

- 05 Ca lâm sàng liên quan đến nhóm máu Rhesus âm ở phụ nữ có thai
GS. BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự
- 08 Sảy thai liên tiếp và các yếu tố liên quan
ThS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 12 Tổng quan về sảy thai liên tiếp
BS. Trần Thế Hùng
- 15 Tiếp cận và đánh giá cặp vợ chồng sảy thai tái phát
TS. BS. Lê Thị Thu Hà
- 20 Xét nghiệm tế bào NK và xét nghiệm đông máu trong sảy thai liên tiếp
BS. Lê Thị Hà Xuyên, BS. Đỗ Đức Dũng
- 24 Cập nhật chẩn đoán và điều trị hội chứng kháng phospholipid trong thai kỳ
BSNT. Đinh Thế Hoàng
- 30 Cập nhật thrombophilia và sảy thai liên tiếp
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 35 Yếu tố di truyền trong sảy thai liên tiếp
BS. Tô Mỹ Anh, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 39 Sảy thai liên tiếp và bất thường nhiễm sắc thể
ThS. BS. Nguyễn Bá Sơn
- 42 Sự phân mảnh DNA tinh trùng và tỷ lệ sảy thai trong hỗ trợ sinh sản
CN. Nguyễn Thị Thu Thảo,
CNSH. Nguyễn Thị Ngọc Huệ, ThS. Dương Nguyễn Duy Tuyền
- 45 Sảy thai và nguyên nhân đến từ bố
ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 49 Các đặc tính và thói quen của mẹ làm tăng nguy cơ sảy thai
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 53 Mối liên quan giữa bệnh lý tuyến giáp và sảy thai liên tiếp
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 57 Kết cục thai còn lại trong hội chứng “song thai biến mất”
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 61 Tiếp cận và xử trí sảy thai do hở eo cấp tính bằng phương pháp khâu eo tử cung cấp cứu
BS. Trần Nguyễn Phương An, ThS. BS. Nguyễn Thị Thanh Tâm
- 66 Các hệ thống chẩn đoán vách ngăn tử cung và mối liên quan giữa vách ngăn tử cung với sảy thai, hiếm muộn
BS. Phạm Thị Phương Anh
- 69 Hội chứng buồng trứng đa nang và sảy thai
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Lê Long Hồ
- 72 Hội chứng buồng trứng đa nang và sảy thai, sảy thai liên tiếp
BS. Võ Văn Cường, BS. Cao Thị Thúy
- 75 Giá trị siêu âm trong chẩn đoán khuyết sọ mở lấy thai và thai bám sọ mở lấy thai
ThS. BS. Đinh Thế Hoàng, ThS. BS. Hồ Minh Tuấn
- 81 Cập nhật về nhiễm COVID-19 ở thai phụ và hướng tiếp cận trường hợp thai phụ nghi nhiễm COVID-19
BS. Nguyễn Thị Ngọc Nhân
- 85 Đa thai trong thụ tinh ống nghiệm: nên mừng hay nên lo?
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CN. Phạm Duy Tùng
- 89 Khóc dạ đề (colic)
BS. CKI. Nguyễn Khôi

Journal Club

- 93 Siêu âm sớm và dự đoán thai lưu trong 3 tháng
- 95 Sự chênh lệch kích thước thai nhi trong song thai thời điểm 11 – 13 tuần và kết cục thai kỳ
- 96 So sánh ảnh hưởng của các thuốc tránh thai đường uống lên các chỉ số lâm sàng, sinh hóa trong hội chứng buồng trứng đa nang

❧ Mọi viết bài Y học sinh sản ❧



Y học sinh sản tập 56 – Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020



Y học sinh sản tập 57 – Quý I/2021
Chủ đề “Thai lạc chỗ”
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2020

SẤY THAI VÀ NGUYÊN NHÂN ĐẾN TỪ BỐ

ThS. BS. Thân Trọng Thạch

Đại học Y Dược TP HCM

Sẩy thai tự nhiên được định nghĩa là sự kết thúc của thai kỳ trước khi thai nhi có thể sống được ngoài cơ thể mẹ mà nhiều tổ chức đồng thuận lấy mốc dưới 20 tuần hoặc dưới 500 gram cân nặng và còn tùy thuộc vào khả năng chăm sóc sơ sinh tại chỗ. Ước tính trong cộng đồng, một phần ba các phôi làm tổ thành công sẽ bị sẩy thai với 80% trường hợp diễn ra ngay trong tam cá nguyệt đầu tiên. Hơn một nửa những thai này có mang bất thường di truyền nội tại và sẩy thai đóng vai trò như chọn lọc tự nhiên^[1]. Tuy nhiên, phần lớn những nỗ lực đào sâu về nguyên nhân sẩy thai và tìm kiếm phương pháp điều trị chỉ tập trung hướng về bà mẹ trong khi vai trò của bố không được đề cập một cách rõ ràng. Thậm chí quan niệm truyền thống về mang thai là chức phận riêng biệt của phụ nữ vẫn còn ảnh hưởng sâu sắc lên xã hội làm nhiều phụ nữ gặp áp lực và căng thẳng không nhỏ. Những năm gần đây, hiểu biết sâu rộng hơn về sinh bệnh học và di truyền phân tử ở các nghiên cứu mới đã chỉ ra rằng nam giới không hoàn toàn vô can trong vấn đề sẩy thai ở người vợ. Thông qua bài viết này, chúng tôi muốn cung cấp những chứng cứ về các yếu tố riêng biệt ở nam giới có thể ảnh hưởng phần nào vào bức tranh chung của sẩy thai. Từ đó, giúp những nhà lâm sàng có cách nhìn khách quan hơn để tìm hiểu, giải thích nguyên nhân và có ý tưởng về những hướng can thiệp lên từng đối tượng cụ thể.

BỐ LỚN TUỔI VÀ SẤY THAI

Đây được xem là yếu tố kinh điển được đề cập đến nhất khi nhiều nghiên cứu cho thấy bố lớn tuổi có liên quan đến thai kỳ thất bại sớm. Vấn đề này càng trở nên nóng hơn khi những thập niên gần đây tỷ lệ nam giới lập gia đình muộn đang gia tăng bởi tuổi thọ trung bình được kéo dài, tỷ lệ ly hôn và tái hôn gia tăng đồng thời với sự phát triển mạnh mẽ của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) càng khiến độ tuổi làm bố đang chuyển dịch theo hướng già hóa. Theo Hiệp hội Di truyền Hoa Kỳ (American College of Medical Genetics – ACMG) nam giới có con sau 40 tuổi được xem là những ông bố lớn tuổi^[2].

Năm 2006, nghiên cứu bệnh chứng của Kleinhaus và cộng sự ghi nhận những người đàn ông làm bố ở thời điểm sau 40 tuổi đối mặt tăng 1,6 lần nguy cơ sẩy thai nếu so với nhóm nam giới 25 – 29 tuổi (KTC 95%; 1,2 – 2,0; $p = 0,0003$). Xu hướng này cũng được quan sát thấy ở những nam giới từ 35 – 39 tuổi (OR = 1,9; KTC 95%; 1,6 – 2,3)^[3]. Nghiên cứu gần đây của Nguyen và cộng sự năm 2019 cho thấy nguy cơ sẩy thai cao hơn rõ rệt ở nhóm những ông bố trên 50 tuổi so với nhóm đàn ông ở những nhóm tuổi thấp hơn (OR = 2,05; KTC 95%; 1,06 – 2,20, $p < 0,05$) sau khi đã điều chỉnh các yếu tố của mẹ. Mối liên hệ này càng rõ ràng hơn khi xem xét ở những trường hợp sẩy thai ở tam cá nguyệt 1 (OR hiệu chỉnh = 2,30; KTC 95%; 1,17 – 4,52)^[4].

Bên cạnh đó, bố lớn tuổi cũng làm tăng nguy cơ sảy thai khi áp dụng các phương pháp hỗ trợ sinh sản (Assisted Reproductive Technologies – ART)^[2]. Nghiên cứu của Frattarelli ghi nhận biến cố sảy thai sau IVF/ICSI thấp hơn với tuổi bố dưới 50 (24,4% so với 41,5%; $p < 0,01$; $RR = 0,61$; KTC 95%; 0,45 – 0,84)^[5]. Những dữ kiện trên cho thấy tuổi của bố lúc sinh con ít nhiều có ảnh hưởng lên nguy cơ sảy thai. Do đó trì hoãn việc sinh con hay thực hiện hỗ trợ sinh sản đến sau 40 tuổi có thể khiến mong muốn làm bố phần nào bị ảnh hưởng.

PHƠI NHIỄM ĐỘC CHẤT, LỐI SỐNG VÀ SẢY THAI

Yếu tố nghề nghiệp và phơi nhiễm độc chất ở nữ giới từ lâu đã được nghiên cứu về ảnh hưởng của nó lên tỷ lệ sảy thai. Những độc chất cho thấy có mối liên quan này bao gồm thuốc trừ sâu, thuốc diệt cỏ trong nông nghiệp và những kim loại nặng^[3]. Bên cạnh đó, ô nhiễm môi trường từ các hoạt động công nghiệp và thảm họa môi trường càng đặt con người vào nguy cơ phơi nhiễm. Nghiên cứu bệnh chứng của Wang và cộng sự trên 607 nam giới đã tìm ra mối liên hệ giữa sảy thai và phơi nhiễm độc chất formaldehyde ở nơi làm việc mà cụ thể là những nhóm nghề xây dựng, hóa mỹ phẩm, y tế và phòng xét nghiệm. Những người vợ của các công nhân này cần nhiều thời gian hơn những phụ nữ khác để có thai ($OR = 2,828$; KTC 95%; 1,081 – 7,406; $p = 0,034$). Hơn nữa, tỷ lệ sảy thai quan sát được cao hơn ở những cặp vợ chồng có người chồng làm việc trong môi trường phơi nhiễm formaldehyde ($OR = 1,916$; KTC 95%; 1,103 – 3,329; $p = 0,021$). Nhóm nghiên cứu cho rằng, độc chất có ảnh hưởng lên cấu trúc và sự toàn vẹn của vật chất di truyền nam giới là một trong những cơ chế liên quan đến sảy thai^[6].

Ngoài những độc chất nghề nghiệp, phơi nhiễm khói thuốc lá ảnh hưởng rõ rệt lên thai phụ mang thai về các kết cục thai kỳ. Tuy nhiên, đánh giá việc hút thuốc lá ở bố có ảnh hưởng

độc lập lên sảy thai trong tương lai hay không thì vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ nhất là khi nó có thể là một yếu tố gây nhiễu bởi khiến người phụ nữ sống chung hút thuốc lá thụ động. Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu của Wang và cộng sự trên 5.770.691 phụ nữ giai đoạn 2010 – 2016 trong đó hơn 95% các trường hợp không gặp phải tình trạng hút thuốc lá thụ động hay chủ động. Kết quả ghi nhận được sau hiệu chỉnh và phân tích đa biến, cho thấy những cặp vợ chồng mà người chồng hút thuốc lá bất kể mức độ có nguy cơ sảy thai tăng 1,17 lần (KTC 95%; 1,16 – 1,19; $p < 0,01$) so với những cặp vợ chồng không hút thuốc. Nguy cơ càng cao khi những ông bố hút lượng lớn thuốc lá mỗi ngày (người hút từ 20 điếu mỗi ngày trở lên có $OR = 1,33$; KTC 95%; 1,30 – 1,35; $p < 0,01$). Bên cạnh đó, những ông bố bỏ hay giảm hút thuốc lá quanh giai đoạn vợ chuẩn bị mang thai cũng giúp giảm tỷ lệ sảy thai so với nhóm duy trì thói quen này ($OR = 0,82$; KTC 95%; 0,78 – 0,85). Các tác giả cho rằng, nam giới hút thuốc lá gây ảnh hưởng trực tiếp lên quá trình tạo giao tử, làm tăng các stress oxy hóa, tổn thương DNA tinh trùng và gây đột biến số lượng bộ nhiễm sắc thể. Ngoài ra, một yếu tố cũng được nhắc tới là khả năng độc chất từ thuốc lá làm thay đổi thượng di truyền, duy trì tình trạng này ở thế hệ con và gây những rối loạn phát triển thai nhi^[7].

Một thói quen phổ biến ở nam giới là uống rượu bia cũng có thể liên quan đến sảy thai ở người vợ dù trước nay người ta chỉ biết những ảnh hưởng của nó lên trí tuệ thai nhi khi mẹ uống nhiều rượu bia. Trong tổng quan hệ thống của McBride và cộng sự năm 2016, mối liên quan về gia tăng sử dụng rượu bia trước thời điểm làm thụ tinh trong ống nghiệm (in vitro fertilization – IVF) hay lấy tinh trùng 1 tuần và sảy thai được phát hiện trong tất cả những nghiên cứu có báo cáo biến số này. Chẳng hạn Klonoff-Cohen và cộng sự phát hiện ở những cặp vợ chồng mà người vợ đã có thai, nguy cơ sảy thai tăng 5,97 lần (KTC 95%; 1,28 – 27,88; $p = 0,02$) nếu chồng uống rượu 1 tuần trước ngày làm IVF và

đến 38,04 lần (KTC 95%; 3,30 – 438,56; $p = 0,01$) khi nam giới có sử dụng rượu bia liên tục trong tuần lấy tinh trùng. Nhóm nghiên cứu còn ghi nhận nếu tăng lượng bia thường dùng trên 1 lon trong tuần đó nguy cơ sảy thai sau IVF lúc này đã tăng thêm 45,64 lần ($p = 0,02$). Hay như Hendrickson và cộng sự đã ghi nhận những ông bố dùng nhiều hơn 10 đơn vị cồn mỗi tuần mà tiếp tục duy trì thói quen đó trước ngày làm IVF đối mặt nguy cơ gây sảy thai trên vợ gấp 4,4 lần (KTC 95%; 1,5 – 12,6; $p < 0,05$) so với những ông bố nói không với bia rượu. Có thể thấy rằng lượng rượu và tần suất uống rượu đều có liên quan mật thiết đến sảy thai sau đó^[8]. Qua những phát hiện trên, chúng ta cần nhận ra rằng thói quen lối sống cũng như môi trường người đàn ông tiếp xúc phần nào gây tác động lên thai kỳ của người vợ. Từ đó việc duy trì lối sống lành mạnh và môi trường làm việc an toàn thật sự cần thiết không chỉ đối với sức khỏe tổng quát của nam giới mà còn có lợi cho việc làm bố của anh ấy.

PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG VÀ SẢY THAI

Sự toàn vẹn của DNA tinh trùng là một yếu tố tiên quyết của quá trình tạo hợp tử, làm tổ, phát triển phôi và thai kỳ. Trong đó phơi nhiễm với độc chất môi trường mà cụ thể là các nhóm chất có hoạt tính oxy hóa, giãn tĩnh mạch thường tinh và tuổi tác là những yếu tố ảnh hưởng lên sự toàn vẹn này^[9]. Từ thập kỷ trước, phân mảnh DNA tinh trùng (sperm DNA fragmentation – SDF) đã được phát hiện có mối liên quan đến những trường hợp sảy thai liên tiếp^[3].

Tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp của Zhao cùng cộng sự năm 2014 trên cơ sở 14 nghiên cứu sử dụng những kỹ thuật khảo sát SDF khác nhau cũng cho thấy mối liên quan giữa tăng SDF và sảy thai liên tiếp ($OR = 2,28$; KTC 95%; 1,55 – 3,35; $p < 0,0001$)^[9]. Tương tự, nghiên cứu hồi cứu của Jerre và cộng sự năm 2019 trên 1.602 thai kỳ sau IVF hay ICSI cũng tìm ra mối liên quan giữa tăng SDF với sảy

thai. Bằng xét nghiệm đánh giá cấu trúc nhiễm sắc chất tinh trùng (sperm chromatin structure assay – SCSA) và ngưỡng cắt 15%, nhóm nghiên cứu phát hiện tỷ lệ sảy thai gia tăng tương quan thuận với SDF (với $OR = 1,41$; KTC 95%; 1,07 – 1,85; $p = 0,014$). Riêng với kỹ thuật ICSI, mối liên quan này còn rõ ràng hơn khi so sánh tỷ lệ sảy thai ở hai ngưỡng cắt $\leq 7\%$ và $> 15\%$ ($OR = 1,63$; KTC 95%; 1,01 – 2,62; $p = 0,0046$)^[10]. Vì những phát hiện trên, nhiều quan điểm cho rằng nên đưa việc xác định SDF vào đánh giá như một thông số trong khảo sát tinh dịch đồ để đưa ra được gợi ý về nguyên nhân sảy thai liên tiếp. Mặc dù chưa có một ngưỡng SDF cụ thể thống nhất cũng như chưa có một phương tiện tối ưu phân tích SDF nhưng đây thật sự là một bước đi đầy tiềm năng trong tiên lượng nguy cơ thai kỳ thất bại sớm sau hỗ trợ sinh sản. Một lần nữa, cùng với phụ nữ, yếu tố nam giới đã đóng góp một vai trò không nhỏ vào cục diện sảy thai nói chung.

BẤT THƯỜNG ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH VÀ ĐA HÌNH GEN VỚI SẢY THAI LIÊN TIẾP

Thai nhi được biết đến là một bán dị nguyên với cơ thể mẹ và việc thai kỳ có thể tiếp diễn và phát triển hay không bị chi phối rất nhiều bởi cuộc đối thoại miễn dịch ngay vị trí làm tổ, mà ở đó sự phù hợp giữa kháng nguyên kháng bạch cầu người (human leukocyte antigen – HLA) giữa mẹ và thai là điều kiện tiên quyết. Và người bố đóng một vai trò tương đương mẹ trong quy định kiểu HLA ở thai nhi. Trong nhóm các HLA, vai trò của HLA-C được nhấn mạnh bởi nó là kháng nguyên duy nhất bộc lộ ở các trophoblast. Năm 2018, Meuleman và cộng sự công bố nghiên cứu bệnh chứng trên 100 phụ nữ sảy thai liên tiếp từ 3 lần trở lên với nguyên nhân không xác định và phát hiện có mối liên quan giữa sự bất tương hợp về HLA giữa vợ chồng với sảy thai. Cụ thể với tỷ lệ bất tương hợp alen HLA-C*07 cao hơn vượt trội ở những cặp vợ chồng sảy thai liên tiếp so với những phụ nữ không gặp bất thường sản

khoa khi mang thai (67,5% so với 44,5%; $p = 0,008$). Nhóm nghiên cứu nghi vấn rằng liệu đáp ứng miễn dịch của cơ thể mẹ chống lại alen HLA-C của bố qua thai nhi là cơ chế sinh bệnh học của sảy thai trên những đối tượng này^[11]. Đây có thể là một cơ sở lý giải cho nhiều trường hợp không thể tìm ra nguyên nhân xác đáng nào giải thích cho sảy thai và hiếm muộn ở những cặp đôi trùng hợp gặp nhau.

Bên cạnh yếu tố miễn dịch, một số đa hình đơn nucleotide (SNPs) của bố cũng được tìm thấy có liên quan đến sảy thai. Một trong những gen được quan tâm đó là MTHFR (metylenetetrahydrofolate reductase - men liên quan đến chuyển hóa acid folic vốn cần thiết cho tổng hợp DNA) với hai đa hình chính đã được xác định: C677T và A1298C. Tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp của Yang và cộng sự năm 2016 dựa trên 57 nghiên cứu giai đoạn 1998-2015 đã phát hiện sự liên quan giữa các biến đổi này với sảy thai liên tiếp. Cụ thể đối với alen C677T, nguy cơ sảy thai gia tăng ở những ông bố mang kiểu đa hình này (OR = 1,973; KTC 95%; 1,453 – 2,680; $p = 0,000$). Trong khi đó, mối liên quan giữa đột biến alen A1298C của bố với sảy thai cũng được xác lập (OR = 1,878; KTC 95%; 1,184 – 2,978). Nhóm nghiên cứu cho rằng, đột biến MTHFR có liên quan đến sảy thai liên tiếp bất kể nó đến từ bố hay mẹ. Tuy nhiên, sảy thai không phải là một quá trình chịu ảnh hưởng bởi một gen đơn lẻ và do vậy những nghiên cứu trong tương lai có thể khám phá thêm nhiều gen mới, cũng như sự tương tác gen với môi trường trong bệnh sinh sảy thai^[12]. Điều trị mới dựa trên liệu pháp gen trong tương lai có thể là một cứu cánh cho những bệnh nhân đặc biệt này.

KẾT LUẬN

Sảy thai có thể là một cơ chế cần thiết để loại bỏ phôi bất thường nhưng cũng có thể là một tình trạng gợi ý bất thường mà đặc biệt ở

phía nam giới. Những chứng cứ từ nghiên cứu cho thấy tuổi tác nam giới càng cao là một yếu tố gây nên sảy thai bất kể có sự giúp sức của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Bên cạnh đó, tiếp xúc thường xuyên với độc chất từ nơi làm việc hay lạm dụng rượu bia và hút thuốc lá cũng góp phần vào nguyên nhân sảy thai đặc biệt khi phơi nhiễm với một lượng lớn. Những phát hiện gần đây về phân mảnh DNA, rối loạn đáp ứng miễn dịch và những đột biến gen trên bố do nhiều cơ chế khác nhau nhưng gộp chung lại đều có thể làm gia tăng nguy cơ sảy thai, đặc biệt là sảy thai liên tiếp trên người phụ nữ hôn phối. Biết được những mối liên quan này có thể giúp ích trong việc thay đổi lối sống, hạn chế phơi nhiễm chất độc hay điều trị bằng liệu pháp gen trong tương lai góp phần mở ra một hướng đi mới cùng với những điều trị đã biết trên người mẹ góp phần quản lý sảy thai nhất là sảy thai liên tiếp. Trong tương lai, các nghiên cứu mới với những kỹ thuật hỗ trợ tiên tiến hơn sẽ giúp chúng ta khám phá nhiều hơn và giải thích được rõ ràng hơn những bí ẩn về sảy thai với vai trò của bố.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cunningham FLK, Bloom SL et al. Abortion. Williams Obstetrics, 25e New York, NY: McGraw-Hill. Chapter 18. 2018.
2. Brandt JS et al. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. 2019; 39(2): 81-87.
3. Kleinhaus K et al. Paternal age and spontaneous abortion. 2006; 108(2): 369-377.
4. Nguyen BT et al. Advanced paternal age and the risk of spontaneous abortion: an analysis of the combined 2011–2013 and 2013–2015 National Survey of Family Growth. 2019.
5. Frattarelli JL et al. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. 2008; 90(1): 97-103.
6. Wang H-x et al. Effects of paternal occupation exposure to formaldehyde on reproductive outcomes. 2012; 54(5): 518-524.
7. Wang, L., et al. Paternal smoking and spontaneous abortion: a population-based retrospective cohort study among non-smoking women aged 20–49 years in rural China. 2018; 72(9): 783-789.
8. McBride N and SJA.j.o.p.m. Johnson, Fathers' role in alcohol-exposed pregnancies: systematic review of human studies. 2016; 51(2): 240-248.
9. Zhao J et al. 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. 2014; 102(4): 998-1005. e8.
10. Jerre, E, et al, Sperm chromatin structure assay high DNA stainability sperm as a marker of early miscarriage after intracytoplasmic sperm injection. 2019.
11. Meuleman, T., et al, Paternal HLA-C is a risk factor in unexplained recurrent miscarriage. 2018; 79(2): e12797.
12. Yang Y et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation. 2016; 293(6): 1197-1211.