



G. Tarantino

RIASSUNTO

Scopo di questo studio è valutare l'efficacia della terapia *low dose*, secondo i Principi della Medicina Fisiologica di Regolazione (PRM), nel trattamento dell'infertilità femminile.

Sono state arruolate 25 pazienti infertili da oltre 18 mesi che intendevano iniziare un percorso di ricerca del concepimento a costi più contenuti e senza effetti collaterali. I medicinali prescritti comprendono Galium-Heel® e terapia PRM per un periodo massimo di 5 mesi.

11 donne su 25 (44%) hanno ottenuto gravidanza nei tempi concessi dal protocollo. Di queste, 10 hanno portato a termine una gravidanza fisiologica ed 1 ha abortito spontaneamente. Questo dato è significativamente più alto del tasso di fecondità femminile mensile (20%).

Confrontando i dati con quelli dell'Istituto Superiore di Sanità relativi a tutti i Centri di Procreazione Medicalmente Assistita presenti in Italia si rileva che essi sono sovrapponibili, anche se non statisticamente significativi a motivo della disomogeneità numerica dei campioni. L'autore ritiene che prima di iniziare la fertilizzazione *in vitro* con la PMA, dovrebbe essere offerto a tutte le coppie la possibilità di un percorso dolce e meno costoso attraverso la *Bioregulatory Systems Medicine* (BrSM) e la PRM.

PAROLE CHIAVE INFERTILITÀ FEMMINILE, TERAPIA *LOW DOSE*, PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, TASSO DI GRAVIDANZE

SUMMARY: The aim of this study is to evaluate the efficacy of low dose therapy according to the Principles of Physiological Regulating Medicine (PRM) in the treatment of female infertility. This therapy has lower costs, no side effect and stimulates the natural reproductive functions.

25 women who had been infertile for over 18 months and desired to start the path towards pregnancy have been enrolled. The patients were treated with Galium-Heel® and Physiological Regulating Medicine for a period of 5 months maximum. 44% of patients (11 cases) got pregnant within protocol time limits pregnancy. 10 of them carried the baby to full-term and 1 aborted spontaneously. This percentage is significantly higher than the monthly rate of fertility (20%).

Furthermore, if we compare the afore mentioned data with those of the Italian National Health Institute, regarding the data collected by the Medically Assisted Reproduction centres in Italy, it can be seen that these data are broadly overlapped. This is very satisfying, even if it is not statistically significant, owing to the fact that the group samples are not homogenous in numbers. Nevertheless, the author recommends that, before beginning *in vitro* fertilization in a Medically Assisted Procreation centre, it would be more compliant if all couples were offered the possibility of a smooth and less expensive therapy offered by BrSM and PRM.

KEY WORDS: FEMALE INFERTILITY, *LOW DOSE* THERAPY, MEDICALLY ASSISTED REPRODUCTION, PREGNANCY RATE

TRATTAMENTO PHYSIOLOGICAL REGULATING MEDICINE IN 25 DONNE INFERTILI – CONFRONTO CON I DATI DEI CENTRI NAZIONALI DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

*PHYSIOLOGICAL REGULATING MEDICINE TREATMENT OF
25 INFERTILE WOMEN*

*– COMPARISON WITH THE DATA OF THE ITALIAN MEDICALLY ASSISTED
REPRODUCTION CENTRES*

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'infertilità è una disfunzione che colpisce il 15-20% delle coppie; in Italia potrebbe potenzialmente interessare circa 1,4 milioni di coppie alla ricerca di concepimento dopo 12-18 mesi di rapporti mirati.

– Nel mondo occidentale questo problema sta assumendo una rilevanza sempre maggiore dal punto di vista sia sociale sia psicologico tanto da condizionare i rapporti di coppia, nonché i profili demografici delle Nazioni.

Il tasso di fertilità femminile mensile è comunemente accettato nel valore medio del 20%; dopo i 40 anni tale tasso decresce al 10% ≈ (1).

Le condizioni ambientali (inquinamento), personali (lavoro) e psicologiche (stress) tendono a modificare questi dati in modo considerevole.

I percorsi di **Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)** sia ospedalieri sia privati ai quali le coppie si rivolgono sottopongono i partner ad ulteriori fatiche fisiche e psicologiche, della durata anche di anni.

– Allo scopo di evitare tali disagi e sollecitato da alcuni Colleghi che operano nei Centri PMA, è stata messa a punto una terapia ambulatoriale *low dose* SKA (*Sequential Kinetic Activation*) secondo i Principi della Medicina Fisiologica di Regolazione (PRM) allo scopo di **1)** stimolare l'Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e **2)** modulare il Sistema P.N.E.I.

Qualunque percorso terapeutico in questo ambito dovrebbe avere un'alta *compliance* onde evitare che la medicalizzazione incida negativamente sul versante somato-psichico della coppia.

- Il trattamento qui proposto consente alla donna di assumere i medicinali nel proprio ambiente familiare, senza effetti collaterali, alta *safety* e senza condizionare pesantemente i ritmi di vita.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra gennaio 2018 e gennaio 2019 sono state arruolate **25** pazienti.

I criteri di inclusione prevedevano **1)** età uguale o inferiore a 42 anni; **2)** pervietà tubarica già nota o dimostrata attraverso sono-isterosalpingografia nei casi dubbi; **3)** spermioγραμμα del partner superiore a 20 milioni/ml con motilità progressiva non inferiore al 40%.

– Durante la terapia veniva offerto facoltativamente il monitoraggio ecografico dell'ovulazione.

Solo 5 pazienti presentavano infertilità secondaria: una paziente aveva avuto una morte endouterina fetale (**MEF**) per corio-amniosite con endometrite; un'altra, MEF all'8° mese per trombofilia; le restanti 3 avevano avuto parti eutocici oltre 5 anni prima.

Diversamente da un altro studio pubblicato (2), nessuna coppia si era sottoposta a precedente percorso di PMA.

- Questo in accordo con il nostro orientamento che considera la terapia *Bioregulatory Systems Medicine* (BrSM)/PRM il primo *step* consigliato nel percorso verso il concepimento.

– Se questo primo *step* ha successo si evitano le iperstimolazioni per induzione ovarica ed i danni connessi (3, 4, 5), nonché i notevoli disagi ospedalieri (autoprelievo del seme in *loco*, tempi di attesa per la sala operatoria).

Segnalo che nei 4 casi inviati a FIVET (Fecondazione *in vitro* con trasferimento dell'embrione) dopo 5 mesi di trattamento, 3 (75%) hanno ottenuto la gravidanza al 1° tentativo.

– A tutte le pazienti sono stati somministrati **Acido Folico** 400 mcg/die e **Gallium-Heel®** gtt (terapia di drenaggio della ECM), oltre a consigli nutrizionali.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

È stata proposta la somministrazione di medicinali PRM come di seguito riportato:

- **Guna-Melatonin**, 20 gtt la sera in terapia continua
- **Guna-FSH**, 10 gtt/die dal 1° all'11° giorno del ciclo
- **Guna-LH**, 15 gtt/die dal 12° al 26° giorno del ciclo
- **Guna-Interleukin 10**, 10 gtt/die in terapia continua
- **Guna-Anti IL1**, 10 gtt/die dal 1° al 12° giorno del ciclo (solo in casi selezionati).

La terapia prevedeva la durata massima di **5 mesi** allo scopo di supportare i meccanismi naturali della funzione riproduttiva; nella nostra esperienza i migliori risultati sono stati ottenuti entro il 3° mese di terapia (FIG. 1).

Abbiamo optato a favore della PRM perché questa utilizza le stesse molecole sintetizzate nell'organismo alle stesse concentrazioni fisiologiche (ng/ml o pg/ml) ad eccezione di Guna-Anti IL1, che abbiamo prescritto solo in casi selezionati per brevi periodi onde "spegnere" un'eventuale flogosi pelvica nella fase pre-ovulatoria.

Attraverso *micro-input*, le molecole *low dose* reclutano i recettori di riserva in forma disattivata sulla membrana cellulare, potenziando in tal modo le funzioni dis-regolate.

– FSH *low dose* aiuta il reclutamento dei follicoli ovarici antrali (Ø tra 4 e 10 mm), prepara i medesimi per i mesi successivi e stimola la crescita del follicolo dominante.

– Altrettanto importante è l'uso di LH *low dose*; principalmente perché stimola la maturazione e lo scoppio del follicolo dominante, secondariamente perché garantisce un adeguato supporto della fase luteale.

È noto che molti aborti siano provocati

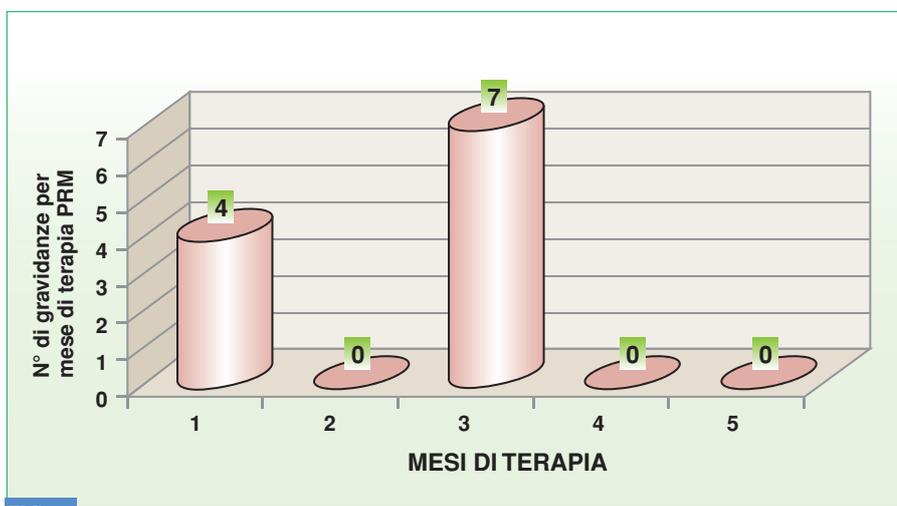


FIG. 1

Incidenza di gravidanze per mesi di terapia *Physiological Regulating Medicine* (PRM).

	Paziente	Età aa	Anamnesi Patologica	Terapia mesi	Esito	Decorso
1	P A	32	Infertilità	5	NR	Invio a FIVET. Gravida 1° tentativo - PARTO
2	G V	33	Infertilità	5	NR	Invio a FIVET. Gravida 1° tentativo - ABORTO 1° trim.
3	F L	30	Pregressa MEF + Endometrite	1	R	PARTO
4	B E	28	Infertilità	5	NR	Rifiuta la PMA
5	A A	33	Infertilità - PCO	5	NR	Accetta la PMA
6	C V	35	Infertilità secondaria	3	R	PARTO
7	B D	25	Conizzazione + infertilità	5	NR	Rifiuta la PMA
8	P D	29	Pregressa MEF Trombofilia	3	R	PARTO
9	G V	30	Infertilità - PCO	5	NR	Accetta la PMA
10	P E	35	Infertilità	3	R	PARTO
11	B A	26	Ovariectomia sn + PID	3	R	PARTO
12	R C	42	Infertilità	3	R	PARTO
13	C S	40	Infertilità - Obesità	3	R	PARTO
14	D'A S	37	Infertilità	3	R	ABORTO 1° trim.
15	C V	32	Infertilità	1	R	PARTO
16	S H	24	PID - Sactosalpinge	1	R	PARTO
17	P V	34	PCO	5	NR	Rifiuta la PMA
18	P AM	29	GEU + PID	5	NR	Rifiuta la PMA
19	DG A	32	Infertilità secondaria	1	R	PARTO
20	G G	39	Infertilità	5	NR	Accetta la PMA
21	L M	40	Infertilità	5	NR	Rifiuta la PMA
22	M J	38	Infertilità secondaria	5	NR	Rifiuta la PMA
23	P C	35	Infertilità	5	NR	Invio a FIVET. 1° tentativo fallito
24	V V	32	Conizzazione - Obesità	5	NR	Invio a FIVET. Gravida 1° tentativo - PARTO
25	C S	38	Infertilità	5	NR	Rifiuta la PMA

Legenda**MEF** - Morte Endouterina Fetale**PCO** - Micro Policistosi Ovarica**PID** - Malattia Infiammatoria Pelvica**GEU** - Gravidanza Extrauterina**FIVET** - Fecondazione *in vitro* e *embryo transfer***PMA** - Procreazione Medicalmente Assistita**R** - *Responder***NR** - *Non Responder*

TAB. 1

da insufficienza progestinica, tanto da simulare una mestruazione poco più abbondante. Infine il non-uso di agonisti ed antagonisti del GnRH (usualmente prescritti nella PMA) protegge le pazienti dall'esaurimento follicolare e dal blocco biochimico ovarico (3, 4).

– La Melatonina è presente in tutto il Regno animale e per tutta la vita, anche se tende a diminuire notevolmente con l'avanzare dell'età (5).

La Melatonina regola la secrezione di GnRH ipotalamico [Asse Ipotalamo-Pi-
neale-Gonadi (6)], innalza i livelli di LH nella fase luteale (7) e favorisce l'impianto della blastocisti (8).

Inoltre migliora la maturazione follicolare in quanto i follicoli di $\varnothing > 18$ mm sono progressivamente più ricchi in Mela-

tonina fino a raggiungere concentrazioni 3 volte superiori a quelle sieriche (9).

La Melatonina – inoltre – incrementa l'espressione dei recettori per LH a livello delle cellule della granulosa ovarica, promuovendo l'amplificazione del segnale, stimolando maggior secrezione di Progesterone e riducendo il danno ossidativo nel fluido follicolare (10).

Queste evidenze autorizzano la somministrazione di Melatonina anche in donne che hanno fallito il concepimento in precedenti cicli FIVET - PMA, in quanto migliora la qualità degli ovociti (2, 11).

Infine va ricordato che la Melatonina è l'antagonista naturale della Prolattina (ormone molto simile al GH), che si può innalzare a causa di distress con

conseguenze negative sulla maturazione follicolare e sull'ovulazione.

La Melatonina – inoltre – esercita azione di regolarizzazione non solo sui ritmi circadiani ma anche sull'omeostasi neuro-endocrina e sul comportamento (disturbi ciclici dell'umore e disturbi alimentari come bulimia notturna con *fa-me* di Carboidrati).

– Perché le Citochine? (12)

Alcuni ricercatori hanno ipotizzato che il mancato concepimento sia imputabile ad un rigetto della blastocisti, equiparata a "corpo estraneo", a causa di disordini del Sistema Immunitario (13).

– Per questo motivo nei Centri PMA vengono prescritti l'Acido acetilsalicilico ed il Metilprednisolone a basso dosaggio nella fase pre- e peri-impianto.

Percentuale di gravidanza secondo le classi di età delle pazienti rispetto ai cicli iniziati, ai prelievi effettuati ed ai trasferimenti eseguiti per le sole tecniche a fresco FIVET e ICSI.

Di seguito viene riportata la Tabella 4.28 del rapporto dell'ISS relativo ai trattamenti cumulativi eseguiti in Italia nel 2016 (rapporto n° 12-2018) e la Tabella relativa ai trattamenti eseguiti presso il Centro PMA Valdera nel 2018.

TAB. 2

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)

Classi di età delle pazienti anni	% di gravidanze su cicli iniziati	% di gravidanze su <i>pick-up</i>	% di gravidanze su <i>transfer</i> effettuati	Gravidanze ottenute
≤ 34	23,6	25,3	34,7	2.921
35-39	19,8	21,5	28,7	3.451
40-42	10,6	12,1	16,6	1.282
≥ 43	4,4	5,3	8,0	193
TOTALE	16,9	18,7	25,6	7.847

TAB. 3

Centro PMA Valdera

Classi di età delle pazienti anni	% di gravidanze su cicli iniziati	% di gravidanze su <i>pick-up</i>	% di gravidanze su <i>transfer</i> effettuati	Gravidanze ottenute
≤ 34	7 (28.5%)	7 (28.5%)	5 (40%)	2
35-39	11 (36.3%)	9 (44.4%)	6 (66.6%)	4
40-42	6 (33.3%)	6 (33.3%)	6 (33.3%)	2
≥ 43	7 (0%)	6 (0%)	5 (0%)	0
TOTALE	31 (25.5%)	28 (28.5%)	22 (36.3%)	8

Legenda

PICK-UP - Prelievo ovocitario (eseguito in sala operatoria in anestesia generale o sedazione profonda)

TRANSFER - Trasferimento della blastocisti nell'utero

Con la PRM è possibile conseguire buoni risultati attraverso la somministrazione di Guna-IL 10, citochina Th2 che produce effetto di *down-regulation* del braccio Th1.

Conseguentemente IL 10 determina un abbassamento della citochina pro-infiammatoria IL 6 i cui livelli sono elevati in pazienti con infertilità inspiegabile (14, 15). Ciò suggerisce che la terapia debba prendere in considerazione ogni possibile mezzo in grado di modulare la reazione infiammatoria-immunitaria alla base dei meccanismi di rigetto dell'impianto embrionale (13, 16).

– Anche per questo è stata prescritta **Guna-Anti IL1** nei casi in cui era documentato un processo infiammatorio, per “spegnere” l’innescio flogistico nella fase follicolare a livello sia pelvico sia endometriale (2, 17).

RISULTATI

Sono stati valutati i risultati sulla base del concepimento ottenuto (*Responder*) o non ottenuto (*Non Responder*).

– Dei **25** casi trattati **11 (44%)** hanno raggiunto il concepimento, mentre **14 (56%)** non hanno esitato in una gravidanza nei 5 mesi previsti dal protocollo (TAB. 1).

Di questi, 1 donna ha abortito a 11 settimane di gravidanza e 10 hanno partorito a termine.

È interessante evidenziare che:

1. le gravidanze ottenute presentano le caratteristiche di insorgenza spontanea, con tassi di abortività e di morbilità in-

tragestazionali sovrapponibili a quelli fisiologici;

2. anche la morbilità peri-natale materna e fetale è simile a quella naturale, mentre è noto che gli eventi avversi nella gravidanza FIVET - ICSI siano maggiori del 15% ≈ rispetto alla gravidanza spontanee (dati: Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia);

3. nei 4 casi *Non Responder* inviati successivamente a FIVET (TAB. 1), è stata ottenuta la gravidanza in 3 casi (casi n° 1, 2 e 24) al 1° tentativo (75%).

– Solo “casualità”... oppure la preparazione del *terreno* con i medicinali BrSM e PRM ha favorito il successivo impianto?

Inoltre, confrontando questi dati con quelli dell'ISS – pur considerando che le numerosità **non** sono staticamente comparabili – si constata che le percentuali di gravidanza sono abbastanza sovrapponibili, ma con dispendio economico e temporale largamente inferiore.

Per classi di età ≤ a 42 anni compresi, l'ISS rileva un tasso medio di gravidanze su *transfer* effettuati pari al 26,6%, su un totale di 7.654 gravidanze ottenute in Italia con Tecniche FIVET - ICSI nel 2016 (dati pubblicati nel 2018) (TAB. 2).

La percentuale più elevata è del 34,7% in donne di età ≤ 34 anni.

Questi sono dati cumulativi a livello nazionale e sommano i risultati dei Centri pubblici e privati.

Se si considerano i numeri (molto più piccoli) relativi ad un Centro privato (PMA Valdera, TAB. 3) nell'anno 2018, risulta che per classi di età fino a 42 anni compresi, il tasso medio di gravidanze ottenute è circa il doppio di quello nazionale riferito dall'ISS all'anno 2016.

Ritengo che questa differenza sia in parte dovuta ai tempi più celeri, alla minore medicalizzazione ed al rapporto di fiducia che viene stabilito con un unico medico per tutta la durata del percorso PMA.

Per questo motivo i risultati ottenuti in donne infertili da oltre 18 mesi ci confortano e stimolano a proseguire nella ricerca in questa direzione.

DISCUSSIONE

I casi qui esposti e l'esperienza personale maturata nel campo della PMA consentono di formulare alcune considerazioni.

– Una delle lamentele più frequenti delle pazienti che afferiscono ad un Centro PMA pubblico è quella di sentirsi “un numero” e di essere seguite da medici diversi, in base ai turni, con trattamenti spesso poco rispettosi della dignità personale.

Questo produce un impatto fortemente negativo sulla percentuale delle gravidanze ottenute.

La terapia ambulatoriale dell'infertilità femminile con medicinali *low dose* SKA consente di avviare un percorso dolce alla procreazione perché regolarizza il *network* neuro-endocrino della paziente.

– Inoltre si ottiene un'alta *compliance*, perché non vi è alcuno stravolgimento della vita quotidiana della coppia, col vantaggio di avere un basso impatto biologico, psico-fisico e bassi costi in termini di tempo e di spesa.

Interessante è l'analisi delle percentuali di gravidanze ottenute per classi di età.

Mentre le fasce 35-39 aa e 40-42 aa mostrano un certo vantaggio a favore della PMA, sotto i 34 aa le percentuali dei successi sono del tutto sovrapponibili.

Ciò evidenzia che la PRM è più attiva ed efficace in età giovanile, in quanto la matrice extracellulare è più “pulita” ed i parenchimi organici più responsivi.

Se i dati qui esposti fossero confermati su una popolazione maggiore di donne infertili, si potrebbe concretizzare un

notevole risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale, e quindi per la collettività, proponendo la terapia PRM come prima scelta, anche solo per fasce di età ≤ 34 anni.

Resta il problema professionale ed umano della scelta da fare e quale offerta presentare alle pazienti *Non Responder* (NR).

Delle 14 pazienti NR, 7 (50%) hanno accettato il percorso PMA sia immediato sia da programmare nel tempo (TAB. 1).

Le rimanenti 7 pazienti lo hanno rifiutato per motivi personali e/o culturali.

– Abbiamo spiegato loro che i risultati avrebbero potuto essere migliorati introducendo in terapia farmaci quali **Hypothalamus suis-Injeel** e **Hypophysis suis-Injeel** che svolgono funzione di “carrier” degli ormoni gonadici.

Menaldo *et Al.* (15) propongono l'utilizzo di GCSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) *low dose* in quanto è provato che i livelli di questo Fattore di Crescita nel fluido follicolare siano un *marker* di qualità ovocitaria e di capacità di impianto successivo dell'embrione.

– Questa correlazione è altamente spe-

cifica, in quanto esisterebbero differenti quantità di GCSF nei diversi follicoli della stessa donna.

In una recente pubblicazione (18) l'utilizzo di **Guna-GCSF**, in associazione con **Guna-Interleukin 4**, ha avuto successo in tutti i 6 casi di abortività spontanea ricorrente, trattati anche in concomitanza con tecnica FIVET.

► I risultati di questo *trial* ristretto sono stati incoraggianti.

– Sarebbe auspicabile, in una visione integrata, la collaborazione di un medico agopuntore, dal momento che i Meridiani Vaso Governatore (*Du Mai*) e Vaso Concezione (*Ren Mai*) fanno parte di un unico circuito energetico passante per la Linea mediana, rispettivamente posteriore ed anteriore.

Una pubblicazione riporta come il riequilibrio energetico di questi due Meridiani favorisca il concepimento (19).

Per concludere, gli aiuti che possiamo fornire alle donne infertili sono molti.

Rimane centrale la conoscenza della Fisiologia femminile ed il rispetto della sua natura.



– Auspicio che tutti i Centri PMA possano ospitare un Ambulatorio di BrSM/PRM integrate, così da offrire una prima *chance*, dolce e non invasiva, alla coppia nel difficile percorso della ricerca di una gravidanza. ■

Bibliografia

1. Evers J.L. – Female Subfertility. *The Lancet*. **2002** Jul 13; 360(9327):151-9.
2. Passafaro M. – Infertilità femminile e Medicina Fisiologica di Regolazione – Trattamento ambulatoriale di 24 pazienti. *La Med. Biol.*, **2017**/2; 15-22.
3. Reichman D.E. *et Al.* – Diminished ovarian reserve is the predominant risk factor for gonadotropin-releasing hormone antagonist failure resulting in breakthrough luteinizing hormone surges in in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*, **2014** Jul;102(1):99-102.
4. Youssef M.A. *et Al.* – Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. **2011** Jan 19;(1):CD008046.
5. Broekmans F.J. *et Al.* – Ovarian aging: mechanism and clinical consequences. *End Rev*. **2009** Aug;30(5):465-93.
6. Shi L. *et Al.* – Melatonin and hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Curr Med Chem*. **2013**; 20(15):2017-31.
7. Tang P.I. *et Al.* – Plasma melatonin profile and hormonal interaction in menstrual cycles of anovulatory infertile women treated with gonadotropins. *Gyn Obst Invest*. **1998**;45(4):247-52.
8. Erylmaz O.G. *et Al.* – Melatonin improves the oocytes and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet*. **2011** Sep;28(9):815.
9. Tamura H. *et Al.* – Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility Steril*. **2009** Jul;92(1):328-43.
10. Tamura H. *et Al.* – The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*. **2012** Jan 26;5:5.
11. Unfer V. *et Al.* – Effect of a supplementation with myo-inositol plus melatonin on oocyte quality in women who failed to conceive in previous *in vitro* fertilization cycles for poor oocyte quality: a prospective, longitudinal, cohort study. *Gynecol Endocrinol*. **2011** Nov;27(11):857-61.
12. Del Prete M., Lozzi A. – *Low Dose Medicine* e infiammazione. **2017**; Nuova Ipsa Ed., Palermo.
13. Matthiesen L. *et Al.* – Multiple Pregnancy Failure: An immunological Paradigm. *Am J Reprod Immunol*. **2012** Apr; 67(4):334-40.
14. Demir B. *et Al.* – Serum IL-6 level may have a role in the pathophysiology of unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol*. **2009** Oct;62(4):261-7.
15. Menaldo G. *et Al.* – Comparison of ICSI outcome using microdose of G-CSF and IL-10. 17th World Congress on Controversies on Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). Lisbona: Z. Ben-Rafael; **2011**.
16. Oustanin A.A. *et Al.* – Role of cytokines in the regulation of reproductive function - *Bull Exp Biol Med*. **2007** Jan;143(1):75-9.
17. Kondera-Anasz Z. *et Al.* – Concentrations of interleukin (IL)-1alpha, IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1

- Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. **2005** Dec. 1;123(2):198-203.
18. Passafaro M. – G-CSF *low dose* SKA nell'abortività spontanea ricorrente. *La Med. Biol.*, **2019**/3; 11-18.
 19. Valesi G.M. – Disordini endocrini in pazienti con problemi di fertilità, trattate con Omotossicologia, Medicina Fisiologica di Regolazione ed Agopuntura. *La Med. Biol.*, **2013**/1; 39-46.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **2**, **18** e **19** sono consultabili in

www.medibio.it → [La Medicina Biologica](#).

La Redazione ringrazia l'editor del sito web da cui è stata tratta l'immagine di:

Pag. 49

<https://cdn-b.medlife.com/2018/01/pregnant-woman-with-husband.png>

Riferimento bibliografico

TARANTINO G. – Trattamento *Physiological Regulating Medicine* in 25 donne infertili. Confronto con i dati dei Centri nazionali di Procreazione Medicalmente Assistita. *La Med. Biol.*, **2020**/3; 45-50.

Autore

Dr. Guglielmo Tarantino

– Specialista in Ostetricia e Ginecologia
 – Dirigente emerito U.O.C. Ostetrico-Ginecologica
 ASL N° 12 VERSILIA TOSCANA
 NORD

Via Pacinotti, 60

I – 55049 Viareggio (LU)