

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Οξύ έμφραγμα του Μυοκαρδίου σε Γυναίκα με Φυσιολογικά Στεφανιαία Αγγεία Μετά από Προεκλαμψία Κατά την Περίοδο της Λοχείας

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΣΚΟΥΡΑ, ΜΑΡΙΑ ΜΙΧΑΗΛΙΔΗ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΡΙΚΑΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Η ΕΛΠΙΣ»

Λέξεις ευρετηρίου:
Οξύ έμφραγμα του
μυοκαρδίου,
προεκλαμψία,
παράγοντας V
Leiden.

Περιγράφεται η περίπτωση νεαρής ασθενούς της οποίας τα κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά και υπερηχογραφικά ευρήματα ήταν συμβατά με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ασθενής μετά από προεκλαμψία και τοκετό με καισαρική τομή και ευρισκόμενη σε θεραπευτική αντιμετώπιση χωρίς αντιπηκτική αγωγή παρουσίασε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ ο στεφανιογραφικός έλεγχος εμφάνισε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία και ο αιματολογικός έλεγχος ανέδειξε την παρουσία του παράγοντα V Leiden. Επιπλέον τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια θωρακικού άλγους που ακολούθησαν, οδήγησαν μέσω της αξονικής τομογραφίας του θώρακα και του προσδιορισμού μέτρησης της οστικής μάζας, στη διάγνωση της πρώιμης οστεοπόρωσης.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
8 Ιουλίου 2007
Ημερ. αποδοχής:
13 Δεκεμβρίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Αθανάσιος Γρ. Τρίκας

Μπιζανίου 52,
Πανόραμα Βούλας
166 73 Αθήνα
e-mail:
atrikas@otenet.gr

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει περιγραφεί σε οποιοδήποτε στάδιο εγκυμοσύνης καθώς και κατά την περίοδο της λοχείας σε ηλικίες από 16 έως 45 ετών.¹ Η ίδια η εγκυμοσύνη καθώς και η περιγεννητική περίοδος σχετίζονται με καρδιαγγειακές μεταβολές, ενώ οι υπερτασικές διαταραχές είναι βασική αιτία μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας. 1) Η προεκλαμψία γνωστή σαν υπέρταση κύησης, 2) η προϋπάρχουσα υπέρταση, 3) ο συνδυασμός προεκλαμψίας με πρωτεϊνουρία και προϋπάρχουσας υπέρτασης, και τέλος 4) η μεταγεννητική μη ταξινομημένη υπέρταση αποτελούν τις τέσσερις κύριες αιτίες εμφάνισης αυξημένης αρτηριακής πίεσης σε γυναίκες αυτής της ηλικίας.¹⁻⁴ Ο παράγοντας V Leiden σαν θρομβογόνο παράγοντας μπορεί να αποτελέσει εκλυτικό αίτιο νοσηρών καταστάσεων όπως είναι τα οξέα ισχαιμικά επεισόδια.⁵⁻⁸

Περιγραφή της περίπτωσης

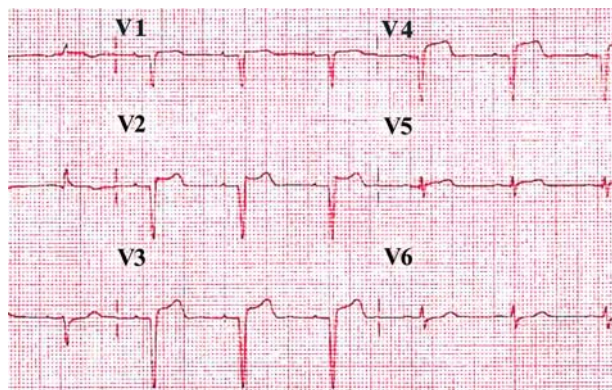
Γυναίκα 23 ετών Ιρακινής καταγωγής

σε περίοδο λοχείας, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου μας με έντονο οπισθοστερνικό άλγος διάρκειας 24 ωρών περίπου, με αντανάκλαση στα δύο άνω άκρα, στη βάση του τραχήλου και στη ράχη. Το άλγος συνοδεύταν από εφίδρωση, αίσθημα ναυτίας – ζάλης, έντονη κεφαλαλγία και γενικευμένη μυϊκή αδυναμία. Το κληρονομικό ιστορικό της ασθενούς ήταν θετικό μόνο για υπερλιπιδαιμία, ενώ ήταν και καπνίστρια. Από το ατομικό της αναμνηστικό αναφέρεται επεισόδιο απώλειας συνείδησης συνοδευόμενο από έντονη κεφαλαλγία σε ηλικία 8 ετών για το οποίο δεν ανεβρέθησαν παθολογικά αίτια, καθώς και τοκετός σε ηλικία 18 ετών με γέννηση ενός αγοριού με σύνδρομο Down, συγγενή καρδιοπάθεια και θυροειδοπάθεια. Επίσης σε ηλικία 19 ετών αναφέρει αποβολή ενός εμβρύου κατά την 6^η εβδομάδα της κύησης άγνωστης αιτιολογίας.

Η ασθενής επίσης 45 ημέρες πριν την εισαγωγή της στο Νοσοκομείο μας, κατά

τη διάρκεια της πρόσφατης κύησης, αισθάνθηκε έντονο οπισθοστερνικό άλγος με συνοδό εφίδρωση και κεφαλαλγία για τα οποία δεν εξετάστηκε. Πέντε ημέρες πριν από την προσέλευσή της, υπεβλήθη σε τοκετό με καισαρική τομή κατά τον όγδοο μήνα της κύησης της, λόγω εμφάνισης προεκλαμψίας. Η αναφερόμενη αρτηριακή πίεση ήταν 170/100 mm Hg και παρουσίαζε πρωτεϊνουρία. Δύο ημέρες μετά τον τοκετό δόθηκε εξιτήριο στην ασθενή χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Στην αντικειμενική εξέταση η ασθενής παρουσίαζε εικόνα βαρέως πάσχουσας. Κατά την εισαγωγή της στη Κλινική μας η αρτηριακή της πίεση ήταν 230/140 mm Hg, η καρδιακή συχνότητα 96/λεπτό, ενώ δεν παρουσίαζε πυρετική κίνηση. Από την ακρόαση της καρδιάς, οι καρδιακοί τόνοι ήταν φυσιολογικοί και ευκρινείς, χωρίς παθολογικά ακροαστικά ευρήματα ή φυσήματα. Από την ακρόαση των πνευμόνων καθώς και από τη ψηλάφηση των περιφερικών αρτηριών δεν διαπιστώθηκε ουδέν το παθολογικό. Η λοιπή κατά συστήματα εξέταση ήταν αρνητική για παθολογικά ευρήματα.

Το ΗΚΓ εισόδου παρουσίαζε εικόνα φλεβοκομβικού ρυθμού με ανάσπαση του ST διαστήματος στις προκάρδιες απαγωγές V₁-V₅. Ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος ρουτίνας κατέδειξε παθολογική αύξηση των ενζύμων CK= 605mg/ml και TnI=8,98 ng/ml, ενώ η γενική ούρων ειδικόν βάρος 1020, λεύκωμα 30/μg/dl και ίχνη αίματος. Ο λοιπός έλεγχος ρουτίνας δεν έδειξε ουσιώδη παθολογικά ευρήματα. Η υπερηχογραφική μελέτη στην εισαγωγή της παρουσίαζε υποκίνησια κορυφής, ενώ η διοισοφάγιος υπερηχογραφική μελέτη που έγινε για τον αποκλεισμό διαχωριστικού ανευρύσματος της αορτής απέβη αρνητική. Η ασθενής εισήχθη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με τη διάγνωση του οξέος



Εικόνα 1. Ανάσπαση του ST διαστήματος στις προκάρδιες V₁-V₅

εμφράγματος του μυοκαρδίου υπό πλήρη φαρμακευτική αγωγή. Την τρίτη ημέρα της νοσηλείας της ήταν ασυμπτωματική, αιμοδυναμικά και ηλεκτρικά σταθερή με μέγιστη τιμή τροπονίνης 11,57 ng/ml, ενώ στο ΗΚΓ/μα είχε αποκατασταθεί η ισχαιμία. Την όγδοη ημέρα της νοσηλείας της, εισέρχεται εκ νέου στη ΜΕΘ από την κλινική λόγω δύο επεισοδίων στηθάγχης και με εικόνα ισχαιμίας στο ΗΚΓ/μα στις II, III, aVF κατώτερες απαγωγές καθώς και στις προκάρδιες απαγωγές V₃-V₆. Η νέα υπερηχογραφική μελέτη κατέδειξε υποκίνησια κορυφής και κατώτερου - πλαγίου τοιχώματος.

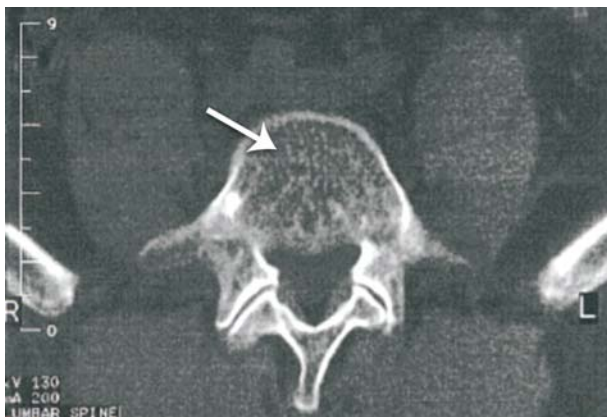
Με τα δεδομένα αυτά η ασθενής υποβλήθηκε σε επείγουσα στεφανιογραφία, η οποία εμφάνισε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, με βραδεία όμως αιματική ροή εντός αυτών. Η ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματική τις επόμενες ημέρες της νοσηλείας της, ενώ στα πλαίσια της διερεύνησης του στεφανιαίου συνδρόμου της λήφθηκε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένων όλων των παραγόντων πήξης και ο έλεγχος για αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο ήταν αρνητικός.

Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, η ασθενής παρουσίασε επαναλαμβανόμενα επεισόδια θωρακικού άλγους, ενώ βρισκόταν υπό πλήρη αντισηθιαγωγική αγωγή, χωρίς παθολογική διακύμανση ενζύμων ή παθολογικά ΗΚΓ ευρήματα. Για τη διερεύνηση των υπολοίπων συστημάτων υποβλήθηκε σε γαστροσκόπηση με αρνητικά αποτελέσματα και σε CT θώρακα που ανέδειξε παρά το νεαρό της ηλικίας της γενικευμένη οστεοπόρωση. Το εύρημα επιβεβαιώθηκε με μέτρηση οστικής μάζας η οποία ανέδειξε μείωση της οστικής μάζας κατά 25%. Από τον μετέπειτα αναλυθέντα αιματολογικό έλεγχο της ασθενούς προέκυψε η παρουσία του παράγοντα V Leiden, ενώ αποκλείστηκε οποιασδήποτε ενδοκρινολογική ή μεταβολική νόσος, που θα μπορούσε να αποτελέσει αιτία της οστεοπόρωσης. Η καταγωγή της ασθενούς και η διαμονή της σε εμπόλεμη ζώνη, βαλλόμενη είτε από χημικά είτε από πυρηνικά όπλα, από τη γέννησή της έως την ηλικία των 14 ετών (σύνορα Ιράκ με Κουρδιστάν), πιθανόν να συμμετείχε και να επηρέασε το ατομικό ιστορικό της και τη παρούσα νόσο της.

Συζήτηση

Είναι γνωστό ότι η εγκυμοσύνη επιπλέκεται σε ένα ποσοστό περίπου 10% με υπέρταση. Από το ποσοστό αυτό, το 70% περίπου, εμφανίζεται σαν προεκλαμψία και το 30% σαν προϋπάρχουσα υπέρταση. Με βάση τα νεότερα δεδομένα για την υπέρταση

κήσης μπορούμε να μιλήσουμε για τέσσερις μορφές υπέρτασης κύησης: 1) Προϋπάρχουσα υπέρταση που επιπλέκει το 1-5% των κύησεων και ορίζεται σαν αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$, που ή προηγείται της εγκυμοσύνης ή αναπτύσσεται πριν την 20^η εβδομάδα της κύησης, συχνά παραμένει περισσότερο από 42 ημέρες μετά τον τοκετό και μπορεί να συνδέεται με πρωτεϊνουρία 2) Υπέρταση κύησης που εμφανίζεται μόνο κατά την κύηση σε συνδυασμό με πρωτεϊνουρία ($>500\text{mg}/24\text{-h}$) και μετά την 20^η εβδομάδα και δεν εμμένει πέρα των 42 ημερών. Αυτή ακριβώς η κατάσταση χαρακτηρίζεται σαν προεκλαμψία 3) Συνδυασμός των δύο παραπάνω όπου η υπέρταση επιδεινώνεται και η αποβολή πρωτεΐνης γίνεται $>3\text{g}/\text{ημέρα}$ σε συλλογή ούρων 24 ωρου μετά την 20^η εβδομάδα. Αντιστοιχεί στον παλαιό ορισμό “χρόνια υπέρταση με προεκλαμψία”. 4) Προγεννητική μη ταξινομηθείσα υπέρταση. Είναι η υπέρταση, με ή χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις, που ορίζεται βασιζόμενη σε μετρήσεις μετά τις 20 εβδομάδες κύησης με ή χωρίς επιβεβαίωση από προηγούμενες τιμές. Σε αυτήν την περίπτωση η παρουσία υπέρτασης κατά την 42^η μεταγεννητική ημέρα θα χαρακτήριζε την υπέρταση σαν προϋπάρχουσα ενώ εάν η υπέρταση δεν εμμένει κατά την 42^η ημέρα τότε μιλάμε για υπέρταση κύησης με ή χωρίς πρωτεϊνουρία. Επίσης η προϋπάρχουσα υπέρταση μπορεί να επιπλακεί με προεκλαμψία σε ποσοστό 15-30%.¹⁻³ Η κατάσταση αυτή ονομάζεται υπέρταση κύησης και χαρακτηρίζεται από αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 30 mmHg και της διαστολικής κατά 15 mmHg, ενώ ταυτόχρονα εμφανίζονται λευκωματουρία και οιδήματα. Είναι η συνηθέστερη επιπλοκή της κύησης και συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά μητρικής, εμβρυϊκής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμό-



Εικόνα 2. Οστεοπόρωση του 5ου οσφυϊκού σπονδύλου

τητας. Τα κύρια συμπτώματα είναι η υπέρταση, το οίδημα, η λευκωματουρία και η διεγερσιμότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε περιπτώσεις που εμφανίζονται τονικοί και κλονικοί σπασμοί ονομάζεται εκλαμψία. Η προεκλαμψία είναι νόσος του πλακούντα με δευτεροπαθείς αλλαγές στη λειτουργία πολλών συστημάτων και οργάνων. Παρατηρείται ανώμαλη ανταπόκριση του ανοσολογικού συστήματος και εκδηλώνονται φαινόμενα, όπως: 1) διαταραχή του μηχανισμού διείσδυσης της τροφοβλάστης στις ελικοειδείς αρτηρίες, οι οποίες εξακολουθούν να παρουσιάζουν αρχιτεκτονική δομή όμοια με αυτή της μη εγκύου και συνεπώς να μη διαστέλλονται, 2) απόφραξη πολλών αγγείων από ινωδοειδές υλικό ώστε να εμφανίζουν εικόνα αθηρωμάτωσης και, 3) η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Με αυτή τη κατάσταση ευνοούνται τόσο η αγγειοσύσπαση, (αδρανοποίηση του ενδοθηλιακού μυοχαλαρωτικού παράγοντα EDRF, ενεργοποίηση της κυκλοοξυγενάσης, αναστολή της προστακυκλίνης PCI_2 , παραγωγή θρομβοξάνης TXA_2), όσο και η μικροαγγειακή θρόμβωση (με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση σεροτονίνης).¹⁻⁶ Νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν την ύπαρξη μιας πρωτεΐνης με τα χαρακτηριστικά μιας τυροσινο-κινάσης (sFlt1), που συνδέει και αναστέλλει παράγοντες όπως ο παράγοντας ανάπτυξης του ενδοθηλίου (endothelial growth factor VEGF), και ο παράγοντας αύξησης του πλακούντα (placental growth factor PlGF) εμποδίζοντας την αγγειογένεση και τη νεφρική αγγειοδιαστολή.⁷

Η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και η εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά την κύηση, εμφανίζεται σπάνια και συνοδεύεται από τους παράγοντες κινδύνου όπως η υπερχοληστερολαιμία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η τοξιναιμία της κύησης, τα αντισυλληπτικά, η ηλικία της ασθενούς κατά τον πρώτο τοκετό (<20 ετών), οι μόνιμες ανωμαλίες της έμμηνης ρύσης. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη λοχεία παρατηρείται: 1) κατά το σπασμό ή την θρόμβωση in situ των στεφανιαίων αγγείων, 2) σε διαχωρισμό που αφορά τον πρόσθιο κατιόντα (σε ποσοστό περίπου 80%) και τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία στις περισσότερες άλλες περιπτώσεις, 3) σε νόσους του κολλαγόνου, 4) σε νόσο του Kawasaki, 5) σε δρεπανοκυτταρική αναιμία, και τέλος, 6) σε φαιοχρωμοκύττωμα.⁸⁻⁹ Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη λοχεία συνοδεύεται όμως συχνά και από φυσιολογικά στεφανιογραφικά ευρήματα.¹⁰ Η επίπτωση του οξέως εμ-

φράγματος του μυοκαρδίου φαίνεται να παρουσιάζει διακυμάνσεις από 1 σε 10.000 έως 1 σε 30.000 εγκυμοσύνες.¹¹ Στην περίπτωση της ασθενούς η παρουσία της βραδείας ροής σε όλα τα αγγεία θα μπορούσε να ερμηνευτεί σαν αποτέλεσμα μιας διάχυτης αγγειοσυσπαστικής αντίδρασης των αγγείων, παρά μιας γενικευμένης αθηρωμάτωσης, τόσο λόγω του νεαρού της ηλικίας της, όσο και της προηγηθείσας προεκλαμψίας.

Επιπλέον ο παράγοντας V Leiden σαν φαινότυπος μεταλλαγμένου γονιδίου, εκφράζει τη κληρονομική αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και αποτελεί τη συνηθέστερη κληρονομική αιτία θρομβοφιλίας. Αυτή η μετάλλαξη του παράγοντα V πιθανώς λόγω θρομβώσεως των αγγείων του πλακούντα προκαλεί τόσο ανεξήγητες αποβολές, όσο και άλλες επιπλοκές της εγκυμοσύνης.¹²⁻¹⁴ Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που δείχνουν άμεση συσχέτιση του παράγοντα V Leiden και της προεκλαμψίας. Οι Dizon-Townson και συνεργάτες ανακάλυψαν ετεροζυγώτες φορείς του παράγοντα V Leiden σε 8,9% γυναικών με προεκλαμψία σε σχέση με 4,2% των γυναικών της ομάδας ελέγχου.¹⁵⁻¹⁶ Σε μελέτη του 2000 18% των 120 γυναικών με προεκλαμψία ήταν φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου για τον παράγοντα V Leiden σε σχέση με το μόλις 3% των υγιών ατόμων ελέγχου.¹⁷⁻¹⁸ Η παρουσία του παράγοντα V Leiden, η προεκλαμπτική θρομβογενής και αγγειοσυσπαστική κατάσταση, η μη λήψη αντιπηκτικής θεραπείας μετά τον τοκετό, οι προδιαθεσικοί παράγοντες του καπνίσματος και της υπερχοληστελαιμίας, πιθανόν οδήγησαν τη νεαρή ασθενή στο να υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ανεπαρκής απελευθέρωση προστακυκλίνης και αντίθετα η έκλυση θρομβοξάνης, σαν αγγειοσυσπαστικός παράγοντας οδήγησαν στην υπόθεση ότι μικρές δόσεις ασπιρίνης (<75 mg), κυρίως σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, αποκτούν σημασία όχι μόνο δευτερογενούς μα και πρωτογενούς πρόληψης.¹⁹ Δεν υπάρχει σαφή τοποθέτηση στην τρέχουσα βιβλιογραφία για τα οφέλη της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους στην προεκλαμψία μια και αναφέρονται μικρές μελέτες όπου η χορήγηση της κάποιες φορές ανέδειξε όφελος κάποιες άλλες όχι.²⁰⁻²¹

Τέλος το χημικό - πυρηνικό περιβάλλον στο οποίο μεγάλωσε η ασθενής, θα μπορούσε και αυτό με τη σειρά του να ευνοήσει τόσο την περιγεννητική και γεννητική ανωμαλία της πρώτης κύησης, όσο και την πρώιμα εμφανιζόμενη οστεοπόρωση της ασθενούς, χωρίς φυσικά να αποκλείει άλλα πιθανά αίτια. Αποτελεί πάγια γνώση ότι τα βαρέα μέταλλα όπως

κάδμιο, χαλκός και μόλυβδος που τόσο ευρέως εμπλέκονται δυστυχώς στις εμπόλεμες αυτές συρράξεις, είναι μεταλλαξιογόνοι παράγοντες και πέρα από τη δράση τους στο γεννητικό υλικό δρουν σε όργανα και συστήματα προκαλώντας παθολογίες μείζουσας σημασίας όπως αυτή της οστεοπόρωσης. Αξίζει τέλος να αναφέρουμε ένα άλλο παράδειγμα των στρατιωτών βετεράνων του πολέμου του Περσικού κόλπου (1991), χαρακτηριζόμενο σαν Σύνδρομο του Κόλπου με ανάπτυξη νευρολογικών πεπτικών, ανοσολογικών, ορμονικών, και αιματολογικών διαταραχών με περιστατικά γέννησης τέκνων με χρωμοσομικές ανωμαλίες.²²

Βιβλιογραφία

1. Elkayam U: Pregnancy and Cardiovascular Disease in Braunwald's Heart disease, 7th edition a textbook for cardiovascular medicine, 2006; pp: 1974-1977.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al: The Task Force for the Management of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension.
3. Lain K, Robert JM: Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA 2002; 287: 3183
4. Sibai BM (1996) 'Hypertension' in Gabbe SG, Simpson JL, (Eds) Obstetrics: normal and problem pregnancies. Third EDITION Chapter 28. pp 969-971.
5. Press R, Bauer K, Kujovic J, et al: Clinical utility of factor V Leiden for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. ARCH Pathol Lab M ED 2002; 162: 1182-1189.
6. Taylor G, Moliterno D, Hillis D: Peripartum myocardial infarction. Am Heart J 1993; 126: 1462-1463.
7. Lindheimer M, Umans G: Explaining and Predicting Preeclampsia. N Engl J Med 2006; 355: 1056-1058.
8. Samra D, Samra Y, Hertz M, Maier M: Acute Myocardial Infarction in pregnancy and puerperium. Am J Cardiol 1989;76:455-60.
9. Kanoupakis ME, Vardas PE: Arrhythmias and Pregnancy. Hellenic J Cardiol 2005; 46: 317-319.
10. Sonel A, Erol D, Oral D, Omullu K, Akyol T, Kaymakcalan S: Acute myocardial infarction and normal coronary arteries in a pregnant woman. A case report. Am J Cardiol 1993; 59: 588-592.
11. Badui E, Enciso R: Acute myocardial infarction during pregnancy and puerperium. Angiology 1996;47:739-56
12. Ornstein D, Cushman M: Factor V Leiden. Circulation 2003; 107: 94-97.
13. Folsom A, Cushman M, Tsai M, et al: A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. Blood 2002; 99: 2720-2725
14. Tsai A, Cushman M, Rosamond W, et al: Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. Arch Intern Med 2002; 162: 1182-11895. Press R, Bauer K, Kujovic J, et al: Clinical utility of factor V Leiden for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. ARCH Pathol Lab M ED 2002; 162: 1182-1189.

15. Brenner B, Mandel H, Lanir, et al: Activated protein C resistance can be associated with fetal loss. *Br.J Haematol* 1997; 97: 551-554.
16. Dizon TD, Meline L, Nelson LM, et al: Fetal carriers of the factor V mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obst Gynecol* 1997; 177: 402-405.
17. Rigo J, Nagy B, Tanyi J, et al. :Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies. The potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 163-172.
18. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, et al: Prevalence of Factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost* 2000; 83: 822-825.
19. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King J: Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. *The Cochrane Library*, Issue 1 2003.
20. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, et al: Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb. Haemost* 2000; 83 :693-697.
21. Kalk JJ, Huisjes A, de Groot C, et al: Recurrence of preeclampsia in women with thrombophilia influenced by low molecular- weight heparine treatment? *Netherlands The Journal of Medicine* 2004; 62: 83-87.
22. Skinner H: Minerals and human health, in *EMU Notes in Mineralogy*. *Environmental Mineralogy* 2000: 383-412.