

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

Recurrent Pregnancy Loss

Şerif Aksin

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Dr. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK); 20. gebelik haftasından önce ard arda 3 gebelik kaybıdır. Etiyolojide multifaktöryel nedenler rol oynamaktadır. Ancak bir çok olguda kesin bir neden ortaya konamamaktadır. Erken haftalardaki abortus sayısı attıkça rekürrens artmaktadır. TGK tedavisinde net görüş birliği yoktur. Tedavi planlanırken, etyoloji göz önünde bulundurulmalı ve bilimsel etkinliği kanıtlanmış tedaviler uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı, progesteron, düşük molekül ağırlıklı heparin

ABSTRACT

Recurrent loss of pregnancy (RLP), consecutive loss of three pregnancies before 20 week of pregnancy. Multifactorial causes play a role in etiology. However, in many cases a definite reason can not be established. When the number of abortions in the early weeks is increased, recurrence is increasing. There is no clear consensus on RLP treatment. When treatment is planned, the etiology should be considered and therapies with scientific efficiency should be applied.

Key Words: Recurrent pregnancy loss, progesterone, low molecular weight heparin

Tanım

Viabilite sınırına ulaşmadan (20. haftanın altında veya 500 g'ın altında) arka arkaya üç gebelik kaybına tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) denir. Oniki haftanın altında olan kayıplara erken düşük, 12 haftadan sonra olan kayıplara ise geç düşük denir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık % 89'u birinci trimesterde olmaktadır (1). Gebe kalmak isteyen çiftlerin %15 kadarında klinik olarak tanımlanan gebelik, düşük ile sonuçlanır. Bu kadınların %1-3'ünde klinik olarak TGK görülür (2). TGK'ya neden olan olası etyolojik faktörler; genetik nedenler (yapısal veya sayısal kromozom anomalileri, tek gen defektleri, translokasyon taşıyıcıları, inversiyonlar gibi; %3-5 olguda), endokrin nedenler (luteal faz yetmezliği, polikistik over sendromu, diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, tiroid otoantikörleri veya tiroid hastalığı gibi; %15-60 olguda), uterin nedenler (uterin anomaliler, myom, servikal yetmezlik, uterin sineşi gibi; %10-50 olguda), immünolojik faktörler (antifosfolipid antikör sendromu, allojenik faktörler; %5-15 olguda), trombofilik bozukluklar (herediter trombofililere bağlı, örneğin; faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S, protein C ve antitrombin eksikliği gibi) olabildiği gibi çevresel

faktörler (sigara içme, anestezi madde maruziyeti gibi) ve ovaryan rezerv düşüklüğü de olabilir. Ancak olguların çoğunda etyolojik bir faktör gösterilemez (3,4). TGK olgularının izlendiği geniş serili araştırma sonuçlarına göre olguların %40'ında belirli bir faktör gösterilememiştir (5). Nedeni ne olursa olsun, özel bir neden saptanan veya açıklanamayan TGK olan olguların %70-75'inde sadece destek tedavisi ile bir sonraki gebelikte başarılı gebelik sonucu elde edilebilmektedir (6,7).

Etyoloji

- Genetik nedenler:** Parental yapısal kromozomal bozukluklar, gebelik ürününe ait kromozomal bozukluklar.
- Endokrin nedenler:** Luteal faz defekti, Hipo/Hipertiroidi, Diabetes Mellitus, PCOS, Hiperprolaktinemi.
- Enfeksiyona bağlı nedenler:** U.Urealyticum, M.Hominis, T.Gondii, Rubella, CMV, Coxackie, Herpetik viruslar.
- Anatomik nedenler:** Konjenital uterin anomaliler, Ascherman sendromu, Servikal yetmezlik, in utero DES maruziyeti.

5. **İmmunolojik nedenler:** Otoimmün, Alloimmün.
6. **Trombofili:** Kalıtsal, Edinsel.
7. **Diğer:** Sigara, Alkol, Kimyasallar, Radyasyon.

Genetik Nedenler: Abortus materyalinde kromozomal anomalinin araştırıldığı bir çalışmada, önceki abortuslarında anöploidi tesbit edilen hastalarda kromozomal anomali riski % 70 civarında bulunurken, ilk abortuslarında kromozomal anomali bulunmayan hastalarda aynı oran %20 bulunmuştur (8). Abortus materyallerinin sitogenetik incelemesinin ailenin sonraki gebelik prognozu hakkında değerli bilgiler vermesine rağmen, abortus materyallerinin rutin incelemeye tabii tutulması yöntemin maliyeti ve getirisi göz önüne alındığında yaygın kabul görmemektedir.

Anatomik Nedenler: Anatomik nedenler TGK'ların %15'inden sorumludur. Abortuslara yol açan anatomik nedenler; müllerian kanal defektleri gibi konjenital nedenler, uterus leiomyomları, küretaj ya da enfeksiyonlar sonrası gelişen intrauterin adezyonlar, endometrial polipler gibi edinsel nedenlerdir. Konjenital nedenlerin edinsel faktörlere göre TGK etyolojisinde daha fazla rol oynadığı düşünülmektedir. Anatomik kaynaklı nedenler, erken gebelik kayıplarından ziyade 2.-3. trimester gebelik kayıplarıyla daha fazla ilişkilidir. Konjenital uterus anomalilerinin klasifikasyonunun netleştirilmesi, sadece obstetrik sonuçlar ya da TGK etyolojisi açısından değil, yapılacak cerrahi girişimin seçimi ve sonuçları açısından da son derece önemlidir. Kayıplar genelde ya implantasyon bölgesinin yetersiz kanlanması yüzünden erken dönemde, ya da yapısal defektlere bağlı ikinci trimesterde görülür (9).

Hormonal Nedenler: Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık %8-12'nden endokrin kaynaklı hastalıklar sorumludur. Lokal hormonal çevre hem embriyo, hem de ekleri için önemlidir. TGK olguları DM, tiroid disfonksiyonu, luteal faz defekti, polikistik over sendromu (PCOS), hiperprolaktinemi gibi endokrin anomaliler yönünden değerlendirilmelidir (10).

Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10-15'inde otoimmün tiroid hastalıkları görülebilmektedir. Tiroid otoantikörleri ile TGK arasındaki ilişki tartışmalıdır. Hastalar değerlendirilirken, tiroid fonksiyon testleri (T3, T4 ve TSH) bakılmalı ve olası bir hipotiroidizm ekarte edilmelidir. Bazı vakalarda tedavi ile başarılı sonuçlar alınmıştır (9).

Progesteron endometriyumda morfolojik ve fizyolojik değişiklikleri başlatarak, implantasyonun

pencere döneminde (LH surge'nden 5-10 gün sonra) embriyonun implantasyonu için uygun bir ortam sağlamış olur. Ayrıca progesteron stromal hücre fonksiyonunun regülasyonunda plasental-maternal yüzeyde çeşitli sitokin, mediatör ve proteinlerin de regülasyonunda rol oynamaktadır (11,12). Progesteron gebelikte corpus luteumdan salgılanmaya başlar ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde plasenta bu görevi üstlenir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının %35'inde luteal faz defekti tespit edilmiştir (13). Luteal faz defekti (LFD) tanısı için serum progesteron ölçümü veya endometrial biyopsi kullanılabilir. Fakat endometrial biyopsi invaziv bir tanı yöntemi olduğu için, daha pratik ve non-invaziv tanı yöntemi olan serum progesteron düzeyi ölçülmektedir. Luteal faz defekti tanısı çoğu hastada retrospektif olarak konulur. Mid-luteal serum progesteron düzeyi >10 ng/ml nadiren anormal LFD ile ilişkiliyken, progesteron seviyesinin <12 ng/ml olması artmış gebelik kaybı ile ilişkilidir (14,15). LFD için progesteron desteği için progesteron içeren oral, vajinal, intramusküler progesteronlar verilebilir. Ayrıca corpus luteum fonksiyonunu destekleyen eksojen hCG uygulamaları da progesteron yerine verilebilir. Burada ayrıca fetüsün eksojen progesterona maruz kalma riski de değerlendirilmelidir (16).

Diyabet tüm gebeliklerin %1-0,5'inde komplikasyonlara neden olmaktadır (17). Kontrolsüz diabetes mellitus varlığında spontan abortus riski 3 kat artmaktadır. Bu nedenle habitual abortus hikayesi olan kadınlarda plazma glukoz ve HbA1C düzeyleri ölçülerek, glukoz intoleransı taranmalıdır. Yüksek HbA1C düzeyleri ile spontan abortus arasında korelasyon saptanmıştır (8). Tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda hiperprolaktinemi ve hiperandrojenizmin tedavisi ile daha sonraki gebelik kayıplarının önlenileceği belirtilmiştir (18).

Enfeksiyona Bağlı Nedenler: Birinci trimesterde olan spontan gebelik kayıplarında enfeksiyonun rolünü araştıran bazı prospektif çalışmalarda enfeksiyonun spontan düşüklerde önemli bir rol oynamadığı ileri sürülmüştür (19,20). Yapılan başka bir çalışmada da akut enfeksiyon belirtileri olmayan tekrarlayan gebelik kayıplarında TORCH gibi enfeksiyonların araştırılmasının anlamlı değeri olmadığı gösterilmiştir (21). Amerikan Jinekoloji Obstetrik Cemiyetinin (ACOG) 2001 yılında yayınladığı; "Erken gebelik kaybının yönetimi" adlı rehberde tekrarlayan gebelik kayıplarında enfeksiyonların anlamlı rolü olmadığı ve bu nedenle enfeksiyon araştırılmasına yönelik testlerin

rutin olarak yapılmasının önerilmediği bildirilmiştir (22,23). Bakteriyel vaginosis, kadınlardaki vaginit ve vaginal akıntının en sık nedenidir. Bakteriyel vaginosis ve anormal vaginal floranın koryoamniyonit, mid-trimester düşükler ve preterm doğum riskini artırdığı gösterilmiştir (18). 2003 yılında yayınlanan bir meta-analizde bakteriyel vaginosis ile preterm doğum ve düşük ilişkisinin olduğu ifade edilmiştir (24).

İmmunolojik Nedenler: Otoimmunitede humoral veya hücresele yanıt konakçının kendine özgü bir parçasına yönelir. Lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikolar, otoimmün hastalık sonucu artan antifosfolipit antikolarıdır. Yalnızca Sistemik Lupus Eritematosus'a özgü olmayıp, bir dizi klinik probleme de yol açabilmektedir. Bu antikolar trombosit ve damar endoteline karşı meydana gelir ve tromboza, spontan düşüklere, fetal kayıplara yol açarlar. Çeşitli araştırmalar tekrarlayan düşüğü olan kadınların %10-16'sında antifosfolipid antikolarının varlığını ortaya koymuştur (25).

Antifosfolipid sendrom (APS) insidansı % 5-15'tir. APS tekrarlayan gebelik kayıplarının önemli nedenlerinden biridir. Tanı için aşağıdaki klinik kriterler kullanılmaktadır;

10. gebelik haftasından önce 3 veya daha fazla ardışık açıklanamayan gebelik kaybı,
10. gebelik haftasında veya daha sonraki haftalarda, morfolojik olarak normal, bir ya da daha fazla açıklanamayan intrauterin ölüm,
- Plasental yetmezlik veya preeklampsi ile ilişkili, 34. gebelik haftası ya da öncesi morfolojik olarak normal bir veya daha fazla preterm doğumdur (26).

Yeni uluslar arası tanı kriterine göre ise, 12 hafta süreyle kalıcı aktive kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) veya rasgele Russel viper venom zamanı (RVVT) ve / veya antikardiyolipin antikoları (aCL) veya anti-kardiyolipin antikoları (aCL) veya β 2glikoprotein I (β 2GPI) antikoları ile lupus antikoagulan (LA) pozitiflik olduğunda hastalara APS tanısı konabilir. Bu olgularda standart tedavide heparin ve aspirinin birlikte kullanımı önerilmektedir (27,28).

Çevresel Nedenler: Abortus nedeni olabilecek en önemli çevresel etkenler teratojen maddeler ve iyonize radyasyondur. Ağır metal zehirlenmesi ve organik solventlere uzun süreli maruziyet gibi çevresel toksinler, antiprogesterinler, antineoplastik ajanlar gibi ilaçlar, inhalasyon anesteziikleri, nikotin, etanol ve uterus kan akımını bozan kronik medikal hastalıklar diğer çevresel faktörler olarak

sayılabilir. Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi artmış tekrarlayan düşük riskiyle birlikte (25).

Tedavi

Tekrarlayan gebelik kaybı tedavisi planlanırken, etyoloji göz önünde bulundurulmalıdır. Kontrolsüz DM varsa, kan şekeri regülasyonu yapılmalıdır. Tiroid hormonları kontrol edilmeli ve gerekirse tedavi verilmelidir. Uterin anomalisi olan olgularda serklaj uygun bir tedavi şekli olabilir.

Progesteron endometriumun gebeliğe hazırlanmasında, implantasyon ve gebeliğin devamı için önemli bir hormondur. TKG etyolojisinde progesteron yetmezliği de rol oynamaktadır. Ancak sporadik TKG'da (progesteron yetmezliği olmayan olgularda) progesteron suplementasyonunun etkisi yoktur (29). Fakat başka bir çalışmada ise, bu grupta progesteronunu tedavide faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (30). Stephenson ve ark. (31) yaptıkları çalışmada, LH pikinden 3 gün sonra başlanan vajinal mikronize progesteron desteğinin gebelik sonuçlarını iyileştirdiğini ifade etmiştir. Oral dydrogesteron ve mikronize progesteronun karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, canlı gebelik oranlarının sırasıyla %37,6 ve %33,1 olduğu, canlı doğum oranlarının ise sıraya %34,6 ve %29,8 olduğunu tespit edilmiştir. Oral dydrogesteronun luteal faz desteği için verilebileceğini ifade edilmiştir (32).

Etyolojide trombofili, APS gibi koagulopati ve TKG'na neden olan hastalıklarda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve aspirin (ASA) tedavide önemlidir. Laskin ve ark.'nın (33) yaptığı meta-analizde, otoantikör ya da koagülopatisi olan TKG tanılı kadınlardan oluşan kadınları canlı doğum bakımından incelemişlerdir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ile birlikte aspirin (ASA) ve sadece ASA alan kadınlar canlı doğum yönünden incelenmiş ve çalışma sonucunda; LMWH+ASA grubunda canlı gebelik oranları %77,8 iken, sadece ASA alan grupta % 79,1 bulunmuştur. Ayrıca daha önceki gebelik kaybı sayısı ya da aPL (antifosfolipid) durumu da gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmamıştır. Her iki grupta gebelik ile ilişkili tromboz vakasına da raslanılmamıştır. Bu meta-analizin sonucunda LMWH+ASA tedavisinin tek başına ASA tedavisine üstün olmadığı ifade edilmiştir.

Ismail ve ark.'nın (34) randomize kontrollü yaptığı, antifosfolipid sendromu ve TKG olan kadınlardan oluşan çalışmalarında, prekonsepsiyonel dönemde günlük 41 mg enoxaparin + 81 mg aspirin alan

kadınlar, plasebo alan kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Her iki grupta canlı doğum yönünden anlamlı farklılık tespit edilmemiş (67 [74%] vs 59 [66%]; p: 0.25), 0-6 ayda klinik gebelik oranı çalışma grubunda daha yüksek (50 [56%] vs 30 [33%], p: 0.02) fakat 6-12 ayda her iki grupta klinik gebelik oranları benzer bulunmuştur (32[36%] vs 35[39%], p: 0.52).

Açıklanamayan TGK tedavisinde intravenöz immunglobulinin (IVIG) tedavide kullanılabileceği öne sürülmüş. Fakat bu tedavinin etkinliği kanıtlanmamıştır. Ata ve ark.'nın (35) açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybında (TGK) intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisini araştırdığı meta-analizde, TGK tedavisinde IVIG'in etkisinin bulunmadığını bildirmiştir. Benzer şekilde Stephenson ve ark. (36) da yaptıkları meta-analizde TGK tedavisinde IVIG'in faydalı olmadığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisi multifaktöryeldir. Gebelik kaybı sebebi olguların çoğunda hala bilinmemektedir. Erken haftalardaki abortus sayısı attıkça rekürrens artmaktadır. Bu kadınlarda gebeliğin ve kaybın getirdiği ruhsal durum değişikliği, kadında ruhsal travmalara da yol açmaktadır. Bu kadınlara gebelik yönünden tedavi verilirken, psikiyatrik destek te sağlanmalıdır. TGK tedavisi planlanırken, etyoloji göz önünde bulundurulmalıdır. Progesteron, LMWH, ASA gibi ilaçlar uygun endikasyon dahilinde prognoza olumlu katkıları olduğu gösterilmiş ilaçlardır ve endikasyon grubuna giren olgularda kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Carp HJA, Toder V, Gazit E, et al. Paternal leucocyte immunization and habitual abortion. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1988; 1: 49-59.
2. Salat-Baroux J. Recurrent spontaneous abortions. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28(6B): 1555-1568.
3. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2): 412-424.
4. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11(5): 435-439.
5. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12(2): 387-389.
6. Laufer MR, Ecker JL, Hill JA. Pregnancy outcome following ultrasound-detected fetal cardiac activity in women with a history of multiple spontaneous abortions. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1:138-42.
7. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32(5): 723-730.
8. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24(1): 33-39.
9. Ouzounian S, Bringer-Deutsch S, Jablonski C, Théron-Gérard L, Snaifer E, Cédric-Durnerin I, et al. Hypothyroidism: from the desire for pregnancy to delivery. *Article in French Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35(3): 240-248.
10. Pluchino N, Drakopoulos P, Wenger JM, Petignat P, Streuli I, Genazzani AR. Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones (Athens)* 2014; 13(3): 314-322.
11. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53(4): 166-171.
12. Szekeres-Bartho J, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2008; 14(1): 27-35.
13. Smith ML, Schust DJ. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011; 29(6): 482-490.
14. Cumming DC, Honoré LH, Scott JZ, Williams KP. The late luteal phase in infertile women: comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels. *Fertil Steril* 1985; 43(5): 715-719.
15. Arck PC, Rütke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(1): 101-113.
16. Sugino N. [Luteal phase defect]. [Article in Japanese] *Nihon Rinsho* 2006; 64: 440-446.
17. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4): 857-868.
18. Glueck CJ, Streicher P, Wang P. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(8): 1177-1189.
19. Simpson JL, Mills JL, Kim H, Holmes LB, Lee J, Metzger B, et al. Infectious processes: an infrequent cause of first trimester spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1996; 11(3): 668-672.
20. Simpson JL, Gray RH, Queenan JT, Barbato M, Perez A, Mena P, et al. Further evidence that infection is an infrequent cause of first trimester spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1996; 11(9): 2058-2060.
21. American College of Obstetricians and 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.
22. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21(9): 2216-2222.
 23. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996; 11(7): 1575-1578.
 24. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 139-147.
 25. Speroff L, Robert HG, Nathan GK. *Klinik Jinekolojik Endokrinolojik ve İnfertilite*, 5. baskı 1996; 841-851.
 26. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, 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.
 27. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5): 1584-1589.
 28. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) *BMJ* 1997; 314(7076): 253-257.
 29. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10): CD003511.
 30. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003511.
 31. Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2017; 107(3): 684-690.e2.
 32. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2017; 32(5): 1019-1027.
 33. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009; 36(2): 279-287.
 34. Ismail AM, Hamed AH, Saso S, Abu-Elhasan AM, Abu-Elghar MM, Abdelmeged AN. Randomized controlled study of pre-conception thromboprophylaxis among patients with recurrent spontaneous abortion related to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132(2): 219-223.
 35. Ata B, Tan SL, Shehata F, Holzer H, Buckett W. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 1080-1085.e1-2.
 36. Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010; 25(9): 2203-2209.