

Akut Miyokard İnfarktüsülü Hastalarda Mikroalbuminüri Düzeylerinin İncelenmesi*

Dr. Ferhan MANTAR (1), Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (2), Dr. İskender DİK (1), Dr. Nurhan ÜNLÜ Caneroğlu (1), Dr. Güven ÇETİN (1), Dr. Güvenç GÜVENEN (3), Dr. Naciye DEMİREL (1)

ÖZET

Koroner kalp hastalıklarında, diabetik hastalara benzer şekilde idrarda albümin eksresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Nisan-Temmuz 1996 tarihleri arasında yapılan çalışmamızda 46 hasta ile 3 grup oluşturuldu; ilk yatışta akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı alan 19 hasta (Grup I), sonradan miyokard infarktüsü tanısı alan 13 hasta (Grup II), miyokard infarktüsünden şüphelenilen fakat miyokard infarktüsü gelişmeyen 14 hasta (Grup III) ve sağlıklı kişilerden oluşan 20 kişilik kontrol grubu (Grup IV).

Tüm hastaların ilk idrar Albümin / Kreatinin (A/K) oranları incelendi ve yatışı izleyen üç günde de idrarda mikroalbuminüri düzeyi belirlendi. EKG, glukoz, üre, kreatinin, CK, CK-MB, AST, ALT, LDH düzeyleri bakıldı. Grup I'de %58, Grup II'de %31, Grup III'de %14 oranında ilk idrar albümin eksresyonu 30 mg/dl üzerinde bulundu. Grup II'deki hastaların %77'sinde yatıştan sonraki ilk iki gün içinde peak AST düzeyine paralel olarak idrardaki albümin eksresyonu 30 mg/dl düzeyini aştı. AMI'da, takip eden günlerde albüminüri düzeyleri düştü.

Streptokinaz+heparin ile veya yalnızca heparin ile tedavi edilen ve grup Ia ve grup Ib olarak adlandırılan hastalar ilk idrar A/K oranları ile karşılaştırıldı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

AMI'da artmış üriner albümin eksresyonunun nedeni olarak artmış renal permeabilite suçlanmıştır. Yüksek AST düzeyleri ile paralellik gösteren mikroalbuminüri, AMI'da miyokardial nekrozun bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Mikroalbuminüri, Akut Miyokard infarktüsü

SUMMARY

Microalbuminuria in Acute Myocardial Infarction

It's observed that the urine albumin excretion increases in patients with coronary heart diseases like diabetic patients. In our study which is performed between April-July 1996, there were 3 groups of 46 patients; 19 patients diagnosed as acute myocardial infarction (AMI) at admission (Group I), 13 patients diagnosed as AMI thereafter (Group II), 14 patients that were suspected but didn't develop AMI (Group III) and 20 healthy subjects as the control group (Group IV). Albumin/Creatinin (A/C) ratio in the first urine of all the patients were analysed. Microalbuminuria levels of all the patient groups were determined at the admission and for the following three days. ECG; serum glucose, urea, creatinine, CK, CK-MB, AST, ALT, LDH levels were also determined. Urinary albumin excretion levels were detected over 30mg/L in 58% of Group I, 31% of Group II and 14% of group III patients.

Albuminuria exceeded 30 mg/L in the 77% of group II patients in the same manner with the peak values in AST levels in the first 2 days. Albuminuria levels decreased in patients with AMI in the following days.

Patients treated with STK+Heparin or with only heparin which are called group Ia and group Ib were compared with first urine A/C ratios, but no statistical significance was detected.

Increased renal permeability has been blamed as the cause of increased urinary albumin excretion. Microalbuminuria which is parallel with high AST values at AMI can be used as a predictor of myocardial necrosis.

Key Words: Microalbuminuria, Acute Myocardial Infarction.

GİRİŞ

Düşük düzeyde albumin eksresyonu (mikroalbuminüri) diabetik hastalarda nefropatinin habercisi olarak kullanılmıştır (1, 2, 3). Son zamanlarda periferik vasküler hastalıklar ve koroner kalp hastalıkları gibi non-diabetik populasyonlarda da idrarda albümin eksresyonunun artmış olduğu

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (1) Uzmanı, (2) Şefi, (3) Biokimya Lab. Şefi.

* Bu çalışma 18-22 Mart 1998 tarihlerinde Antalya'da yapılan Türk-Alman-İtalyan Hipertansiyon ve Aterosklerozis Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

gözlemlenmiştir (4). Son çalışmalar travma, yanıklar, cerrahi girişim veya iskemi sonrası, olayın büyüklüğü ile orantılı olarak artan permeabilite sonucu mikroalbuminüri oluştuğunu göstermektedir (3). Mikroalbuminüri tayininin ilk uygulamaları diabetes mellitus üzerinde olmuştur. Esansiyel hipertansiyonda bozulmuş renal fonksiyonel rezervin ve kardiovasküler hasarın belirlenmesinde, diffüz psoriasis'te renal hasarın erken belirlenmesinde ve akut pankreatitin şiddetinin önceden belirlenmesinde ve akut miyokard infarktüsünü takiben erken bir cevap olarak da mikroalbuminüri tayini önerilmiştir (3, 5, 6, 7, 8). Nondiabetik kişilerin %5-10'unda mikroalbuminüri vardır. Albumin eksresyon hızının yaş, kan basıncı ve kan şekeri ile ilişkisi zayıf bulunmuştur. Gündüz alınan örneklerde geceye göre albuminüri daha fazladır (9). Mikroalbuminürinin, klinik olarak sağlıklı kişilerde aterosklerotik risk faktörlerinin artmasıyla birlikte olduğu ve bu durumun vasküler morbidite ve mortaliteyi artırdığı sonucuna varılmıştır (10). Mikroalbuminüri olanlarda iskemik kalp hastalığı ve periferik vasküler hastalık riski normoalbuminüriklere göre de oldukça yüksek bulunmuştur (9). Mikroalbuminüriklere miyokard infarktüsü hikayesinin 3, 6 kat fazla olduğu saptanmıştır (12).

Mikroalbuminürinin yaygın ateroskleroz sonucunda muhtemelen böbreğin vasküler yapısının tutulmasıyla oluştuğu söylenebilir (9). Mikroalbuminüri olan diabetik ve nondiabetiklerde VLDL ve LDL yüksekliği ve HDL düşmesi saptanmıştır (9, 11, 12). İlginç olarak mikroalbuminüri olan diabetiklerde lipoprotein-a düzeyleri yüksek bulunmuştur (9, 13). Mikroalbuminüriklere sistolik ve diastolik kan basıncı daha yüksektir. Yaygın vasküler endotel disfonksiyonunun renal manifestasyonunun mikroalbuminüri olduğu düşünülmektedir (9). Miyokard infarktüsü hikayesi olanlarda Angiotensin Konverting Enzim (ACE) geninde bir polimorfizm gösterilmiştir. Mikroalbuminüride Angiotensin II'nin rolü vardır (14). Hiperinsülinemi ve mikroalbuminüri birlikte görüldüğünde, koroner kalp hastalığına bağlı akut olayların ve ölümlerin daha fazla oluştuğu gösterilmiştir (15). Yine insülin rezistansının mikroalbuminüri ve vasküler hastalık ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Sodyum-Lityum kotransport sistemi ile ilgili anormallikler mikroalbuminüri ile sonuçlanabilir; ayrıca çevresel faktörler de suçlanmaktadır (9). Proteinüri oluşumunda etkili olduğu düşünülen Atrial natriüretik faktör (ANF) esansiyel hipertansiyonda yüksek bulunmuştur (16). Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda da mikroalbuminüri saptanmaktadır (17).

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi acil dahiliye polikliniğinden akut miyokard infarktüsü tanısı veya şüphesi ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan ve tedavi edilen hastalarda ve kontrol grubu olarak da herhangi bir rahatsızlığı olmayan normal kişilerde Nisan-Temmuz 1996 tarihleri arasında prospektif bir çalışma yapılmıştır.

Yaşları 30-65 arasında değişen (40'ı erkek, 6'sı kadın) toplam 46 hasta ve (17'i erkek, 3'ü kadın) toplam 20 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı.

Diabeti, böbrek hastalığı, hipertansiyonu ve periferik vasküler hastalığı olanlarla, 65 yaş üzerindeki ve dipstick yöntemi ile proteinüri olanlar çalışmaya alınmadı. Sonradan diabet tesbit edilen 3 hasta ve çalışma bitmeden vefat eden 2 hasta çalışma dışı kaldılar.

Hastalara yattıkları gün ve izleyen 3 gün boyunca EKG çekildi, CK, CK-MB, AST, ALT, LDH serum düzeyleri, kan şekeri, üre, kreatinin düzeyleri bakıldı.

Klinik, EKG ve/veya CK, CK-MB, AST düzeylerinin infarktüsü desteklediği hatalar kesin AMI tanısı aldılar.

Yattıktan sonraki ilk idrarları alınarak ağrı başlangıcı ile ilk idrar alınışına dek geçen süre kaydedildi. Yine izleyen ilk 3 gün içinde sabah ilk idrarları alındı. Tüm örnekler plastik tüplere konularak 20 santigrad derecede 3-4 hafta saklandı.

Kontrol grubu oluşturan kişilerden yalnızca bir kez sabah ilk idrarları alındı. İdrar örneklerinin alındıkları anda idrar akım hızına bağlı farklılıkları gidermek için idrarda albumin/kreatin (A/K) hesaplanmasında kullanılmak üzere idrar kreatinin düzeyi tayin edildi. (Kalorimetrik jafge yöntemi ile) Mikroalbuminüri düzeyleri, saklanan idrarlarda RA-XT otoanalizörüne uygulanan immunoturbidimetrik yöntemle ölçüldü (Urin-pak immuno kiti) (A/K).

A/K oranları hesaplandıktan sonra, tüm hastalardaki ardışık dört ölçümle elde edilen A/K oranlarının ortalaması ve standart sapmaları alındı. Yine kontrol grubu idrarlarının A/K oranlarının ortalanması ve standart sapması belirlendi. İlk idrar A/K oranları Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

Ayrıca ilk yatışta miyokard infarktüsü tanısı alan hastalar streptokinaz + heparin uygulananlar ve yalnızca heparin uygulananlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Yanısıra tüm infarktüs geçirenler infarktüs lokalizasyonlarına göre alt gruplara ayrıldı. Bu gruplar da kendi aralarında, ilk A/K oranlarına göre sırasıyla Mann-Whitney U ile Kruskal-Wallis testleri ile değerlendirildiler.

BULGULAR

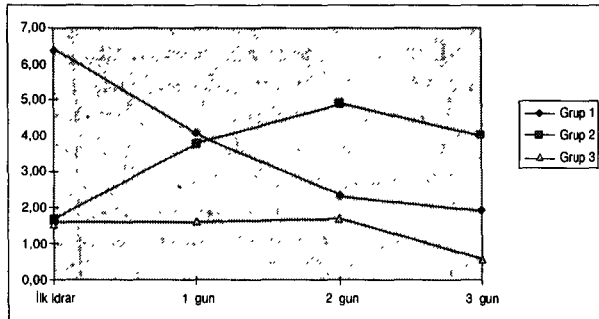
Hastanemiz koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 46 hastanın 19'una ilk yatışta AMI tanısı kondu (Grup I). AMI şüphesi ile izlenen 27 hastanın 13'ünde enzim sonuçları ve EKG ile AMI geliştiği doğrulandı (Grup II). Kalan 14 hasta Grup III, sağlıklı 20 hasta ise Grup IV olarak tanımlandı. (Tablo 1-2) (Grafik 1).

| | Grup 1 (Yatışta MI) | Grup 2 (Sonradan MI) | Grup 3 (non-MI) | Grup 4 (Kontrol) |
|-----------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|
| Hasta sayısı | 19 | 13 | 14 | 20 |
| Cinsiyet | 17 E 2 K | 11 E 2 K | 12 E 2 K | 17 E 3 K |
| Ort. yaş (yıl) | 52.26±7.59 | 50.61±11.54 | 52.78±10.43 | 48.05±9.44 |
| Ser. Kreat (mg/dl) | 1.18±0.19 | 1.09±0.18 | 1.21±0.21 | – |
| Peak serum AST U/L | 340.84±155.92 | 186.53±140.35 | 27.92±11.39 | – |
| Ağrı | 8.52±5.44 | 8.30±3.63 | 7.28±4.61 | – |

Tablo 1: Olguların yaş, cinsiyet, serum kreatinin, serum peak AST düzeyleri ve ilk idrar zamanı

| | A/K1 (İlk idrar) | A/K2 (1. gün) | A/K3 (2. gün) | A/K4 (3. gün) |
|--------|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| Grup 1 | 6,37±7.98 | 4,01±5.86 | 2,29±2.23 | 1,85±2.21 |
| Grup 2 | 1,69±1.42 | 3,76±3.15 | 4,84±1.92 | 3,95±2.51 |
| Grup 3 | 1,59±2.69 | 1,60±3.06 | 1,65±4.28 | 0,54±0.24 |
| Grup 4 | 0,53±0.36 | – | – | – |

Tablo 2: Albümin /Kreatinin ortalamaları ve A/K1'in gruplar arasında karşılaştırılması

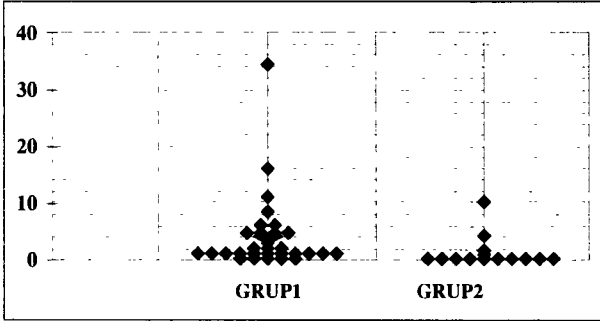


Grafik 1: Albümin /Kreatinin oranlarının günlük değişim eğrileri

İlk yatışta, AMI tanısı alan Grup I'deki hastaların, ilk idrarlarında albumin eksresyonu, 11 hastada 30 mg/L üzerinde (%57.89), 4 hastada 20-30 mg/L arasındaydı, dört hastada ise 20 mg/L altındaydı. Ancak son 8 hastadan 3'ünde ertesi günde alınan idrarlarda albumin eksresyonu 30 mg/L'i aştı. Değerlendirmede esas alınan A/K oranları, ilk idrarda yükselirken sonraki günlerde giderek değişti. Sonradan infarktüs tanısı konulan Grup II hastaların ilk idrarlarındaki albumin eksresyonu sadece 4 hastada 30 mg/L üzerindeydi. (%30.76). Kalanların 6'ında ertesi 2 gün içinde albumin eksresyonu 30 mg/L'yi aştı (10 hasta

%76.92). Değerlendirmede esas alınan A/K oranı ilk gün düşük iken, birinci ve ikinci gün giderek arttı, üçüncü gün ise tekrar düşüş gösterdi.

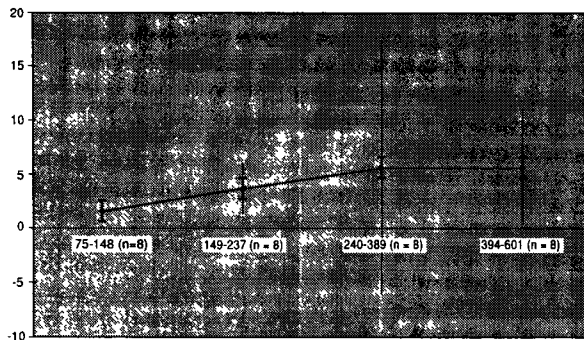
Grup III'deki hastaların ise, ilk idrar albümin ekskresyonu, yalnız 2 hastada 30 mg/L üzerindeydi. (%14.28) A/K oranlarında da anlamlı değişiklikler olmadı (Grafik 2).



Grafik 2: İnfarktüs geçiren 32 hasta ile geçirmeyen 14 hastanın ilk idrar A/K oranlarının dağılımı

Tüm gruplar, ilk idrar A/K oranlarına göre karşılaştırıldığında grup I ile II arasındaki fark anlamsız ($U=165$ $p>0.05$), grup I ve grup III arasındaki fark anlamlı ($U=185$ $p<0.05$), grup II ve III arasındaki fark anlamsız ($U=122$ $p>0.05$) bulundu. Grup I ve II, Grup IV ile karşılaştırılınca fark anlamlı (sırasıyla $U=325$ $p<0.02$ ve $U=215$ $p<0.02$) ve grup III ile Grup IV karşılaştırılınca fark anlamsız bulundu. ($U=129,5$ $p>0.05$)

İnfarktüslü hastalar peak serum AST değerlerine göre gruplara ayrılarak bu grupların ortalama A/K oranlarıyla ilişkileri incelendi. A/K oranı, 400 U/L AST düzeyine kadar lineer bir artış gösterdi, daha sonra plato çizdi (Grafik 3).



Grafik 3: İnfarktüs geçiren hastaların peak serum AST düzeylerinin A/K oranlarıyla karşılaştırılması (Grup 1 ve 2'deki hastalar)

Ayrıca Grup II'deki hastaların ilk yatıştaki AST ve peak AST düzeyleri aynı zamana denk düşen A/K oranlarıyla karşılaştırıldı ve paralel olarak yükselme saptandı.

İlk yatışta infarktüs tanısı alan hastaların 8'ine streptokinaz + heparin, 11'ine yalnızca heparin uygulandı. Her iki gruptaki tüm hastalara ayrıca aspirin verildi. Streptokinaz + heparin ve yalnızca heparin verilen hastaların ilk idrar A/K oranları karşılaştırılınca aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. ($U=46.5$ $p>0.05$) Streptokinaz + heparin uygulanan 8 hastanın 6'ında ilk idrarda albümin ekskresyonu 30 mg/L (%75), yalnızca heparin uygulananlarda ise 5 hastada 30 mg/L üzerindeydi. (%45.45).

Son olarak infarktüs geçiren hastalar infarktüs lokalizasyonlarına göre gruplara ayrıldı ve ilk idrar A/K oranlarına göre karşılaştırıldı ve fark anlamsız bulundu ($KW=2.45$ $p>0.05$).

TARTIŞMA

Periferik vasküler hastalıklar ve koroner kalp hastalıklarında idrarda albümin ekskresyonu artar (4).

Koroner angioplasti (PTCA) yapılan bir grupta sonradan reoklüzyon gelişenlerde mikroalbuminüri varlığı araştırılmış ve reoklüzyon gelişmeyenlere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (18).

AMI geçiren, miyokard infarktüsü şüphesi ile izlenen ancak miyokard infarktüsü tanısı almayan hastalarda yapılan çalışmalarda, infarktüslü grupta idrardaki A/K oranının ilk idrarda yüksek olduğu ve giderek bu oranın düştüğü gösterilmiştir (3, 8).

Çalışmamızda, yatışından miyokard infarktüsü tanısı alan hastalarda ilk idrar A/K oranı 6.37 ± 7.98 mg/mmol bulunmuş ve sonraki üç günde oran azalmıştır. 3 hastada oran düşük seyretmiştir. Bu hastaların birisinin NSAID kullandığı anlaşılmıştır. Bu ilaçlar inflamasyon supresyonu veya efferent arterioller vazokonstriksiyon ile idrarda protein ekskresyonunu azaltabilirler (3). Üç hastada A/K oranı yatıştan bir gün sonra daha da artmıştır. Bu hastaların ikisinde akut perikardit geliştiği saptanmıştır. Travma, yanık, akut pankreatit, sepsis, iskemi, akut respiratuar distresslerde rekürren proteinüri olabilir (6, 19).

Sonradan miyokard infarktüsü tanısı konulan Grup II'deki hastalarda ilk idrar A/K oranı, Grup I'deki hastalar kadar artmıştır. Ancak ilginç olarak ilk 2 gün artmış ve 3. gün tekrar düşme eğilimine girmiştir. Ya enflamatuar reaksiyon sonucu oluşan

renal permeabilite artışı belirgin albuminüri yapacak düzeye ulaşmamış ya da henüz infarktüs geçirmemişken ilerleyen saatler ve günlerde bu olay gerçekleşmiştir. Nitekim bu hastaların peak AST değerleri, gerçekten de albümin eksresyonu ve A/K oranı artışının olduğu zamanla korelasyon göstermektedir.

Grup III'te ilk idrar A/K oranları 2 hasta hariç 1 mg/mmol düzeyi altındadır.

Sağlıklı kontrol grubunda A/K oranı 2 kişi dışında diğerlerinde 1 mg/mmol altında bulunmuştur.

Bu veriler ışığında, AMI'nın erken fazında, idrar albümin ekskresyonunda mikroalbuminürik düzeyde artışların olduğunu ve izleyen günlerde bu artışın normale indiği söylenebilir. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumludur (3,8).

Grosling ve arkadaşlarının çalışmasında idrar A/K oranının miyokard infarktüsündeki sensitivitesi %82, kombine A/K ve IgG/K oranlarının spesifitesi %96 bulunmuştur (3).

Çalışmamızda trombolitik tedavi kullanılan hastalarda A/K oranları daha yüksek bulunmuştur. Streptokinaz grubunda A/K oranında ki artış ilgi çekicidir. Federici ve arkadaşları AMI'lı hastalarda trombolitik tedavi sonrasında, Von Willebrand faktör antijeninin (VWFag) plazma düzeyinin yüksek bulunduğunu göstermişlerdir (20). Tedavi sırasında proteolitik degradasyonla açıklanmaya çalışılmışsa da bu antijenin düzeyindeki artış, streptokinaz tedavisi sırasındaki ilave bir endotel hasarını düşündürülebilir (21).

İnfarktüs lokalizasyonları ile A/K oranı açısından değerlendirme anlamsız bulunmuştur. Bu tür çalışma için daha geniş gruplar uygun alabilir.

Miyokard infarktüsünde fibrinolitik ajanların kullanılması, erken tanının konulmasına bağlıdır. Çalışmamızda AMI'lı hastalarda mikroalbuminüri düzeyinin yükselmesi, serum AST düzeyi ile paralellik gösteren A/K oranının AMI'da miyokard nekrozunun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. Lancet 1982; 1: 1430-1432.

- 2- **Kural A, Bozdayı A M, Kantaroğlu N.** Mikroalbuminüri ve klinik önemi. Klinik Tıp Bilimleri 1993; 13: 13-18.
- 3- **Grosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP.** Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. European Heart Journal 1991; 12: 508-13.
- 4- **Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA.** Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Lancet 1988; 530-3.
- 5- **Losito A, Fortinati F, Zampa I, Faveo DA.** Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension. BMJ 1988; 296: 1562-64.
- 6- **Sherman CP, Gosling P, Walker KJ.** Is low proteinuria an early predictor of severity of acute pancreatitis? Clin pathol 1989; 42: 1132-35.
- 7- **Madadeki P, Era P, Glorioso N, Cerimile D, Rapelli A.** High prevalence of microproteinuria and early index of renal impairment in patients with diffuse psoriasis. Nephron 1988; 48: 222-5.
- 8- **Azizagaoglu H.** Akut Miyokard infarktüsünde mikroalbuminüri. MN klinik Bilimler 1996; 20-2.
- 9- **Yudkin JS.** Microalbuminuria In Vascular Disease. In: Mogensen CE, editors. Microalbuminuria-a marker for organ damage. British Library Cataloguing, Pub data. London, 1993; p: 69-80.
- 10- **Jensen JS, Borch Johnson K, Jensen G, Feldt Rasmussen B.** Atherosclerotic risk factors are increased in clinically healthy subjects with microalbuminuria. Atherosclerosis 1995; 112(2): 245-62.
- 11- **Hoffner SM.** Microalbuminuria potential marker for increased cardiovascular risk factors in non-diabetic subjects. Atherosclerosis 1990; 10: 727-731.
- 12- **Vinacour PH.** Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. Atherosclerosis 1992; 3: 71-89.
- 13- **Kapelrud H.** Serum Lp (a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. BMJ 1991; 303: 675-678.
- 14- **Cambien F.** Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 1992; 359: 641-44.

KAYNAKLAR

- 1- **Viberti GC, Hill RD, Jarret RP, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H.** Microalbuminuria as a predictor of clinical

- 15- **Kussisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Loakso M.** Hiperinsulinemik microalbuminuria, a new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91(3): 831-7.
 - 16- **O'Donnell M, Barnett AH.** Microalbuminuria in essential hypertension, In: Mogensen editors. *Microalbuminuria-a marker for organ damage.* B Library Cat , Pab Data London 1993; p: 56-67.
 - 17- **Ellekilde G, Holm J, Eyben Fe, Hemmingsen L.** Above normal urinary excretion of albumin and retinol binding protein in chronic heart failure. *Clin Chem* 1992; 38(4): 593-5.
 - 18- **Toplak H, Schumacher M, Eber B, Luha O, Klein W, Krejs GJ.** Microalbuminuria is no risk factor for restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty, *Clin Investig* 1992; 70(11): 1010-2.
 - 19- **Gosling P, Sutcliffe AJ, Cooper MACS, Jones AF.** Burn and trauma associated proteinuria: the role of lipid peroxidation, renin and myoglobin. *Ann Clin Biochem* 1988; 25: 53-9.
 - 20- **Federici AB, Berkowitz SD, Zimmerman TS, Mannucci PM.** Proteolysis of von willebrand factor after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction, *Blood* 1992; 79(1): 3-44.
 - 21- **Thorsen S, Phillips M.** Plasminojen aktivator inhibitors. In Castellino. FJ, Gaffney PJ, Samana MM, Takaad A, eds. *Fundamental and Clinical Fibrinolysis.* Amesterdam: Elsevier 1987; p: 83-98.
-