

CHẨN ĐOÁN SẴY THAI LIÊN TIẾP

BS Lê Tiểu My

“Con trẻ là cái neo, giữ lấy cuộc đời người mẹ...”

Sophocles, *Pheadra*

Có khoảng 15-25% phụ nữ sảy thai một lần trong đời, dưới 5% sảy thai hai lần và ít hơn 1% sảy thai từ ba lần trở lên (ASRM), và khi sảy thai liên tục từ ba lần trở lên được gọi là sảy thai liên tiếp. Sảy thai liên tiếp không những làm nặng thêm áp lực có con mà còn gây stress, lo âu và sợ hãi cho các cặp vợ chồng. Sảy thai liên tiếp là rối loạn phức tạp, liên quan đến nhiều chuyên ngành trong y khoa như sản phụ khoa, di truyền, nội tiết, miễn dịch, nội khoa, nhi khoa và đôi khi cần sự can thiệp ngoại khoa. Không chỉ còn nhiều tranh cãi về cơ chế bệnh sinh, nguyên nhân ..., sảy thai liên tiếp còn gây nhiều khó khăn cho bác sĩ lâm sàng vì có đến 50-70% trường hợp sảy thai liên tiếp không tìm được nguyên nhân cụ thể.

Định nghĩa

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), sảy thai là tình trạng thai kỳ ngừng tiến triển, thai chết và được tổng xuất khỏi buồng tử cung khi dưới 500 gram hay dưới 20 tuần tuổi. Sảy thai trước 9 tuần là sảy thai sớm (giai đoạn phôi), sau 9 tuần gọi là sảy thai muộn (giai đoạn thai). Theo định nghĩa này thì bất kỳ một phụ nữ nào sảy thai liên tục từ ba lần trở lên khi thai dưới 20 tuần tuổi được gọi là sảy thai liên tiếp (STLT). Dựa vào tiền sử sản khoa, có thể chia STLT thành 2 phân nhóm.

– STLT nguyên phát: là nhóm phụ nữ có ít nhất 3 lần sảy thai liên tục mà chưa từng có thai kỳ nào vượt qua 20 tuần.

– STLT thứ phát: sảy thai 3 lần liên tiếp trở lên sau khi đã trải qua một lần mang thai hơn 20 tuần (không phân biệt sau đó sinh sống, sinh non hay trẻ tử vong chu sinh).

Có nhiều trường hợp thai ngừng tiến triển sau 20 tuần hay sảy thai hai lần, sau đó sinh sống hay có một thai kỳ qua 20 tuần tuổi, tiếp theo đó lại sảy thai – nhóm bệnh nhân này ít được phân loại và nghiên cứu nên cần được chẩn đoán như là một phân nhóm của STLT.

Nguyên cơ sảy thai liên tiếp được cho rằng có liên quan đến tuổi mẹ và số lần sảy thai liên tục xảy ra trước đó. Vẫn chưa có nghiên cứu nào xác định tần suất sảy thai sau khi sảy 2 lần, hay từ 3 lần trở lên cao hơn, vì vậy đa số chấp nhận đề nghị nên đánh giá, tầm soát nguyên nhân cho các cặp vợ chồng đã sảy thai liên tục 2 lần dưới 20 tuần mà chưa sinh sống trẻ nào.

Nguyên nhân STLT

1. Bất thường Nhiễm sắc thể (NST)

Trong số các nguyên nhân sảy thai liên tiếp có thể xác định được, có khoảng 50% - 70% trường hợp sảy thai ở tam cá nguyệt 1 là do bất thường NST. Rất nhiều nguyên nhân gây STLT được phân loại vào nhóm “không phải do gen” nhưng thực chất đều bắt nguồn từ bất thường NST, ví dụ bất thường yếu tố V Leiden, HLA (Human leukocyte antigen), rối loạn

đông máu...Bất thường lệch bội có thể là tam bội, đơn bội, đa bội, hoán vị hay đảo đoạn NST.

Sẩy thai do bất thường NST có khuynh hướng lặp lại ở thai kỳ tiếp theo. Nghiên cứu của Hassold cho kết quả 70% trường hợp sẩy thai ở thai kỳ kế tiếp do NST bất thường, trong khi nguy cơ cho trường hợp không có bất thường NST chỉ có 20%. Tuổi mẹ càng lớn (>35 tuổi), tỷ lệ sẩy thai, sinh con bất thường NST càng cao. Phụ nữ 40 tuổi trở lên có khoảng 33% bị sẩy thai liên tiếp. Nguyên nhân có thể do chất lượng trứng kém và bất thường nội mạc tử cung, làm giảm khả năng chấp nhận của tử cung trong giai đoạn phôi làm tổ, do đó hầu hết các trường hợp sẩy thai sớm xảy ra là do bất thường về di truyền của phôi.

2. Bất thường cấu trúc giải phẫu

- Tử cung dị dạng: có thể gặp bất thường cấu trúc tử cung bẩm sinh như tử cung có vách ngăn (hoàn toàn hay không hoàn toàn), tử cung đôi, tử cung 1 sừng, thiếu sản tử cung... Tử cung 1 sừng thường có liên quan đến bất thường ở thận (chỉ có 1 thận). Tử cung có vách ngăn nếu được phẫu thuật có thể giảm tỷ lệ sẩy thai đến 80-90%.

- Vòi trứng: ống Muller phát triển thành hai ống dẫn trứng, tử cung, cổ tử cung và 2/3 trên của âm đạo. Phát triển bất thường ống Muller bẩm sinh gây dị dạng vòi trứng, tử cung...thường đi kèm với tật không hậu môn.

- Dính buồng tử cung (có thể kèm Asherman syndrome): do nhiễm trùng hay tiền căn nạo phá thai gây tổn thương nội mạc tử cung. Dính buồng tử cung thường biểu hiện là vô kinh, thiếu kinh sau nạo buồng tử cung.

- U xơ tử cung: u xơ tử cung dưới thanh mạc thường gây sẩy thai liên tiếp giai đoạn sớm. Đôi khi u xơ tử cung to, tử cung xơ hóa, bệnh lạc tuyến trong cơ tử cung (Adenomyosis) gây STLT cũng khó phát hiện vì có thể bệnh nhân đến khám với triệu chứng rối loạn kinh nguyệt hay vô sinh.

- Hở eo tử cung: thường gây sẩy thai to (tam cá nguyệt 2 của thai kỳ). Nguyên nhân hở eo tử cung ngoài do dị tật bẩm sinh (bà mẹ mang thai tiếp xúc Diethylstilbestrol) còn do nong nạo tử cung làm giãn eo tử cung không hồi phục. Phương pháp sinh giúp bằng forceps, giác hút, sinh con to cũng là những yếu tố làm cổ tử cung rách, giãn, bị tổn thương dẫn đến sẩy thai, sinh non ở các lần mang thai tiếp theo.

3. Nguyên nhân nội tiết

- Suy hoàng thể: nguyên nhân và cơ chế gây sẩy thai do suy hoàng thể vẫn còn nhiều tranh cãi. Tuy nhiên, vai trò của progesterone trên sự phát triển nội mạc tử cung cũng như sự phát triển của thai đã được chứng minh, do đó rất có thể suy hoàng thể không sản xuất đủ lượng progesterone cần cho sự phát triển nội mạc và làm tổ của thai gây sẩy thai. Sẩy thai trước 7-8 tuần có thể nghĩ do nguyên nhân suy hoàng thể, sau 9 tuần thì ít nghĩ đến vì hoàng thể chỉ có vai trò trong khoảng 7 tuần đầu mang thai, sau đó bánh nhau thành lập và hCG được tiết ra duy trì sự phát triển của thai.

- Một số rối loạn nội tiết khác như rối loạn hormone tuyến giáp, đái tháo đường, hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), tăng prolactin máu ngoài gây rối loạn phóng noãn còn có liên quan đến sẩy thai sớm. Luteinizing hormone (LH) và cường androgen ở phụ nữ mắc PCOS gây rối loạn sự phát triển và trưởng thành noãn, phát triển nội mạc tử cung, nên có đến 40% phụ nữ mắc PCOS bị STLT. Đái tháo đường type I, type II kiểm soát không tốt,

cường insulin máu (cũng có thể gặp ở bệnh nhân PCOS) đều có tỷ lệ STLT cao. Ngoài ra ở một số nghiên cứu còn cho thấy bệnh nhân mắc PCOS được điều trị Metformin làm cải thiện tỷ lệ thai lâm sàng. Những yếu tố bao gồm béo phì, cường androgen, cường insulin, nội mạc tử cung chấp nhận kém và tăng LH được cho rằng có liên quan nhau trong PCOS và STLT.

– Rối loạn chức năng tuyến giáp, bao gồm cả cường giáp và suy giáp đều liên quan đến sảy thai. Suy giáp thường gặp hơn ở bệnh nhân STLT. Suy giáp có thể do nguyên nhân tự miễn, thiếu iod nặng, suy giáp sau sinh, hay suy giáp do thuốc sau điều trị cường giáp. Trong những nguyên nhân trên thì suy giáp do nguyên nhân tự miễn thường gây STLT nhất. Giảm thyroxin có tác dụng feedback dương lên TRH (thyrotropin releasing hormone). Tăng TRH thay đổi xung GnRH dẫn đến rối loạn phóng noãn, thậm chí không phóng noãn, vì vậy làm tăng tỷ lệ sảy thai và nhiều tai biến khác trong thai kỳ. Ngoài ra, suy giáp liên quan đến suy hoàng thể, cũng là một trong những rối loạn liên quan đến STLT. Ngay cả khi không có bằng chứng về mối liên hệ nhân – quả của suy giáp và STLT thì suy giáp vẫn là một yếu tố làm tăng nguy cơ sinh non, trẻ sinh ra kém thông minh hơn (chỉ số IQ thấp).

– Kháng thể kháng giáp (antithyroid antibodies – ATA) và sảy thai liên tiếp cũng được nghiên cứu nhiều để chứng minh sự liên quan. Giả thuyết lý giải ATA có liên quan đến sảy thai liên tiếp là ATA hiện diện trong rối loạn điều hòa hệ thống miễn dịch hơn là rối loạn nội tiết. Hơn thế nữa, nếu có kháng thể kháng giáp, khi mang thai thường suy giáp rất sớm, tuy nhiên tình trạng này có thể cải thiện nếu được chẩn đoán và bổ sung hormone tuyến giáp sớm, thậm chí khi đang mang thai.

– Gần đây nhất người ta đã phát hiện vai trò của inhibin trong những trường hợp STLT. Inhibin A được phát hiện trong giai đoạn sớm của thai. Inhibin A, inhibin B có trong huyết thanh mẹ, dịch ối và máu cuống rốn. Nồng độ inhibin A có thể giúp tiên lượng thai trong giai đoạn sớm, giống như các chất chỉ điểm sinh học khác trong máu như β -hCG, progesterone, glycodein. Xét nghiệm những phụ nữ sảy thai trọn, vừa sảy thai cho thấy nồng độ inhibin A và β -hCG rất thấp, ngược lại những thai kỳ phát triển tốt thì nồng độ hai chất này trong huyết thanh rất cao. Tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào chứng minh inhibin A hay β -hCG có vai trò tốt hơn trong việc tiên lượng thai sớm, cần kiểm tra cả inhibin A và β -hCG hay không.

4. Yếu tố miễn dịch

Rối loạn miễn dịch gây STLT được nhắc đến nhiều nhất là hội chứng kháng phospholipid. Hội chứng kháng phospholipid (APS) được mô tả lần đầu tiên vào năm 1983 với tam chứng huyết khối động mạch và/hoặc tĩnh mạch, sảy thai liên tiếp và tăng antiphospholipid, lupus anticoagulation và/hay anticardiolipin. Ngày nay APS được xác định là bệnh hệ thống và có thể tác động đến hầu hết các cơ quan và các mô trong cơ thể. Nguyên nhân gây APS vẫn chưa rõ, tuy nhiên cũng như nhiều bệnh tự miễn khác, APS liên quan đến cả yếu tố môi trường và yếu tố di truyền. Sinh lý bệnh của APS chủ yếu là rối loạn đông máu, tăng đông và có thể gây độc trực tiếp lên thai.

5. Rối loạn đông máu

Cơ chế yếu tố XII tham gia hỗ trợ một thai kỳ bình thường vẫn chưa được xác định, tuy nhiên nó cần cho sự làm tổ của phôi, phát triển nhau thai dựa trên cơ chế liên kết chéo giữa chuỗi fibrin, fibronectin và collagen, các yếu tố chủ yếu của mô liên kết. Ngoài ra, yếu tố XII còn có vai trò quan trọng trong sự liên kết giữa phôi nang (blastocyst) và nội mạc tử cung, duy trì sự phát triển của nội mạc, nhau thai. Thiếu yếu tố XII nhiều khả năng gây xuất huyết quanh nhau và làm sảy thai.

Thiếu Fibrinogen: fibrinogen là một glycoprotein chủ yếu trong máu, cấu tạo bởi ba chuỗi polypeptid: α , β , γ . Thiếu fibrinogen gồm 3 dạng không fibrinogen, rối loạn fibrinogen và giảm fibrinogen, biểu hiện triệu chứng lâm sàng rất khó chẩn đoán phân biệt và cả 3 dạng đều có liên quan đến STLT. Không fibrinogen – thường do gan không tổng hợp – là một rối loạn di truyền thẳng gây xuất huyết nội tạng, vết thương không lành. Giảm hay rối loạn fibrinogen nguyên nhân chủ yếu là do quá trình sinh tổng hợp gây bất thường cấu trúc và chức năng fibrinogen. Thiếu fibrinogen gây sảy thai liên tiếp được giải thích như sau: lượng fibrinogen không đủ duy trì thành mạch, mạch máu mẹ vỡ gây xuất huyết, thối qua lá nuôi phôi làm sảy thai sớm. Lượng fibrinogen cần đủ duy trì suốt thai kỳ là 60mg%.

6. Nhiễm trùng

Nhiễm trùng cấp nặng bất kỳ loại vi khuẩn hay virus nào khi mang thai cũng có thể gây ảnh hưởng thai nhi hay gây sảy thai, nhất là nhiễm trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Gần đây, rất nhiều nghiên cứu được thực hiện nhằm làm rõ tác động của nhiễm trùng trong STLT. Một số tác nhân nhiễm trùng được đề cập đến là lao, TORCH, Chlamydia, giang mai, nhiễm khuẩn âm đạo. CMV (Cytomegalo virus) là loại virus được đề cập nhiều nhất trong các tác nhân gây SLTL.

7. Yếu tố môi trường

Hút thuốc lá, uống nhiều rượu và cà phê là 3 yếu tố được đề cập nhiều nhất có liên quan đến STLT. Lượng rượu tiêu thụ có thể gây ảnh hưởng đến thai nhi là 3 cốc/ngày hay 5 cốc/tuần uống liên tục trong suốt thai kỳ. Lượng cafein tiêu thụ hơn 300 mg/ngày mới gây tác hại đến thai kỳ. Còn nicotin trong thuốc lá là chất gây co mạch mạnh, giảm lượng máu đến tử cung, nhau thai nhưng chưa có bằng chứng cho thấy hút thuốc lá là nguyên nhân trực tiếp gây STLT. Vẫn chưa có nghiên cứu nào xác định STLT là do rượu, hóa chất hay yếu tố môi trường trực tiếp gây nên.

8. Không rõ nguyên nhân

Có ít nhất 50% trường hợp STLT không tìm được nguyên nhân cụ thể. Rất khó để tầm soát hết những nguyên nhân gây STLT và một số nguyên nhân cũng chỉ là giả thuyết và đang được nghiên cứu. Ngoài ra còn rất nhiều những yếu tố nguy cơ gây sảy thai như sử dụng cocaine, dụng cụ tử cung, khí gây mê (nitrous oxide), nạo phá thai nhiều lần trước đó, có thai lại quá sớm sau khi sinh...

Tầm soát nguyên nhân gây STLT còn gặp khó khăn ở chỗ có quá nhiều nguyên nhân chồng chéo lên nhau nhưng không có nguyên nhân nào được xác định là nguyên nhân trực tiếp của STLT. Ngoài ra phần lớn các trường hợp STLT sau đó đều có khả năng mang thai bình thường và sinh trẻ khỏe mạnh nên mất dấu nghiên cứu. Rất ít các trường hợp STLT không

sinh được trẻ nào cho đến mãn kinh. Ngày nay, với các kỹ thuật chẩn đoán tiền sản, chẩn đoán di truyền tiền làm tổ (PGD) cùng với thụ tinh trong ống nghiệm xin – cho giao tử cũng được xem xét là một phương pháp điều trị của STLT nên việc truy tìm nguyên nhân đôi khi không được triệt để.

Chẩn đoán STLT

1. Khảo sát đông cầm máu

Tất cả những phụ nữ có hơn 3 lần STLT >10 tuần, hơn một lần thai ngưng tiến triển sau 10 tuần hay sinh non ≤ 34 tuần vì tiền sản giật nặng hay nhau bong non cần được chỉ định xét nghiệm lupus anticoagulant (LAC), anticardiolipin antibodies (aCL) để tầm soát APS.

Gần đây, nhiều nghiên cứu đã xác định mối tương quan thuận giữa sẩy thai sớm và sẩy thai liên tiếp với rối loạn đông máu do di truyền, bao gồm thiếu yếu tố V Leiden, kháng protein C hoạt hóa, khiếm khuyết protein S và prothrombin G20210A. Tuy nhiên vẫn có một vài nghiên cứu kết luận rằng không có sự liên quan giữa sẩy thai trước 10 tuần và rối loạn đông máu. Các rối loạn đông cầm máu khác bao gồm giảm fibrinolytic, thiếu yếu tố XII, giảm hoạt hóa thromboplastin... cũng cần được khảo sát khi STLT.

2. Khảo sát nội tiết

Nguyên nhân rối loạn nội tiết liên quan đến STLT được nghiên cứu sớm nhất là suy giáp và đái tháo đường. Dù những bằng chứng gần đây khẳng định suy giáp đã điều trị và đái tháo đường được kiểm soát tốt không liên quan đến STLT (RCOG 1998), việc tầm soát suy giáp và đái tháo đường bằng xét nghiệm hormone tuyến giáp, định lượng HbA1c vẫn cần thực hiện trong quy trình tầm soát nguyên nhân STLT. Những xét nghiệm này rẻ tiền, dễ thực hiện, độ nhạy cao nên hữu ích trong chẩn đoán.

Béo phì cũng là một trong những nguyên nhân gây STLT giai đoạn sớm. Béo phì – PCOS – STLT được cho là có liên hệ với nhau. Đánh giá BMI và giảm cân là chọn lựa đầu tiên cho phụ nữ thừa cân bị STLT hay hiếm muộn.

Định lượng androgen, prolactin máu và xét nghiệm FSH, LH, progesterone cũng cần cân nhắc chỉ định khi tầm soát nguyên nhân STLT. Các rối loạn nội tiết do suy giáp, PCOS thường gặp trong hiếm muộn, vô sinh hơn là STLT.

3. Khảo sát miễn dịch

Chẩn đoán Hội chứng kháng phospholipid (APS) là bước không thể thiếu trong STLT, đặc biệt là STLT nhiều lần. APS được chẩn đoán khi có ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn cận lâm sàng.

Lâm sàng:

- Huyết khối mạch máu (động mạch, tĩnh mạch, mao mạch)
- Từng có tai biến sản khoa như STLT ít nhất 3 lần thai <10 tuần, ≥ 1 lần thai chết trong tử cung >10 tuần, ít nhất một lần sinh non trước 34 tuần vì tiền sản giật nặng hay nhau bong non.

Cận lâm sàng: (xét nghiệm ít nhất 2 lần cách nhau 12 tuần)

- Kháng thể cardiolipin huyết thanh dương tính (IgG hay IgM) mức độ trung bình hay cao

- Lupus anticoagulant (LAC) huyết thanh dương tính.

4. Khảo sát bất thường di truyền

Thực hiện nhiễm sắc thể đồ bằng kỹ thuật FISH cho cặp vợ chồng STLT được đề nghị trong nhiều phác đồ chẩn đoán. Vấn đề còn nhiều tranh cãi là xét nghiệm di truyền tế bào, hay làm nhiễm sắc thể đồ cho thai sẩy và PGD. Thực hiện nhiễm sắc thể đồ cho thai sẩy có ý nghĩa trong việc đánh giá tiên lượng thai kỳ tiếp theo. Nhiễm sắc thể đồ thai sẩy còn được xem là một phương pháp điều trị trực tiếp, như trong trường hợp thai sẩy do lệch bội thì một phôi bình thường được tầm soát bằng PGS (pregestation screening) được chuyển vào buồng tử cung. Nếu nhiễm sắc thể đồ thai sẩy bình thường thì tập trung điều trị các yếu tố có thể gây sẩy thai do mẹ. Hai phương pháp thường được áp dụng là karyotype bố - mẹ và PGS lại không có ý nghĩa trong việc tiên lượng thai lần sau cũng như không là phương pháp điều trị. PGD và PGS cũng là vấn đề được xem xét trong chẩn đoán và điều trị STLT. PGD được xem là phương pháp điều trị cho những trường hợp STLT do lệch bội lặp lại nhiều lần, hiệu quả nhất trong STLT nhóm 3, mẹ lớn hơn 35 tuổi. PGD còn được chỉ định cho những trường hợp STLT không rõ nguyên nhân nhằm chọn chuyển những phôi bình thường vào tử cung để tăng khả năng sống và làm tổ của phôi.

5. Khảo sát bất thường giải phẫu

Đánh giá bất thường cấu trúc tử cung, vòi trứng chủ yếu dùng bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như siêu âm vùng chậu, chụp buồng tử cung - vòi trứng (HSG), chụp cộng hưởng từ (MRI)...

Vai trò của chẩn đoán hình ảnh trong khảo sát bất thường tử cung (TC):

Phương pháp chẩn đoán	Ưu điểm	Nhược điểm
Siêu âm	Dễ áp dụng Ít xâm lấn Chẩn đoán tốt các trường hợp bất thường cơ TC	Không quan sát hết tổng thể TC, vòi trứng
Siêu âm 3D	Quan sát rõ lòng TC và cơ TC Chẩn đoán phân biệt TC có vách ngăn và TC hai sừng	Phải trang bị đầu dò Phụ thuộc kinh nghiệm người siêu âm
HSG	Thấy rõ cấu trúc kênh TC, lòng TC, hai vòi trứng	Tiếp xúc tia xạ Nguy cơ dị ứng iodine Nguy cơ viêm vùng chậu Dương tính giả cao
Siêu âm bơm nước buồng TC	Quan sát tốt lòng TC Đánh giá được 2 vòi trứng	Tốn thời gian Dễ chẩn đoán sai

		dính buồng TC
Nội soi buồng TC chẩn đoán	Chẩn đoán hình ảnh buồng TC chính xác nhất Hậu phẫu nhẹ nhàng	Khó chẩn đoán phân biệt TC vách ngăn và TC hai sừng Không khảo sát được vòi trứng Nguy cơ thủng TC, nhiễm trùng
Nội soi ổ bụng chẩn đoán	Góp phần chẩn đoán hình dạng TC	Xâm lấn Phải gây mê
MRI	Hữu ích trong trường hợp phân loại TC dựa vào tính chất cơ TC	Không khảo sát vòi trứng Khó tiên lượng

6. Một số xét nghiệm khác

Cường homocystein máu (hyperhomocysteinaemia), giảm folate cũng có thể có liên quan đến STLT. Tình trạng này được cho là do nguyên nhân bất thường gen methyl tetrahydrofolate reductase. Việc định lượng homocystein và folate đòi hỏi kỹ thuật cao nên ít được chỉ định thực hiện.

- Nhiễm khuẩn, siêu vi chưa được chứng minh có vai trò trong STLT. Xét nghiệm TORCH (Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes) có giá trị rất giới hạn trong chẩn đoán nguyên nhân STLT, ngoại trừ trường hợp nhiễm cấp.
- Yếu tố môi trường như tiếp xúc hóa chất, chì, thủy ngân, dung môi hữu cơ, hút thuốc lá, rượu... cũng được khuyến là nên lưu ý khi chẩn đoán.

Kết luận

STLT là một vấn đề phức tạp không những về mặt lâm sàng mà còn ảnh hưởng rất lớn đến đời sống, tinh thần của những cặp vợ chồng mong con. Ít nhất 50% cặp vợ chồng STLT không tìm được nguyên nhân nào cụ thể nên việc điều trị không thể có căn cứ xác định, đa số là điều trị yếu tố nguy cơ. Chẩn đoán và điều trị STLT còn gặp nhiều khó khăn do có rất nhiều nguyên nhân gây STLT, các nguyên nhân này đôi khi chồng chéo lên nhau và không thể xác định đâu là yếu tố tác động chính cũng như mối liên quan giữa những yếu tố này cũng chưa được xác định. Tình trạng STLT dễ làm liên tưởng đến “vô sinh”, thực tế hiện nay hỗ trợ sinh sản cũng được xem như là một phương pháp điều trị STLT.

Tài liệu tham khảo

1. Leon Speroff, Recurrent early pregnancy loss, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Lippincott Williams & Wilkins 2005, 1069-1093.
2. Julia Szekeres, Juan Balasch, Progesterone therapy for recurrent miscarriage, Human Reproduction Update 2008, Vol.14, No.1, pp. 27-35.

3. Howard JA Carp, Recurrent Pregnancy loss – Causes, Controversies and Treatment, Informa Healthcare, 2007.
4. S. Pildner von Steinburg, K.T.M Schneider, Recurrent spontaneous abortions –An update on Diagnosis and Management, *Reproduction Endocrine* 2009; 6(1): 11-6.
5. Robert Kiwi, Recurrent Pregnancy loss: Evaluation and discussion of the causes and their management, *Medical problem in pregnancy, Cleveland journal of medicine* Oct. 2006, Vol 73, Number10, 913-019.
6. Holly B. Ford, Danny J.Schust, Recurrent pregnancy loss: Etiology, Diagnosis and Therapy, *Reviews in Obstetrics and Gynecology* 2009, Vol 2, No.2, 76-83.
7. Clifford K, Rai R, Future pregnancy outcome in unexplained first trimester miscarriage, *Human Reproduction* 1997; 12: 387-389.
8. Eric Jauniaux, Roy G.Farquharson, Ole B.Christiansen and Niek Exalto, Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage, *Human Reproduction* 2006, Vol.21, No.9 pp. 2216–2222.
9. Chrysoula Dosiou and Linda C. Giudice, Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss: Endocrine and Immunologic Perspectives.
10. Patient`s Fact Sheet: Recurrent Pregnancy Loss – ASRM.
11. Radhika N.Patel, Katharina C.Quack, Joseph A.Hill and Danny J.Schust, Expression of membrane-bound HLA-G at the maternal - fetal interface is not associated with pregnancy maintenance among patients with idiopathic recurrent pregnancy loss, *Molecular Human Reproduction* 2003, Vol.9, No.9 pp. 551-557.