

## Factores trombofílicos en mujeres abortadoras y con trombosis venosa profunda en el puerperio

### RESUMEN

**Antecedentes:** los factores trombofílicos en la mujer son causa de morbilidad y mortalidad durante el embarazo y el puerperio.

**Objetivo:** estudiar la relación de los factores trombofílicos con abortos recurrentes y con trombosis venosa profunda en el puerperio.

**Material y método:** estudio de caso-control, retrospectivo, efectuado con la base de datos del registro del Servicio de Laboratorio Clínico y Hematología de la Clínica 25 de Mayo y el Centro Regional de Hemoterapia de la ciudad de Mar del Plata, Argentina. Se incluyeron mujeres con antecedente de abortos recurrentes y trombosis venosa profunda en el puerperio atendidas en la Clínica 25 de Mayo de 2007 a 2009. El grupo control estuvo conformado por mujeres donantes habituales de sangre, sin antecedente de abortos recurrentes ni trombosis venosa profunda, durante el mismo periodo en el Centro Regional de Hemoterapia de la ciudad y pareadas por edad. La principal medición fue la existencia de factores trombofílicos *versus* ausencia de los mismos.

**Resultados:** el inhibidor lúpico fue el factor trombofílico adquirido de mayor significación estadística ( $p=0.0001$ ), seguido por la hiperhomocisteinemia en todos los grupos. En abortos tempranos no hubo diferencia estadísticamente significativa con mutaciones genéticas; en cambio, en abortos tardíos sólo se encontró diferencia con el gen protrombina G20210A y 5-10 MTHFR. En mujeres con trombosis venosa profunda en el puerperio la mutación en el gen protrombina G20210A tuvo la mayor significación estadística; seguida por el inhibidor lúpico, la resistencia a la proteína C activada, la hiperhomocisteinemia y la mutación del gen factor V de Leiden.

**Conclusiones:** el inhibidor lúpico fue el factor trombofílico más relacionado con abortos recurrentes y trombosis venosa profunda posparto. No encontramos relación entre abortos recurrentes y el factor V de Leiden, pero sí con la mutación del gen de la protrombina G20210A sólo en abortos tardíos y trombosis venosa profunda posparto.

**Palabras clave:** factores trombofílicos, abortos, trombosis venosa profunda.

## Thrombophilic Factors in Women with Repeated Abortions and with Deep Vein Thrombosis in the Puerperium

### ABSTRACT

**Background:** Thrombophilic factors in women are cause of morbidity and mortality during pregnancy and puerperium.

Diana García  
Mariano Paoletti  
Eduardo Paoletti  
Roberto Ferreras  
Lissbett Suárez-González  
Julio Soto  
Rosana Aloni

Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: octubre 2013

Aceptado: diciembre 2013

### Correspondencia

Dra. Diana García  
Laboratorio CEDEAC  
Calle 25 de Mayo 3542/58  
7600 Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina  
dianangarcia@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

García D, Paoletti M, Paoletti E, Ferreras R y col. Factores trombofílicos en mujeres abortadoras y con trombosis venosa profunda en el puerperio. Rev Hematol Mex 2014;15:3-10.

**Objective:** To study the relationship of thrombophilic factors with recurrent miscarriages and deep venous thrombosis at the puerperium.

**Material and method:** A retrospective case-control study was done with the database of Clinic Laboratory and Hematology Service at 25 de Mayo Clinic and the Regional Center of Hemotherapy at Mar del Plata city, Argentina. Cases group included women with recurrent miscarriages and deep venous thrombosis at puerperium attending at 25 de Mayo Clinic during the period 2007-2009. Control group included women who were regular blood donors without history of recurrent miscarriages or deep venous thrombosis at the same period in the Regional Center of Hemotherapy of the city and paired by the same age. The main measure was the existence or not of thrombophilic factors.

**Results:** The lupic inhibitor was the acquired thrombophilic factor with greater statistical significance ( $p=0.0001$ ), followed by hyperhomocysteinemia in all groups. In early abortions, there was no statistically significant difference with genetic mutations; instead, in late-term abortions only found such a difference with gene G20210A prothrombin and 5-10 MTHFR. In women with postpartum deep venous thrombosis mutations at gene prothrombin G20210A had the highest statistical significance; followed by IL, RPCa, HHcy and factor V de Leiden gene mutation.

**Conclusions:** The lupic inhibitor was the most related with recurrent miscarriages and post-partum deep venous thrombosis. We found no relationship between recurrent miscarriages and factor V Leiden, but we found relation with gen prothrombin G20210A only in late-term abortions and venous thrombosis at puerperium postpartum.

**Key words:** thrombophilic, miscarriages, deep venous thrombosis.

La trombofilia hereditaria o adquirida es un estado de mayor tendencia a la formación de trombos. La presencia de factores trombofílicos en la mujer es causa de morbilidad y mortalidad durante el embarazo y el puerperio. Los abortos recurrentes, la preeclampsia, la eclampsia, el desprendimiento prematuro de placenta, el retardo en el crecimiento intrauterino y la trombosis venosa profunda son algunas formas de expresión clínica de esta entidad protrombótica.<sup>1-3</sup> Respecto a la trombofilia hereditaria, la deficiencia de proteína S, proteína C, antitrombina III y las mutaciones del gen factor V de Leiden y protrombina G20210A han sido las más estudiadas y las de mayor correlación con los eventos clínicos trombóticos mencionados. En relación con la trombofilia

adquirida, el síndrome antifosfolipídico es, sin duda, el padecimiento autoinmunitario de mayor relevancia y es una causa establecida de aborto recurrente.<sup>4, 5</sup> El diagnóstico del síndrome antifosfolipídico, según los criterios revisados en 2006<sup>6</sup> aún vigentes, está dado por la existencia de, al menos, un criterio clínico y uno de laboratorio. **Criterios clínicos:** *trombosis vascular* (uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos) o *morbilidad y mortalidad relacionadas con el embarazo:* una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal de 10 o más semanas de gestación; uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal con menos de 34 semanas de gestación debido a eclampsia o preeclampsia severa o

por hallazgos de insuficiencia placentaria o que existan antecedentes de tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación habiendo excluido alteraciones anatómicas u hormonales maternas y cromosopatías materna y paterna. **Criterios de laboratorio:** *anticoagulante lúpico* positivo en dos oportunidades separadas por 12 semanas o más (guías de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) SSC on LA/ Phospholipid dependent antibodies 2009)<sup>7</sup> o *anticuerpos anticardiolipina*, IgG, IgM (o ambas) en suero o plasma > 40 GPL o MPL o mayor del percentil 99 (por método de ELISA estándar) o *anticuerpos anti-β<sub>2</sub> glucoproteína I* (aβ<sub>2</sub>GPI) IgG, IgM (o ambas) en suero o plasma > percentil 99; todos ellos determinados en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de intervalo y no más de cinco años después del evento clínico.

Los pacientes con síndrome antifosfolipídico pueden tener otros hallazgos importantes, no incluidos como criterios diagnósticos, como livedo reticularis, trombocitopenia, lesión renal conocida como microangiopatía trombótica, enfermedad del sistema nervioso central no isquémica (disfunción cognitiva), vegetaciones en las válvulas cardiacas, trombo intracardiaco e, incluso, manifestarse como un síndrome antifosfolipídico catastrófico.<sup>8-10</sup>

Los anticuerpos antifosfolipídicos (aPL) son reconocidos como factor de riesgo adquirido independiente de trombofilia e implicados en la patogénesis del síndrome antifosfolipídico y morbilidad del embarazo. Se postulan mecanismos trombóticos (infarto y trombosis placentaria por su acción procoagulante y antifibrinolítica, así como su acción en células endoteliales, plaquetas y monocitos) y no trombóticos (efecto directo de los anticuerpos anti-β<sub>2</sub> glucoproteína I en los componentes de la membrana de la placenta). Los anticuerpos anti-β<sub>2</sub> glucoproteína I constitu-

yen la principal diana de los aPL patogénicos. Los mismos se unen a autoanticuerpos directamente o pueden modular diferentes funciones biológicas provocando un estado de inflamación aguda y activación del complemento, inhibición del crecimiento y diferenciación del trofoblasto, así como interrupción del efecto anticoagulante de la anexina V.<sup>5,11-13</sup>

Se recomienda estratificar a los pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico en diferentes categorías de acuerdo con los aPL encontrados. *I)* más de un aPL (cualquier combinación), *IIa)* sólo inhibidor lúpico, *IIb)* sólo anticuerpos anticardiolipina, *IIc)* sólo anticuerpos anti-β<sub>2</sub> glucoproteína I.<sup>14</sup> Estudios retrospectivos y prospectivos demostraron que la triple positividad, incluso la cuádruple positividad en el caso de que se incluyan los anticuerpos antifosfatidilserina/antiprotrombina (aPS/PT), causa manifestaciones importantes del síndrome.<sup>15,16</sup>

Concentraciones elevadas de homocisteína (> 12.5 μmol/L) se relacionan con riesgo alto de esclerosis coronaria e infarto de miocardio, sobre todo en mujeres.<sup>17</sup>

El objetivo de este trabajo es estudiar la relación entre los factores trombofílicos en mujeres abortadoras y en aquellas con trombosis venosa profunda en el puerperio.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio caso-control, retrospectivo, efectuado en la ciudad de Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina, ubicada en la costa del Atlántico Sur y constituida por una población de 650,000 habitantes. Los casos analizados se estudiaron en el laboratorio clínico de la Clínica 25 de Mayo, con capacidad para realizar consultas externas e internaciones médicas y quirúrgicas de todas las especialidades.

Se estudiaron los factores trombofílicos en 377 mujeres (casos) de 18 a 38 años de edad, divididas en tres grupos: pérdida temprana del embarazo (menos de 10 semanas) al menos en tres ocasiones (n=253), pérdida tardía del embarazo (10 o más semanas, n=99) y mujeres con trombosis venosa profunda en el puerperio (n=25). El aborto se demostró clínicamente y por ecografía. Se consideró puerperio al periodo comprendido desde el parto o cesárea hasta seis semanas posterior al mismo.

Todas las pacientes se estudiaron al menos tres meses después del embarazo, aborto o evento trombotico, es decir, el estudio nunca se realizó en la fase aguda de la complicación clínica. Ninguna paciente se encontraba anticoagulada al momento del estudio.

Asimismo, las pacientes fueron estudiadas previamente por el Servicio de Ginecología a fin de descartar otras causas diferentes a trombofilia, como malformaciones anatómicas, alteraciones cromosómicas, endocrinopatías, infecciones, entre otras, que justificaran los abortos. Se realizaron estudios serológicos para clamidia, micoplasma y ureaplasma, que fueron negativos (con o sin tratamientos previos).

El grupo control estuvo formado por 480 mujeres donantes habituales de sangre, de 18 a 38 años de edad, del Centro Regional de Hemoterapia de la ciudad de Mar del Plata, Argentina, sin antecedentes de abortos, trombosis ni otras comorbilidades, incluidas la hipertensión arterial durante el embarazo o puerperio. Los estudios realizados a las pacientes de ambos grupos fueron:

*Inhibidor lúpico.* Su determinación se realizó de acuerdo con lo propuesto por la Subcomisión *Lupus Anticoagulant/Phospholipid-dependent Antibodies of the Scientific and Standardization Committee* de la Sociedad Internacional de

Hemostasia y Trombosis (ISTH) cumpliendo estrictamente con la etapa preanalítica: 1) Prueba de detección: prolongación de los ensayos de coagulación dependiente de fosfolípidos. 2) Mezclas con plasma normal. 3) Pruebas confirmatorias dependientes de fosfolípidos. 4) Descartar otras coagulopatías. Para la detección del inhibidor lúpico se utilizó la prolongación de por lo menos una prueba de detección, efecto inhibitorio de las mezclas y una prueba de confirmación positiva.

*Anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM.* Su determinación se realizó con la técnica de ELISA. Valores de referencia: positivo, mayor a 40 GPL o MPL; positivo moderado, 40-80 GPL o MPL; positivo fuerte: > 80 GPL o MPL.

*Anticuerpos anti-β2 glucoproteína I (αβ2GPI) IgG e IgM.* Su determinación se realizó mediante la técnica de ELISA (estandarizado). Positivo: (ambos) > percentil 99 en dos oportunidades separadas por 12 semanas o más.

*Determinación de antitrombina.* Se utilizó el método funcional cromogénico, basado en la capacidad de la antitrombina de inhibir el factor Xa en presencia de heparina y cuantificando la cantidad del factor Xa residual mediante el sustrato cromogénico (s2765) (Chromogenix, Suecia). Se corta la reacción con ácido acético 20%. Valores de referencia: 75 a 120%.

*Determinación de la proteína C.* Método funcional cromogénico con el uso de un activador específico derivado del veneno *Agkistrodon contortrix* midiendo la cantidad de enzima que se produce por su actividad amidolítica en el sustrato cromogénico CBS 4246, que libera P-nitroanilina (Chromogenix). Valores de referencia: 70 a 120%.

*Resistencia a la proteína C activada.* Se utiliza la técnica modificada evaluando la respuesta de la proteína C activada en plasma deficiente en

FV y la determinación de APTT basal y con el agregado de Ca-proteína C activada, se calcula la razón entre ambos. Valor de referencia: razón >2.

*Determinación de la proteína S.* Inmunoturbidimetría Lia-Test (Stago) para proteína S libre. Los valores patológicos se confirmaron con el método funcional coagulométrico basado en la actividad de la proteína S por inhibición del FVa, actuando como cofactor de la proteína C activada midiendo el alargamiento del APTT (Stago). Valores de referencia: 70 a 130%.

*Homocisteína.* Método de ELISA. Axis-Shield. Valor de referencia: < 12 mmol/L.

#### Lisis de euglobulinas y coágulo

*Mutación del factor V de Leiden* (biología molecular). Método: amplificación por PCR del fragmento a estudiar a partir del ADN genómico y posterior digestión del mismo con la enzima de restricción Mnl1.

*Mutación de la protrombina G20210A* (biología molecular). Método: amplificación por PCR del fragmento a estudiar, a partir del ADN genómico y posterior digestión del mismo con la enzima de restricción Hind III.

*Mutación del gen inhibidor del activador del plasminógeno* (biología molecular). Método: PCR. Digestión con enzima de restricción Bsl1.

*Mutación 5-10-MTHFR* (metilentetrahidrofolato reductasa, biología molecular). Método: amplificación por PCR del fragmento a estudiar a partir del ADN genómico y posterior digestión del mismo con la enzima de restricción Hinf I.

Se utilizaron para determinar el índice de probabilidades de presentación al azar, los métodos de  $\chi^2$ , con las correcciones de Yate, Fisher exacto y Mantel-Haenszel, cuando fue necesario.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se muestra la cantidad total de casos (n=377) y controles (n=480). Los casos se dividieron en dos grupos: mujeres con abortos (n=352) tempranos (menos de 10 semanas, n=253) y tardíos (10 o más semanas, n=99) y mujeres con trombosis venosa profunda en el puerperio (n=25). Figura 1

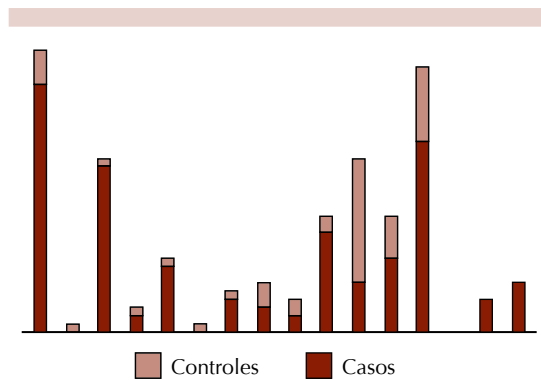
En términos generales, el inhibidor lúpico fue el factor trombofílico de mayor significación estadística en los casos de abortos tempranos y tardíos (p=0.0001, Figura 2) y en los casos de trombosis venosa profunda en el puerperio (p=0.001, Figura 3). La hiperhomocisteinemia fue el segundo hallazgo más común, con diferencias estadísticamente significativas en todos los casos. En relación con las mujeres con aborto temprano, los anticuerpos antifosfolípidicos (inhibidor lúpico, anticuerpos anticardiolipina IgG; p=0.0001 y anticuerpos anti $\beta_2$ GPI IgG; p=0.008) junto a la hiperhomocisteinemia (p=0.02) fueron los más relacionados con la ocurrencia de aborto; en cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con ningún factor relacionado con trombofilias hereditarias. En las mujeres con abortos tardíos, además de la presencia de inhibidor lúpico, anticuerpo anticardiolipina IgG (p=0.0001) e hiperhomocisteinemia (p=0.001) con diferencias estadísticamente significativas, las mutaciones relacionadas con el gen de la protrombina G20210A (p=0.009) y 5-10 MTHFR (p=0.01) también guardaron relación con la pérdida de embarazo, pero sólo en su forma tardía. Ningún caso estudiado con abortos recurrentes tuvo deficiencia de antitrombina o de proteína C, resistencia a la proteína C activada ni mutación relacionada con el factor V de Leiden (G1691A).

En el Cuadro 2 se muestra la cantidad de casos que tuvieron trombosis venosa profunda en el puerperio. En este grupo de pacientes la muta-

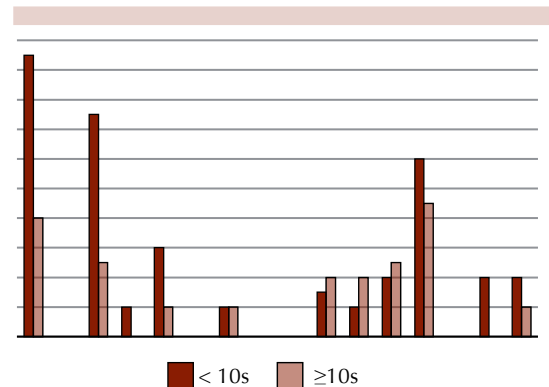
**Cuadro 1.** Factores trombofílicos en mujeres con pérdida recurrente del embarazo temprana (<10 semanas), tardía (10 o más semanas) y con trombosis venosa profunda (TVP) en el puerperio

Variables	Casos	<10 semanas	p	10 o más semanas	p	TVP en el puerperio	p	Control
Inhibidor lúpico	30	19	0.0001	8	0.0001	3	0.001	4
ACA IgM	0	0	-	0	-	0	-	1
ACA IgG	20	15	0.0001	5	<b>0.0001</b>	0	-	1
aβ2GPI IgM	2	2	0.3	0	-	0	-	1
aβ2GPI IgG	8	6	0.008	2	0.08	0	-	1
Proteína C	0	0	-	0	-	0	-	1
Proteína S	4	2	0.27	2	0.8	0	-	1
RPCa	3	0	-	0	-	3	<b>0.001</b>	3
Factor V de Leiden	2	0	-	0	-	2	<b>0.01</b>	2
G20210A	12	3	0.22	4	<b>0.009</b>	5	<b>0.0001</b>	2
PAI 4G/4G	6	2	0.08	4	0.41	0	-	15
5-10MTHFR	9	4	0.37	5	<b>0.01</b>	0	-	5
Hiperhomocisteinemia	23	12	0.02	9	<b>0.001</b>	2	<b>0.01</b>	9
Antitrombina	0	0	-	0	-	0	-	0
Lisis Euglobul.	4	4	-	0	-	0	-	0
Lisis coágulo	6	4	-	2	-	0	-	0
Total	377	253		99		25		480

ACA: anticuerpo anticardiolipina; aβ2GPI: anticuerpo anti-β2 glucoproteína; RPCa: resistencia a la proteína C activada. p: prueba estadística c<sup>2</sup>. Las cifras en negritas representan diferencia estadísticamente significativa con respecto a los controles.



**Figura 1.** Factores trombofílicos en los casos (n=377) y controles (n=480).

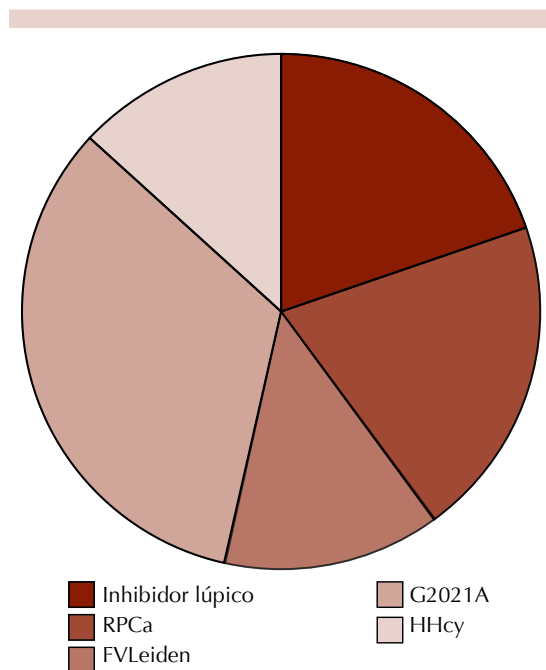


**Figura 2.** Factores trombofílicos en las mujeres con abortos de menos de 10 semanas de gestación (n=253) y 10 o más semanas de gestación (n=99).

ción del gen de la protrombina G20210A fue la más frecuente y con mayor significación estadística (p=0.0001). Se mantiene como hallazgo denominador común de este estudio el inhibidor lúpico (p=0.0001) y la hiperhomocisteinemia

(p=0.01). En estas pacientes la resistencia a la proteína C activada (p=0.001) y la mutación del factor V de Leiden (p=0.01) sí estuvieron presentes con diferencias estadísticamente significativas.





**Figura 3.** Factores trombofílicos en las mujeres con trombosis venosa profunda en el puerperio.

## DISCUSIÓN

Encontramos factores trombofílicos en mujeres con abortos recurrentes y con trombosis venosa profunda en el puerperio. El inhibidor lúpico fue el factor trombofílico adquirido de mayor incidencia en mujeres abortadoras, lo que coincide con la mayor parte de la bibliografía revisada.<sup>18</sup> A pesar de que las trombofilias hereditarias, como la mutación del factor V de Leiden (G1691A) y del gen de la protrombina G20210A se relacionaron con pérdidas de embarazo recurrentes,<sup>19-21</sup> en nuestro estudio sólo se encontró esa asociación con la mutación del gen protrombina G20210A en abortos tardíos. Algunos autores tampoco han encontrado relación entre mutaciones genéticas y abortos y señalan que las mutaciones de los genes del factor V de Leiden, protrombina G20210A y MTHFR C677T no se relacionan individualmente con pérdida de embarazos recurrentes. Sin embargo,

la combinación de mutaciones de genes podría asociarse con abortos recurrentes.<sup>22,23</sup> La relación encontrada entre hiperhomocisteinemia y abortos recurrentes coincide con otros autores.<sup>24</sup> No se observó asociación entre hipofibrinólisis y polimorfismo del activador del plasminógeno 4G/4G en las pacientes abortadoras ni en aquéllas con trombosis venosa profunda posparto.

## REFERENCIAS

- Hatem AM, Zarko A. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Human Reproduction* 2000;15:1830-1833.
- Drucilla R, Schwartz RS. Clotting and hemorrhage in the placenta: a delicate balance. *N Engl J Med* 2002;347:57-59.
- Hossain N, Paidas MJ. Inherited thrombophilia: diagnosis and anticoagulation treatment in pregnancy. *Clin Lab Med* 2013;33:377-390.
- Van den Boogaard E, 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;99:188-192.
- Andreoli L, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity* 2012;38:J197-J198.
- Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. On behalf of the scientific and standardization committee on lupus anticoagulant phospholipid dependent antibodies. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-1740.
- Lockshin MD. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 2013;69:585-587.
- Letter to the editor. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the obstetric period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160:236-240.
- Schlembach D, et al. SAF catastrófico: una complicación severa del embarazo. *Int J Womens Cardiovasc Health* 2012;2:240-339.
- Destefano K, Belogolovkin V, Salihu H, Quintero R. Does anti-β2glicoproteína I improve the detection rate of antiphospholipid syndrome in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:S153.
- Willis R, Pierangeli SS. Anti-β2-glycoprotein I antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1285:44-58.

13. Samarkos M, Mylona E, Kapsimali V. The role of complement in the antiphospholipid syndrome: a novel mechanism for pregnancy morbidity. *Sem Arthritis Rheum* 2012; 42:66-69.
14. Cervera R, Espinosa G. The antiphospholipid syndrome: 30 years in the Forefront (1983-2013) Is the GAPSS the best score? *Rheumatology* 2013;52:1347-1348.
15. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, et al. A prospective study of antibodies to B2glycoprotein I, prothrombin and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1231-1235.
16. Pengo V, Ruffati A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237-242.
17. Berczky Z, et al. Interaction between homocysteine and lipoprotein (a) increases the risk of coronary sclerosis and myocardial infarction in women. *Thrombosis Research (Selected oral communication)*. 2009;123:S131-S137.
18. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl. 1):276-282.
19. Yenicesu GI, et al. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:126-136.
20. Ocak Z, Özlü T, Ozyurt O. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias. *Afr Health Sci* 2013;13:447-452.
21. Ozdemir O, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation combined parenteral thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:279-286.
22. Habibovic Z, et al. Effects of inherited thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38:347-350.
23. Yildis G, et al. Inherited thrombophilia with recurrent pregnancy loss in Turkish women--a real phenomenon? *Ginekol Pol* 2012;83:598-603.
24. D'Uva M, et al. Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. *Thrombosis J* 2007;5:10.