BÖLÜM 23

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

Fikriye Işıl ADIGÜZEL [1]

GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), etiyoloji genellikle bilinmediği ve kanıta dayalı çok az teşhis ve tedavi stratejisi olduğu için üreme tıbbındaki karmaşık konulardan biridir. TGK kadın hastalıkları ve doğum alanında hem doktorlar hem de çiftler açısından en sıkıntılı ve emek harcanan hastalıklarından biridir. Etiyoloji hastaların yaklaşık olarak yarısında açıklanamamaktadır. Hastaların yönetimiyle ilgili kanıta dayalı tanı ve tedavi stratejileri sınırlıdır ve tedavi önerileri çoğu kez klinik tecrübe ve gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır.

TGK için genel olarak kabul edilen kriterlere uyulmaması, kohortların düzensiz izlenmesi, anöploid fetüslerin dışlanmaması, ara analizden sonra çalışmanın erken sonlandırılması ve randomizasyon sonrası birçok hastanın çalışmadan çekilmesi, araştırmalardaki biaslar metadolojik zayıflıklara neden olmaktadır (1).

TANIM

TGK'nın tanımı için literatürde değişik görüşler mevcuttur. Klinik olarak ultrasonografik muayene ile belirlenmiş veya histopatolojik inceleme ile gösterilmiş iki veya daha fazla başarısız gebelik (2) veya rahim içi olması gerekmeyen ardışık üç gebelik kaybı (3) TGK tanımlarına örneklerdir. Bu farklı tanımlamalar da hangi çiftlere danışmanlık veya tedavi yapılacağını belirlemeyi daha zor hale getirir. TGK tanımına biyokimyasal gebelikleri ve dış gebelikleri dahil etmenin gerekçesi, 12 haftalık gebelikten önce üç veya daha fazla ardışık gebelik kaybı yaşayan 587 kadının retrospektif bir kohort çalışmasına dayanmaktadır (4).

Bu çeşitli tanımlara yanıt olarak, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2017 yılında, TGK'nin serum veya idrar insan koryonik gonadotropini (hCG) ile teşhis edilen iki veya daha fazla gebelik kaybını tanımladığını öne süren bir konsensüs bildirisi yayınlamıştır (5). Bu tanı, biyokimyasal gebelikleri ve yeri bilinmeyen tedavi edilmiş gebelikleri içerirken, tanı almış ektopik veya molar gebelikleri içermemektedir.

TGK tanımı ayrıca birincil veya ikincil olarak ayrılabilir (5,6). Birincil TGK, hiçbir zaman yaşayabilirliğe ulaşmamış (24 haftalık gebelik veya sonrası) kadınlarda gebelik kaybını ifade eder.

[1] Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, aze_isil@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6849-2193

(76). Ovum donasyonu bu sorunun üstesinden gelebilir ve TGK'lı kadınlarda %88'lik canlı doğum oranı ile ilişkilendirilmiştir (76).

Kanıtlanmamış tedaviler: TGK olan kadınlarda progesteron tedavisi, TGK'lı hastalar da dahil olmak üzere canlı doğum oranını artırmıyor gibi görünmektedir ve bu nedenle önerilmemektedir (77,78).

Çalışmalar, ne aspirin (79,80) ne de aspirin artı antikoagülanların (81-83) açıklanamayan TGK'lı kadınların canlı doğum oranlarını iyileştirmediğini bildirmiştir.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH), kalıtsal trombofili tanısı alan veya almayan hastalarda herhangi bir fayda bildirilmemiş olmasına rağmen, açıklanamayan tekrarlayan düşükleri olan hastalara sıklıkla önerilmektedir (83,84).

Sistematik incelemeler, intravenöz immünoglobülin ile immün tedavinin, TGK'nın tedavisi için yararlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir (85-87).

Glukokortikoidlerin, doğal öldürücü hücre aktivitesinin baskılanması da dahil olmak üzere çeşitli anti-inflamatuar etkileri vardır, ancak TGK'yı önlemede etkili görünmemektedir (88).

SONUÇ

TGK'nın değerlendirilmesi, iki veya üç ardışık düşükten sonra endikedir.

TGK tipik olarak ardada olan gebeliklerde benzer gebelik haftalarında ortaya çıkar. Nüks riski, kayıp anındaki gebelik yaşı arttıkça artar.

TGK'li çiftlerin minimum teşhis çalışması, eksiksiz bir tıbbi, cerrahi, genetik ve aile öyküsü ile fizik muayeneden oluşur.

İnsidans olarak kadınların %0,4-1'i ardarda üç gebelik kaybı yaşamaktadırlar.

Yaygın etiyolojileri; kromozomal anormallikler, uterus anormallikleri, antifosfolipid antikor sendromu, diabetes mellitus ve troid hastalıkları gibi endokrin faktörlerdir.

Hastanın TGK'sı için olası bir neden belirlendiğinde, bu sorun belirtildiği şekilde tedavi edilir. Buna uterus anomalilerinin cerrahi olarak düzeltilmesi ve hiperprolaktinemi, tiroid anormallikleri ve diabetes mellitus gibi endokrin bozuklukların tıbbi tedavisi de dahildir.

KAYNAKLAR

1. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2005;83(4): 821-839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.018
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(3): 533-535. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.025
3. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2006;21(9): 2216-2222. doi: 10.1093/humrep/del150
4. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2014;29(5): 931-937. doi: 10.1093/humrep/deu042
5. RPL EGGo, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2): hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
6. Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M, et al. Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1999;72(3): 427-430. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00269-1
7. Salat-Baroux J. [Recurrent spontaneous abortions]. *Reprod Nutr Dev (1980)*. 1988;28(6B): 1555-1568.
8. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319(4): 189-194. doi: 10.1056/NEJM198807283190401
9. Abramson J, Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid*. 2001;11(1): 57-63. doi: 10.1089/10507250150500676
10. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 1990;336(8716): 673-675. doi: 10.1016/0140-6736(90)92159-f
11. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251): 1708-1712. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708
12. Khan FH, Alkwai HM, Alshammari RF, et al. Comparison of Fetomaternal Complications in Women of High Parity with Women of Low Parity among Saudi Women. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(11). doi: 10.3390/healthcare10112198

13. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril*. 2015;103(5): 1136-1143. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.004
14. Wong LF, Schliep KC, Silver RM, et al. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3): 375 e371-311. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.020
15. Roberts CL, Algert CS, Ford JB, et al. Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss. *Hum Reprod*. 2016;31(12): 2834-2840. doi: 10.1093/humrep/dew251
16. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019;43(2): 74-79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003
17. Acien P, Acien M, Sanchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod*. 2004;19(10): 2377-2384. doi: 10.1093/humrep/deh423
18. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006;24(1): 25-32. doi: 10.1055/s-2006-931798
19. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000;73(1): 1-14. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00480-x
20. Buttram VC, Jr., Gibbons WE. Mullerian anomalies: a proposed classification. (An analysis of 144 cases). *Fertil Steril*. 1979;32(1): 40-46. doi: 10.1016/s0015-0282(16)44114-2
21. Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1): 10-30. doi: 10.1097/GRF.0b013e31802f11f6
22. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3): 483-490 e483. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025
23. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021;115(3): 546-560. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010
24. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011;96(3): 530-535. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1097
25. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011;96(3): 522-529. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1095
26. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, et al. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells*. 2016;34(2): 346-356. doi: 10.1002/stem.2222
27. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15(3): 225-231. doi: 10.1097/00001703-200306000-00003
28. Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27(3): 541-554. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70154-6
29. Robertson SA, O'Leary S, Armstrong DT. Influence of semen on inflammatory modulators of embryo implantation. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2006;62(231-245.
30. Hanafusa N, Noiri E, Yamashita T, et al. Successful treatment by double filtrate plasmapheresis in a pregnant woman with the rare P blood group and a history of multiple early miscarriages. *Ther Apher Dial*. 2006;10(6): 498-503. doi: 10.1111/j.1744-9987.2006.00393.x
31. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med*. 1981;304(22): 1331-1334. doi: 10.1056/NEJM198105283042204
32. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, 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): 1617-1623. doi: 10.1056/NEJM198812223192501
33. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, et al. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002;17(11): 2858-2864. doi: 10.1093/humrep/17.11.2858
34. 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): 487-490. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03247-8
35. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril*. 2001;75(1): 46-52. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01666-6
36. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6): 551-566. doi: 10.1056/NEJMoa063971
37. Stagnaro-Green A, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2): 167-181. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.007
38. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 2008;23(2): 278-284. doi: 10.1093/humrep/dem383
39. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1): 85-92. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181788dd7
40. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5): 322-329. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00045-6
41. De Marchi A. [Antifolic antiblastic therapy of gestochrionepithelioma]. *Minerva Ginecol*. 1967;19(22): 1120-1124.

42. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*. 1998;70(2): 246-252. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00164-2
43. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4): e27-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128
44. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod*. 2002;17(2): 446-451. doi: 10.1093/humrep/17.2.446
45. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006;24(1): 17-24. doi: 10.1055/s-2006-931797
46. Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG, et al. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;69(7-8): 597-601. doi: 10.3109/00016349009028702
47. Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, et al. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5): 1098-1102. doi: 10.1097/01.AOG.0000215560.86673.22
48. Smits MAJ, van Maarle M, Hamer G, et al. Cytogenetic testing of pregnancy loss tissue: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(6): 867-879. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.02.001
49. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet*. 1980;32(5): 723-730.
50. Rubio C, Simon C, Vidal F, et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod*. 2003;18(1): 182-188. doi: 10.1093/humrep/deg015
51. Munne S, Sandalinas M, Magli C, et al. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions. *Prenat Diagn*. 2004;24(8): 638-643. doi: 10.1002/pd.957
52. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ*. 2005;331(7509): 137-141. doi: 10.1136/bmj.38498.669595.8F
53. Goddijn M, Joosten JH, Knegt AC, et al. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. *Hum Reprod*. 2004;19(4): 1013-1017. doi: 10.1093/humrep/deh172
54. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3): 517-524. doi: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca
55. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1): 5-13. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c68907
56. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(1): 266-270. doi: 10.1161/01.atv.20.1.266
57. Clark P, Walker ID, Govan L, et al. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol*. 2008;140(2): 236-240. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06902.x
58. Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9361): 901-908. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7
59. Kocher O, Cirovic C, Malynn E, et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(1): 68-75. doi: 10.1309/JWL27GRGU71VP5QL
60. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, et al. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thromb Res*. 2006;117(6): 681-684. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.005
61. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132(2): 171-196. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x
62. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2003;21(7): 1221-1228. doi: 10.1097/00004872-200307000-00002
63. American College of O, Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78(2): 179-190. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00197-2
64. Matovina M, Husnjak K, Milutin N, et al. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. *Fertil Steril*. 2004;81(3): 662-669. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.020
65. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril*. 2003;79(5): 1136-1140. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00176-6
66. Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, et al. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2005;14(3): 165-181. doi: 10.1007/s10897-005-3241-5
67. Munne S, Cohen J, Sable D. Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications. *Fertil Steril*. 2002;78(2): 234-236. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03239-9
68. Werlin L, Rodi I, DeCherney A, et al. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2003;80(2): 467-468. doi: 10.1016/s0015-

0282(03)00605-8
69. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982;61(2): 157-162. doi: 10.3109/00016348209156548
70. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91(6): 2628-2631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.011
71. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, et al. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(5): 700-705. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.06.028
72. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl): e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300
73. Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, et al. Thyroid Peroxidase Antibodies and Prospective Live Birth Rate: A Cohort Study of Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Thyroid*. 2019;29(10): 1465-1474. doi: 10.1089/thy.2019.0077
74. Li TC, Ding SH, Anstie B, et al. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertil Steril*. 2001;75(2): 434-437. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01708-8
75. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, et al. 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): 1668-1674. doi: 10.1093/humrep/dew135
76. Remohi J, Gallardo E, Levy M, et al. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 1996;11(9): 2048-2051. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019541
77. Practice Committees of the American Society for Reproductive M, the Society for Reproductive E, Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;115(6): 1416-1423. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.010
78. McLindon LA, James G, Beckmann MM, et al. Progesterone for women with threatened miscarriage (STOP trial): a placebo-controlled randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2023;38(4): 560-568. doi: 10.1093/humrep/dead029
79. Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA, et al. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2016;31(3): 657-665. doi: 10.1093/humrep/dev329
80. Blomqvist L, Hellgren M, Strandell A. Acetylsalicylic acid does not prevent first-trimester unexplained recurrent pregnancy loss: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(11): 1365-1372. doi: 10.1111/aogs.13420
81. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010;362(17): 1586-1596. doi: 10.1056/NEJMoa1000641
82. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010;115(21): 4162-4167. doi: 10.1182/blood-2010-01-267252
83. Yan X, Wang D, Yan P, et al. Low molecular weight heparin or LMWH plus aspirin in the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;268(22-30. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.036
84. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*. 2015;125(14): 2200-2205. doi: 10.1182/blood-2014-11-610857
85. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10): CD000112. doi: 10.1002/14651858.CD000112.pub3
86. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG*. 2007;114(2): 134-142. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01201.x
87. Egerup P, Lindschou J, Gluud C, et al. The Effects of Intravenous Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of Randomised Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual Patient Data. *PLoS One*. 2015;10(10): e0141588. doi: 10.1371/journal.pone.0141588
88. Sun Y, Cui L, Lu Y, et al. Prednisone vs Placebo and Live Birth in Patients With Recurrent Implantation Failure Undergoing In Vitro Fertilization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(17): 1460-1468. doi: 10.1001/jama.2023.5302