

SẼY THAI LIÊN TIẾP - RCOG 19/06/2023

Các khuyến cáo chính

- Trong hướng dẫn này, sảy thai liên tiếp được định nghĩa là sảy thai từ 3 lần trở lên trong quý một. Tuy nhiên, các bác sĩ lâm sàng được khuyến khích sử dụng đánh giá lâm sàng của riêng mình để khuyến cáo đánh giá toàn diện sau 2 lần sảy thai trong quý một, nếu nghi ngờ sảy thai là bệnh lý chứ không phải có tính chất lẻ tẻ.
- Phụ nữ bị sảy thai liên tiếp nên được xét nghiệm thrombophilia mắc phải, đặc biệt là kháng thể kháng đông lupus và kháng thể kháng cardiolipin, trước khi mang thai. [Mức độ C]
- Phụ nữ sảy thai trong quý hai có thể được chỉ định xét nghiệm Yếu tố V Leiden, đột biến gen protrombin và thiếu protein S, tốt nhất là trong bối cảnh nghiên cứu. [Mức độ C]
- Thrombophilia di truyền có mối liên quan yếu với sảy thai liên tiếp. Không khuyến cáo xét nghiệm thường quy thiếu protein C, antithrombin và đột biến methylenetetrahydrofolate reductase. [Mức độ C]
- Phân tích di truyền tế bào nên được thực hiện trên mô thai sảy từ (các) lần sảy thai thứ 3 trở đi và ở bất kỳ lần sảy thai trong quý hai nào. [Mức độ D]
- Nên thực hiện nhiễm sắc thể đồ máu ngoại vi của bố mẹ đối với các cặp vợ chồng mà xét nghiệm mô thai sảy cho thấy bất thường cấu trúc nhiễm sắc không cân bằng [Mức độ D] hoặc không thành công hoặc không có mô thai sảy để xét nghiệm. [GPP]
- Phụ nữ bị sảy thai liên tiếp nên được đánh giá các dị tật từ cung bẩm sinh, tốt nhất là bằng siêu âm 3D. [Mức độ B]
- Phụ nữ bị sảy thai liên tiếp nên được xét nghiệm chức năng tuyến giáp và đánh giá kháng thể peroxidase tuyến giáp (TPO). [Mức độ C]

- Phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp không nên thực hiện thường quy các xét nghiệm sàng lọc miễn dịch (chẳng hạn như HLA, cytokine và tế bào diệt tự nhiên), sàng lọc nhiễm trùng hoặc xét nghiệm DNA tinh trùng ngoài bối cảnh nghiên cứu. [Mức độ C]
- Phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp nên được khuyến duy trì chỉ số BMI từ 19 đến 25 kg/m², cai thuốc lá, hạn chế đồ uống có alcohol và hạn chế caffeine < 200 mg/ngày. [Mức độ D]
- Đối với những phụ nữ được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid, nên dùng aspirin và heparin ngay khi thử thai dương tính cho đến ít nhất 34 tuần tuổi thai, sau khi thảo luận về lợi ích và rủi ro tiềm ẩn. [Mức độ B] Không nên dùng Aspirin và/hoặc heparin cho phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân. [Mức độ B]
- Hiện tại dữ liệu không đủ để ủng hộ việc sử dụng PGT-A thường quy cho các cặp vợ chồng bị sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân, trong khi đó việc thực hiện có thể gây tổn kém đáng kể và nguy cơ tiềm ẩn. [Mức độ C]
- Cắt bỏ vách ngăn tử cung nên được xem xét đối với những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp trong quý một hoặc quý hai, tốt nhất là trong bối cảnh nghiên cứu thích hợp. [Mức độ C]
- Không khuyến cáo bổ sung thyroxine thường quy cho phụ nữ bình giáp, TPO (±) và có tiền sử sẩy thai. [Mức độ A]
- Nên cân nhắc bổ sung progestogen ở những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp có biểu hiện chảy máu trong giai đoạn đầu thai kỳ (ví dụ 400 mg progesterone vi hạt đặt âm đạo 2 lần/ngày tại thời điểm chảy máu cho đến khi thai được 16 tuần tuổi). [Mức độ B]
- Phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân nên được cung cấp dịch vụ chăm sóc hỗ trợ, tốt nhất là ở một phòng khám chuyên sâu về sẩy thai liên tiếp. [Mức độ C]

1 | MỤC ĐÍCH VÀ PHẠM VI

Mục đích của hướng dẫn này là cung cấp hướng dẫn về việc đánh giá và chăm sóc phụ nữ và những người bị sảy thai liên tiếp.

Trong tài liệu này, chúng tôi sử dụng thuật ngữ “phụ nữ” và “sức khỏe phụ nữ”. Tuy nhiên, điều quan trọng cần phải thừa nhận rằng không chỉ phụ nữ mới cần tiếp cận các dịch vụ sinh sản và sức khỏe phụ nữ để duy trì sức khỏe phụ khoa và sức khỏe sinh sản của họ. Do đó, các dịch vụ sản khoa và phụ khoa cũng như việc chăm sóc phải phù hợp, toàn diện và nhạy cảm với nhu cầu của những cá nhân có nhận dạng giới không phù hợp với giới tính mà họ được chỉ định khi sinh ra. Thuật ngữ “cặp vợ chồng” được sử dụng để mô tả hai cá nhân đang cố gắng thụ thai, thừa nhận rằng trong một số trường hợp, những cá nhân này có thể không có quan hệ tình cảm. Mặc dù mọi nỗ lực đều để đảm bảo RCOG sử dụng ngôn ngữ hòa nhập (inclusive language) nhưng có những trường hợp chúng tôi không thể tuân thủ điều này, chẳng hạn như khi nghiên cứu ban đầu được tham chiếu thì ngôn ngữ trong ấn phẩm được sử dụng để đảm bảo tính chính xác.

2 | ĐẠI CƯƠNG VÀ DỊCH TỄ HỌC

“Sảy thai” được định nghĩa là tình trạng mất thai tự phát trước khi thai có khả năng sống được. Do đó, thuật ngữ này bao gồm tất cả các trường hợp mất thai từ thời điểm thụ thai cho đến 24 tuần tuổi. Cần lưu ý rằng, với những tiến bộ trong chăm sóc trẻ sơ sinh đã giúp có nhiều trẻ sống sót hơn với tuổi thai khi sinh < 24 tuần tuổi.

Có hai loại sảy thai: lẻ tẻ và liên tiếp. Sảy thai lẻ tẻ (thường gặp nhất trong quý một) thường là hậu quả của các bất thường nhiễm sắc thể thai nhi ngẫu nhiên.^{1,2} Tỷ lệ mắc tăng theo tuổi và có thể ảnh hưởng đến khoảng 10% đến 50% phụ nữ từ 20 đến 45 tuổi.³ Ngược lại, theo truyền thống, sảy thai liên tiếp được định nghĩa là sảy thai từ 3 lần trở lên, chỉ ảnh hưởng đến khoảng 1% phụ nữ.^{4,5} Tỷ lệ phụ nữ bị sảy thai trong quý hai cũng xấp xỉ 1%, trong đó bất thường nhiễm sắc thể thai nhi ngẫu nhiên thấp hơn đáng kể.⁶

Một số đặc điểm cho thấy sẩy thai liên tiếp là một thực thể lâm sàng riêng biệt chứ không phải chỉ là 3 lần sẩy thai lẻ tẻ tình cờ ngẫu nhiên: i) nguy cơ sẩy thai của người phụ nữ liên quan trực tiếp đến kết cục của các thai kỳ trước đó, ii) tỷ lệ sẩy thai liên tiếp trung bình cao hơn so với sẩy thai lẻ tẻ, và iii) không giống như sẩy thai lẻ tẻ, sẩy thai liên tiếp có xu hướng xảy ra ngay cả khi thai nhi không có bất thường về nhiễm sắc thể.⁵

Nhìn chung, yếu tố quyết định lớn nhất đến tỷ lệ sẩy thai liên tiếp là tuổi,⁷ trong khi số lần sẩy thai trước đó ảnh hưởng đến cơ hội sinh con sống ở tất cả các nhóm tuổi.⁸

Tỷ lệ sẩy thai liên tiếp sẽ tăng hơn gấp đôi nếu dùng định nghĩa từ 2 lần sẩy thai trở lên, vì nguy cơ gộp (pooled risk) đã được chứng minh là 1,9% (1,8–2,1%) đối với 2 lần sẩy thai và 0,7% (0,5–0,8%) đối với 3 lần sẩy thai.⁹

Điều đáng lưu ý là tại thời điểm viết hướng dẫn này, Lancet Series đã xuất bản ba bài báo chuyên sâu về sẩy thai, thách thức cách tiếp cận truyền thống và phân biệt sẩy thai lẻ tẻ và sẩy thai liên tiếp. Nó chỉ trích bất kỳ thái độ chấp nhận phổ biến nào đối với tình trạng sẩy thai lẻ tẻ và kêu gọi cải cách trên toàn thế giới nhằm cải thiện sự hỗ trợ và chăm sóc cho phụ nữ và bạn tình của họ sau 1 lần sẩy thai (không phải chỉ sau 3 lần sẩy thai).^{9–12}

Trong loạt bài này, các tác giả đã đề xuất mô hình chăm sóc phân tầng, trong đó sau 1 lần sẩy thai, phụ nữ sẽ được đánh giá nhu cầu sức khỏe của mình và sẽ được cung cấp thông tin cũng như hướng dẫn để hỗ trợ việc mang thai trong tương lai. Nếu sẩy thai lần thứ 2, họ sẽ được hẹn đến phòng khám sẩy thai để đánh giá ban đầu, hỗ trợ thêm và siêu âm sớm cho những lần mang thai tiếp theo. Cuối cùng, sau 3 lần sẩy thai, họ sẽ được đánh giá và chăm sóc toàn diện dựa trên bằng chứng, như được mô tả trong hướng dẫn này.^{9–12}

Mặc dù việc chăm sóc phụ nữ và các cặp vợ chồng sau sẩy thai lẻ tẻ nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này, nhưng mô hình này nên được khuyến khích vì nó dường như thu hẹp khoảng cách giữa chăm sóc sẩy thai lẻ tẻ và liên tiếp, khuyến khích cách tiếp

cận phân tầng có hệ thống thay cho cách tiếp cận rời rạc. Nó cũng giúp cân bằng giữa nhu cầu chăm sóc dựa trên bằng chứng và chăm sóc hỗ trợ, đồng thời hướng đến các nguồn lực chăm sóc sức khỏe một cách hiệu quả.

3 | ĐỊNH NGHĨA VÀ THUẬT NGỮ

Thuật ngữ và định nghĩa được sử dụng liên quan đến sẩy thai liên tiếp rất khác nhau. Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ (ASRM) sử dụng thuật ngữ “recurrent pregnancy loss”¹³ và khuyến cáo đánh giá lâm sàng sau 2 lần sẩy thai lâm sàng trong quý một (tức là những trường hợp được xác nhận bằng siêu âm hoặc kiểm tra mô bệnh học). Tuy nhiên, họ khuyến cáo ngưỡng sẩy thai từ 3 lần trở lên đối với các nghiên cứu dịch tễ học.¹⁴

Trong hướng dẫn năm 2017, Hiệp hội Sinh sản và Phôi thai học Châu Âu (ESHRE) đã mô tả sự khác biệt về quan điểm giữa các thành viên trong nhóm phát triển hướng dẫn và kết luận bằng một định nghĩa từ 2 lần sẩy thai trở lên.¹⁵

Trong hướng dẫn này, sẩy thai liên tiếp được định nghĩa là sẩy thai từ 3 lần trở lên trong quý một, phù hợp với các hướng dẫn trước đó của RCOG. Tuy nhiên, các bác sĩ lâm sàng được khuyến khích sử dụng đánh giá lâm sàng của riêng mình để khuyến cáo đánh giá toàn diện sau 2 lần sẩy thai trong quý một, nếu nghi ngờ sẩy thai là bệnh lý chứ không phải có tính chất lẻ tẻ (ví dụ nếu một phụ nữ bị sẩy thai với kết quả xét nghiệm tiền sản không xâm lấn hoặc nhiễm sắc thể đồ bình thường). Do thực tế là tỷ lệ mắc một số chẩn đoán nhất định dường như không khác nhau giữa những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp và không liên tiếp, nên định nghĩa trong hướng dẫn này không chỉ giới hạn ở những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp.^{16,17} Ngoài ra, nó không còn bị giới hạn ở những trường hợp sẩy thai với cùng một ban tình, vì một số bệnh lý của mẹ sẽ không bị ảnh hưởng bởi ban tình.

4 | TÌM KIẾM VÀ ĐÁNH GIÁ BẰNG CHỨNG

Tim kiếm trên thư viện Cochrane và cơ sở dữ liệu điện tử (DARE, EMBASE, Trip, MEDLINE và PubMed) với các thuật ngữ sau trong tiêu đề hoặc tóm tắt ‘spontaneous abortion’, ‘miscarriage’, ‘pregnancy loss’, ‘consecutive miscarriage’, ‘risk factors’, ‘prenatal care’, and ‘pregnancy care’. Tim kiếm được giới hạn ở các bài báo được xuất bản cho đến tháng 11 năm 2021, trong khi các tài liệu tham khảo chính khác sẽ được bổ sung trong quá trình xem xét. Chiến lược tìm kiếm đầy đủ có sẵn để xem trực tuyến dưới dạng thông tin hỗ trợ (Phụ lục S1 và S2).

Hướng dẫn này được xây dựng bằng phương pháp được mô tả trong sổ tay RCOG Developing a Green-top Guideline: Guidance for developers.

5 | CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY SẦY THAI LIÊN TIẾP

Danh sách các yếu tố nguy cơ mà nguy cơ sảy thai đã được lượng hóa bởi các nghiên cứu được trình bày trong **Phụ lục 2**. Những yếu tố này sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

5.1 | Yếu tố dịch tễ học

Tuổi mẹ cao có liên quan với sự suy giảm cả về số lượng và chất lượng của các noãn bào còn lại, dẫn đến tỷ lệ lệch bội ở phôi được thụ tinh cao hơn. Một nghiên cứu tiền cứu lớn dựa trên liên kết đăng ký ước tính nguy cơ sảy thai liên quan đến tuổi là: 12–19 tuổi, 13%; 20–24 tuổi, 11%; 25–29 tuổi, 12%; 30–34 tuổi, 15%; 35–39 tuổi, 25%; 40–44 tuổi, 51%; và ≥ 45 tuổi, 93%.³ [Mức độ bằng chứng 2++]

Một phân tích tổng hợp cũng đã báo cáo tỷ lệ sảy thai tăng ở nam giới > 40 tuổi, mặc dù tăng ít hơn nhiều khi so sánh với tác động của tuổi mẹ tăng.¹⁸ [Mức độ bằng chứng 2+]

Một tổng quan hệ thống đã báo cáo tỷ lệ sảy t2 lần lượt là 11,3%, 17,0%, 28,0%, 39,6%, 47,2% và 63,9% đối với những phụ nữ bị 0, 1, 2 hoặc 3, 4, 5 và 6 lần sảy thai trước đó.¹⁹ [Mức độ bằng chứng 2++]

Trong 2 nghiên cứu, sảy thai liên tiếp nguyên phát và thứ phát (những người đã sinh con sống trước đó) không dẫn đến tiên lượng khác biệt đáng kể trong tương lai.^{20,21} [Mức độ bằng chứng 2+]

Một nghiên cứu quan sát quy mô lớn cho thấy so với người châu Âu da trắng, nguy cơ sảy thai lẻ tẻ (sporadic miscarriage) tăng ở phụ nữ da đen gốc Phi và da đen gốc Caribe.²² [Mức độ bằng chứng 2+]

Các nghiên cứu quan sát chưa chứng minh được mối liên quan giữa quan hệ cận huyết và sảy thai liên tiếp.^{23,24} [Mức độ bằng chứng 2-]

Hút thuốc đã được chứng minh làm tăng nguy cơ sảy thai lẻ tẻ.²⁵ [Mức độ bằng chứng 2+]

Một nghiên cứu quan sát cơ sở dữ liệu cho thấy nguy cơ sảy thai tự phát tăng trong tam cá nguyệt thứ nhất đối với phụ nữ uống ≥ 5 đồ uống có cồn /tuần (khoảng 10 đơn vị/tuần).²⁶ [Mức độ bằng chứng 2+]

Tương tự, có một số bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa tăng lượng caffeine tiêu thụ và sảy thai lẻ tẻ.²⁷ [Mức độ bằng chứng 2++]

Các nghiên cứu quan sát báo cáo rằng béo phì làm tăng nguy cơ sảy thai lẻ tẻ.²⁸⁻³⁰ Trong phân tích tổng hợp của Ng và cộng sự (2021) phụ nữ có chỉ số BMI < 19 và > 25 kg/m² có nguy cơ sảy thai liên tiếp cao hơn.³¹ [Mức độ bằng chứng 1+]

Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ trong môi trường (như ô nhiễm không khí và hóa chất gia dụng) và chủ yếu là sảy thai lẻ tẻ chứ không phải liên tiếp.³² Kết quả bị hạn chế do khó khăn trong việc kiểm soát các yếu tố gây nhiễu, báo cáo dữ liệu về phơi nhiễm và đo liều độc tố. Tuy nhiên, cần nâng cao nhận thức về mối liên quan bất lợi tiềm tàng này và nên khuyến khích các nghiên cứu được thiết kế tốt trong tương lai. [Mức độ bằng chứng 2]

Một số nghiên cứu nhỏ đã đánh giá các vi chất trong chế độ ăn uống như selen,^{33,34} vitamin D³⁵ và vitamin B12³⁶, đặc biệt ở quần thể bị sẩy thai liên tiếp, mặc dù không thể đưa ra được kết luận chắc chắn hoặc thay đổi về mặt thực hành lâm sàng. [Mức độ bằng chứng 2-]

5.2 | Thrombophilia

5.2.1 | Mắc phải

Hội chứng kháng phospholipid (APS) được định nghĩa là mối liên quan giữa kháng thể kháng phospholipid (aPL) (kháng thể chống đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin [aCL] và kháng thể kháng beta-2-glycoprotein-I) và kết cục thai kỳ bất lợi hoặc huyết khối mạch máu.^{37,38}

Kết cục thai kỳ bất lợi bao gồm:

- sẩy thai liên tiếp ≥ 3 lần và < 10 tuần tuổi;
- ≥ 1 lần sẩy thai bình thường về mặt hình thái sau tuần thai thứ 10;
- ≥ 1 lần sinh non $< 34^{+0}$ tuần tuổi thai do bệnh lý bánh nhau.

Trong một phân tích tổng hợp bao gồm 25 nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa aPL và sẩy thai liên tiếp³⁹: [Mức độ bằng chứng 2++]

- Kháng thể chống đông lupus được phát hiện có mối liên quan mạnh nhất với sẩy thai liên tiếp (OR 7,79; 95% CI 2,30–26,45).
- Kháng thể IgG và IgM aCL được phát hiện có mối liên quan mạnh thứ hai với sẩy thai liên tiếp, với tỷ số chênh (odds ratio) lần lượt là 3,57 (95% CI 2,26–5,65) và 5,61 (95% CI 1,26–25,03).
- Kháng thể kháng beta-2-glycoprotein-I cho thấy xu hướng có mối liên quan tích cực, nhưng điều này không đạt được ý nghĩa thống kê (OR 2,12, 95% CI 0,69–6,53), vì vậy

các tác giả khuyến nghị cần nghiên cứu sâu hơn để làm rõ vai trò của kháng thể kháng beta-2-glycoprotein-I trong sảy thai liên tiếp.

Dữ liệu rất hạn chế về việc sử dụng các xét nghiệm aPL khác trên lâm sàng (như phosphatidic acid, phosphatidyl choline, phosphatidyl ethanolamine, phosphatidyl glycerol, phosphatidyl inositol và phosphatidyl serine) và các nghiên cứu sơ bộ cho thấy không tăng thêm giá trị hoặc độ nhạy trong chẩn đoán khi sử dụng chúng⁴⁰. Ngoài ra, việc thiếu tiêu chuẩn hóa phòng xét nghiệm đối với các xét nghiệm lâm sàng này có thể dẫn đến nhầm lẫn và chẩn đoán quá mức APS. [Mức độ bằng chứng 3]

5.2.2 | Di truyền

Thrombophilia di truyền, bao gồm đột biến Yếu tố V Leiden, thiếu protein C và S, thiếu antitrombin và đột biến gen protrombin, đã được xác định là những nguyên nhân gây huyết khối hệ thống. Tuy nhiên, thrombophilia di truyền cũng được cho là nguyên nhân có thể gây sảy thai liên tiếp và các biến chứng thai kỳ muộn với cơ chế được cho là huyết khối tuần hoàn tử cung-nhau.

Các phân tích tổng hợp dữ liệu gộp (pooled) cho thấy mức độ liên quan giữa thrombophilia di truyền và sảy thai thay đổi tùy theo loại thrombophilia, thời điểm sảy thai, sắc tộc của mẹ và tuổi mẹ. Người ta thường thừa nhận rằng có mối liên quan mạnh hơn và nhất quán hơn giữa sảy thai trong tam cá nguyệt thứ hai và thrombophilia di truyền.^{41,42} [Mức độ bằng chứng 2++]

Cho đến nay, các mối liên quan sau đây đã được chứng minh thông qua các tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp: [Mức độ bằng chứng 2++]

- Yếu tố V Leiden dường như có liên quan với sảy thai liên tiếp trong tam cá nguyệt thứ nhất và đặc biệt là thứ hai.^{41,43}
- Đột biến gen protrombin có liên quan với sảy thai liên tiếp.⁴¹⁻⁴³

- Thiếu protein S chưa chứng minh được là có mối liên quan nhất quán với sảy thai liên tiếp trong tam cá nguyệt thứ nhất nhưng lại cho thấy mối liên quan với sảy thai liên tiếp trong tam cá nguyệt thứ hai.^{41,44,45}
- Thiếu protein C không cho thấy mối liên quan nhất quán với sảy thai liên tiếp.^{41,44}
- Đột biến Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) (dị hợp tử và đồng hợp tử) đã được phát hiện là có mối liên quan đáng kể với sảy thai liên tiếp trong một phân tích tổng hợp từ Trung Quốc.⁴⁶ Tuy nhiên, các phân tích tổng hợp khác không tìm thấy mối liên quan và khuyến không nên xét nghiệm đột biến này.^{41,47}
- Thiếu antitrombin là đột biến hiếm gặp hơn nhưng lại gây huyết khối nhiều nhất; tuy nhiên, nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu của Châu Âu về thrombophilia (EPCOT) chỉ phát hiện mối liên quan có thể với sảy thai lẻ tẻ⁴⁴ trong khi phân tích tổng hợp sau đó thì không.⁴¹

5.3 | Yếu tố di truyền

5.3.1 | Sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể của bố mẹ

Tỷ lệ tái sắp xếp nhiễm sắc thể của bố mẹ dường như có liên quan với sảy thai liên tiếp, với một nghiên cứu cơ sở dữ liệu lớn ước tính rằng chuyển đoạn xuất hiện ở 2,2% bố mẹ sau 1 lần sảy thai, 4,8% sau 2 lần sảy thai và 5,7% sau 3 lần sảy thai.⁴⁸ Tuy nhiên, các nghiên cứu báo cáo nguy cơ thấp khi bố mẹ có chuyển đoạn cân bằng có thai nhi với nhiễm sắc thể đồ không cân bằng sống sót đến tam cá nguyệt thứ hai (0,8%) hoặc một đứa trẻ bị khuyết tật sinh ra với bất thường nhiễm sắc thể không cân bằng (0,02%).^{49,50} [Mức độ bằng chứng 2 +]

Trong một nghiên cứu của Franssen và cộng sự,⁴⁹ mặc dù nhìn chung, cơ hội bố mẹ bị bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể cân bằng sinh ra một đứa con khỏe mạnh là 83%, tương tự như các cặp vợ chồng nhóm chứng (84%), cặp vợ chồng ở nhóm bất thường có nguy cơ sảy thai sau đó cao hơn so với nhóm chứng (49% so với 30%; $P < 0,01$), điều này cũng được ủng hộ bởi các nghiên cứu gần đây hơn.⁵¹ Mối liên quan giữa loại

tái sắp xếp nhiễm sắc thể của bố mẹ và nguy cơ sẩy thai sau đó dường như cũng phụ thuộc vào loại tái sắp xếp, vì tỷ lệ sẩy thai đối với bố mẹ có chuyển đoạn tương hỗ (reciprocal translocations), đảo đoạn (inversions), chuyển đoạn Robertson và các loại bất thường nhiễm sắc thể khác lần lượt là 54%, 49%, 34% và 27%.⁴⁹ [Mức độ bằng chứng 2+]

5.3.2 | Bất thường nhiễm sắc thể thai nhi

Bất thường nhiễm sắc thể trong thai kỳ là nguyên nhân phổ biến nhất gây sẩy thai lẻ tẻ và sẩy thai liên tiếp. Một tổng quan báo cáo rằng khoảng 50% trường hợp sẩy thai lẻ tẻ là hậu quả của bất thường nhiễm sắc thể thai nhi (pooled prevalence 49,7%; 95% CI 34,9–64,6%). Trong số các bất thường, tần suất được xếp theo thứ tự giảm dần là: trisomy (51,9%); đa bội (polyploidy) (18,8%); monosomy (15,2%); bất thường cấu trúc (6,5%); và các bất thường khác (7,6%).⁵² [Mức độ bằng chứng 2–]

Tỷ lệ lệch bội (aneuploidy) trong sẩy thai liên tiếp được phát hiện là khoảng 40% (40,4%; 95% CI 25,2–55,7%), cho thấy các yếu tố không do di truyền có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong sẩy thai liên tiếp.⁵³ Một nghiên cứu cho thấy rằng sẩy thai sau điều trị hỗ trợ sinh sản có tỷ lệ bất thường về di truyền tế bào tương tự như sẩy thai lẻ tẻ (56,8% so với 53,6%; OR 1,11, 95% CI 0,71–1,73).⁵² [Mức độ bằng chứng 2++]

Điều đáng lưu ý là với các kỹ thuật phân tử mới hơn, có thêm 5–7% biến thể dưới kính hiển vi (submicroscopic variants) cũng có thể được phát hiện.^{52,54} Điều này có thể được phản ánh bởi thực tế là các nghiên cứu mới hơn sử dụng kỹ thuật microarray đã báo cáo số lượng bất thường di truyền tế bào thâm chí còn cao hơn ở những phụ nữ bị sẩy thai lẻ tẻ, lên tới 59,4% (1106/2389).⁵⁵ [Mức độ bằng chứng 2++]

Khi kiểm tra những trường hợp sẩy thai lưu (missed miscarriages) với nhiễm sắc thể đồ bình thường, các kỹ thuật nội soi phôi cũng cho thấy thêm 18% thai nhi có khiếm khuyết về hình thái,⁵⁶ mặc dù không thể xác định chắc chắn liệu đây là kết quả của các yếu tố từ mẹ hay các bất thường di truyền của thai nhi không rõ ràng trên nhiễm sắc thể đồ truyền thống. [Mức độ bằng chứng 2+]

Các nghiên cứu chỉ ra rằng số lần sảy thai lưỡng bội (euploid) càng cao thì nguy cơ sảy thai sau đó càng cao,⁵⁷ có lẽ là do nguy cơ bệnh lý mẹ dai dẳng cao hơn thay vì lệch bội lẻ tẻ. Tương tự, người ta thấy phát hiện phôi lệch bội có thể mang lại tiên lượng cải thiện ở lần mang thai sau đó.^{58,59} Điều này giả định rằng phụ nữ được điều chỉnh theo độ tuổi, vì phụ nữ lớn tuổi bị sảy thai lệch bội vẫn có thể có tiên lượng xấu hơn so với phụ nữ trẻ tuổi hơn bị sảy thai lưỡng bội. Nó cũng có thể không xảy ra với trường hợp bất thường nhiễm sắc thể của bố mẹ, vì sự lệch bội phôi trong những trường hợp này là thứ phát do bệnh lý của bố mẹ và về bản chất không phải là lẻ tẻ. [Mức độ bằng chứng 2+]

5.4 | Yếu tố giải phẫu

5.4.1 | Dị tật tử cung bẩm sinh

Tỷ lệ mắc mới

Tỷ lệ mắc các dị tật tử cung bẩm sinh (CUA) dường như cao hơn so với suy nghĩ trước đây, nhờ những tiến bộ trong công nghệ chẩn đoán hình ảnh.⁶⁰ Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp ước tính tỷ lệ hiện mắc (prevalence) là 5,5% (95% CI 3,5–8,5%) ở phụ nữ không được lựa chọn, 8,0% (95% CI 5,3–12%) ở phụ nữ vô sinh, 13,3% (95% CI 8,9–20,0%) ở phụ nữ bị sảy thai liên tiếp và 24,5% (95% CI 18,3–32,8) ở phụ nữ bị vô sinh và sảy thai. Bất thường phổ biến nhất ở tất cả các quần thể dường như là khiếm khuyết kênh hóa (tức là tử cung có vách ngăn (septate)), tiếp theo là các khiếm khuyết hợp nhất (tức là tử cung hai sừng (bicornuate) và một sừng (unicornuate)).⁶¹ [Mức độ bằng chứng 2++]

Sảy thai ba tháng đầu thai kỳ

Về kết cục sinh sản, một phân tích tổng hợp cho thấy rằng nguy cơ sảy thai lẻ tẻ trong ba tháng đầu thai kỳ không tăng đáng kể ở những phụ nữ có tử cung hình cung (arcuate) (RR 1,22, 95% CI 0,87–1,72; 6 nghiên cứu), tử cung đôi (didelphys) (RR

1,13, 95% CI 0,45–2,86; 4 nghiên cứu) và tử cung một sừng (RR 1,38, 95% CI 0,83–2,28; 5 nghiên cứu) so với nhóm chứng bình thường.⁶² [Mức độ bằng chứng 2++]

Tuy nhiên, những phụ nữ có tử cung có vách ngăn (RR 2,65, 95% CI 1,39–5,06; 6 nghiên cứu) và tử cung hai sừng (RR 2,32, 95% CI 1,05–5,13; 4 nghiên cứu) có sự gia tăng đáng kể nguy cơ sảy thai lẻ tẻ trong ba tháng đầu thai kỳ so với nhóm chứng bình thường.⁶² [Mức độ bằng chứng 2++]

Sảy thai ba tháng giữa thai kỳ

Nguy cơ sảy thai lẻ tẻ trong ba tháng giữa thai kỳ không tăng đáng kể ở những phụ nữ có tử cung đôi (RR 1,71, 95% CI 0,63–4,59; 4 nghiên cứu) và tử cung một sừng (RR 2,27, 95% CI 0,64–7,96; 4 nghiên cứu) so với nhóm chứng bình thường.⁶² [Mức độ bằng chứng 2++]

Tuy nhiên, những phụ nữ có tử cung hình cung (RR 1,98, 95% CI 1,06–3,69; 5 nghiên cứu), tử cung có vách ngăn (RR 2,95, 95% CI 1,51–5,77; 5 nghiên cứu) và tử cung hai sừng (RR 2,90, 95% CI 1,56–5,41; 4 nghiên cứu) có nguy cơ sảy thai lẻ tẻ trong tam cá nguyệt thứ hai tăng đáng kể so với nhóm chứng.⁶² [Mức độ bằng chứng 2++]

Khi đánh giá một quần thể bị sảy thai liên tiếp, không có đủ nghiên cứu trong y văn để thực hiện phân tích tổng hợp về các phân nhóm (subtypes) bất thường hoặc sảy thai trong tam cá nguyệt thứ nhất và thứ hai; tuy nhiên, tỷ lệ sảy thai chung sau đó (tam cá nguyệt thứ nhất hoặc thứ hai) vẫn tăng đáng kể 1,13 (1,06–1,22) so với những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân.⁶² [Mức độ bằng chứng 2++]

Điều đáng chú ý là kể từ phân tích tổng hợp này, một nghiên cứu tiền cứu lớn của Prior và cộng sự (2018), chỉ sử dụng siêu âm 3D - tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán tử cung hình cung (trái ngược với các phương tiện chẩn đoán khác nhau trong các nghiên cứu phân tích tổng hợp), đã báo cáo tỷ lệ mang thai lâm sàng và sinh sống tương tự giữa tử cung hình cung và tử cung bình thường.⁶³ Hơn nữa, tất cả các phân loại mới nhất về dị tật tử cung (ESHRE/Hiệp hội nội soi phụ khoa châu Âu [ESGE], Các

chuyên gia về dị tật tử cung bẩm sinh [CUME] và ASRM) coi tử cung hình cung là một biến thể bình thường không có ý nghĩa lâm sàng, điều này khiến cả bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân cảm thấy yên tâm.⁶⁴⁻⁶⁶

5.4.2 | Bất thường tử cung mắc phải

Có rất ít dữ liệu bệnh-chứng tiến cứu đánh giá mối liên quan giữa bất thường tử cung mắc phải và sẩy thai lẻ tẻ hoặc sẩy thai liên tiếp.

U xơ cơ tử cung

Trong một phân tích tổng hợp lớn trên quần thể sản khoa chung, bao gồm 1394 phụ nữ có u xơ tử cung và 20435 phụ nữ không có u xơ tử cung, không thấy gia tăng nguy cơ sẩy thai (11,5% so với 8,0%; RR 1,16, 95% CI 0,80–1,52).⁶⁷ Tuy nhiên, sự phân biệt giữa u xơ dưới niêm mạc, trong cơ và dưới thanh mạc, được biết là ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở các mức độ khác nhau, là rất hạn chế.⁶⁸ Các tác giả kết luận rằng các nghiên cứu trước đây, thất bại trong việc điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu có thể đã dẫn đến niềm tin lâm sàng phổ biến rằng u xơ cơ tử cung là một yếu tố nguy cơ gây sẩy thai. [Mức độ bằng chứng 2++]

Một phân tích từ dữ liệu được thu thập tiến cứu ở nhóm sẩy thai liên tiếp cho thấy tỷ lệ u xơ tử cung tương tự như được báo cáo ở dân số chung (8,2% so với 10,4%).^{69,70} Tuy nhiên, trong nghiên cứu sẩy thai liên tiếp, những phụ nữ có u xơ dưới niêm mạc và trong cơ/dưới thanh mạc được phát hiện có tỷ lệ sẩy thai trong quý hai cao hơn so với những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân (lần lượt là 21,7% và 17,6% so với 8,0%; $P < 0,01$). Phụ nữ có u xơ dưới niêm mạc được cắt bỏ đã giảm đáng kể tỷ lệ sẩy thai trong quý hai (21,7% xuống 0%; $P < 0,01$), mặc dù thiếu nhóm bệnh-chứng để so sánh kết cục sẽ ra sao nếu phụ nữ bị u xơ dưới niêm mạc không được cắt bỏ. Trong cùng một nghiên cứu, những phụ nữ có u xơ trong cơ/dưới thanh mạc không được phẫu thuật và ở thai kỳ sau đó, tỷ lệ sinh sống tương tự so với nhóm sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân.⁷⁰ [Mức độ bằng chứng 3]

Polyp nội mạc tử cung

Theo hiểu biết của chúng tôi, không có dữ liệu cụ thể nào đánh giá ảnh hưởng của polyp đến sảy thai lẻ tẻ hoặc sảy thai liên tiếp. Vì vậy, có vẻ hợp lý khi khuyến cáo quản lý tương tự như đối với dân số chung.⁷¹

Dính buồng tử cung

Có mối liên quan đáng tin cậy giữa dính buồng tử cung và sảy thai, mặc dù điều này hiện vẫn chưa được chứng minh. Chúng bao gồm: i) co thắt buồng tử cung do dính, ii) không đủ lượng mô nội mạc tử cung bình thường để hỗ trợ sự làm tổ và phát triển nhau thai, và iii) khiếm khuyết mạch máu của mô nội mạc tử cung còn lại do xơ hóa nội mạc tử cung.⁷² [Mức độ bằng chứng 3]

Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp đã chứng minh rằng tỷ lệ dính buồng tử cung tăng theo số lần sảy thai trước đó (OR 1,99, 95% CI 1,32–3,00; 7 nghiên cứu) và số lần thực hiện thủ thuật nong và nạo trước đó (OR 2,05, 95% CI 1,35–3,12; 7 nghiên cứu).⁷³ [Mức độ bằng chứng 2++]

Điều này có ý nghĩa lớn đối với những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp có nguy cơ phải điều trị sảy thai bằng phẫu thuật. Trong phân tích tổng hợp của Hooker và cộng sự⁶³, kết cục thai kỳ tương tự đã được báo cáo sau điều trị bảo tồn, nội khoa và phẫu thuật sảy thai, mặc dù số lượng nghiên cứu đánh giá kết cục sinh sản lâu dài còn hạn chế và sử dụng thang thời gian khác nhau. Do có sự khác biệt lớn về kết cục chính, phương pháp và quần thể, họ không thể thực hiện phân tích tổng hợp về kết cục sinh sản sau sảy thai. [Mức độ bằng chứng 3]

Tuy nhiên, các nghiên cứu đoàn hệ nhỏ cho thấy rằng những phụ nữ bị dính buồng tử cung và độ dày nội mạc tử cung < 5 mm có tỷ lệ sảy thai lẻ tẻ cao hơn so với những phụ nữ có độ dày nội mạc tử cung >5 mm (50% so với 8,3%; P < 0,001).⁷⁴ [Mức độ bằng chứng 3]

5.4.3 | Tính toàn vẹn của cổ tử cung

Nguyên nhân sảy thai trong quý hai dường như chồng lấp với nguyên nhân sảy thai trong quý một ở một đầu của phổ bệnh và nguyên nhân sinh non ở đầu kia của phổ bệnh. Hở eo tử cung (Cervical insufficiency), cùng với nhiễm trùng và dị tật tử cung bẩm sinh dường như là những nguyên nhân chính gây sảy thai trong quý hai.⁷⁵ Mặc dù các nghiên cứu báo cáo chỉ chẩn đoán được khoảng 50% trường hợp tại các phòng khám chuyên khoa,⁷⁶ nhưng với sự phát triển trong tương lai, chẳng hạn như lĩnh vực vi sinh vật của mẹ có thể làm sáng tỏ hơn những trường hợp chưa rõ nguyên nhân này.⁷⁷ [Mức độ bằng chứng 2-]

Vẫn chưa rõ tỷ lệ hở eo tử cung thực sự vì chẩn đoán chỉ dựa hoàn toàn vào lâm sàng. Hiện tại không có xét nghiệm khách quan nào có thể xác định được phụ nữ bị hở eo tử cung ở trạng thái không mang thai. Chẩn đoán thường dựa vào tiền sử sảy thai ở tam cá nguyệt thứ hai, trong đó thường có tình trạng cổ tử cung mờ không đau, màng ối thường còn nguyên vẹn cho đến khi bị tổng xuất ra ngoài và thai nhi còn sống.⁷⁶ Bằng cách ngoại suy dữ liệu từ các trường hợp sinh cực non (extreme preterm birth), cho thấy tiền sử khoét chóp cổ tử cung⁷⁸ hoặc cổ tử cung ngắn trên siêu âm⁷⁹ dường như làm tăng đáng kể nguy cơ sảy thai ở quý hai. [Mức độ bằng chứng 2-]

5.5 | Nội tiết

Các rối loạn nội tiết toàn thân của mẹ như đái tháo đường và bệnh tuyến giáp có liên quan với sảy thai. Phụ nữ mắc bệnh đái tháo đường có nồng độ hemoglobin A1c cao trong ba tháng đầu thai kỳ có nguy cơ sảy thai và dị tật thai nhi.⁸⁰ Tuy nhiên, đái tháo đường được kiểm soát tốt và cả rối loạn chức năng tuyến giáp được điều trị đều không phải là yếu tố nguy cơ gây sảy thai liên tiếp.^{81,82} Tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường và rối loạn chức năng tuyến giáp ở phụ nữ bị sảy thai liên tiếp dường như tương tự tỷ lệ được báo cáo trong dân số chung.^{83,84} [Mức độ bằng chứng 2+]

Tuy nhiên, tỷ lệ suy giáp dưới lâm sàng (SCH) (được định nghĩa là TSH > 2,5 mIU/l) được báo cáo là tăng trong một nghiên cứu quan sát nhỏ ở những phụ nữ bị sảy thai

liên tiếp,⁸⁵ trong khi dữ liệu từ một phân tích tổng hợp về sẩy thai lẻ tẻ cũng gợi ý có liên quan.⁸⁶ [Mức độ bằng chứng 2-]

Trường hợp này dường như tương tự đối với rối loạn chức năng tuyến giáp dưới lâm sàng liên quan với tự miễn dịch tuyến giáp. Hai tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp báo cáo rằng sự hiện diện kháng thể tuyến giáp có liên quan với tăng nguy cơ sẩy thai liên tiếp.^{87,88} [Mức độ bằng chứng 2++]

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) có liên quan với tăng nguy cơ sẩy thai nhưng vẫn chưa rõ cơ chế chính xác.⁸⁹ Hình thái buồng trứng đa nang, nồng độ LH (luteinising hormone) huyết thanh tăng cao hoặc nồng độ testosterone huyết thanh tăng cao dường như không giúp dự đoán nguy cơ sẩy thai trong tương lai ở những phụ nữ có tiền sử sẩy thai liên tiếp, phóng noãn và thu thai tự nhiên.⁹⁰ Tuy nhiên, nguy cơ sẩy thai tăng ở phụ nữ mắc PCOS được cho là do kháng insulin, tăng insulin máu và tăng androgen máu. Tỷ lệ kháng insulin⁹¹ và nghiệm pháp dung nạp glucose bất thường⁹² dường như tăng ở những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp so với nhóm chứng. Chỉ số androgen tự do tăng cao dường như là một yếu tố tiên lượng cho lần sẩy thai sau đó ở phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp.⁸⁹ [Mức độ bằng chứng 2+]

Sự mất cân bằng prolactin có liên quan với sẩy thai liên tiếp. Một nghiên cứu đã báo cáo nồng độ prolactin tăng ở những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp so với nhóm chứng,⁸³ trong khi một nghiên cứu khác báo cáo nồng độ prolactin thấp hơn một chút ở những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp đã sinh con sống so với những phụ nữ bị sẩy thai.⁹³ Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng nhỏ (RCT) trên 48 phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp và tăng prolactina máu được phân ngẫu nhiên dùng bromocriptine so với không dùng bromocriptine, cho thấy có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sinh sống (tương ứng 85,7% so với 52,4%, $P < 0,05$).⁹⁴ Nhìn chung, dường như duy trì nồng độ prolactin bình thường có thể có lợi trong trường hợp này. [Mức độ bằng chứng 2-]

Trong y văn, chẩn đoán khiếm khuyết pha hoàng thể rất khác nhau, gây khó khăn cho việc đánh giá. Một nghiên cứu phát hiện tỷ lệ khiếm khuyết pha hoàng thể cao hơn

(progesterone giữa pha hoàng thể < 30nmol/l) ở những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp so với nhóm chứng có khả năng sinh sản bình thường (27% so với 11%),⁸⁴ trong khi một nghiên cứu khác không tìm thấy mối tương quan giữa khiếm khuyết pha hoàng thể (progesterone giữa pha hoàng thể < 10 ng/ml) và nguy cơ sẩy thai sau đó ở 197 phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp.⁹⁵ Với dữ liệu hạn chế và không nhất quán từ các xét nghiệm mô học và huyết thanh ở giữa pha hoàng thể, các nghiên cứu phân tử về nội mạc tử cung có thể giúp chứng minh rõ ràng hơn. [Mức độ bằng chứng 2-]

5.6 | Yếu tố miễn dịch

5.6.1 | Ngoại vi

HLA

Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp bao gồm 41 nghiên cứu (trong đó có sai lệch (bias) lựa chọn trong 40 nghiên cứu và sai lệch thông tin trong tất cả các nghiên cứu) cho thấy nguy cơ sẩy thai liên tiếp tăng ở những bà mẹ mang HLA-DRB1*4 (OR 1,41, 95% CI 1,05–1,90), HLA-DRB1*15 (OR 1,57, 95% CI 1,15–2,14) hoặc alen HLA-E*01:01 (OR 1,47, 95% CI 0,20–1,81) và nguy cơ sẩy thai liên tiếp giảm với HLA -DRB1*13 (OR 0,63, 95% CI 0,45–0,89) hoặc HLA-DRB1*14 (OR 0,54, 95% CI 0,31–0,94). Tuy nhiên, mặc dù đã xác định được mối liên quan giữa các alen HLA đặc hiệu và HLA có liên quan với sẩy thai liên tiếp, nhưng các tác giả cho rằng không thể rút ra kết luận nhất quán vì các OR quan sát khá nhỏ và có nguy cơ cao sai lệch lựa chọn và sai lệch thông tin trong các nghiên cứu hiện có.⁹⁶ [Mức độ bằng chứng 2++]

Cytokine

Sự mất cân bằng cytokine Th1/Th2 có liên quan với kết cục thai kỳ bất lợi bao gồm sẩy thai liên tiếp.⁹⁷ Tuy nhiên, nghiên cứu về vai trò của cytokine trong sẩy thai liên tiếp bị cản trở bởi một số yếu tố bao gồm nồng độ dao động, sự khác biệt giữa nồng độ máu và nội mạc tử cung và sự biến thiên giữa các lần đo ở phòng xét nghiệm.⁹⁸ [Mức độ bằng chứng 2+]

Một phân tích tổng hợp năm 2008 đã kết luận rằng dữ liệu hiện có không nhất quán với mối liên quan khá khiêm tốn giữa đa hình cytokine và sảy thai liên tiếp. Các phân tích tổng hợp gần đây hơn đã cho thấy mối liên quan giữa một số đa hình của vùng gen khởi động (gene promoter) cytokine và sảy thai liên tiếp nhưng không thấy trong các nghiên cứu khác.⁹⁹ Cần nghiên cứu thêm để đánh giá vai trò của các cytokine bị rối loạn gây sảy thai liên tiếp trước khi có thể áp dụng các xét nghiệm cytokine thường quy vào thực hành lâm sàng. [Mức độ bằng chứng 2+]

Tế bào diệt tự nhiên (NK) ngoại vi

Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu phát hiện phụ nữ bị sảy thai liên tiếp so với nhóm chứng có % tế bào NK ngoại vi cao hơn (standardised mean difference [SMD] 1,36; 95% CI 0,04–2,69; $P = 0,04$) và số lượng tế bào NK ngoại vi cao hơn (SMD 0,81; 95% CI 0,47–1,16; $P < 0,00001$).¹⁰⁰ [Mức độ bằng chứng 2+]

Tuy nhiên, vẫn còn đang tranh luận về ý nghĩa của việc tăng số lượng tế bào NK ngoại vi,¹⁰¹ vì chúng dường như không phản ánh nồng độ trong nội mạc tử cung,¹⁰² cho thấy sự biến thiên trong chu kỳ, nội tiết và sắc tộc,¹⁰³ và dường như không dự đoán sảy thai sau đó ở nhóm phụ nữ bị sảy thai liên tiếp.¹⁰⁴ [Mức độ bằng chứng 2+]

5.6.2 | Tử cung

Một số nghiên cứu báo cáo rằng mật độ tế bào NK ở nội mạc tử cung tăng quanh thời gian phơi lâm tở.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Một phân tích tổng hợp năm 2014 cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa phụ nữ bị sảy thai liên tiếp và nhóm chứng (SMD 0,40; 95% CI 1,24–2,04; $P = 0,63$)¹⁰⁰, tuy nhiên, khó khăn cố hữu trong việc thực hiện phân tích hệ thống là thiếu quy trình xét nghiệm được tiêu chuẩn hóa và khoảng tham chiếu được thống nhất. Sau đó, một nhóm làm việc đa trung tâm đã họp và thống nhất về việc tiêu chuẩn hóa các phương pháp xét nghiệm để đo và báo cáo mật độ tế bào NK tử cung, dựa trên đó Chen và cộng sự đã thiết lập khoảng tham chiếu đối chứng từ những phụ nữ có khả năng sinh sản bình thường và phát hiện rằng những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp có mật độ tế bào NK tử cung tăng đáng kể trong các mẫu nội mạc tử cung được

tính thời gian chính xác.¹⁰⁹ Tuy nhiên, vẫn chưa rõ giá trị tiên lượng của mật độ tế bào NK từ cung.¹⁰⁶ [Mức độ bằng chứng 2-]

5.7 | Yếu tố nhiễm trùng

Một loạt các vi sinh vật có liên quan đến sảy thai ở tam cá nguyệt thứ nhất và thứ hai, bao gồm ureaplasma/mycoplasma, các vi sinh vật gây nhiễm khuẩn âm đạo (bacterial vaginosis) và chlamydia trachomatis.¹¹⁰ Để một tác nhân nhiễm trùng được coi là nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp, nó phải có khả năng tồn tại dai dẳng ở đường sinh dục và không bị phát hiện hoặc gây ra các triệu chứng không đủ để làm ảnh hưởng đến người phụ nữ. Nhiễm Toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex (TORCH) và listeria không đáp ứng đủ các tiêu chí này và do đó không nên thực hiện sàng lọc TORCH thường quy.¹¹¹ [Mức độ bằng chứng 2+]

Nhiễm khuẩn âm đạo trong ba tháng đầu thai kỳ đã được báo cáo là một yếu tố nguy cơ gây sảy thai và sinh non.¹¹² Một phân tích tổng hợp cho thấy tỷ lệ sảy thai trong quý hai tăng có ý nghĩa thống kê (OR 6,32, 95% CI 3,65-10,94).¹¹³ Tuy nhiên, bằng chứng về mối liên quan với sảy thai trong quý một không nhất quán.^{114,115} Ngoài ra cũng đang thiếu dữ liệu về quần thể sảy thai liên tiếp. [Mức độ bằng chứng 2+]

Viêm nội mạc tử cung mạn tính cũng có liên quan với sảy thai liên tiếp, mặc dù vẫn còn đang tranh luận về tiêu chuẩn chẩn đoán.¹¹⁶ Ứng dụng phân tích đo hình thái để đo số lượng tương bào, một nghiên cứu phát hiện rằng tỷ lệ viêm nội mạc tử cung mạn tính ở phụ nữ bị sảy thai liên tiếp là 10,8%, cao hơn gấp đôi so với phụ nữ có khả năng sinh sản bình thường (5,0%).¹¹⁷ Các nghiên cứu phân tử trong tương lai về hệ vi sinh vật buồng tử cung hy vọng sẽ làm sáng tỏ hơn về vai trò của nhiễm trùng trong sảy thai liên tiếp.¹¹⁸ [Mức độ bằng chứng 2+]

5.8 | Yếu tố nam giới

Một số nghiên cứu phát hiện một số thông số tinh trùng (chẳng hạn như khả năng sống, hình dạng bình thường, tổng số đi động tiến tới, căng phòng do áp suất thẩm

thấu thấp (hyposmotic swelling), tình trạng thể cực và sự phân rã chất nhiễm sắc trong nhân (nuclear chromatin decondensation) thấp hơn ở nam giới bị sảy thai liên tiếp so với nhóm chứng.¹¹⁹⁻¹²¹ Tuy nhiên, điều này không thấy trong các nghiên cứu khác.^{122,123} [Mức độ bằng chứng 2+]

Tỷ lệ kháng thể kháng tinh trùng không được chứng minh là tăng một cách nhất quán ở phụ nữ và nam giới bị sảy thai liên tiếp, với một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc mới cao hơn,¹²⁴ trong khi những nghiên cứu khác thì không.¹²⁵ [Mức độ bằng chứng 2+]

Dữ liệu phù hợp hơn về mối liên quan giữa các thông số DNA tinh trùng bất thường chẳng hạn như phân mảnh DNA tinh trùng, sự phân rã chất nhiễm sắc trong nhân, và tinh trùng lệch bội và sảy thai. Một phân tích tổng hợp ở các cặp vợ chồng đang điều trị hỗ trợ sinh sản cho thấy tỷ lệ sảy thai tăng đáng kể khi xác định được tổn thương DNA tinh trùng cao so với các cặp vợ chồng có tổn thương DNA thấp (RR 2,16; 95% CI 1,54–3,03, P < 0,00001).¹²⁶ Điều này đã được xác nhận trong một phân tích tổng hợp 2 năm sau đó.¹²⁷ Mối liên quan này cũng đã được thấy ở nhóm sảy thai liên tiếp.¹²⁸⁻¹³¹ [Mức độ bằng chứng 2++]

Tuy nhiên, cho đến nay, có rất ít nghiên cứu đánh giá các can thiệp có thể ảnh hưởng đến sự phân mảnh DNA tinh trùng chẳng hạn như thay đổi lối sống (ngừng hút thuốc, giảm cân/tập thể dục, giảm phơi nhiễm với chất ô nhiễm), điều trị các nhiễm trùng, kiểm soát đái tháo đường, điều trị giãn tĩnh mạch thừng tinh, liệu pháp chống oxy hóa, lựa chọn tinh trùng và vv.¹³²

6 | CÁC XÉT NGHIỆM ĐƯỢC KHUYẾN CÁO ĐỐI VỚI SẢY THAI LIÊN TIẾP TRONG QUÝ MỘT VÀ ≥ 1 LẦN SẢY THAI TRONG QUÝ HAI ?

6.1 | Thrombophilia

6.1.1 | Mắc phải

Để chẩn đoán APS, khuyến cáo rằng, người phụ nữ nên có 2 xét nghiệm dương tính cách nhau ít nhất 12 tuần (và ít nhất 6 tuần sau sảy thai) đối với kháng thể kháng đông lupus hoặc kháng thể aCL thuộc loại IgG và/hoặc IgM có hiệu giá trung bình hoặc cao (tức là > 40 GPL hoặc MPL, hoặc > bách phân vị thứ 99). Đối với kháng thể kháng beta-2 glycoprotein-I mà bằng chứng kém thuyết phục hơn, có thể dùng loại IgG và/hoặc IgM ở hiệu giá cao (tức là > bách phân vị thứ 99), trong bối cảnh nghiên cứu hoặc đánh giá thích hợp.³⁸ [Mức độ bằng chứng 2++]

Để phát hiện kháng thể chống đông lupus, xét nghiệm thời gian nọc rắn lục Russell pha loãng (dRVVT) cùng với quy trình trung hòa tiêu cầu sẽ nhạy hơn và đặc hiệu hơn xét nghiệm thời gian Thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT) hoặc thời gian đông máu kaolin (KCT).¹³³ [Mức độ bằng chứng 2++]

Kháng thể kháng cardiolipin được phát hiện bằng xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme tiêu chuẩn hóa (ELISA). Việc phát hiện aPL có sự khác biệt đáng kể giữa các phòng xét nghiệm.¹³⁴ Điều này là do sự dao động theo thời gian của hiệu giá aPL ở từng cá nhân, dương tính thoáng qua thứ phát sau nhiễm trùng, thu thập và chuẩn bị mẫu không đảm bảo tối ưu và thiếu sự tiêu chuẩn hóa các xét nghiệm để phát hiện chúng. [Mức độ bằng chứng 2++]

6.1.2 | Di truyền

Đối với sảy thai ở tam cá nguyệt thứ hai, có thể xét nghiệm tìm Yếu tố V Leiden, đột biến gen protrombin và thiếu protein S¹³⁵, và trong trường hợp thiếu protein S, ít nhất 6 tuần sau sinh và không dùng thuốc nội tiết.¹³⁶ [Mức độ bằng chứng 2++]

Tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp không tìm thấy mối liên quan lâu dài giữa sảy thai liên tiếp và/hoặc trong quý hai với tình trạng thiếu protein C, thiếu antitrombin và đột biến methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) và do đó không khuyến cáo xét nghiệm.^{41,47,136} [Mức độ bằng chứng 2++]

Trước khi xét nghiệm thrombophilia, phụ nữ và mọi người nên được tư vấn về ý nghĩa của xét nghiệm đối với bản thân và các thành viên trong gia đình khi kết quả dương tính hoặc âm tính. Các kết quả nên được diễn giải bởi các bác sĩ lâm sàng có chuyên môn sâu về lĩnh vực đó.

6.2 | Di truyền

Ngoài những lợi ích về mặt tiên lượng, khi kết hợp với các xét nghiệm sẩy thai liên tiếp thường quy, phân tích di truyền tế bào mô thai sẩy sẩy giúp đưa ra chẩn đoán ở > 90% các cặp vợ chồng.¹³⁷ Sự gia tăng tỷ lệ chẩn đoán này có thể dẫn đến một số lợi ích tiềm năng, chẳng hạn như:

- Xác định những người có sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể cân bằng, mà có thể được hưởng lợi từ việc tư vấn di truyền và các liệu pháp nhằm tránh đích tiềm năng. [Mức độ bằng chứng 2-]
- Đưa ra câu trả lời. Không đưa ra được chẩn đoán đi kèm cảm giác không chắc chắn, thất vọng và cô lập trong các lĩnh vực y học khác.¹³⁸ Những cảm xúc tiêu cực như vậy cũng có thể xuất hiện ở những người bị sẩy thai liên tiếp. [Mức độ bằng chứng 2-]
- Giám cơ hội phụ nữ và mọi người theo đuổi các liệu pháp không có bằng chứng (ở những trường hợp chưa có chẩn đoán). [Mức độ bằng chứng 4]
- Cho phép phân tầng, lựa chọn và kiểm soát tốt hơn các biến số gây nhiễu cho các thử nghiệm nghiên cứu tiến cứu. [Mức độ bằng chứng 4]
- Hiểu rõ hơn về nguyên nhân gây sẩy thai thông qua việc đánh giá mô thai sẩy sẩy bằng các kỹ thuật phân tử tiên tiến. [Mức độ bằng chứng 4]

Kỹ thuật phân tích mô thai sẩy sẩy

Một số kỹ thuật khác nhau có thể được áp dụng để đánh giá các bất thường di truyền của thai kỳ, đó là: nhiễm sắc thể đồ thông thường thông qua nuôi cấy mô, lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH), lai so sánh hệ gen bằng array (array CGH), đa hình đơn

nucleotide (SNP) và giải trình tự gen thế hệ mới (NGS). Các kĩ thuật này được mô tả trong **Phụ lục 3**. [Mức độ bằng chứng 4]

Một nghiên cứu hồi cứu tại 4 trung tâm ở Anh trong khoảng thời gian 5–30 năm, báo cáo rằng chuyển đoạn cân bằng được phát hiện ở 1,9% (406 trên 20 432) bố mẹ bị sảy thai liên tiếp, nhưng chỉ phát hiện 4 chuyển đoạn không cân bằng sau khi giới thiệu để chẩn đoán trước sinh vì chuyển đoạn cân bằng của bố mẹ được xác định chắc chắn đối với sảy thai liên tiếp.⁵⁰ [Mức độ bằng chứng 3]

Mặc dù sàng lọc phụ nữ (và bạn tình nam của họ nếu có thể) để tìm kiếm sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể của bố mẹ dường như không hiệu quả về mặt chi phí, nhưng nên chỉ định nhiễm sắc thể đồ máu ngoại vi của cả bố và mẹ trong trường hợp mô thai sảy có bất thường về cấu trúc nhiễm sắc thể không cân bằng. Trong trường hợp nhiễm sắc thể đồ bố mẹ bất thường, tư vấn di truyền sẽ đưa ra tiên lượng cho cặp vợ chồng về nguy cơ của các thai kỳ trong tương lai với việc có thêm nhiễm sắc thể không cân bằng và cơ hội nghiên cứu nhiễm sắc thể của các thành viên trong gia đình. [Mức độ bằng chứng 4]

Có thể chỉ định nhiễm sắc thể đồ bố mẹ khi xét nghiệm mô thai sảy không thành công hoặc khi không có sẵn mô thai sảy để xét nghiệm.

6.3 | Giải phẫu

Một Scientific Impact Paper của RCOG đã được xuất bản về Reproductive implications and management of congenital uterine anomalies.¹³⁹ Những phát hiện và khuyến cáo chính được tóm tắt bên dưới.

Chẩn đoán

Một tổng quan hệ thống và đồng thuận quốc tế đã báo cáo rằng các phương pháp chính xác nhất giúp chẩn đoán dị tật tử cung bẩm sinh theo thứ tự độ chính xác tổng thể giảm dần là: siêu âm 3D (97,6%, 95% CI 94,3–100), siêu âm bơm nước buồng tử cung (saline-infusion ultrasound) (96,5%, 95% CI 93,4–99,5), chụp X-quang tử cung-

vòi trứng (hysterosalpingography) (86,9%, 95% CI 79,8–94,0) và siêu âm 2D (86,6%, 95% CI 81,3–91,8).¹⁴⁰ Không có nghiên cứu nào báo cáo về việc sử dụng cộng hưởng từ (MRI) như một công cụ sàng lọc, tuy nhiên, các nghiên cứu so sánh cho thấy MRI có độ chính xác ít nhất tương tự như siêu âm 3D dưới bàn tay các chuyên gia (tức là bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có quan tâm/chuyên môn về hình ảnh phụ khoa).¹⁴¹ [Mức độ bằng chứng 2++]

Dựa trên các phát hiện này, khả năng chấp nhận và chi phí tương đối thấp, siêu âm 3D được khuyến cáo là phương pháp đầu tay để chẩn đoán các dị tật bẩm sinh, MRI và soi buồng tử cung chỉ dành cho các dị tật phức tạp khi không thể chẩn đoán được trên siêu âm 3D.¹⁴⁰ [Mức độ bằng chứng 2++]

Phân loại

Một số phân loại đã được công bố để chẩn đoán và phân loại các dị tật này, bao gồm phân loại của Hiệp hội Sinh sản Hoa Kỳ (nay là ASRM) (1988),¹⁴² phân loại Âm đạo Cổ tử cung Tử cung Phân phụ và Dị tật liên quan (VCUAM),¹⁴³ phân loại phôi học của Acien và Acien (2011),¹⁴⁴ phân loại ESHRE và ESGE (2013),⁶⁴ và gần đây nhất là phân loại ASRM (2021).⁶⁶ [Mức độ bằng chứng 2++]

Tranh luận về tử cung có vách ngăn

Sự phân loại khác nhau là điểm gây tranh luận trong y văn, đặc biệt liên quan đến chẩn đoán tử cung có vách ngăn, dị tật dễ điều trị bằng phẫu thuật nhất. Kết quả là, các tiêu chuẩn khác nhau đã được đưa ra để chẩn đoán tử cung có vách ngăn, bao gồm bờ nội mạc lồi > 50%,¹⁴⁵ bờ nội mạc lồi >15 mm với góc lồi < 90° (định nghĩa ASRM năm 2016),¹⁴⁶ bờ nội mạc lồi > 10 mm (phân loại CUME),⁶⁵ và gần đây nhất là bờ nội mạc lồi >10 mm với góc lồi < 90° (Phân loại ASRM năm 2021).⁶⁶ [Mức độ bằng chứng 2+]

Khi so sánh các tiêu chuẩn khác nhau để chẩn đoán tử cung có vách ngăn, rõ ràng là tỷ lệ mắc thay đổi theo tiêu chuẩn được sử dụng¹⁴⁷ với tỷ lệ mắc cao nhất theo thứ tự

giảm dần là từ phân loại ESHRE–ESGE đến phân loại CUME và ASRM.⁶⁵ Mặc dù có những lo ngại về khả năng chẩn đoán và điều trị quá mức tử cung có vách ngăn khi dùng phân loại ESHRE–ESGE, nhưng vẫn đang thiếu dữ liệu tiến cứu để xác định việc sử dụng phân loại nào sẽ dẫn đến kết cục sinh sản tốt nhất (tức là tăng tỷ lệ sinh sống). Vì vậy, nên dùng tiêu chuẩn nào để chẩn đoán tử cung có vách ngăn vẫn còn là vấn đề đang tranh luận. [Mức độ bằng chứng 2++]

Có ít tranh luận hơn về chẩn đoán các dị tật khác, chúng rõ ràng hơn và có ít sự khác biệt hơn giữa các phân loại khác nhau.

Mặc dù đang thiếu các nghiên cứu chứng minh mối liên quan rõ ràng giữa bất thường tử cung mắc phải và sảy thai liên tiếp, nhưng chúng có thể tinh cò được chẩn đoán trong quá trình đánh giá dị tật tử cung bẩm sinh và điều trị phù hợp trên cơ sở từng cá thể (ví dụ: nếu có triệu chứng kèm theo). Siêu âm 3D kèm theo bơm nước buồng tử cung có thể đặc biệt hữu ích trong chẩn đoán dính buồng tử cung nếu tiền sử lâm sàng nghi ngờ (ví dụ: nạo hút thai sảy trước đó và thiếu kinh sau đó).¹⁴⁸ [Mức độ bằng chứng 4]

6.4 | Nội tiết

Các phân tích tổng hợp báo cáo mối liên quan đáng kể giữa kháng thể TPO, rối loạn chức năng tuyến giáp và sảy thai liên tiếp.^{87,88} [Mức độ bằng chứng 1–]

Mặc dù sự hiện diện kháng thể TPO ở phụ nữ bình giáp có thể không cần phải điều trị, nhưng khi biết về tình trạng kháng thể sẽ cho phép phân loại phụ nữ và những người mà sẽ cần theo dõi chức năng tuyến giáp khi mang thai.¹⁴⁹ Điều thú vị cần lưu ý là đối với những phụ nữ bị sảy thai trước đó, Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ đã đưa ra các khuyến cáo điều trị khác nhau tùy theo nồng độ TSH và có hay không có tự kháng thể,^{150,151} trong khi RCOG Scientific Impact Paper No. 70 về suy giáp dưới lâm sàng và tự kháng thể kháng giáp ở phụ nữ bị vô sinh hoặc sảy thai liên tiếp thì không.¹⁴⁹ RCOG Scientific Impact Paper cũng lưu ý rằng thực hiện xét nghiệm kháng thể TPO thường quy trước khi thụ thai (cùng với xét nghiệm chức năng tuyến giáp) cho phụ nữ

bị sẩy thai liên tiếp so với xét nghiệm chức năng tuyến giáp định kỳ ở giai đoạn đầu thai kỳ, đều là các chiến lược có thể được chấp nhận cho đến khi có các phân tích lâm sàng và hiệu quả-chi phí.¹⁴⁹ [Mức độ bằng chứng 2++]

Các đánh giá nội tiết khác không được chỉ định thường quy trừ khi nghi ngờ bệnh lý trên lâm sàng, ví dụ: đái tháo đường và tăng prolactin máu.

6.5 | Miễn dịch

6.6 | Nhiễm trùng

RCT mù đôi da trung tâm PREMEVA trên 84 530 thai phụ được sàng lọc nhiễm khuẩn âm đạo. Sàng lọc có hệ thống và điều trị nhiễm khuẩn âm đạo sau đó ở thai phụ có nguy cơ thấp cho thấy không có bằng chứng nào về việc giảm nguy cơ sẩy thai muộn hoặc sinh rất non tự phát.¹⁵² [Mức độ bằng chứng 2-]

Các nghiên cứu quan sát tiến cứu cho thấy tỷ lệ sẩy thai sau đó cao hơn ở những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp và viêm nội mạc tử cung mạn tính không được điều trị so với không bị viêm nội mạc tử cung hoặc viêm nội mạc tử cung được điều trị.^{153,154} tuy nhiên đang thiếu các RCT tiến cứu được thiết kế tốt. [Mức độ bằng chứng 2-]

6.7 | Yếu tố nam giới

Mặc dù, dường như có mối liên quan giữa phân mảnh DNA tinh trùng và sẩy thai, nhưng đang thiếu các thử nghiệm tiến cứu đánh giá các can thiệp thích hợp ở các cặp vợ chồng bị sẩy thai liên tiếp. Tuy nhiên, hỏi bệnh sử chi tiết của bạn tình nam để tìm ra các yếu tố nguy cơ gây chất lượng tinh trùng kém và sàng lọc phân mảnh DNA trong bối cảnh nghiên cứu thích hợp có thể giúp làm sáng tỏ liệu thông tin này có hữu ích cho việc tư vấn bệnh nhân và hướng dẫn quản lý lâm sàng hay không và nếu có thì hữu ích như thế nào.^{155,156} [Mức độ bằng chứng 4]

7 | CÁC LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ ĐỐI VỚI SẢY THAI LIÊN TIẾP TRONG QUÝ MỘT VÀ QUÝ HAI ?

7.1 | Thay đổi lối sống

Một phân tích tổng hợp các dữ liệu được thu thập tiến cứu về sẩy thai liên tiếp cho thấy mối liên quan giữa BMI và sẩy thai sau đó.^{31,157} Các nghiên cứu về sẩy thai lẻ tẻ cho thấy mối liên quan với hút thuốc,^{25,158} rượu^{26,159} và caffeine.^{27,160,161} Những phát hiện này có thể được ngoại suy trên các nhóm phụ nữ và những người bị sẩy thai liên tiếp. [Mức độ bằng chứng 2–]

Không có nghiên cứu nào đánh giá một số loại thực phẩm trong chế độ ăn uống, ví dụ chất chống oxy hóa, vitamin, thực phẩm chức năng (supplements) và vv.. ở nhóm sẩy thai liên tiếp. Nhìn chung, do có rất ít dữ liệu tập trung đặc biệt vào các cặp vợ chồng bị sẩy thai liên tiếp, nên dường như là hợp lý khi tư vấn một chế độ ăn uống tương tự như chế độ được khuyến cáo cho bất kỳ cặp vợ chồng nào đang cố gắng thụ thai.¹⁶² [Mức độ bằng chứng 2–]

7.2 | Thrombophilia

7.2.1 | Mắc phải

Một phân tích tổng hợp chất lượng cao bao gồm các RCT đánh giá kết cục thai kỳ ở những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp và APS được điều trị bằng aspirin, steroid, globulin tiêm tĩnh mạch và heparin, cho thấy rằng điều trị hoặc điều trị kết hợp duy nhất dẫn đến gia tăng đáng kể tỷ lệ sinh sống là aspirin kết hợp với truyền heparin không phân đoạn (UFH).¹⁶³ Sự kết hợp này làm giảm đáng kể tỷ lệ sẩy thai (giảm 54%) (aspirin cộng với UFH so với chỉ dùng aspirin (RR 0,46, 95% CI 0,29–0,71)). Hai phân tích tổng hợp khác cho thấy tỷ lệ sẩy thai liên tiếp giảm tương tự ở nhóm dùng aspirin cộng với UFH (OR 0,26, 95% CI 0,14–0,48).¹⁶⁴ Phân tích tổng hợp không cho thấy tỷ lệ sẩy thai giảm đáng kể ở nhóm dùng aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH), nhưng nhận xét rằng cần phải nghiên cứu thêm. Một phân tích tổng hợp mạng lưới Bayes năm 2015 cũng xác nhận các phát hiện trên.¹⁶⁵ [Mức độ bằng chứng 1+]

Tuy nhiên, 2 nghiên cứu tiền cứu và 1 RCT đã báo cáo không có sự khác biệt về hiệu quả và độ an toàn giữa UFH hoặc LMWH khi kết hợp với aspirin trong điều trị cho phụ nữ bị sảy thai liên tiếp liên quan đến aPL.^{166,167} Ngoài ra, 1 phân tích tổng hợp năm 2020 đã báo cáo có sự cải thiện tỷ lệ sinh sống với cả UFH và LMWH khi kết hợp với aspirin.¹⁶⁸ [Mức độ bằng chứng 1+]

Không có kết cục bất lợi nào cho thai nhi được báo cáo trong phân tích tổng hợp gồm các RCT về aspirin liều thấp để phòng ngừa tiền sản giật trong thai kỳ.¹⁶⁹ Heparin không qua nhau thai và do đó không có khả năng gây xuất huyết thai nhi hoặc gây quái thai.¹⁷⁰ Tuy nhiên, UFH, có thể liên quan đến các biến chứng của mẹ bao gồm chảy máu, phản ứng quá mẫn và giảm tiểu cầu do heparin và khi sử dụng lâu dài sẽ gây giảm xương (osteopenia) và gãy xương đốt sống. Tuy nhiên, 2 nghiên cứu tiền cứu cho thấy rằng sự mất mật độ khoáng xương ở cột sống thắt lưng liên quan đến liệu pháp heparin liều thấp dài hạn cũng tương tự như tình trạng thường xảy ra trong thai kỳ.^{171,172} [Mức độ bằng chứng 1+]

LMWH an toàn như UFH với những lợi ích tiềm tàng trong thai kỳ vì chúng ít gây giảm tiểu cầu do heparin hơn, có thể dùng 1 lần/ngày và nguy cơ gây loãng xương do heparin thấp hơn.¹⁷³ [Mức độ bằng chứng 1+]

Thai kỳ liên quan với APS được điều trị bằng aspirin và heparin vẫn có nguy cơ cao mắc các biến chứng trong cả ba tam cá nguyệt.^{174,175} [Mức độ bằng chứng 1+]

Cần lưu ý rằng 1 phân tích tổng hợp cho thấy rằng aspirin và/hoặc LMWH không làm tăng tỷ lệ sinh sống ở phụ nữ bị sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân, nhưng có thể liên quan đến các tác dụng phụ và do đó không nên sử dụng.¹⁷⁶ [Mức độ bằng chứng 1+]

7.2.2 | Thrombophilia di truyền

Dự phòng huyết khối nên được cân nhắc đối với những phụ nữ mắc thrombophilia di truyền dựa trên nguy cơ huyết khối của họ.¹⁷⁷ Cần thêm dữ liệu tiền cứu để xác định

xem liệu điều này có làm thay đổi nguy cơ sảy thai hay không và nếu có thì loại nào, bao gồm cả tình trạng dị hợp tử và đồng hợp tử. [Mức độ bằng chứng 4]

Các phân tích tổng hợp về phụ nữ bị sảy thai liên tiếp có và không có thrombophilia đã không cho thấy bất kỳ sự cải thiện nào về kết cục sinh sản khi sử dụng aspirin và/hoặc heparin so với giả dược (placebo).¹⁷⁶ Thật không may, mặc dù các nhà nghiên cứu đã lên kế hoạch so sánh nhóm có và không có thrombophilia, nhưng họ đã kết luận rằng vì thiếu dữ liệu nên không thể thực hiện phân tích như vậy. Điều này có nghĩa là nhóm phụ nữ mắc thrombophilia sẽ không đủ mạnh (underpowered) trong các phân tích này. [Mức độ bằng chứng 2-]

Một thử nghiệm ngẫu nhiên tiền cứu đã chứng minh hiệu quả của LMWH khi điều trị cho những phụ nữ có tiền sử 1 lần sảy thai muộn > 10 tuần tuổi có yếu tố V Leiden hoặc đột biến gen protrombin hoặc thiếu protein S. Tỷ lệ sinh sống ở những phụ nữ được điều trị bằng enoxaparin là 86% so với 29% ở những phụ nữ chỉ dùng aspirin liều thấp (OR 15,5, 95% CI 7-34).¹⁷⁸ Trong 1 RCT sau đó, phân tích dưới nhóm (subgroup) những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp có và không có thrombophilia không cho thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sinh sống khi so sánh enoxaparin đơn thuần, enoxaparin/aspirin kết hợp và aspirin đơn thuần.¹⁷⁹ [Mức độ bằng chứng 2-]

Do thiếu dữ liệu, dự phòng huyết khối có thể được cân nhắc cho những phụ nữ có Yếu tố V Leiden, thiếu protein S và đột biến protrombin G20210GA, khi có các yếu tố nguy cơ gây huyết khối (theo Hướng dẫn Green-top số 37a Giảm nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong thai kỳ và thời kỳ hậu sản) và/hoặc có tiền sử sảy thai trong quý hai, đặc biệt có bằng chứng tổn thương huyết khối nhau thai.^{180,181} Dữ liệu chẩn đoán và can thiệp phải được thu thập cho mục đích kiểm tra hoặc nghiên cứu. [Mức độ bằng chứng 3]

7.3 | Yếu tố di truyền

Các lựa chọn sinh sản ở các cặp vợ chồng có sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể bao gồm tiến hành mang thai tự nhiên thêm lần nữa, điều trị hỗ trợ sinh sản với xét nghiệm di

truyền tiền làm tổ để phát hiện bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể (PGT-SR), trước đây gọi là chẩn đoán di truyền tiền làm tổ (PGD) hoặc hiến tặng giao tử (gamete donation).

Hỗ trợ sinh sản (IVF/ICSI) kết hợp với PGT-SR đang ngày càng được quan tâm, với mục đích lựa chọn các phôi không bị ảnh hưởng bởi sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể của bố mẹ và tiến hành chuyển phôi. Một thử nghiệm bệnh-chứng bao gồm 89 cặp vợ chồng đã được tư vấn di truyền (trong đó 52 cặp lựa chọn cố gắng thụ thai tự nhiên và 37 cặp lựa chọn thực hiện IVF/ICSI và PGD) cho thấy tỷ lệ sinh sống tích lũy tương tự (lần lượt là 67,6% và 65,4%) giữa hai nhóm. Thời gian thụ thai tương tự nhau ở cả hai nhóm, tuy nhiên họ báo cáo tỷ lệ sẩy thai giảm khi ứng dụng PGD và tất nhiên với gánh nặng tài chính đáng kể là 7956 USD cho mỗi bệnh nhân.¹⁸² [Mức độ bằng chứng 2-]

Một tổng quan hệ thống các nghiên cứu không phải RCT đã báo cáo tỷ lệ sinh sống, tỷ lệ thời gian thụ thai và thậm chí tỷ lệ sẩy thai tương tự nhau giữa nhóm thụ thai tự nhiên và nhóm PGT-SR.¹⁸³ [Mức độ bằng chứng 2-]

Xét nghiệm di truyền tiền làm tổ để phát hiện lệch bội (PGT-A), trước đây gọi là sàng lọc di truyền tiền làm tổ (PGS), kết hợp với IVF/ICSI cũng được ủng hộ như một lựa chọn điều trị cho những phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân. Tương tự như PGT-SR đối với sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể của bố mẹ, cơ sở lý luận đó là xác định và chuyển những phôi được cho là bình thường về mặt di truyền sẽ dẫn đến tăng tỷ lệ sinh sống.

Một tổng quan hệ thống các nghiên cứu không phải RCT phát hiện tỷ lệ sinh sống tương tự nhau giữa nhóm quản lý mong đợi (expectant management) và nhóm PGT-A, với xu hướng tỷ lệ sẩy thai thấp hơn ở nhóm PGT-A. Tuy nhiên, điều đáng chú ý là tất cả các nghiên cứu đều thực hiện sinh thiết phôi vào ngày 3.¹⁸⁴ [Mức độ bằng chứng 2-]

Phân tích hồi cứu theo ý định điều trị (intention to treat) bao gồm 112 cặp vợ chồng lựa chọn PGT-A và 188 cặp vợ chồng lựa chọn quản lý mong đợi phát hiện tỷ lệ mang

thai, tỷ lệ sảy thai và tỷ lệ sinh sống tương tự nhau giữa hai nhóm. Thời gian thụ thai trung bình là 6,5 tháng ở nhóm PGT-A và 3,0 tháng ở nhóm quản lý mong đợi. Mặc dù nghiên cứu bị hạn chế bởi tính chất hồi cứu không ngẫu nhiên, sinh thiết phôi được thực hiện vào ngày 5, điều này phản ánh tốt hơn thực hành thường quy ngày nay.¹⁸⁵ [Mức độ bằng chứng 2-]

Nhìn chung, hiện tại, các cặp vợ chồng cần được thông báo về rủi ro và chi phí đáng kể khi thực hiện PGT-SR và PGT-A, cũng như thiếu bằng chứng về bất kỳ sự cải thiện nào về kết cục sinh sản; để cập nhật thông tin mới nhất, các cặp vợ chồng có thể truy cập trang web HFEA (www.hfea.gov.uk).

7.4 | Yếu tố giải phẫu

7.4.1 | Di tật tử cung bẩm sinh

Không có RCT nào được công bố đánh giá hiệu quả và các biến chứng có thể xảy ra khi nội soi tử cung cắt bỏ vách ngăn được chỉ định riêng cho phụ nữ và những người bị sảy thai liên tiếp. Tuy nhiên, có một RCT khảo sát tác dụng việc cắt bỏ vách ngăn ở những phụ nữ có tiền sử hiếm muộn, sảy thai hoặc sinh non. Điều đáng lưu ý là sự chấp thuận về mặt đạo đức ban đầu chỉ bao gồm những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp (được định nghĩa trong nghiên cứu là ≥ 2 lần sảy thai) nhưng trong quá trình thử nghiệm, tiêu chí lựa chọn (eligibility criteria) đã được mở rộng để bao gồm cả những phụ nữ có tiền sử hiếm muộn, một lần sảy thai hoặc sinh non. Thử nghiệm phát hiện rằng nội soi tử cung cắt bỏ vách ngăn không cải thiện kết cục sinh sản ở phụ nữ với tử cung có vách ngăn.¹⁸⁶

Mặc dù, trên thế giới, đây là RCT đầu tiên về chủ đề này, nên nó xứng đáng được khen ngợi nhưng vẫn còn một số hạn chế. Chúng bao gồm các tiêu chí thu nhận (inclusion criteria) rộng và số lượng đối tượng được tuyển chọn thấp ($n = 80$), mặc dù thời gian thử nghiệm kéo dài (gần 8 năm) và nhiều địa điểm tham gia (10 trung tâm).¹⁸⁷ Điều này có thể phản ánh khó khăn trong việc tuyển chọn bệnh nhân vào một thử nghiệm như vậy, vì RCT duy nhất khác cố gắng giải quyết chủ đề này đã bị dừng

sớm do khó khăn trong việc tuyển chọn sau khi chỉ tuyển được 6 bệnh nhân (ISRCTN2896).¹⁸⁸

Khi xem xét các tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp các nghiên cứu quan sát, ấn phẩm mới nhất năm 2023, bao gồm 27 nghiên cứu và 1506 bệnh nhân, cho thấy nội soi tử cung cắt bỏ vách ngăn có liên quan với tăng tỷ lệ sinh sống (RR 1,77, 95% CI 1,26–2,49), giảm tỷ lệ sảy thai (RR 0,36, 95% CI 0,20–0,66) và giảm tỷ lệ sinh non (RR 0,15, 95% CI 0,04–0,53).¹⁸⁹ [Mức độ bằng chứng 2+]

Rõ ràng là cần thêm các RCT tiến cứu để làm rõ vai trò của phẫu thuật nội soi tử cung cắt bỏ vách ngăn ở phụ nữ bị sảy thai liên tiếp. Điều này phức tạp không chỉ bởi khó khăn tiềm tàng trong việc tuyển chọn bệnh nhân, mà còn bởi thực tế là vẫn chưa xác định được mức độ lõm thực sự tạo nên vách ngăn. Do đó, hiện tại, các trung tâm thực hiện phẫu thuật cắt bỏ vách ngăn tử cung được khuyến khích thực hiện việc này trong bối cảnh nghiên cứu thích hợp.

7.4.2 | Bất thường tử cung mắc phải

Có rất ít bằng chứng về cả mối liên quan và điều trị các bất thường tử cung mắc phải ở phụ nữ và những người bị sảy thai liên tiếp. Dữ liệu từ 1 phân tích hồi cứu ở nhóm sảy thai liên tiếp không có nhóm chứng cho thấy lợi ích tiềm năng khi cắt bỏ u xơ dưới niêm mạc.⁷⁰ [Mức độ bằng chứng 3]

Tuy nhiên, dữ liệu ngoại suy từ tổng quan Cochrane ở những phụ nữ trải qua phẫu thuật nội soi tử cung bóc u xơ trước khi hỗ trợ sinh sản không thấy giảm đáng kể tỷ lệ sảy thai so với quản lý mong đợi (OR 1,54, 95% CI 0,47–5,00; P = 0,47, 94 phụ nữ; chất lượng bằng chứng rất thấp).¹⁹⁰ [Mức độ bằng chứng 3]

Do đó, rõ ràng là cần thêm nhiều nghiên cứu tiến cứu hơn trong tương lai.

7.4.3 | Tính toàn vẹn của cổ tử cung

Điều trị nghi ngờ hormone từ cung được đề cập trong hướng dẫn của NICE [NG25] Chuyển dạ và sinh non.¹⁹¹

7.5 | Yếu tố nội tiết

Nghiên cứu TABLET, một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng giả được so sánh tỷ lệ sinh sống ở phụ nữ bình giáp có kháng thể TPO và tiền sử sảy thai, được điều trị bằng levothyroxin so với giả được, không phát hiện sự khác biệt giữa hai nhóm, kể cả khi phân tích dưới nhóm phụ nữ bị sảy thai liên tiếp. Tuy nhiên, không có đủ dữ liệu để thực hiện phân tích dưới nhóm phụ nữ bị sảy thai liên tiếp, kháng thể TPO và SCH.¹⁹² Tuy nhiên, hy vọng nghiên cứu T4-LIFE sẽ làm sáng tỏ câu hỏi chính xác này.¹⁹³ [Mức độ bằng chứng 1–]

Trong bệnh cảnh SCH, phụ nữ có nguy cơ cao (bao gồm cả phụ nữ đã bị sảy thai trước đó), Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (the American Thyroid Association) đưa ra khuyến cáo mạnh về việc sử dụng thyroxine khi TSH > 4 mIU/l và có tự kháng thể, khuyến cáo yếu khi TSH > 2,5 mIU/l và có tự kháng thể cũng như khuyến cáo yếu trong trường hợp TSH > 4 mIU/l mà không có tự kháng thể.^{150,151} Điều này phù hợp với kết quả của một phân tích tổng hợp.⁷⁶ [Mức độ bằng chứng 2++]

Tuy nhiên, đối với các nghiên cứu ở nhóm sảy thai liên tiếp, nghiên cứu đoàn hệ của Bernardi và cộng sự (2013) ở phụ nữ bị ≥ 2 lần sảy thai, không phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sinh sống sau đó khi so sánh phụ nữ bị SCH với phụ nữ bình giáp, hoặc phụ nữ bị SCH được điều trị và không được điều trị.⁸⁵ Một thử nghiệm quan sát khác cho thấy tỷ lệ sảy thai tương tự ở phụ nữ suy giáp được điều trị bằng thyroxine và phụ nữ bình giáp có kháng thể TPO được điều trị bằng thyroxine.¹⁹⁴ [Mức độ bằng chứng 2–]

Khi đánh giá dữ liệu sẵn có cho đến nay, RCOG Scientific Impact Paper No. 70 Suy giáp dưới lâm sàng và tự kháng thể kháng giáp ở phụ nữ vô sinh hoặc sảy thai liên tiếp đã kết luận rằng có bằng chứng chất lượng thấp ủng hộ điều trị cho phụ nữ bị SCH trung bình (TSH > 4,0 mIU/l) nhưng không đủ bằng chứng ủng hộ điều trị SCH nhẹ

(TSH > 2,5 mIU/l). Họ cũng khuyến cáo đo TSH khi thai được 7-9 tuần tuổi và xét nghiệm chức năng tuyến giáp định kỳ sau đó cho đến 34 tuần tuổi. Trong trường hợp tình trạng kháng thể TPO bình giáp, họ khuyên nên đo TSH khi thai được 7-9 tuần tuổi và mỗi ba tháng sau đó vì nguy cơ tiến triển thành suy giáp.¹⁴⁹

Cần lưu ý rằng, ở những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp, các bất thường nội tiết kín đáo (suy giáp lâm sàng, nhiễm độc giáp, đái tháo đường, tăng prolactin máu) nên được điều trị vì chúng sẽ được điều trị trước khi thụ thai cho bất kỳ phụ nữ hoặc cá nhân nào. [Mức độ bằng chứng 4]

Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp 10 RCT ở phụ nữ bị sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân dùng progesterone so với giả dược hoặc không điều trị tương ứng cho thấy nguy cơ sảy thai thấp hơn (RR 0,72, 95% CI 0,53–0,97) và tỷ lệ sinh sống cao hơn (RR 1,07, 95% CI 1,02–1,15). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được phát hiện trong các kết cục phụ khác, bao gồm sinh non (RR 1,09, 95% CI 0,71–1,66), tỷ lệ tử vong sơ sinh (RR 1,80, 95% CI 0,44–7,34) và dị tật bộ phận sinh dục thai nhi (RR 1,68, 95% CI 0,22–12,62).¹⁹⁵ [Mức độ bằng chứng 1+]

Một phân tích tổng hợp của nhóm hợp tác Cochrane năm 2018 đã báo cáo số trường hợp sảy thai giảm ở phụ nữ được bổ sung progesterone so với giả dược/đối chứng (RR 0,69, 95% CI 0,51–0,92, 11 thử nghiệm, 2359 phụ nữ, bằng chứng chất lượng trung bình), với phân tích dưới nhóm cho thấy hiệu quả rõ rệt hơn đáng kể ở những phụ nữ bị sảy thai từ 3 lần trở lên so với 2 lần sảy thai trở lên trước đó.¹⁹⁶ Tuy nhiên, sau RCT 2017 của Ismail và cộng sự, phân tích này đã được cập nhật vào năm sau và đã trở thành chủ đề điều tra của the Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine và cuối cùng đã bị rút lại do lo ngại về tính chính xác và độ tin cậy của dữ liệu nghiên cứu.¹⁹⁷ Phân tích tổng hợp cập nhật kết luận rằng có thể vẫn có sự giảm về số trường hợp sảy thai ở những phụ nữ được bổ sung progesterone so với giả dược/đối chứng (RR 0,73, 95% CI 0,54–1,00, 10 thử nghiệm, 1684 phụ nữ, bằng chứng chất lượng trung bình), trong khi điều đáng chú ý là trong trường hợp này, 95% CI đã tiếp cận 1,00. Một phân

tích dưới nhóm trong trường hợp này không cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa phụ nữ bị sẩy thai 3 lần trở lên so với 2 lần sẩy thai trở lên trước đó.¹⁹⁸ [Mức độ bằng chứng 1+]

Cần thận trọng khi diễn giải kết quả của các phân tích tổng hợp này do có sự khác biệt giữa các RCT đưa vào trong các phân tích.^{199,200} Ví dụ, trong thử nghiệm của Kumar và cộng sự, phụ nữ được tuyển chọn ở tuổi thai trung bình khoảng 6,5 tuần và được phân chia ngẫu nhiên sau khi xác nhận thai sống với hoạt động tim thai để nhận dydrogesterone đường uống hoặc giả dược. Do đó, ở nhóm chứng khỏe mạnh, tỷ lệ sẩy thai chỉ là 3,5%, phản ánh sai lệch lựa chọn tiềm ẩn.²⁰⁰ Trong thử nghiệm PROMISE, 400 mg progesterone vi hạt đặt âm đạo 2 lần/ngày được bắt đầu ngay khi thử thai dương tính cho đến 12 tuần tuổi.²⁰¹ Có sự khác biệt đáng kể ở thử nghiệm trước nhưng không thấy ở thử nghiệm sau đó. [Mức độ bằng chứng 1+]

Một RCT tập trung vào những phụ nữ bị dọa sẩy thai, thử nghiệm PRISM, so sánh việc sử dụng 400 mg progesterone vi hạt đặt âm đạo 2 lần/ngày so với giả dược tại thời điểm chảy máu cho đến khi thai được 16 tuần tuổi. Các tác giả báo cáo không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sinh sống > 34 tuần tuổi (relative rate, 1,03, 95% CI 1,00–1,07; P = 0,08). Tuy nhiên, khi phân tích dưới nhóm phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp, cho thấy có sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ sinh sống (71,5% so với 57,4%; relative rate, 1,28, 95% CI 1,08–1,51; P = 0,007).²⁰² [Mức độ bằng chứng 1–]

Một tổng quan và đánh giá khoa học các thử nghiệm PROMISE và PRISM đã kết luận rằng phụ nữ có tiền sử sẩy thai và có biểu hiện chảy máu ở giai đoạn đầu thai kỳ có thể được hưởng lợi khi dùng progesterone.¹⁹ [Mức độ bằng chứng 1–]

Tuy nhiên, vẫn chưa rõ chế phẩm (formulations), đường dùng và thời điểm dùng progesterone nào có thể mang lại kết cục tích cực nhất và liệu những yếu tố này có thể ảnh hưởng đến kết cục của những phụ nữ không triệu chứng và những người bị sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân hay không. Các thử nghiệm trong tương lai nên hướng đến mục tiêu giải quyết những câu hỏi này và có thể kiểm soát tình trạng sẩy

thai do lệch bội vì những trường hợp sảy thai này không thể tránh được bằng cách bổ sung progesterone.

Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp của Cochrane cho thấy rằng việc sử dụng các dạng liệu pháp miễn dịch khác nhau, bao gồm tạo miễn dịch tế bào từ người bố (paternal cell immunisation), bạch cầu hiến tặng từ bên thứ ba (third-party donor leucocytes), màng nguyên bào nuôi (trophoblast membranes) và IVIg, ở những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân không mang lại tác dụng có lợi đáng kể nào so với giả dược trong việc ngăn ngừa sảy thai thêm nữa.²⁰³ Hơn nữa, liệu pháp miễn dịch rất tốn kém và có thể có tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm phản ứng truyền máu, sốt phản vệ và viêm gan. Liệu pháp miễn dịch đã không còn được chỉ định cho những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân. [Mức độ bằng chứng 1++]

Không có dữ liệu được công bố về việc sử dụng các thuốc chống yếu tố hoại tử khối u (TNF) để cải thiện kết cục thai kỳ ở phụ nữ bị sảy thai liên tiếp. Hơn nữa, các thuốc chống TNF có thể có khả năng gây ra bệnh tật nghiêm trọng bao gồm u lympho, bệnh u hạt như bệnh lao, bệnh mắt myelin, suy tim sung huyết và các hội chứng tương tự như bệnh lupus ban đỏ hệ thống.²⁰⁴

Không nên chỉ định liệu pháp miễn dịch thường quy cho phụ nữ bị sảy thai liên tiếp ngoài các nghiên cứu chính thức.

7.7 | Yếu tố nam giới

Cho đến nay, có rất ít nghiên cứu đánh giá các can thiệp có thể cải thiện kết cục của các cặp vợ chồng bị sảy thai liên tiếp, đặc biệt là thông qua việc giảm sự phân mảnh DNA tinh trùng, vốn có liên quan đến sảy thai. Các can thiệp như vậy có thể bao gồm thay đổi lối sống (tức là, cai thuốc lá, giảm cân/tập thể dục, giảm phơi nhiễm với chất ô nhiễm), điều trị các nhiễm trùng, kiểm soát đái tháo đường, điều trị giãn tĩnh mạch thừng tinh, liệu pháp chống oxy hóa, lựa chọn tinh trùng và vv.¹³² [Mức độ bằng chứng 3]

7.8 | Sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân

7.8.1 | Cào nội mạc tử cung

Cào hoặc tổn thương nội mạc tử cung đã được nghiên cứu rất nhiều trong bối cảnh IVF/ICSI với gợi ý rằng nó có thể cải thiện tỷ lệ mang thai lâm sàng, mặc dù cho đến nay các RCT và phân tích tổng hợp ở nhóm bệnh nhân này không cho thấy tỷ lệ sẩy thai giảm.^{205,206} [Mức độ bằng chứng 2+]]

Một tổng quan của Cochrane đánh giá những phụ nữ thực hiện cào/tổn thương nội mạc tử cung trước khi bơm tinh trùng vào buồng tử cung hoặc quan hệ tình dục, không phát hiện bằng chứng sự khác biệt về tỷ lệ sẩy thai trên mỗi thai lâm sàng (RR 0,73, 95% CI 0,38–1,39; 6 RCT, 174 người tham gia; thống kê I²=0 %).²⁰⁷ [Mức độ bằng chứng 2+]]

Không có bằng chứng nào liên quan đến phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp và do đó, bằng cách ngoại suy dữ liệu trên, không nên khuyến cáo cào nội mạc tử cung cho phụ nữ và những người bị sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân.

7.8.2 | Hỗ trợ tâm lý

Có một tỷ lệ đáng kể các trường hợp sẩy thai liên tiếp vẫn không rõ nguyên nhân, mặc dù đã đánh giá rất kỹ lưỡng. Những phụ nữ này và bạn tình của họ có thể yên tâm rằng tiên lượng cho một thai kỳ thành công trong tương lai chỉ với chăm sóc hỗ trợ là khoảng 75%.^{20,21} Tuy nhiên, tiên lượng xấu hơn khi tuổi mẹ ngày càng tăng và số lần sẩy thai trước đó. Giá trị của hỗ trợ tâm lý trong việc cải thiện kết cục thai kỳ chưa được đánh giá dưới dạng RCT. Tuy nhiên, dữ liệu từ một số nghiên cứu không ngẫu nhiên cho thấy rằng đến khám tại một phòng khám chuyên sâu về thai kỳ sớm có tác dụng hữu ích.^{20,21,208,209} mặc dù thừa nhận rằng có một tỷ lệ đáng kể phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân có thể là những phụ nữ khỏe mạnh bị sẩy thai lẻ tẻ nhiều lần và không hề có bệnh lý.^{2,7} [Mức độ bằng chứng 2+]]

Cần nghiên cứu sâu hơn để phát triển các phương pháp sàng lọc và quản lý phù hợp cho phụ nữ và các cặp vợ chồng mắc bệnh tâm thần, vì đã chứng minh được mối liên quan giữa sảy thai với lo âu, trầm cảm, rối loạn căng thẳng sau chấn thương (post-traumatic stress disorder) và tự tử.¹¹

8 | QUẢN LÝ SẢY THAI SAU ĐÓ

Có một tỷ lệ phụ nữ sẽ bị sảy thai thêm sau khi được chuyển tuyến trên (referral). Cần có các quy định cho phép họ liên hệ hoặc tiếp cận các dịch vụ,²¹⁰ đặc biệt nếu đã có kế hoạch về việc quản lý khả năng sảy thai trong tương lai, chẳng hạn như thu thập mô thai sảy sẩy để phân tích di truyền tế bào. Điều này có thể được thực hiện cho những trường hợp sảy thai tự phát hoặc hút mô thai sảy bằng bơm hút chân không bằng tay hoặc nạo hút. [Mức độ bằng chứng 4]

Một nghiên cứu bằng bảng câu hỏi ở những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp báo cáo rằng phụ nữ ưa thích các lựa chọn chăm sóc hỗ trợ sau đây cho lần mang thai tiếp theo:

- Một kế hoạch với một bác sĩ thể hiện sự hiểu biết, coi trọng họ, biết về tiền sử sản khoa của họ, lắng nghe họ, cung cấp thông tin về sảy thai liên tiếp, thể hiện sự đồng cảm, thông báo tiến triển và hỏi thăm về nhu cầu tinh cảm.
- Siêu âm khi có triệu chứng, ngay sau khi thử thai dương tính và 2 tuần/lần.
- Nếu sảy thai xảy ra, hầu hết phụ nữ sau đó sẽ thích nói chuyện với nhân viên y tế hoặc bác sĩ tâm lý hơn.
- Phần lớn phụ nữ không mong muốn nhập viện ở cùng độ tuổi thai như các lần sảy thai trước đó và không mong muốn liệu pháp chia buồn (bereavement therapy).

Sắc tộc, số lần sinh và số lần mang thai tại thời điểm khảo sát có liên quan đến các sở thích khác nhau, nhưng độ tuổi, trình độ học vấn và thời gian trôi qua kể từ lần sảy thai gần nhất của người phụ nữ thì không liên quan.²¹¹

9 | CÁC KHUYẾN CÁO NGHIÊN CỨU TRONG TƯƠNG LAI

- Xác định các nguyên nhân làm tăng tỷ lệ sảy thai ở phụ nữ da đen và phát triển các chiến lược quản lý phù hợp.
- Giá trị của xét nghiệm di truyền mô thai sảy sau 2 lần so với 3 lần sảy thai.
- Giá trị tiên lượng của hệ vi sinh vật đường sinh dục và liệu pháp kháng sinh kèm theo đối với kết cục lâm sàng.
- Mối liên quan và điều trị kháng thể kháng beta-2-glycoprotein-1 trong sảy thai liên tiếp.
- Tác động của thrombophilia di truyền và điều trị nó đối với kết cục lâm sàng.
- Tác động của việc cắt bỏ so với quản lý mong đợi vách ngăn tử cung đối với kết cục lâm sàng.
- Tác động của bất thường tử cung mắc phải và phương pháp điều trị đối với kết cục lâm sàng.
- Tác động của kháng thể TPO và điều trị bằng levothyroxine đối với kết cục lâm sàng.
- Tác động của các chế phẩm, đường dùng và thời điểm dùng progesterone khác nhau đối với kết cục lâm sàng.
- So sánh các kỹ thuật thu thập mô thai sảy khác nhau.
- So sánh các kỹ thuật phân tích mô thai sảy khác nhau.
- Giá trị tiên lượng của phân mảnh DNA tinh trùng và tác động của các can thiệp điều trị đối với kết cục lâm sàng.
- Tác động của PGT-SR ở các cặp vợ chồng có sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể đối với kết cục lâm sàng.

- Tác động của PGT-A ở các cặp vợ chồng có sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể đối với kết cục lâm sàng.
- Phát triển các phương pháp sàng lọc và quản lý đối với phụ nữ mắc bệnh tâm thần sau sảy thai liên tiếp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Greenwold N, Jauniaux E. Collection of villous tissue under ultrasound guidance to improve the cytogenetic study of early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2002;17(2):452–6.
2. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Hum Reprod.* 2012;27(7):1882–6.
3. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000;320(7251):1708–12.
4. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 1990;336(8716):673–5.
5. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;368(9535): 601–11.
6. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):240–6.
7. Saravelos SH, Regan L. Unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):157–66.
8. Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard O, Brunak S, Nielsen HS. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1065–73.

9. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–67.
10. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet*. 2021;397(10285):1675–82.
11. Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, Dhillon-Smith RK, Al-Memar M, Brewin J, et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021;397(10285):1668–74.
12. Lancet Editorial. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *Lancet*. 2021;397(10285):1597:1597.
13. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(3):533–5.
14. ASRM. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103–11.
15. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S; ESHRE Guideline Group on RPL. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004.
16. van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, Dawood F, Vissenberg R, Middeldorp S, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2013;99(1):188–92.
17. van den Boogaard E, Kaandorp SP, Franssen MT, Mol BW, Leschot NJ, Wouters CH, et al. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? *Hum Reprod*. 2010;25(6):1411–4.

18. du Fossé NA, van der Hooft MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley FFLO. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(5):650–69.
19. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167–76.
20. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2868–71.
21. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*. 1997;12(2):387–9.
22. Oliver-Williams CT, Steer PJ. Racial variation in the number of spontaneous abortions before a first successful pregnancy, and effects on subsequent pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;129(3):207–12.
23. Gowri V, Udayakumar AM, Bsiso W, Al Farsi Y, Rao K. Recurrent early pregnancy loss and consanguinity in Omani couples. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(10):1167–9.
24. Saad FA, Jauniaux E. Recurrent early pregnancy loss and consanguinity. *Reprod Biomed Online*. 2002;5(2):167–70.
25. Nielsen A, Hannibal CG, Lindekilde BE, Tolstrup J, Frederiksen K, Munk C, et al. Maternal smoking predicts the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(9):1057–65.

26. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol.* 2002;37(1):87–92.
27. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr.* 2016;19(7):1233–44.
28. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched casecontrol study. *Hum Reprod.* 2004;19(7):1644–6.
29. Metwally M, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 2008;90(3):714–26.
30. Metwally M, Saravolos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010;94(1):290–5.
31. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK, et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep.* 2021;11(1):7081.
32. Gaskins AJ, Hart JE, Chavarro JE, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Laden F, et al. Air pollution exposure and risk of spontaneous abortion in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1809–17.
33. Al-Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, Thompson JW, Lindow SW. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *BJOG.* 2001;108(10):1094–7.

34. Thomas VV, Knight R, Haswell SJ, Lindow SW, van der Spuy ZM. Maternal hair selenium levels as a possible long-term nutritional indicator of recurrent pregnancy loss. *BMC Womens Health*. 2013;13:40.
35. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, KwakKim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod*. 2014;29(2):208–19.
36. Creus M, Deulofeu R, Penarrubia J, Carmona F, Balasch J. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(3):693–9.
37. Wilson WA, Gharavi AF, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309–11.
38. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
39. Opatmy L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2214–21.
40. Tebo AE, Jaskowski TD, Hill HR, Branch DW. Clinical relevance of multiple antibody specificity testing in anti-phospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Immunol*. 2008;154(3):332–8.
41. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9361):901–8.

42. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 2015;135(2):339–46.
43. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med.* 2012;14(1):39–50.
44. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Bemtorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996;348(9032):913–6.
45. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(1):6–14.
46. Chen H, Yang X, Lu M. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):283–90.
47. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med.* 2013;15(2):153–6.
48. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod.* 1990;5(5):519–28.
49. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ.* 2006;332(7544):759–63.

50. Barber JC, Cockwell AF, Grant F, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG*. 2010;117(7):885–8.
51. Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li TC. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):109–16.
52. Zhu X, Li J, Zhu Y, Wang W, Wu X, Yang Y, et al. Application of chromosomal microarray analysis in products of miscarriage. *Mol Cytogenet*. 2018;11:44.
53. Zhang T, Sun Y, Chen Z, Li T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG*. 2018;125(4):414–20.
54. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822(12):1951–9.
55. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):202–9.
56. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1724–32.
57. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*. 2000;73(2):300–4.
58. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2001;75(4):678–82.

59. Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic Factors as a Cause of Miscarriage. *Curr Med Chem*. 2010;17(29):3431–7.
60. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):415–29.
61. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761–71.
62. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):665–83.
63. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J, et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):110–7.
64. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio SA, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2032–44.
65. Ludwin A, Martins WP, Nastri CO, Ludwin I, Coelho Neto MA, Leitao VM, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):101–9.
66. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, et al. ASRM mullerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1238–52.

67. Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ, Jones SH, Latham SM, Hartmann KE. Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017;130(5):1065–72.
68. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215–23.
69. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am J Epidemiol.* 2017;186(10):1140–8.
70. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3274–9.
71. de Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):639–43.
72. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome— one century later. *Fertil Steril.* 2008;89(4):759–79, Asherman syndrome— one century later.
73. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brolmann HA, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):262–78.
74. Baradwan S, Shafi D, Baradwan A, Bashir MS, Al-Jaroudi D. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcome in patients with Asherman's syndrome post-hysteroscopic adhesiolysis. *Int J Womens Health.* 2018;10:77–82.
75. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a

focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(12):1383–90.

76. McNamee KM, Dawood F, Farquharson RG. Mid-trimester pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):87–102.

77. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B. Maternal microbiome - A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):94–9.

78. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i3633.

79. Gilner J, Biggio J. Management of Short Cervix during Pregnancy: A Review. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):245–52.

80. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia.* 1990;33(2):100–4.

81. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med.* 1988;319(25):1617–23.

82. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12(1):63–8.

83. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 1999;14(1):18–20.

84. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*. 2000;107(12):1471–9.
85. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1326–31.
86. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(4):e0175708.
87. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):605–19.
88. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616.
89. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(1):151–60.
90. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod*. 2000;15(3):612–5, Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal.
91. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2002;78(3):487–90.
92. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and

beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril*. 2008;90(3):727–30.

93. Li W, Ma N, Laird SM, Ledger WL, Li TC. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(3):285–8.

94. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*. 1998;70(2):246–52.

95. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril*. 1997;68(5):806–9.

96. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol*. 2015;76(5):362–73.

97. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 1993;14(7):353–6.

98. Wang NF, Kolte AM, Larsen EC, Nielsen HS, Christiansen OB. Immunologic Abnormalities, Treatments, and Recurrent Pregnancy Loss: What Is Real and What Is Not? *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):509–23.

99. Su D, Zhang Y, Wang Q, Wang J, Jiao B, Wang G, et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with recurrent miscarriage: a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76(2):172–80.

100. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):429–38.
101. Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon RJ, et al. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. *J Clin Med*. 2021;10(4):869.
102. Laird SM, Mariee N, Wei L, Li TC. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1331–7.
103. Wang Q, Li TC, Wu YP, Cocksedge KA, Fu YS, Kong QY, et al. Reappraisal of peripheral NK cells in women with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(6):814–9.
104. Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, Suzumori N, Kitaori T, SugiuraOgasawara M. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1629–34.
105. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2727–30.
106. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2208–13.
107. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2386–91.

108. Lash GE, Bulmer JN, Li TC, Innes BA, Mariee N, Patel G, et al. Standardisation of uterine natural killer (uNK) cell measurements in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. *J Reprod Immunol.* 2016;116:50–9.
109. Chen X, Mariee N, Jiang L, Liu Y, Wang CC, Li TC, et al. Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):680:c1–6.
110. Check JH. A practical approach to the prevention of miscarriage. Part 4--role of infection. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2010;37(4):252–5.
111. Regan L, Jivraj S, editors. Infection and pregnancy loss. London: RCOG Press; 2001.
112. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ.* 1994;308(6924):295–8.
113. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):375–90.
114. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ.* 1999;319(7204):220–3.
115. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–15.
116. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch JJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent

implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106–10.

117. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109(5):832–9.

118. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602:e1–e16.

119. Ruixue W, Hongli Z, Zhihong Z, Rulin D, Dongfeng G, Ruizhi L. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(11):1513–8.

120. Saxena P, Misro MM, Chaki SP, Chopra K, Roy S, Nandan D. Is abnormal sperm function an indicator among couples with recurrent pregnancy loss? *Fertil Steril.* 2008;90(5):1854–8.

121. Imam SN, Shamsi MB, Kumar K, Deka D, Dada R. Idiopathic recurrent pregnancy loss: role of paternal factors; a pilot study. *J Reprod Infertil.* 2011;12(4):267–76.

122. Bhattacharya SM. Association of various sperm parameters with unexplained repeated early pregnancy loss--which is most important? *Int Urol Nephrol.* 2008;40(2):391–5.

123. Hill JA, Abbott AF, Politch JA. Sperm morphology and recurrent abortion. *Fertil Steril.* 1994;61(4):776–8.

124. Motak-Pochrzest II, Malinowski A. The occurrence of immunological disturbances in patients with recurrent miscarriage (RM) of unknown etiology. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(7):701–7.
125. Al-Hussein K, Al-Mukhalafi Z, Bertilsson PA, Jaroudi K, Shoukri M, Hollander J. Value of flow cytometric assay for the detection of antisperm antibodies in women with a history of recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47(1):31–7.
126. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2012;27(10):2908–17.
127. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;102(4):998–1005 e8.
128. Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, Kammoun M, Meniaoui I, Sallam A, et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2016;105(1):58–64.
129. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Cook PJ, Lamb DJ, Lipshultz LI. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;103(4):906–9 e1.
130. Barih GM, Jacoby E, Binkley P, Chang TC, Schenken RS, Robinson RD. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation assessment in normozoospermic male partners of couples with unexplained recurrent pregnancy loss: a prospective study. *Fertil Steril.* 2016;105(2):329–36 e1.

131. Carlini T, Paoli D, Pelloni M, Faja F, Dal Lago A, Lombardo F, et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(1):58–65.
132. Agarwal A, Cho CL, Esteves SC. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(3):164–71.
133. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-1 in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod*. 1995;10(8):2001–5.
134. Robert JM, Macara LM, Chalmers EA, Smith GC. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *BJOG*. 2002;109(3):348–9.
135. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1213–29.
136. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3): 487–97.
137. Popescu F, Jaslow CR, Kutch WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod*. 2018;33(4):579–87.
138. Pond E, Dimond R. Reproductive decision making: interviews with mothers of children with undiagnosed developmental delay. *J Community Genet*. 2018;9(3):315–25.
139. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC, Jayaprakasan K; Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reproductive Implications and Management of

Congenital Uterine Anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. BJOG. 2020;127(5):e1–e13.

140. Grimbizis GF, Di Spiezio SA, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. Hum Reprod. 2016;31(1):2–7.

141. Graupera B, Pascual MA, Hereter L, Browne JL, Ubeda B, Rodriguez I, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Mullerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(5):616–22.

142. AFS. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril. 1988;49(6):944–55.

143. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. Fertil Steril. 2005;84(5):1493–7.

144. Acien P, Acien MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. Hum Reprod Update. 2011;17(5):693–705.

145. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio SA, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Gynecol Surg. 2013;10(3):199–212.

146. ASRM. Uterine septum: a guideline. Fertil Steril. 2016;106(3): 530–40.

147. Ouyang Y, Yi Y, Gong F, Lin G, Li X. ESHRE-ESGE versus ASRM classification in the diagnosis of septate uterus: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):845–50.
148. Amin TN, Saridogan E, Jurkovic D. Ultrasound and intrauterine adhesions: a novel structured approach to diagnosis and management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(2):131–9.
149. Dhillon-Smith RK, Boelaert K, Jevc YB, Maheshwari A, Coomarasamy A; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Subclinical Hypothyroidism and Antithyroid Autoantibodies in Women with Subfertility or Recurrent Pregnancy Loss: Scientific Impact Paper No. 70 June 2022. *BJOG.* 2022 Nov;129(12):e75–88.
150. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89.
151. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O’Keeffe DT. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc.* 2018;2(6):533–46.
152. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10160):2171–9.
153. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;104(4):927–31.
154. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent

miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014;21(5):640–7.

155. Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosalvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia*. 2021;53(2):e13874.

156. Haddock L, Gordon S, Lewis SEM, Larsen P, Shehata A, Shehata H. Sperm DNA fragmentation is a novel biomarker for early pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):175–84.

157. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2010;94(1):290–5.

158. Mishra GD, Dobson AJ, Schofield MJ. Cigarette smoking, menstrual symptoms and miscarriage among young women. *Aust N Z J Public Health*. 2000;24(4):413–20.

159. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet*. 1980;2(8187):173–6.

160. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):279:e1–8.

161. Tolstrup JS, Kjaer SK, Munk C, Madsen LB, Ottesen B, Bergholt T, et al. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Hum Reprod*. 2003;18(12):2704–10.

162. Saravelos SH, Regan L. The importance of preconception counseling and early pregnancy monitoring. *Semin Reprod Med*. 2011;29(6):557–68.

163. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002859, 2012.

164. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1256–62.
165. Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X, et al. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network MetaAnalysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(45):e1732.
166. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril.* 2005;83(3):684–90.
167. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26(8):729–34.
168. Liu X, Qiu Y, Yu ED, Xiang S, Meng R, Niu KF, et al. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2020;83(4):e13219.
169. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD004659.
170. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN, Burrows R. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost.* 1989;61(2):197–203.
171. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2876–80.

172. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod*. 2004;19(5):1211–4.
173. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401–7.
174. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(2):102–7.
175. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*. 1992;80(4):614–20.
176. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD004734.
177. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London; RCOG: 2015.
178. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004;103(10):3695–9.
179. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, MorinPapunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):295–301.

180. Rai RS, Regan L, Chitolie A, Donald JG, Cohen H. Placental thrombosis and second trimester miscarriage in association with activated protein C resistance. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(8):842–4.
181. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(2):402–5.
182. Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Nagayoshi M, Tanaka A, Takeda S. Preimplantation Genetic Diagnosis and Natural Conception: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Associated with Translocation. *PLoS one.* 2015;10(6):e0129958.
183. Jews M, Tan J, Taskin O, Alfaraj S, AbdelHafez FF, Abdellah AH, et al. Does preimplantation genetic diagnosis improve reproductive outcome in couples with recurrent pregnancy loss owing to structural chromosomal rearrangement? A systematic review *Reprod Biomed Online.* 2018;36(6):677–85.
184. Musters AM, Repping S, Korevaar JC, Mastenbroek S, Limpens J, van der Veen F, et al. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review of the best available evidence. *Fertil Steril.* 2011;95(6):2153–7 e3.
185. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2016;31(8):1668–74.
186. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre openlabel randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2021;36(5):1260–7.

187. Adewole AA, Kalu F, Okohue JF, Alabi CO, Ola B. Septum resection versus expectant management: paucity of good quality data. *Hum Reprod.* 2021;36(9):2626–7.
188. Rikken JFW, van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Reply: Septum resection versus expectant management: paucity of good quality data. *Hum Reprod.* 2021;36(9):2627–8.
189. Jiang Y, Wang L, Wang B, Shen H, Wu J, He J, et al. Reproductive outcomes of natural pregnancy after hysteroscopic septum resection in patients with a septate uterus: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(1):100762.
190. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD009461.
191. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. NICE Guideline [NG25]. 2015; Updated 2022.
192. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, FarrellCarver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1316–25.
193. Vissenberg R, van Dijk MM, Fliers E, van der Post JAM, van Wely M, Bloemenkamp KWM, et al. Effect of levothyroxine on live birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and TPO antibodies (T4-LIFE study). *Contemp Clin Trials.* 2015;44:134–8.
194. Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR, et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect.* 2013;2(2):118–24.

195. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430–8 e3.
196. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD003511.
197. Statement of Retraction: Peri-conceptual progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(6):1073:1073.
198. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;11:CD003511.
199. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141–8.
200. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1357–63 e3.
201. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(41):1–92.

202. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton IJ, Gallos ID, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815–24.
203. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):CD000112.
204. MedicinesComplete. British National Formulary (BNF) [<https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>]. Accessed 06 Apr 2023.
205. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S, Martins W Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD009517.
206. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N Engl J Med*. 2019;380(4):325–34.
207. Lensen SF, Manders M, Nastri CO, Gibreel A, Martins WP, Templer GE, Farquhar C. Endometrial injury for pregnancy following sexual intercourse or intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD011424.
208. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage-- outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1991;31(4):320–2, Recurrent Miscarriage - Outcome After Supportive Care in Early Pregnancy.
209. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(2):140–6.
210. Koert E, Malling GMH, Sylvest R, Krog MC, Kolte AM, Schmidt L, et al. Recurrent pregnancy loss: couples' perspectives on their need for treatment, support and follow up. *Hum Reprod*. 2019;34(2):291–6.

211. Musters AM, Koot YF, van den Boogaard NM, Kaaijk E, Macklon NS, van der Veen F, et al. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod.* 2013;28(2):398–405.
212. Lathi RB, Gustin SL, Keller J, Maisenbacher MK, Sigurjonsson S, Tao R, et al. Reliability of 46, XX results on miscarriage specimens: a review of 1,222 first-trimester miscarriage specimens. *Fertil Steril.* 2014;101(1):178–82.
213. Shearer BM, Thorland EC, Carlson AW, Jalal SM, Ketterling RP. Reflex fluorescent in situ hybridization testing for unsuccessful product of conception cultures: a retrospective analysis of 5555 samples attempted by conventional cytogenetics and fluorescent in situ hybridization. *Genet Med.* 2011;13(6):545–52.
214. Lescoat D, Jouan H, Loeuillet-Olivo L, Le Calve M. Fluorescent in situ hybridization (FISH) on paraffin-embedded placental tissues as an adjunct for understanding the etiology of early spontaneous abortion. *Prenat Diagn.* 2005;25(4):314–7.
215. Nikitina TV, Lebedev IN. [Cytogenetics of recurrent pregnancy loss]. *Genetika.* 2014;50(5):501–14.
216. Bejjani BA, Shaffer LG. Application of array-based comparative genomic hybridization to clinical diagnostics. *J Mol Diagn.* 2006;8(5):528–33.
217. Bug S, Solfrank B, Schmitz F, Pricelius J, Stecher M, Craig A, et al. Diagnostic utility of novel combined arrays for genome-wide simultaneous detection of aneuploidy and uniparental isodisomy in losses of pregnancy. *Mol Cytogenet.* 2014;7:43.