stati adottati criteri gerarchici differenti a seconda del tipo di evento.

**Per gli aborti spontanei e le gravidanze ectopiche** si è proceduto con quest'ordine:

- Referto anatomopatologico e/o citogenetico. Codifica ICD 9-CM
- Diagnosi riportata in cartella clinica e/o Scheda dimissione ospedaliera (SDO). Codifica ICD 9-CM.
- Controllo congruenza con interventi riportati nella SDO.
- Controllo congruenza modulo ISTAT D/11 se presente

**Per i nati morti:**

- Referto anatomopatologico e/o citogenetico. Codifica ICD 9-CM
- Certificato di assistenza al parto (CEDAP). Codifica ICD 9-CM
- Diagnosi riportata su Scheda dimissione ospedaliera (SDO). Codifica ICD 9-CM.

**Per gli aborti indotti con difetto congenito:**

- Referto anatomopatologico e/o citogenetico. Codifica ICD 9-CM
- Diagnosi riportata in cartella clinica e/o Scheda dimissione ospedaliera (SDO). Codifica ICD 9-CM.
- Controllo congruenza con interventi riportati nella SDO.

**Per i nati morti con malformazione:**

- Referto anatomopatologico e/o citogenetico. Codifica ICD 9-CM
- Certificato di assistenza al parto (CEDAP). Codifica ICD 9-CM
- Diagnosi riportata su Scheda dimissione ospedaliera (SDO). Codifica ICD 9-CM.

**Per le malformazioni congenite con diagnosi entro il primo anno di vita:**

- Certificato di assistenza al parto (CEDAP). Codifica ICD 9-CM
- Diagnosi riportata su Scheda dimissione ospedaliera (SDO). Codifica ICD 9-CM.

Per ciascun evento d'interesse sono state calcolate le frequenze assolute e alcuni indicatori di rischio specifici per tipologia di evento.

Sono stati effettuati confronti temporali e geografici sia interni all'ASL che tra quest'ultima e la Liguria e l'Italia.

Per i metodi di analisi si rimanda alle sezioni specifiche

## 4 – ABORTI SPONTANEI

### 4.1 Definizioni

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'aborto spontaneo come "l'espulsione o l'estrazione dal corpo materno di un embrione o di un feto con peso uguale o inferiore a 500 grammi" il che corrisponde ad un periodo gestazionale fino alla 28<sup>a</sup> settimana (195 giorni)<sup>12</sup>. La normativa italiana definisce l'aborto spontaneo come un'interruzione spontanea di gravidanza che si verifichi entro il 180° giorno di gestazione (25 settimane e 5 giorni)<sup>13</sup>; tuttavia è in corso un tentativo di revisione dell'attuale legislazione, per abbassare il limite superiore della definizione di aborto a 20 settimane complete di età gestazionale.

Non esistendo una definizione universale di aborto spontaneo, non vi è neanche uniformità negli indicatori usati per valutarne la frequenza. Questa eterogeneità pone alcuni problemi di quantificazione del fenomeno e di confrontabilità dei risultati a livello internazionale.

Nonostante queste difficoltà si è stimato che nella popolazione generale tra il 10% e il 20% delle gravidanze clinicamente riconosciute si risolve in aborto spontaneo, con studi che riportano un minimo del 2% e altri un massimo del 30%<sup>14</sup>.

Agli aborti calcolati partendo dalle gravidanze riconosciute va però aggiunta la quota di perdite fetali che passa inosservata ed erroneamente diagnosticata come "irregolarità mestruale", quella in cui la donna non si rivolge al servizio sanitario e infine quella relativa alla frazione di gravidanze interrotte volontariamente (IVG) che, se proseguite, si risolverebbero in aborto spontaneo<sup>15-16</sup>.

Quantificare queste perdite non è affatto semplice, ma alcuni studi hanno stimato che una percentuale di concepimenti compresa tra 15% e 40% si risolve in perdita fetale prima del riconoscimento clinico di gravidanza<sup>17-18</sup>.

### 4.2 Cause e fattori di rischio dell'aborto spontaneo

L'aborto spontaneo rimane ancora un evento ancora poco conosciuto, sia per quanto riguarda le caratteristiche cliniche del prodotto abortivo, sia in riferimento ai fattori di rischio<sup>19</sup>.

Classicamente le cause dell'aborto spontaneo vengono divise in ovariali e materne<sup>17</sup>.

- cause ovariali: comprendono le alterazioni dell'ovulo dovute a fattori genetici o acquisiti e sono generalmente responsabili degli aborti nel primo trimestre.

Tra le alterazioni genetiche dell'ovulo, le anomalie cromosomiche rappresentano la causa più frequente dell'abortività spontanea, essendo presenti mediamente nel 40% dei casi esaminati, con una variabilità che va dal 22% al 61%<sup>19,20</sup>.

Per quanto riguarda invece i fattori acquisiti, alcuni studi non conclusivi hanno riportato associazioni con esposizioni professionali ad anestetici (alotano ed ossido nitroso), radiazioni, (ionizzanti e non), ad alcune sostanze chimiche o metalli e ad alcune attività o ritmi di lavoro.

Il ruolo dell'esposizione a contaminanti ambientali generali come pesticidi, solventi e metalli pesanti non è ancora ben precisabile e le evidenze restano nel complesso deboli<sup>21</sup>.

Infine anche l'importanza dei fattori infettivi, virali o batterici, è risultata nel complesso piccola, anche se più rilevante nei Paesi in via di sviluppo<sup>19</sup>.

- cause materne: riguardano alterazioni dell'utero, malattie/condizioni della madre e stili di vita non salutari; sono spesso implicate negli aborti nel secondo trimestre.

Tra i fattori di rischio noti vi sono l'età materna, lo stato civile e la storia riproduttiva; il rischio di aborto spontaneo aumenta all'aumentare dell'età materna ed è associato all'età precoce al menarca, al numero di gravidanze precedenti (in particolare aborti spontanei precedenti) e alla brevità degli intervalli di tempo intercorsi tra le gravidanze<sup>17-23</sup>.

Negli ultimi anni è stata riportata un'associazione, peraltro controversa, tra aborti spontanei e specifiche terapie mediche effettuate nell'ambito della riproduzione assistita. Recenti studi hanno infine confermato i sospetti di un'associazione tra assunzione di antidepressivi in gravidanza (in particolare paroxetina e venlafaxina) e rischio di aborto spontaneo. Tra i fattori di rischio comportamentali si sono dimostrate associazioni con l'obesità, il fumo di sigarette, e consumi rischiosi di alcol e caffeina. Anche lo svantaggio socioeconomico, spesso associato agli stili di vita non salutari, è un fattore legato a rischio di aborto<sup>20</sup>.

Vengono riconosciuti anche fattori paterni che alcuni considerano come causa a sé stante e altri accomunano alle cause ovariche in quanto riconducibili ad un'origine genetica<sup>24</sup>.

Nonostante queste conoscenze, esiste un'alta proporzione di aborti per i quali la causa rimane ignota spesso perché la frequente scarsità del tessuto fetale nel materiale abortivo e la mancata vitalità tessutale rendono impossibili le valutazioni morfologiche e le colture cellulari per l'analisi citogenetica<sup>20</sup>.

### 4.3 Rilevazione dell'abortività spontanea in Italia e indicatori

Nel nostro Paese la registrazione del fenomeno si basa sulla rilevazione dell'evento al momento della dimissione dall'Istituto di ricovero pubblico o privato. Gli aborti spontanei non soggetti a ricovero, quali ad esempio gli aborti che si risolvono senza intervento del medico o che necessitano di sole cure ambulatoriali, non vengono rilevati.

La rilevazione è effettuata col modello Istat D.11 che è individuale e anonimo e contiene informazioni sulle caratteristiche sociodemografiche della donna e sulle caratteristiche dell'aborto e del ricovero.

La registrazione di questi eventi è iniziata nel 1956, ma solo a partire dal 1994 il flusso di rilevazione può considerarsi affidabile, sia perché fino all'introduzione della L. 194/78 sulle interruzioni volontarie di gravidanza una quota di aborti indotti veniva erroneamente classificata come spontanea, sia perché solo dopo il 1993 sono stati rilevati tutti gli aborti spontanei e non solo quelli per cui era necessario un ricovero superiore alle 24 ore.

Oltre a questi limiti, il flusso è affetto da una sottotifica che può arrivare al 15% degli eventi<sup>17, 25</sup>.

Sebbene la misura ideale del fenomeno dovrebbe considerare tutte le gravidanze che esitano in perdita fetale rapportate a tutte le gravidanze a rischio di aborto, nella pratica questa misura è impossibile da calcolare in quanto una quota ignota di gravidanze si risolve in aborto che passa inosservato o come semplice "irregolarità mestruale".

Di conseguenza per descrivere l'abortività spontanea vengono utilizzati in letteratura diversi indicatori che si differenziano per la scelta del denominatore e qui schematizzati in **Tabella 2**.

**Tabella 2 – Indicatori di abortività spontanea** <sup>15-17,25</sup>

Indicatore	Definizione
Tasso di Abortività spontanea (TA)	(Aborti spontanei/Donne 15-49 o 15-44)*1000
Rapporto di abortività (RA)	(Aborti spontanei/Nati vivi)* 100 o 1000
Proporzione di abortività o Simplified True Abortion Rate (PA o STAR)	(Aborti spontanei/Nati vivi + Nati morti + aborti spontanei+ ¼ IVG)*100

Il tasso di abortività spontanea per 1000 donne in età feconda (TA), è facilmente calcolabile ma non considera che solo una quota delle donne in età feconda è "a rischio" di aborto spontaneo.

In alternativa si può calcolare il rapporto di abortività (RA) rapportando il numero di aborti spontanei a quello dei nati vivi; questa misura tuttavia ha lo svantaggio di non considerare al denominatore la restante quota di concepimenti con altro esito (morti fetali e IVG).

La misura forse più completa e corretta è la proporzione di abortività (PA) o STAR (Simplified True Abortion Rate) che rapporta il numero di aborti spontanei alla popolazione effettivamente a rischio, cioè la somma dei concepimenti a rischio, compresa una quota di IVG (che per l'Italia è stata stimata in circa un quarto) riconducibile a quelle gravidanze interrotte volontariamente ma che si sarebbero risolte in aborto spontaneo.

Questa misura ha il limite di non poter essere facilmente calcolata per realtà territoriali più piccole in quanto, per ragioni di privacy, i dati sulle IVG arrivano al dettaglio provinciale. Inoltre l'indice, al pari degli altri, non tiene conto della quota di concepimenti clinicamente non riconosciuti <sup>25</sup>.

#### **4.4 Indagini e studi italiani sull'abortività spontanea**

Nonostante la relativa frequenza di questi eventi e sebbene la loro registrazione sia consolidata da molti anni con un flusso ministeriale dedicato, l'abortività spontanea rimane a tutt'oggi un fenomeno poco studiato.

Oltre ai rapporti ISTAT che descrivono il fenomeno con un dettaglio territoriale regionale e provinciale, nel nostro Paese vi sono alcuni esempi di indagini specifiche che hanno integrato le informazioni rilevate nel flusso ISTAT con quelle desumibili dai flussi SDO (schede di dimissione ospedaliera) e/o con altre rilevate *ad hoc*.

L'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento, per esempio, pubblica da alcuni anni report dedicati all'abortività spontanea basandosi su un modello ISTAT D/11 più ricco di informazioni (rispetto al modello nazionale adottato nel resto d'Italia) e sull'incrocio con la fonte SDO<sup>20</sup>.

L'Azienda sanitaria di Mantova ha invece istituito un Osservatorio epidemiologico provinciale che effettua un monitoraggio di tutti gli eventi avversi della riproduzione, compresa l'abortività spontanea, integrando fonti di routine (come le SDO, i CEDAP e la Banca Dati Assistiti) e rilevazioni ad hoc (come il registro provinciale delle malformazioni congenite)<sup>26</sup>. Infine la Regione Emilia Romagna ha studiato il fenomeno nell'ambito del progetto Monitor, un progetto di monitoraggio degli effetti degli inceneritori nel territorio regionale<sup>21</sup>.

## 4.5 Analisi dei dati e interpretazione dei risultati

Di seguito alcune utili indicazioni per la lettura ed interpretazione dei risultati.

**Tasso/Rapporto di abortività grezzo.** E' il numero di eventi rilevati in un certo periodo rapportato all'ammontare della popolazione femminile in età fertile o ai nati vivi del medesimo periodo.

**Tasso/Rapporto di abortività età specifico.** E' il numero di eventi rilevati nelle diverse classi d'età rapportato all'ammontare della popolazione femminile nella medesima classe d'età o ai nati vivi di donne di tale fascia d'età.

**Tasso/Rapporto di abortività standardizzato per età (*TA/RA std*).** L'età è un fattore di rischio per molti problemi di salute, compresa l'abortività. Quando si confrontano due o più popolazioni che differiscono per età (p.es. alcune sono mediamente più vecchie e altre sono più giovani) si corre il rischio di attribuire gli eventuali eccessi di casi a particolari caratteristiche dell'area geografica quando, in realtà, questi sono dovuti parzialmente o totalmente alle differenti età.

Per evitare questo inconveniente viene applicata una procedura statistica detta standardizzazione.

La procedura della **standardizzazione diretta** utilizza i tassi specifici per età della popolazione in studio e li applica a una popolazione di riferimento o standard (p.es. quella regionale o nazionale) della quale si conosce la distribuzione per età. Il *Tstd* ottenuto non sarà più influenzato dalle eventuali differenze per età delle popolazioni messe a confronto.

La procedura della **standardizzazione indiretta** utilizza invece i tassi età specifici di una popolazione di riferimento o standard e li applica alla popolazione in studio. In questo modo si ottiene un rapporto tra il numero di casi osservati e il numero di quelli attesi in base ad una popolazione di riferimento. Anche questo tipo di indicatore permette di fare confronti tra popolazioni differenti al netto della loro diversa struttura per età.

In particolare con la standardizzazione indiretta si ottengono indicatori di **rischio relativo (RR)** ponendo uguale a 1 il "rischio" della popolazione di riferimento. Di conseguenza si hanno le seguenti informazioni:

- **RR < 1** L'abortività nelle aree considerate è minore di quella della popolazione di riferimento.
- **RR > 1**. L'abortività nelle aree considerate è maggiore di quella della popolazione di riferimento.
- **RR = 1**. L'abortività nelle aree considerate è uguale a quella della popolazione di riferimento.

Poiché il RR è un indice soggetto a fluttuazione casuale nello spazio e nel tempo, è necessario conoscere l'*intervallo di confidenza al 95% (IC 95%)*, intervallo in cui, con una probabilità del 95%, cadrà il reale valore reale dell'indicatore.

Se l'**IC 95% comprende il valore 1**, la differenza riscontrata, tra l'area in studio e la popolazione di riferimento **non è statisticamente significativa** e quindi da attribuirsi al

caso. Se, viceversa, l'**IC 95% non comprende l'1** la differenza osservata in più o in meno **è statisticamente significativa**, cioè sarà effettiva (sempre con un margine di errore del 5%)<sup>b</sup>.

Un indice di rischio così calcolato è però ancora "grezzo", ed è il risultato di due componenti: un "segnale epidemiologico" e un "rumore statistico".

La prima componente è il rischio reale di un'area, la seconda è invece da ricondurre a fluttuazioni casuali spazio-temporali. Quando si considerano piccole aree geografiche e/o piccole popolazioni e/o malattie rare, il rischio relativo "grezzo" è scarsamente affidabile e occorre applicare adeguate tecniche statistiche (dette bayesiane<sup>c</sup>) in grado di amplificare il segnale e ridurre il rumore di fondo. In altri termini, oltre a prendere in esame i rischi relativi grezzi, è necessario considerare anche quelli "corretti" mediante tali tecniche.

Le analisi che seguono mostrano, a seconda dei casi, tassi o rapporti di abortività grezzi o standardizzati per età specificando il tipo di standardizzazione utilizzata.

Nelle analisi geografiche riferite ai comuni e alle circoscrizioni riportate nel capitolo dei confronti geografici, sono stati elaborati sia **rischi relativi grezzi (RR- Maximum Likelihood Estimates MLE)**, sia **rischi relativi corretti (RR-Full Bayesian Estimates)** utilizzando le tecniche suddette.

---

<sup>b</sup> Il concetto di significatività statistica (qui espresso in termini di *IC* 95%) va interpretato come un indice di precisione del rischio a cui sono sottoposti gli individui di un'area rispetto alla popolazione standard: più stretto è l'*IC* 95%, più affidabile è la stima del rischio. In questi termini l'*IC* 95% è un criterio utile a distinguere ciò che è ritenuto "casuale" da ciò che è invece visto come "sistematico". Tuttavia occorre ricordare che la rilevanza epidemiologica è il risultato, oltre che della significatività statistica, anche di altri fattori come la plausibilità biologica, la successione temporale tra esposizione e malattia, la relazione dose-risposta, ecc..

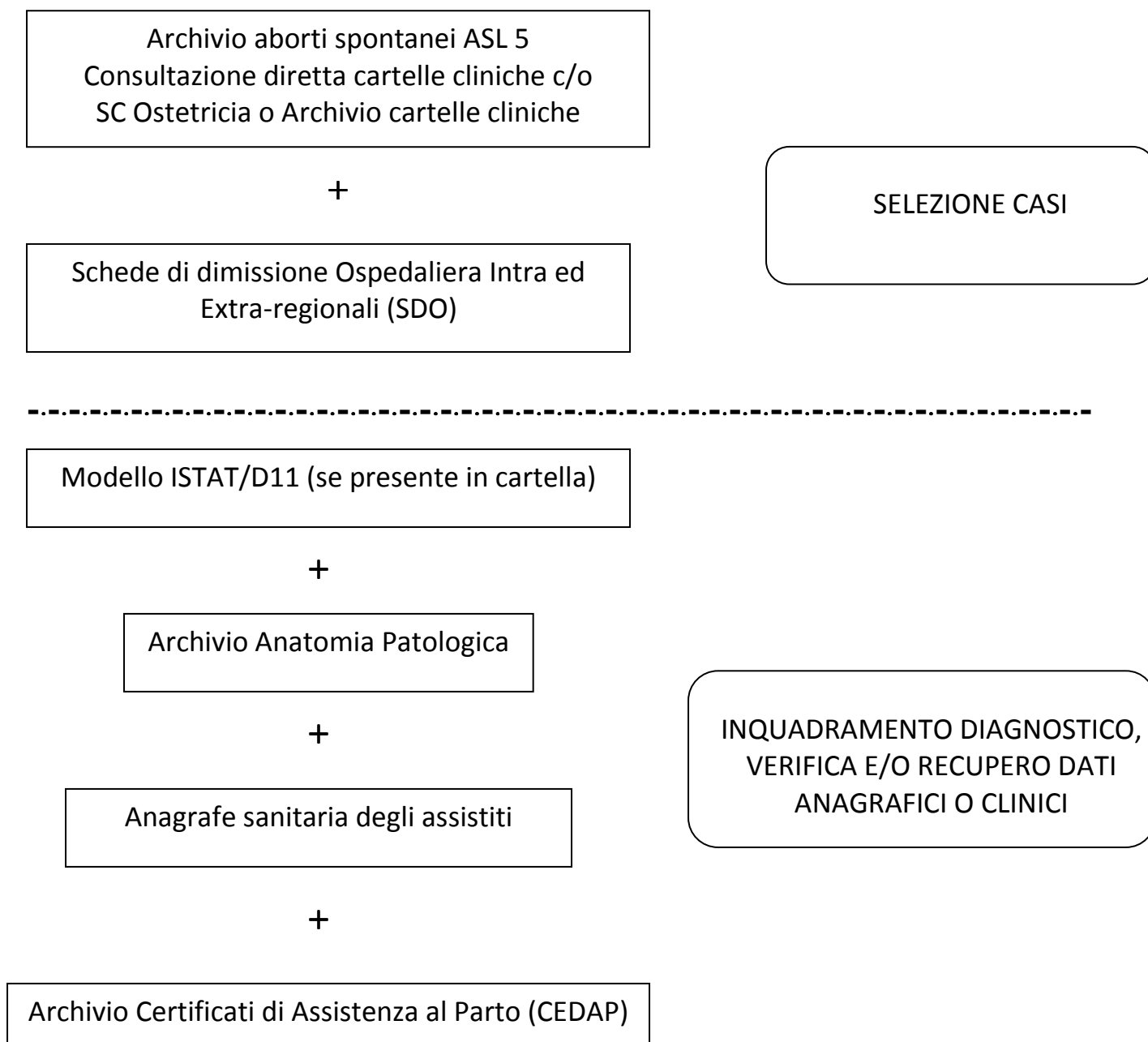
<sup>c</sup> Il nome di questo settore della statistica deriva da Thomas Bayes (Londra 1702, Tunbridge 1761) matematico e reverendo metodista, che approfondì e sviluppò un importante settore del calcolo delle probabilità (probabilità condizionate), il cui valore scientifico fu evidenziato solo dopo la sua scomparsa.

#### 4.6 La rilevazione dell'abortività spontanea nell'ASL 5 Spezzino

Come detto nel Capitolo 3, per stimare il numero di aborti spontanei avvenuti tra le donne residenti nella nostra ASL e per l'inquadramento diagnostico, sono state utilizzate e integrate più fonti informative:

- modulo *ad hoc* con registrazione attiva e periodica degli eventi presso la SC Ostetricia e Ginecologia con consultazione della cartella clinica;
- record linkage con i flussi SDO (intra regionali ed extra-regionali);
- record linkage con archivio Anatomia Patologica.

**Figura 1 – Procedura di selezione dei casi di aborto spontaneo e di verifica delle informazioni cliniche e anagrafiche**

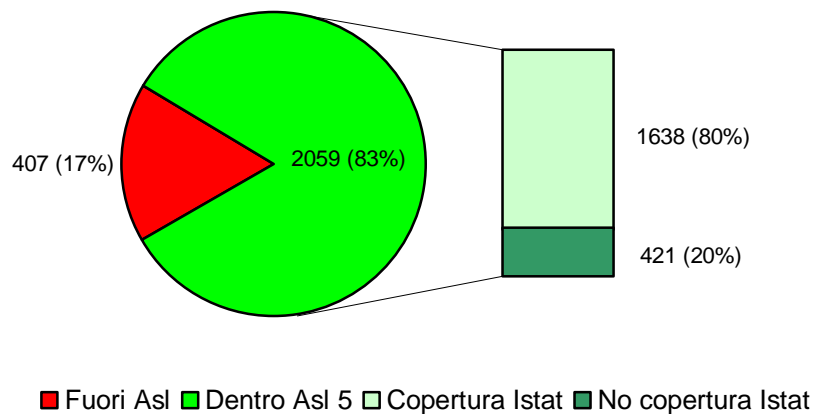


#### 4.7 Abortività spontanea nell'ASL 5 Spezzino

E' stato documentato che la copertura del flusso Istat in Italia non è ottimale e alcuni studi, condotti in due regioni italiane con lo scopo di valutarne il grado di completezza, hanno stimato una sottotifica pari al 15% circa, un valore simile a quello riscontrato nella nostra realtà<sup>17</sup>.

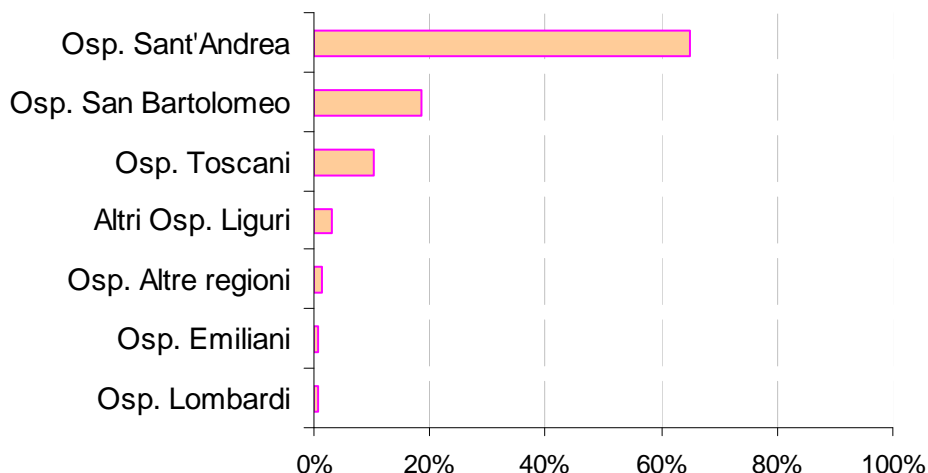
Con le procedure di *record-linkage* precedentemente descritte per la selezione della casistica e la verifica delle informazioni, nel periodo 2003-11 il sistema di sorveglianza ha identificato 2466 eventi a carico di donne residenti di età 15-49 anni, di cui 2059 (l'83% circa) avvenuti nei due punti nascita dell'ASL e i rimanenti 407 avvenuti in altri ospedali regionali o extraregionali (**Figura 2**). Per 1638 dei 2059 aborti avvenuti nei nostri ospedali (80% circa) è stato possibile risalire alla causa ISTAT desumibile dalla scheda ISTAT D/11 presente in cartella clinica.

**Figura 2 – Casistica, luogo di evento e copertura Istat**



Per quanto riguarda l'ospedale in cui si sono ricoverate le donne residenti che hanno subito l'evento (**Figura 3**), più di 8 su 10 (83%) sono state assistite nei due punti nascita della nostra ASL /riorganizzati in un solo punto nascita nel secondo semestre 2010), il 3% in altri ospedali liguri, il 10% in ospedali della confinante Toscana e solo il 3% in ospedali di altre regioni.

**Figura 3 – Distribuzione casistica per ospedale – Periodo 2003-11**



## 4.8 Andamenti temporali e confronti geografici

Nel periodo 2003-11 nell'ASL 5 Spezzino si sono verificati 2466 eventi (valore medio = 274; range 245-296) a carico di donne residenti 15-49enni (**Tabella 3**). Il tasso di abortività si è attestato intorno a 6 casi ogni 1000 donne in età fertile (IC 95% 5.7-6.2), il rapporto di abortività è stato di circa 17 casi ogni 100 nati vivi (IC 95% 16.3-17.6) e la proporzione di abortività (stimabile fino al 2010) pari a 14 eventi ogni 100 concepimenti a rischio (IC 95% 13.2-14.2).

**Tabella 3 – Aborti spontanei e indicatori. ASL 5 2003-11<sup>27</sup>**

Anno	N° eventi	NATI VIVI*	DONNE 15-49*	TA*1000	RA*100	PA*100
2003	262	1.536	46.470	5,6	17,1	14,0
2004	275	1.615	46.238	5,9	17,0	13,6
2005	285	1.545	46.132	6,2	18,4	14,7
2006	264	1.708	45.963	5,7	15,5	12,7
2007	277	1.658	46.315	6,0	16,7	13,4
2008	296	1.681	46.386	6,4	17,6	14,1
2009	284	1.664	46.298	6,1	17,1	13,6
2010	280	1.564	45.991	6,1	17,9	13,9
2011	243	1.587	45.329	5,4	15,3	
<b>Totale</b>	<b>2.466</b>	<b>14.558</b>	<b>415.122</b>	<b>5,9</b>	<b>16,9</b>	<b>13,7</b>

Fonti: Istat e Anagrafe Comune La Spezia

TA Tasso di abortività per 1000 donne in età fertile (15-49 anni)

RA Rapporto di abortività per 100 nati vivi

PA Proporzione di abortività per 100 gravidanze a rischio (stima IVG da dati provinciali ISTAT)

Il confronto fra i tre distretti sociosanitari dell'ASL 5 nel periodo 2003-11 (**Tabella 4**) mostra una certa variabilità con la più alta frequenza assoluta e la più elevata intensità del fenomeno, confermata in tutti e tre gli indicatori (TA, RA e PA), nel distretto La Spezia e Golfo (La Spezia, Lerici e Portovenere). Il distretto Riviera e Val di Vara mostra invece il profilo più favorevole.

**Tabella 4 – Abortività spontanea per distretto sociosanitario - ASL 5 2003-11<sup>27</sup>**

Distretto	N° Eventi	Nati vivi	Donne 15-49	TAx1000	RAx100	PAx100*
Distretto 17 -Val di Vara	367	2.688	74.700	4,9	13,7	11,5
Distretto 19 -Val di Magra	751	4.695	135.671	5,5	16,0	13,0
Distretto 18 - Golfo	1.348	7.175	204.751	6,6	18,8	14,9
<b>Totale ASL</b>	<b>2.466</b>	<b>14.558</b>	<b>415.122</b>	<b>5,9</b>	<b>16,9</b>	<b>13,7</b>

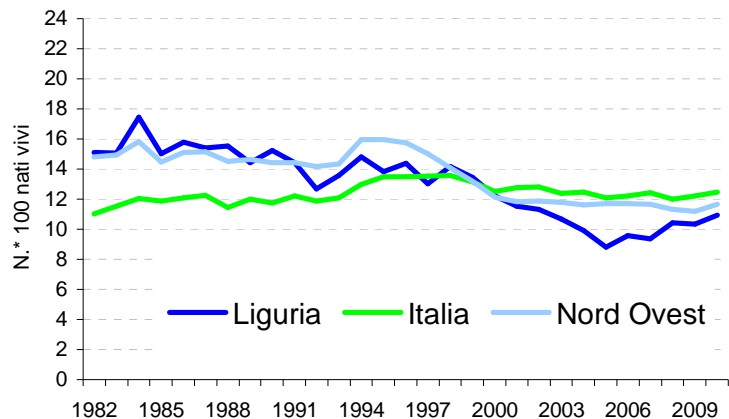
TA Tasso di abortività per 1000 donne in età fertile

RA Rapporto di abortività per 100 nati vivi

PA Proporzione di abortività per 100 gravidanze a rischio. \*Stima da dati provinciali Istat IVG – periodo 2003-10

Osservando l'evoluzione del fenomeno in Italia dal 1982 al 2010, si nota che, dopo l'incremento subito fino alla fine degli anni '90, il rapporto di abortività tende a diminuire debolmente fino al 2010 attestandosi su valori intorno a 12 aborti ogni 100 nati vivi (**Figura 4**). La nostra regione, analogamente al resto del Nord-Ovest, mostra valori superiori alla media nazionale fino al 2000 ma con un favorevole andamento decrescente fino al 2005. Da questa data l'indice ha ripreso a crescere e il vantaggio guadagnato rispetto all'Italia si è ridotto progressivamente.

**Figura 4 - Rapporto di Abortività Spontanea (%) – Andamento 1982-2010\*<sup>27</sup>**

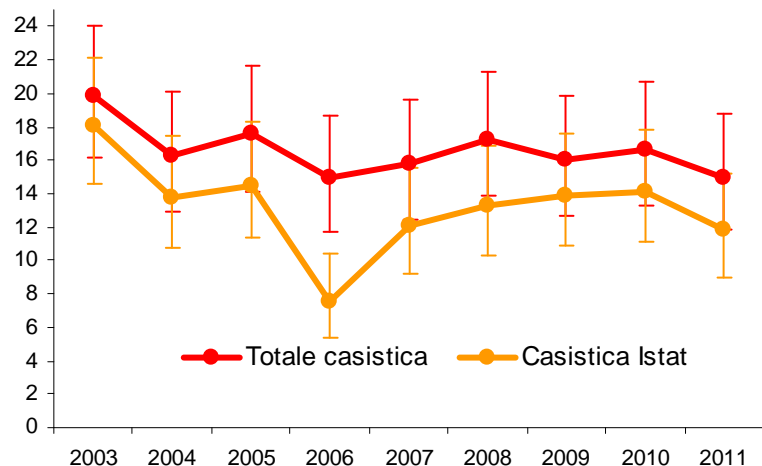


\* Rapporti standardizzati di abortività per 100 nati vivi per luogo di residenza materna. Standard nati vivi Italia 2001. Fonte: ISTAT

Per quanto riguarda la provincia spezzina, non sono disponibili rapporti standardizzati di abortività spontanea, né è possibile calcolarli in quanto l'ISTAT fornisce il numero di aborti per provincia di evento ma non quelli per provincia di residenza della madre. Di conseguenza non è possibile effettuare confronti temporali e geografici col resto dell'Italia per il periodo 1982-2010.

**Figura 5 - Abortività Spontanea ASL 5 Spezzino 2003-11\***

Utilizzando i dati provenienti dall'archivio locale degli aborti integrato con altre fonti, è stato invece possibile stimare il rapporto standardizzato di abortività per la sola ASL 5 nel periodo 2003-11. In tale periodo l'indice mostra valori superiori a quelli liguri e italiani ma con un calo da circa 20 a circa 15 eventi ogni 100 nati vivi. (**Figura 5 – totale casistica**).



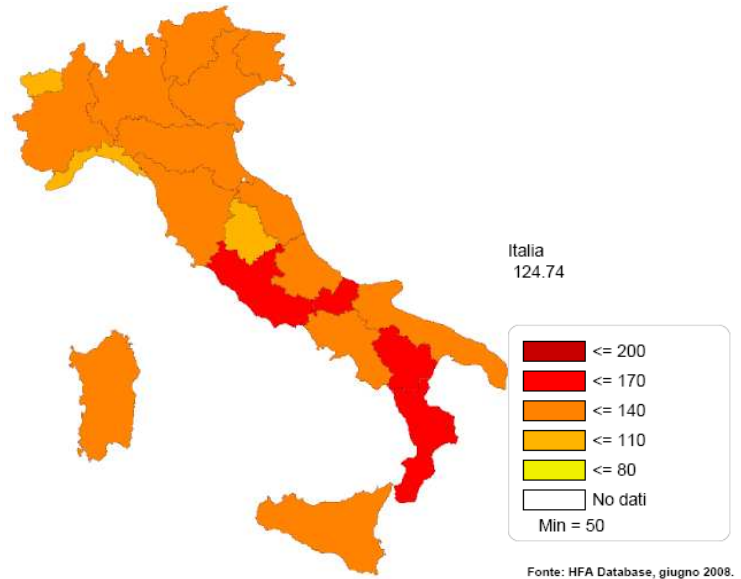
\* Rapporti standardizzati di abortività per 100 nati vivi. Standard nati vivi Italia 2001. Fonte: Sistema di sorveglianza locale e ISTAT

I più elevati valori del rapporto standardizzato di abortività per la nostra ASL sono in parte riconducibili alla più alta copertura del sistema di sorveglianza locale che, come evidenziato precedentemente, integra la rilevazione *ad hoc* con quella corrente e dunque colma la quota di sottotifica presente in quest'ultima<sup>17</sup>. In effetti, analizzando la sola casistica coperta dal flusso informativo Istat (**Figura 5 - Casistica Istat**), si nota un andamento simile al

precedente ma con valori costantemente inferiori passati da circa 18 a 12 casi ogni 100 nati vivi.

Analizzando la distribuzione geografica del fenomeno, si nota una variabilità regionale poco marcata con alcune regioni del Centro e del Sud più svantaggiate. Nel 2010 la Liguria, con circa 110 aborti spontanei ogni 1000 nati vivi, si è collocata al di sotto della media italiana (125 per 1000) e delle regioni del Nord (121 per 1000) (**Figura 6**)<sup>27</sup>.

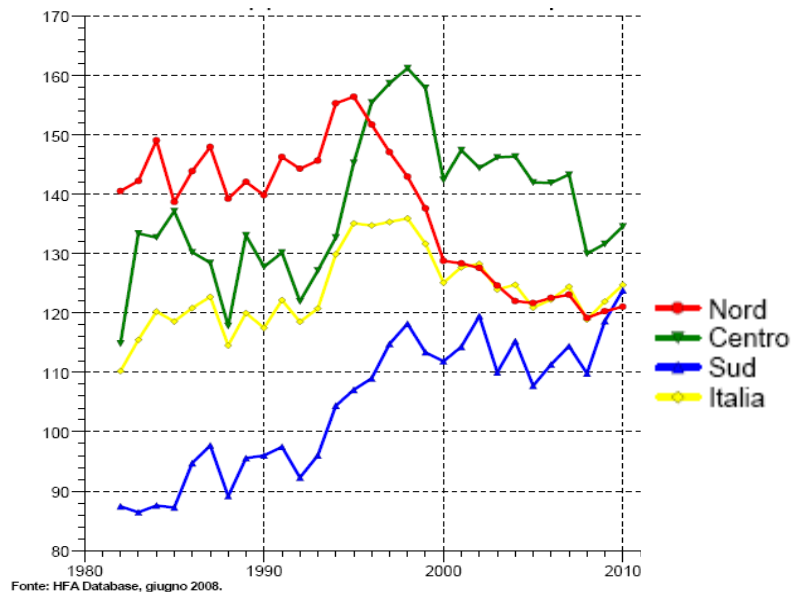
**Figura 6 – Abortività spontanea. Italia 2010\*<sup>27</sup>**



\* Rapporti standardizzati per 1000 nati vivi – Riferimento Italia 2001

L'attuale distribuzione geografica è il risultato di un andamento del fenomeno che ha visto progressivamente ridursi lo storico vantaggio del Sud durato fino agli anni '90 e una diminuzione dei livelli di abortività al Nord e al Centro (**Figura 7**).

**Figura 7 – Abortività per macroarea geografica. Italia 1982-2010\*<sup>27</sup>**

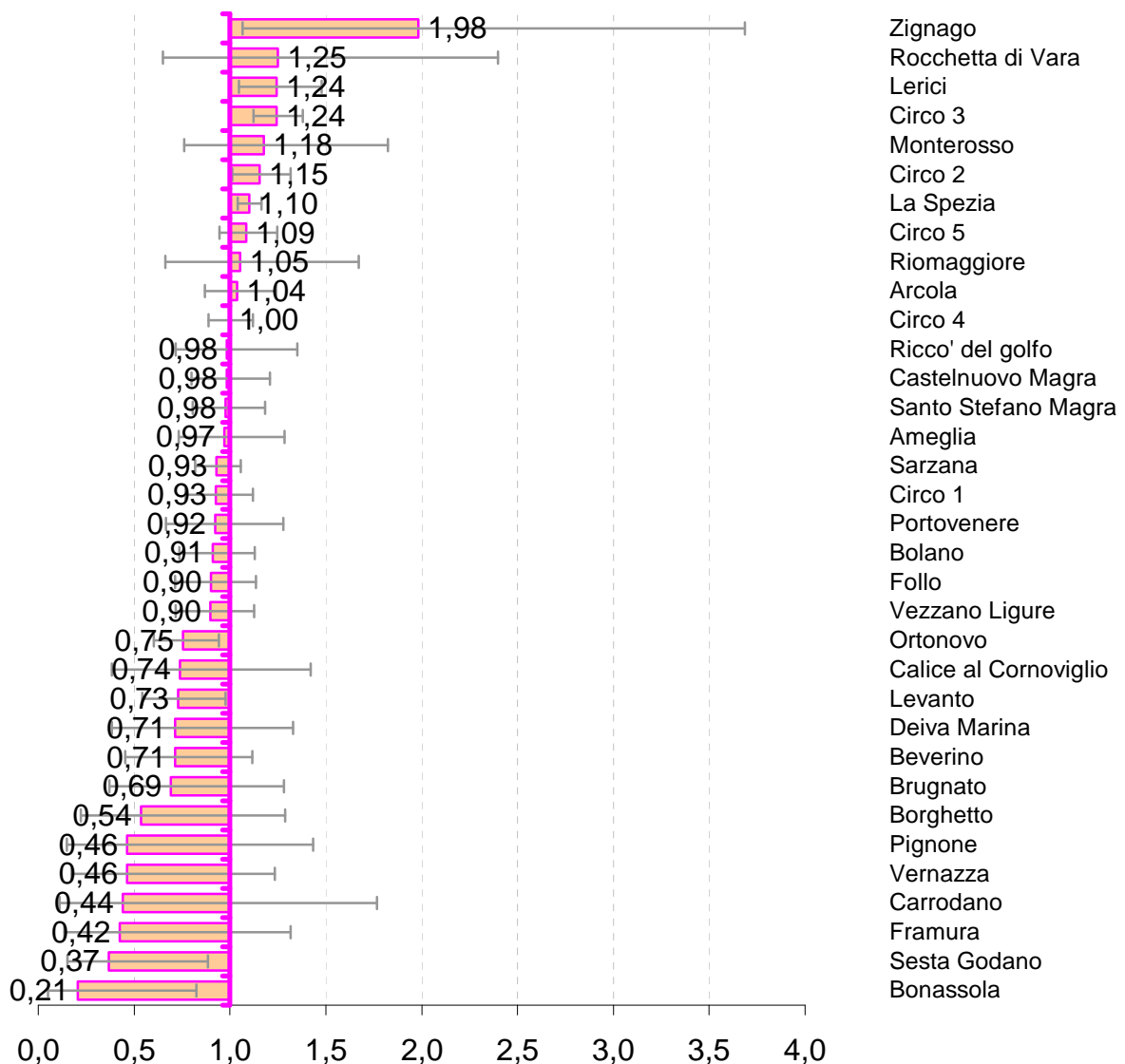


\* Rapporti standardizzati per 1000 nati vivi– Riferimento Italia 2001

La distribuzione geografica dei tassi standardizzati di abortività (misura di rischio relativo), mostra che vi sono diverse aree con rischi superiori alla media di ASL (posta uguale a 1), ma solo per alcune si hanno eccessi statisticamente rilevanti.

E' il caso del Comune della Spezia (RR=1.10 IC 95% 1.04-1.16) con le sue 2^ e 3^ circoscrizione (rispettivamente RR=1.15 e 1.24 ), del comune di Lerici (RR=1.24 IC 95% 1.05-1.48) e del comune di Zignago (RR=1.98 IC 95% 1.07-3.96). La maggior parte delle aree si colloca invece al di sotto della media di ASL, ma solo i comuni di Bonassola, Sesta Godano, Levanto e Ortonovo presentano un vantaggio statisticamente significativo (**Figura 8**).

**Figura 8 – Rischio di abortività per comune di residenza – ASL 5 Spezzino 2003-11\***

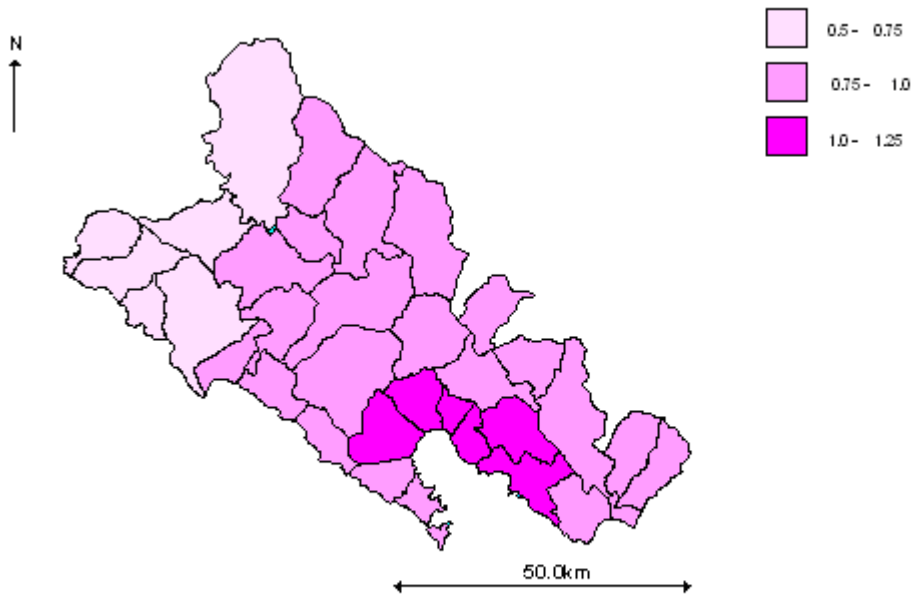


Tassi standardizzati con metodo indiretto e standard ASL 5= 1

Come detto nel capitolo dedicato all'analisi dei dati, oltre ai tassi standardizzati per età sono stati calcolati, ove possibile, gli indicatori bayesiani completi.

La **Figura 9** mostra la distribuzione per area geografica di tali indicatori ed evidenzia che, a fronte di una distribuzione relativamente omogenea, il fenomeno sembra concentrarsi maggiormente nelle aree più urbanizzate, in particolare nel Comune capoluogo, in quello di Lerici e in quello di Arcola, aree in cui permane un modesto eccesso di rischio.

**Figura 9- Distribuzione geografica dell'abortività spontanea. ASL 5 2003-11\***



\* RR-FBE Full Bayesian Estimates

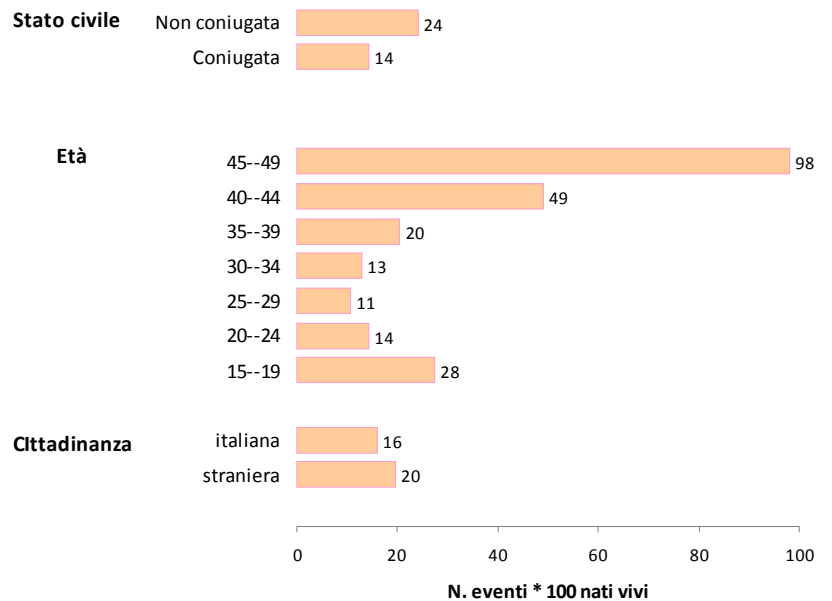
## 4.9 Abortività spontanea per caratteristiche della madre

Poiché diversi studi hanno studiato il rischio di aborto spontaneo in relazione a diverse caratteristiche sociodemografiche e cliniche della madre, è interessante analizzare la distribuzione del fenomeno nei sottogruppi di donne che differiscono per alcuni fattori rilevati correntemente (quando registrati).

La **figura 10** mostra la frequenza dell'abortività spontanea tra le donne con differenti caratteristiche demografiche evidenziando come, a fronte di un rapporto di abortività medio pari a circa 17 eventi ogni 100 nati vivi, l'abortività sia più elevata tra le donne non coniugate, tra quelle più giovani e tra le ultra 40enni e tra quelle straniere. Questo risultato sembra confermare quanto emerso in alcuni studi tesi a identificare i fattori di rischio di aborto spontaneo<sup>17,20</sup>.

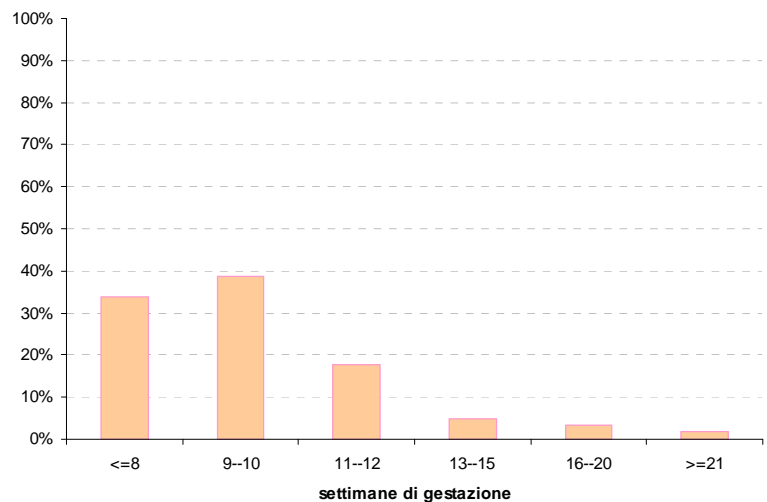
**Figura 10 – Abortività spontanea e fattori demografiche della madre. ASL 5 2003-11**

Rapporto di Abortività Asl 5 Spezzino: 17,0 (IC 95%: 5,7-6,2)



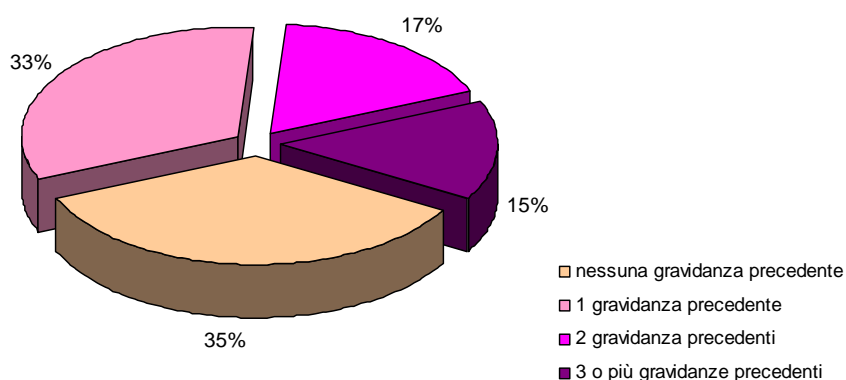
Nella distribuzione dei casi per settimane di amenorrea (**figura 11**), si nota che quasi  $\frac{3}{4}$  degli eventi è avvenuto entro le prime dieci settimane di gestazione e che il 90 % è insorto entro il primo trimestre di gravidanza.

**Figura 11 – Aborti spontanei per settimane di gestazione. ASL 5 Spezzino 2003-11\***



Anche la storia riproduttiva della donna è un altro fattore correlato al rischio di aborto spontaneo che aumenta all'aumentare del numero di gravidanze precedenti<sup>17</sup>. Nella nostra ASL nel periodo 2003-11 solo un terzo circa delle donne che avevano subito un aborto erano alla prima gravidanza, mentre la maggior parte aveva avuto una o più gravidanze precedenti (**Figura 12**).

**Figura 12 – Aborti spontanei e gravidanze precedenti. ASL 5 Spezzino 2003-11**



Non è stato possibile effettuare un'analisi in base al livello di istruzione della madre in quanto questa informazione risulta mancante in una larga quota di casi.

#### 4.10 Le cause dell'abortività spontanea in ASL 5 Spezzino

Restringendo l'analisi alla casistica rientrante nel flusso ISTAT (1638 eventi), che riconduce la causa dell'aborto a 36 tipologie, si nota che quasi la totalità degli eventi (99%) viene ascritta a morte endouterina del feto o a una causa non determinata. Assai modesto il numero di aborti con una causa specificata (**Tabella 5**).

**Tabella 5 – Aborti spontanei per causa ISTAT\* – ASL 5 Spezzino 2003-11**

Causa Istat	Codice Causa Istat	N° eventi	%
Morte endouterina del feto	35	1252	76,4%
Altre o non determinate	36	378	23,1%
Insufficienza cervicale	19	3	0,2%
Gravidanza multipla	32	2	0,1%
Placenta previa	28	1	0,1%
Gravidanza molare	31	1	0,1%
Malformazione fetale	33	1	0,1%
Totale		1638	100,0%

\*Analisi ristretta alla casistica coperta dal flusso ISTAT

Come detto precedentemente, per approfondire l'inquadramento diagnostico dell'intera casistica si sono integrate le informazioni cliniche presenti in cartella e/o nel referto anatomopatologico e/o nella SDO, con la causa riportata nel flusso ISTAT (se presente) e utilizzando la classificazione ICD 9- CM (International Classification of Diseases 9th Revision – Clinical Modification) L'esito di questo approfondimento è riportato in **Tabella 6** ed evidenzia come la quota di eventi per i quali la causa risulta non determinata è ancora piuttosto elevata (89% circa).

**Tabella 6 - Aborti spontanei per causa – ASL 5 Spezzino 2003-11.**

ICD-9	Causa	N° eventi	%
632, 634	Aborto interno o spontaneo con causa non determinata	2.193	88,9%
621.30	Aborto interno o spontaneo con reazione Arias-Stella	85	3,4%
630 - 631	Gravidanza molare e altri prodotti anomali del concepimento	57	2,3%
658	Problemi cavità amniotica e membrane	26	1,1%
641.1, 656.7- 656.9	Placenta previa e altre anomalie della placenta	25	1,0%
646.3	Aborto ricorrente	19	0,8%
654.5, 654.6	Incontinenza cervicale e altre anomalie cervicali	17	0,7%
651	Aborto in gravidanza multipla	14	0,6%
637	Aborto non specificato	7	0,3%
663	Complicazioni del cordone ombelicale	6	0,2%
655	Anomalie fetali	6	0,2%
646.6	Infezioni dell'apparato genitourinario	4	0,2%
654.0-654.4	Anomalie dell'utero	3	0,1%
656.13	Isoimmunizzazione Rh	2	0,1%
648.3	Tossicodipendenza	1	0,0%
642.4-642.9	Pre-eclampsia ed eclampsia	1	0,0%
Totale		2.466	100,0%

Per una piccola percentuale di eventi (85 eventi pari al 3% circa del totale) è descritto il fenomeno di Arias-stella, una reazione ipersecretiva dell'endometrio, distinguibile a sua volta in 5 varianti istologiche, che richiede un monitoraggio mirato della donna in quanto associata, oltre che con aborti spontanei precoci, anche con prodotti anomali del concepimento come ad esempio gravidanze molarie o ectopiche o choriocarcinomi<sup>28</sup>. Per un'altra piccola quota di casi (57 eventi pari al 2% circa del totale) la causa accertata è da ricondurre a un prodotto anomalo del concepimento, soprattutto gravidanze molarie. In un numero di casi ancora più esiguo l'aborto è dovuto a problemi della cavità amniotica e delle membrane, della placenta, o ad anomalie della cervice.

In pochissimi casi si è accertato che la causa dell'aborto era da ascrivere ad anomalie del feto. Quest'analisi conferma le difficoltà che si incontrano quando si tenta di valutare anomalie cromosomiche e/o morfologiche negli aborti spontanei. Tali difficoltà sono riconducibili alla scarsità di tessuto fetale nel materiale abortivo e alla mancata vitalità tessutale<sup>20</sup>.

## 4.11 Conclusioni e indicazioni

### **Dimensione del fenomeno, andamenti temporali e distribuzioni geografiche.**

Nel periodo 2003-11 quasi 2500 donne di età compresa tra 15 e 49 anni e residenti nell'ASL 5 Spezzino hanno subito un aborto spontaneo, in media 274 all'anno.

Di queste donne, più di 8 su 10 sono state assistite nei due ospedali dell'ASL (riorganizzati in un unico punto nascita dal secondo semestre del 2010).

Il livello di abortività spontanea nella nostra ASL si è attestato su valori medi pari a circa 6 aborti per 1000 donne di età 15-49 anni equivalenti a 17 eventi ogni 100 nati vivi e a 14 eventi ogni 100 concepimenti.

Si tratta di livelli più elevati di quelli italiani e liguri del medesimo periodo. Tuttavia, contrariamente alla tendenza all'incremento rilevata in Liguria, nella nostra ASL il fenomeno appare in calo, particolarmente deciso nel 2011.

Lo svantaggio della nostra ASL rispetto all'Italia e alla Liguria deve essere valutato con cautela in quanto l'analisi di ASL si basa su un sistema di sorveglianza locale dedicato che integra la rilevazione Istat con una *ad hoc*. Questo incrocio di più fonti informative implica una maggiore efficienza nella raccolta e registrazione dei casi che si traduce necessariamente in una più elevata intensità del fenomeno.

E' stato documentato che il livello di copertura dei flussi informativi Istat non è ottimale e che una quota di aborti spontanei non viene notificata. Due studi in due grandi regioni italiane (Lazio e Lombardia) hanno stimato livelli di sottotifica pari a circa il 15%.

E' ragionevole supporre che il fenomeno riguardi anche il resto d'Italia (Liguria compresa) e che di conseguenza almeno una parte dello scarto registrato rispetto alle medie liguri e nazionale sia riconducibile proprio a questo elemento.

In effetti l'analisi ristretta alla casistica coperta dal flusso Istat ha evidenziato che i valori degli indicatori per l'ASL 5 sono di poco superiori o in linea con quelli italiani e liguri.

La distribuzione geografica dell'abortività spontanea all'interno dell'ASL ha evidenziato che il fenomeno sembra concentrarsi maggiormente nelle aree più urbanizzate che mostrano un modesto eccesso di rischio rispetto alla media di ASL.

E' essenziale proseguire la rilevazione nel tempo sia per evidenziare eventuali trend di crescita, sia per identificare aree geografiche nelle quali permane un eccesso di rischio nel tempo.

### **Aborti e caratteristiche della madre**

La frequenza di abortività spontanea nel periodo in studio è risultata più elevata tra le donne non coniugate, tra quelle più giovani e tra le ultra 40enni e tra quelle straniere.

Inoltre la frequenza sembra più elevata anche tra le donne con almeno una gravidanza precedente.

Il maggior impatto del fenomeno in questi sottogruppi è stato evidenziato anche in analoghi studi effettuati in Italia<sup>17,20</sup>.

### **Cause degli aborti.**

L'approfondimento reso possibile dall'incrocio dei dati correnti con le informazioni desumibili dalla cartella clinica e dai referti anatomopatologici, pur avendo ridotto la quota di eventi per i quali la causa non è determinata, conferma che l'eziologia del fenomeno rimane ancora poco nota.

## 5. Ringraziamenti

Per l'ASL 5 Spezzino:

- Dr. Gianfranco Conzi Direttore Generale
- Dr. Andrea Conti Direttore Sanitario
- Dr. Umberto Ricco, Direttore Dipartimento Prevenzione
- Personale SC Ostetricia e ginecologia
- Dr.ssa Lucia Rosaia SSD Genetica Medica
- Personale Archivio cartelle cliniche
- Personale Direzione Medica Ospedaliera
- Personale SC Anatomia Patologica
- Personale SC ICT
- Personale SC Relazioni Esterne e Promozione della Salute

Per il Comune della Spezia:

- Sindaco Massimo Federici
- Assessore Politiche Ambientali Davide Natale
- Assessore Politiche Sanitarie Andrea Stretti
- Personale Dipartimento Territorio e Politiche Ambientali
- Personale Dipartimento Programmazione e gestione dell'Ente e Servizi alla Persona
- Personale Servizi Informativi Demografia e Statistica
- Laura Ruocco ex Assessore Politiche Ambientali Comune della Spezia
- Omero Belloni ex Assessore politiche Sanitarie Comune della Spezia

Per altri enti:

- Dr. Fabrizio Bianchi Epidemiologia Ambientale CNR Pisa
- Dr. Vincenzo Fontana IRCCS San Martino-IST Genova
- Dr. Giovanni Marsili Istituto Superiore di Sanità

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Fontana V, Baldi R, Franchini M, Gridelli P, Ceppi M, Magnoni U, Puntoni R. Studio epidemiologico sui residenti della zona sud-orientale del Comune di La Spezia, *Epidemiol Prev*, 2000; 24:172-179.
2. Fontana V, Baldi R, Franchini M, Gridelli P, Puntoni R. Progetto per la sorveglianza epidemiologica nella Provincia della Spezia. Settembre 1998 – Documento interno Servizio di Epidemiologia Ambientale, IST Genova.
3. Baldi R, Pensa F, Patrone Raggi Am, Maddalo F, Pronzato P, Puntoni R, Parodi S, Fontana V. Protocollo di studio per il Sistema di Sorveglianza Epidemiologica per la Provincia della Spezia. Marzo 2002 – Documento interno dell'U.O. Igiene e Sanità Pubblica approvato dal Comitato Etico in data 23.05.2002.
4. Ford JH, MacCormac L and Hiller J. PALS (pregnancy and lifestyle study): association between occupational and environmental exposure to chemicals and reproductive outcome. *Mutation Res*, 1994; 313:153-164.
5. Savitz D A and Harlow S D. Selection of reproductive health endpoints for environmental risk assesment. *Environ Health Perspect*, 1991; 90:159-164.
6. Bouyer J. epidemiology of ectopic pregnancy: incidence, risk factors and outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2003; 32:S8-17.
7. Sram S et al. Ambient Air Pollution and Pregnancy Outcomes: A Review of the Literature. *Environ Health Perspect* 113:375–382 (2005)
8. Slama R et al. Meeting Report: Atmospheric Pollution and Human Reproduction. *Environ Health Perspect* 116:791–798 (2008)
9. Olsson D, Mogren I, Forsberg B. Air pollution exposure in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e001955. doi:10.1136/bmjopen-2012-001955
10. Gli effetti degli inceneritori sulla salute. Studi epidemiologici sulla popolazione in Emilia-Romagna. Regione Emilia-Romagna e ARPA Emilia-Romagna. Monitor – Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia-Romagna <http://www.arpa.emr.it/monitor/> ultimo accesso 6/5/13
11. Machonochie et al. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG*. 2007 Feb;114(2):170-86
12. WHO. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death: WHO; 1979.
13. Società Italiana di Pediatria. Guida alla raccolta e alla rielaborazione dei dati perinatali. Il pensiero scientifico editore, 1987.
14. Spinelli A et al . Gli aborti spontanei: un fenomeno poco studiato. *Epidemiol Prev*, 1996; 20:74-75.
15. Figà Talamanca I, Repetto F. Correcting spontaneous abortion rates for the presence of induced abortion. *AJPH* 1988; 78:40-42.
16. Susser E. Spontaneous abortion and induced abortion: an adjustment for the presence of induced abortion when estimating the rate of spontaneous abortion from cross-sectional studies. *Am J Epidemiol*. 1983; 117: 305-308.
17. Osborn JF, Cattaruzza MS, Spinelli A. Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978-1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status and education. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:98-105.

18. Kline J, Stein Z, Susser M. Conception and reproductive loss: probabilities. In: Conception to birth. Epidemiology of prenatal development. New York, Oxford. Oxford University Press. 1989: 43-68.
19. Hook E, Cross P. Spontaneous abortion and subsequent Down syndrome livebirth. Human Genetics 1983; 64:267-270
20. Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento. L'abortività spontanea in Provincia di Trento. Anni 2007-2009.  
[http://www.apss.tn.it/public/allegati/DOC\\_643379\\_0.pdf](http://www.apss.tn.it/public/allegati/DOC_643379_0.pdf)
21. Rischio di aborto spontaneo in una popolazione esposta alle emissioni da inceneritori per rifiuti solidi urbani – Monitor – Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia-Romagna.  
[http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/monitor/risultati/LP4az1\\_Aborti\\_spontanei.pdf](http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/monitor/risultati/LP4az1_Aborti_spontanei.pdf)
22. Parazzini F et al. Risk factors for spontaneous abortion. Int J Epidemiol 1991; 20:157-161.
23. Parazzini F et al. Determinants of risk of spontaneous abortion in the first trimester of pregnancy. Epidemiology 1997; 8:681-683.
24. Martin-Du-Pain RC, Dahoun S. Role of male factors in habitual abortion. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris 1992; 21:739-742.
25. Cattaruzza MS, Spinelli A. Indicatori di abortività spontanea. Epidemiol Prev, 2000; 4:184-185.
26. Ricci P, Guarda L e Sironi V. Monitoraggio dello stato di salute materno-infantile di residenti in quartieri prossimi a un Sito Inquinato di interesse Nazionale. Convegno ISS Prevenzione Primaria delle malformazioni congenite. Roma 24/11/11  
[http://www.aslmmn.it/Docs\\_File/Presentazione\\_EAR\\_SIN.pdf](http://www.aslmmn.it/Docs_File/Presentazione_EAR_SIN.pdf)
27. ISTAT. Sistema informativo territoriale su sanità e salute. Health for all;  
<http://www3.istat.it/sanita/Health/> (ultimo accesso 2/04//13)
28. Arias-Stella J. The Arias-Stella reaction: facts and fancies four decades after. *Advances in Anatomic Pathology*, 2002. Vol. 9. No.1 12-33.

Stampa e impaginazione a cura:

