

## تأثیر استرپتوکیناز روی عملکرد کبدی در بیماران با انفارکتوس حاد قلبی حسین نوق<sup>\*۱</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** استرپتوکیناز یکی از داروهای ترمبولیتیک است که جهت برقراری جریان خون میوکارد در بیماران با انفارکتوس حاد قلبی که منعی جهت مصرف آن نداشته باشند، بکار می رود، و در کشور ما تنها داروی ترمبولیتیک در دسترس می باشد. عوارض متعددی از استرپتوکیناز گزارش شده است، ولی در مورد تاثیر آن روی عملکرد کبدی مطالعات اندکی همراه با گزارش موردی از ایکتر و پارگی خودبخودی کبد بعد از استرپتوکیناز وجود دارد، بنابراین این مطالعه جهت بررسی تأثیر استرپتوکیناز روی عملکرد کبدی در بیماران با انفارکتوس حاد قلبی طراحی شده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کار آزمایشی بالینی، ۶۸ بیمار (۴۲ مرد، ۲۶ زن) با میانگین سنی  $56 \pm 8$  سال که با تشخیص انفارکتوس حاد قلبی در بخش سی سی یو بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) رفسنجان بستری شدند مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۵ بیمار در گروه A که اندیکاسیون دریافت استرپتوکیناز داشته و به صورت انفوزیون دوز واحد ۱۵۰۰،۰۰۰ واحد استرپتوکیناز در مدت یک ساعت دریافت کردند، و ۲۳ بیمار گروه B (گروه کنترل) که به علت منع مصرف، استرپتوکیناز دریافت نکردند. دو گروه از نظر میانگین سنی و توزیع جنسی و سایر داروهای مصرفی در طی مدت بستری تفاوتی نداشتند. در تمامی بیماران در زمان بستری و ۴۸ ساعت بعد و زمان ترخیص (۷ روز بعد از بستری) و ۳۰ روز بعد آنزیم‌های کبدی ALT, AST و بیلی‌روبین توتال و مستقیم و آلکالین فسفاتاز اندازه گیری شد. بیماران با سابقه بیماری کبدی و بیماران با شوک کاردیوژنیک و نارسایی قلبی، سن بالای ۷۵ سال و سابقه سکتة های مغزی در ۶ ماه گذشته از مطالعه حذف شدند.

**یافته‌ها:** در گروه دریافت کننده استرپتوکیناز، ۴۶/۶٪ بیماران افزایش ترانس آمینازهای کبدی بیش از ۲ برابر طبیعی را در ۴۸ ساعت بعد از دریافت استرپتوکیناز نشان داد. ۳۳/۳٪ بیماران افزایش سه برابر ترانس آمینازهای کبدی در مقایسه با مقادیر پایه زمان بستری داشتند. در گروه کنترل ۲ بیمار (۸/۷٪) افزایش دو برابر آنزیم‌های کبدی و ۱ بیمار (۴/۳٪) افزایش سه برابر ترانس آمینازهای کبدی داشتند، که با استفاده از آزمون دقیق فیشر این افزایش ترانس آمینازهای کبدی در گروه دریافت کننده استرپتوکیناز به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود ( $p = 0/007$ ).

**نتیجه گیری:** ترمبولیتیک تراپی با استرپتوکیناز سبب اختلال حاد عملکرد کبدی بدون ایجاد یرقان می شود و افزایش آنزیم‌های کبدی تا میزان ۲ الی ۳ برابر بطور شایع دیده می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** استرپتوکیناز، عملکرد کبد، انفارکتوس قلبی، آلانین ترانس آمیناز، آسپاراتات ترانس آمیناز

\*۱- استاد بار قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (نویسنده مسئول)

## مقدمه

علی‌رغم بهبودی روش‌های تشخیصی و درمانی هنوز انفارکتوس حاد قلبی مسئله اصلی سلامت عمومی محسوب می‌شود. در بیماران با انفارکتوس حاد قلبی مهمترین عامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی، اندازه ناحیه انفارکتوس می‌باشد که هرچه اندازه ناحیه انفارکتوس کوچکتر باشد پیش‌آگهی طولانی مدت بهتر می‌باشد. مهمترین اقدام درمانی برای رسیدن به این هدف یعنی محدود کردن ناحیه انفارکتوس برقراری مجدد جریان خون زودرس ناحیه انفارکتوس می‌باشد. جهت برقراری جریان خون مجدد ناحیه انفارکتوس دو روش مکانیکی و دارویی امکان پذیر می‌باشد. در حال حاضر برقراری جریان خون مجدد با روش دارویی به صورت روتین انجام می‌شود [۳]، و در کشور ما تنها داروی قابل دسترس جهت ترمبولیتیک تراپی در برقراری جریان خون ناحیه انفارکتوس استرپتوکیناز می‌باشد. بدین جهت شناخت بهتر اثرات جانبی آن اهمیت دارد. استرپتوکیناز یک پروتئین غیر آنزیمی تک زنجیره‌ای با وزن مولکولی ۴۷۰۰۰ دالتون می‌باشد که توسط استرپتوکوک بتاهمولیتیک تولید می‌شود و به علت ویژگی فیبرینولیتیک ناشی از فعال کردن پلازمینوژن بطور وسیعی در بیماران با انفارکتوس حاد قلبی مصرف و در کبد تجزیه می‌شود [۲،۳]. عوارض انفوزیون استرپتوکیناز شامل هیپوتانسیون (۱۰٪)، و واکنش‌های حساسیتی و خونریزی که شایعترین و بالقوه خطرناکترین عارضه آن می‌باشد. ۷۰٪ موارد خونریزی در محل تزریقات داخل رگی می‌باشد. عارضه دیگر ایجاد آنتی بادی علیه استرپتوکیناز که ندرتاً عواقب بالینی دارد و باعث سندرم شبه ناخوشی سرمی می‌شود [۱۱،۱۰].

اختلال گذرای فعالیت کبدی بدون ایجاد یرقان در بیمارانی که استرپتوکیناز مداوم جهت ترمبوزهای عروق محیطی دریافت می‌کردند گزارش شده است [۹،۱۳،۱۵].

آویو و همکاران گزارش افزایش ALT<sup>۱</sup> سرم به میزان ۳۰۰ واحد و AST<sup>۲</sup> سرم ۳۲۰ واحد بدنال انفوزیون استرپتوکیناز با دوز ۱/۵ میلیون واحد را در دو مورد بیمار با انفارکتوس حاد قلبی گزارش کردند که در مورد دوم همراه با افزایش سطح بیلی‌روبین سرم تا ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود [۱]. گزارش موردی از افزایش جزئی آنزیم‌های کبدی و افزایش شدید بیلی‌روبین ۴۸ ساعت بعد از انفوزیون دوز واحد استرپتوکیناز و همچنین گزارش موردی از پارگی خودبخود کبد و خونریزی خطرناک کبدی بعد از تجویز استرپتوکیناز وجود دارد [۷، ۸، ۱۶]. همچنین گزارشی از افزایش ترانس آمینازهای کبدی به بدنال تجویز دوز ۱۵۰۰۰۰۰ واحد استرپتوکیناز برای انفارکتوس حاد قلبی در دو برادر احتمال استعداد ژنتیکی به عوارض ناشایع کبدی استرپتوکیناز را مطرح کرده‌اند [۱۲].

بنابراین با توجه اینکه فقط گزارش موردی از عوارض کبدی استرپتوکیناز وجود دارد، مطالعه حاضر جهت بررسی اثرات استرپتوکیناز روی ترانس آمینازهای کبدی با حضور گروه کنترل انجام شد، تا شاید گامی در جهت شناخت بهتر عوارض این دارو باشد. زیرا در کشورهای آمریکایی و اروپایی از چندین سال قبل جایگزینی مناسب‌تری مانند tPA<sup>۳</sup> جهت ترمبولیتیک تراپی وجود دارد [۳]، ولی در کشور ما هنوز تنها داروی ترمبولیتیک در دسترس استرپتوکیناز می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی روی ۶۸ بیمار با انفارکتوس حاد قلبی بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی (علائم بالینی تیپیک - تغییرات الکتروکاردیوگرام و تغییرات آنزیمی) که در بخش سی سی یو بیمارستان

1- Alanine Aminotransferase

2- Aspartate Aminotransferase

3- Recombinant tissue plasminogen activator

مورد به علت مصرف داروهای دیگر و ۱ مورد به علت شوک کاردیوژنیک و یک مورد به علت سابقه بیماری کبدی).

تمامی نمونه‌ها بجز نمونه ساعت اولیه بستری بیماران در حالت ناشتا و توسط یک نفر کارشناس مجرب جمع آوری و در آزمایشگاه با دستگاه اتوآنالیزر و با استفاده از کیت آزمایشگاهی من در اولین فرصت تست‌های لازم انجام شد. میزان AST و ALT و آلکالین فسفاتاز بر اساس واحد بین‌المللی در لیتر بیان شده است، و میزان بیلی‌روبین بر حسب میلی‌گرم در دسی لیتر بیان شده است. میزان افزایش AST و ALT در هر بیمار در مقایسه با میزان این متغیرها در اولین نمونه سرمی که قبل از تجویز استرپتوکیناز گرفته شده محاسبه شده است و بصورت ۲ یا ۳ برابر افزایش بیان شده است، و درصد فراوانی ۲ یا ۳ برابر ترانس آنزیم‌های کبدی در دو گروه مورد و شاهد مقایسه شده است.

داده‌ها در برنامه نرم‌افزاری Instat و با استفاده از آزمون آماری فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

میانگین سنی بیماران  $56 \pm 8$  سال بود. ۴۵ بیمار در گروه دریافت‌کننده استرپتوکیناز (۲۷ مرد ۶۰٪ و ۱۸ زن ۴۰٪) و ۲۳ بیمار در گروه شاهد (۱۵ مرد ۶۵/۲٪ و ۸ زن ۳۴/۸٪) بودند. ۲۱ بیمار (۴۶/۶٪) در گروه دریافت‌کننده استرپتوکیناز افزایش بیش از دو برابر ترانس آمینازهای سرمی داشتند در حالی که در گروه کنترل ۲ بیمار (۸/۷٪) افزایش بیش از دو برابر ترانس آمینازهای سرمی داشتند که با استفاده از آزمون فیشر این تفاوت با  $p=0/0024$  معنی‌دار بود [۹۵٪ CI، (۲/۳۱۳) -  $RR=1/712(1/267)$  (جدول ۱).

علی ابن ابیطالب (ع) رفسنجان در طی سالهای ۱۳۷۸-۱۳۷۹ بستری شدند انجام شد. بیماران ۴۲ مرد و ۲۶ زن با میانگین سنی  $56 \pm 8$  سال بودند ۴۵ بیمار با انفارکتوس حاد قلبی که منعی جهت مصرف داروی استرپتوکیناز نداشته و این دارو را دریافت کردند در گروه مورد، و ۲۳ بیمار که طبق نظر متخصص قلب و عروق و بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی [۳]، منع مصرف ترمبولیتیک داشته و استرپتوکیناز به آنها تجویز نشد، در گروه کنترل قرار گرفتند. دو گروه از نظر میانگین سنی و توزیع جنسی تفاوتی نداشتند. سایر داروهای مصرفی در دو گروه در طی مدت بستری یکسان و شامل آسپیرین، نیترات، بتابلوکر و داروی آرامبخش اکسازپام بود. از تمامی بیماران در زمان بستری و ۴۸ ساعت بعد و زمان ترخیص (۷ روز پس از بستری) و یک ماه پس از بستری نمونه‌گیری انجام شد و در سرم نمونه‌ها، ترانس آمینازهای کبدی (AST و ALT)، آلکالین فسفاتاز و بیلی‌روبین توتال و مستقیم اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌ها در آزمایشگاه همیشه توسط یک تکنسین و با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر RA1000 انجام گرفت. تمامی بیماران گروه مورد یک دوز واحد استرپتوکیناز به میزان ۱۵۰۰،۰۰۰ واحد (ساخت Heber Biotec، هاوانا، کوبا) در طی مدت یک ساعت دریافت کردند.

بیماران با سن بالای ۷۵ سال و بیماران با سابقه حوادث عروق مغزی در طی ۶ ماهه گذشته بیماران تحت درمان با داروهای هپاتوتوکسیک و بیماران با سابقه بیماری کبدی، یا بیمارانی که اختلال آنزیم‌های کبدی در اندازه‌گیری اولیه زمان بستری داشتند و بیمارانی که در سیر بستری دچار شوک کاردیوژنیک یا نارسایی قلبی و همچنین بیمارانی که در طی مدت بستری نیاز به مصرف داروهای دیگری به غیر از داروهای مشابه در هر دو گروه را داشتند از مطالعه حذف شدند. لذا از ۷۴ بیمار مورد مطالعه قرار گرفته ۶ بیمار از مطالعه حذف شدند (۴

جدول ۱: درصد فراوانی افزایش متغیرها در گروههای مورد مطالعه

مقدار p	گروه کنترل (n)	گروه دریافت کننده استرپتوکیناز تعداد (n)	گروههای مورد مطالعه
۰/۰۰۲	۸/۷ (۲)٪	۴۸/۸ (۲۲)٪	افزایش دو برابر AST نسبت به پایه
۰/۰۰۲۱	۸/۷ (۲)٪	۴۶/۶ (۲۱)٪	افزایش دو برابر ALT نسبت به پایه
۰/۰۰۷	۴/۳ (۱)٪	۳۳/۳ (۱۵)٪	افزایش سه برابر AST نسبت به پایه
۰/۰۰۷	۴/۳ (۱)٪	۳۳/۳ (۱۵)٪	افزایش سه برابر ALT نسبت به پایه
<۰/۰۵	-----	۶/۶ (۳)٪	آلکالین فسفاتاز افزایش ۲-۳ برابر پایه
-----	بدون تغییر	بدون تغییر	بیلی روبین توتال

این افزایش ترانس آمینازها در روز هفتم (زمان ترخیص) در تمامی بیماران به سمت طبیعی شدن کاهش پیدا کرد. و در پی گیری یک ماه بعد در تمامی بیماران ترانس آمینازهای کبدی طبیعی بود.

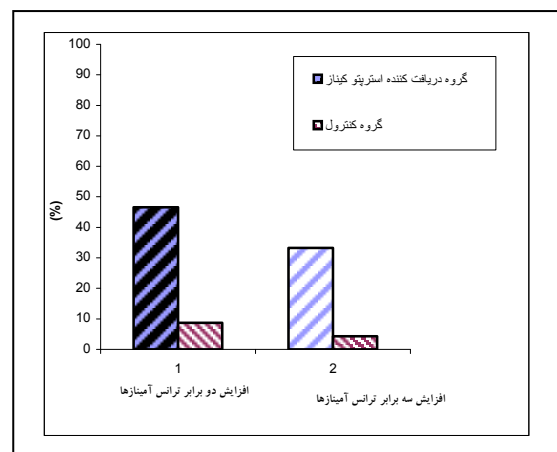
افزایش بیلی روبین سرم (توتال و مستقیم) در هیچکدام از بیماران مشاهده نشد و افزایش آلکالین فسفاتاز سرم در حد ۲ برابر طبیعی فقط در ۳ بیمار گروه دریافت کننده استرپتوکیناز مشاهده شد. دامنه طبیعی ALT ۶ تا ۴۵ واحد در لیتر و افزایش ۲ یا ۳ برابر آن برای هر بیمار در مقایسه با مقادیر زمان بستری محاسبه شد. میزان طبیعی AST کمتر از ۵۰ واحد در لیتر و دامنه طبیعی آلکالین فسفاتاز ۱۰ تا ۸۵ واحد در لیتر و میزان طبیعی بیلی روبین ۰/۱-۱/۱ میلی گرم بر دسی لیتر در نظر گرفته شد.

### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که حدود نیمی از بیماران بعد از دریافت یک تک دوز ۱۵۰۰,۰۰۰ واحد استرپتوکیناز افزایش ۲ برابر میزان ترانس آمینازهای سرم (ALT و AST) بدون علائم بالینی داشته و حدود

۱۵ بیمار (۳۳/۳٪) در گروه دریافت کننده استرپتوکیناز و ۱ بیمار (۴/۳٪) در گروه کنترل افزایش ترانس آمینازهای سرمی بیش از ۳ برابر داشتند که این تفاوت نیز با آزمون فیشر و با  $P = ۰/۰۷$  معنی دار بود.

[RR ۱/۶۲۵ (۱/۲۴۷-۲/۱۱۸), CI %۹۵], (نمودار ۱)



نمودار ۱: درصد فراوانی افزایش ترانس آمینازهای کبدی در جمعیت مورد مطالعه افزایش ۳۰۲ برابر ترانس آمینازهای کبدی به طور قابل توجهی در گروه دریافت کننده استرپتوکیناز بالاتر از گروه کنترل بود ( $p < ۰/۰۵$ ).

یک سوم بیماران افزایش ۳ برابر میزان ترانس آمینازهای سرم داشته که نشان دهنده اختلال عملکرد سلولهای کبدی بدون ایجاد علائم بالینی و بدون ایجاد یرقان می باشد.

این نتایج هم جهت با نتایج مطالعه اشمید است که از ۲۴ بیمار که انفوزیون مداوم استرپتوکیناز برای ترومبوزهای عروق محیطی دریافت کرده بودند ۱۸ بیمار افزایش قابل توجه آنزیمهای کبدی به علت اختلال عملکرد سلولهای کبدی بدون وجود یرقان پیدا کردند [۱۴]. البته در مطالعه ما میزان ۱۵۰۰,۰۰۰ واحد استرپتوکیناز در مدت یک ساعت به بیماران تجویز شد، در ضمن گروه کنترل هم مورد استفاده قرار گرفت. در مورد اثرات جانبی استرپتوکیناز روی میزان ترانس آمینازهای کبدی بیماران بدون علامت مطالعه دیگری وجود ندارد، و فقط گزارشهای محدودی از بیماران علامت دار وجود دارد که به صورت گزارش موردی از افزایش ترانس آمینازهای کبدی و واکنش های آلرژیک ۴۸ ساعت بعد از تجویز استرپتوکیناز توسط گیلوتز<sup>۱</sup> و همکاران [۵] و گزارش مواردی از هماتوم زیرکپسولی کبد و پارگی خود به خودی کبد بعد از تجویز دارو توسط ویلیس<sup>۲</sup> و کرامر<sup>۳</sup> و همکاران [۸، ۱۶] و هم چنین گزارشی از افزایش ترانس آمینازهای کبدی در دو برادر توسط پیپک<sup>۴</sup> و همکاران [۱۲] و گزارش یک مورد تب و لرز و نارسائی کلیه و افزایش ترانس آمینازهای کبدی توسط مونتسرال<sup>۵</sup> و همکاران [۱۰] و گزارش موردی از افزایش شدید بیلروبین سرم همراه با افزایش ترانس آمینازهای کبدی بعد از تجویز استرپتوکیناز در بیمار با انفارکتوس حاد قلبی توسط گومز<sup>۶</sup> و همکاران [۶]

می باشد. از طرفی در مطالعه فریمارک<sup>۷</sup> و همکاران که روی ۳۶ بیماری دریافت کننده استرپتوکیناز و ۱۱ بیمار دریافت کننده rtpa و ۳۱ بیمار گروه کنترل انجام شد، ۴۱٪ بیماران دریافت کننده استرپتوکیناز در مقایسه با ۳٪ بیماران گروه کنترل افزایش بیش از دو برابر در میزان آنزیمهای کبدی داشتند که در طی ۳ ماه بعد تمامی بیماران میزان آنزیم های سرمی طبیعی پیدا کردند [۴]. نتایج مطالعه ما نیز تا حدی مشابه نتایج این مطالعه می باشد. لذا نتایج مطالعه ما و مطالعه فریمارک و همراه با چند گزارش موردی از اختلال عملکرد کبدی به دنبال تجویز استرپتوکیناز تا کیدی بر تاثیر این داروی ترمبولیتیک بر عملکرد سلولهای کبدی می باشد. هر چند مکانیسم پاتوفیزیولوژیک این اثر توکسیک کاملاً مشخص نیست، ولی مطالعات حیوانی پیشنهاد می کند که اختلال عملکرد کبدی ناشی از استرپتوکیناز بستگی بر اثر مستقیم دارو روی کبد ندارد بلکه به علت افزایش فعالیت فعال کننده پلاسمینوژن و پلاسمین است که در اثر استرپتوکیناز ایجاد می شود و می تواند اختلال عملکرد سلولهای کبدی تا آسیب کبدی ایجاد کند [۱]. از طرفی کاتابولیسم استرپتوکیناز در کبد بوده و مقداری از آن از طریق کبد دفع می شود بنابراین سه مکانیسم احتمالی جهت اثر توکسیک استرپتوکیناز روی کبد شامل: ۱- اختلال ناگهانی در میکروسیرکولاسیون کبدی، ۲- مسمومیت کبدی ناشی از خود عامل یا آنزیمهای پرتئولیتیک ایجاد شده توسط آن و ۳- واکنش ایمنی، مطرح می باشد [۴، ۱]. واکنش های ایمنی و آلرژیک به استرپتوکیناز تا حدی بستگی به میزان آنتی بادی نسبت به دارو در بدن دارد، که میزان آنتی بادی نیز ارتباطی به میزان ابتلاء به عفونت های استرپتوککی دارد و میزان عفونت های استرپتوککی و ابتلاء افراد نیز به شرایط محیطی و اجتماعی و اقتصادی بستگی دارد که به نظر می رسد در جوامع ما این شیوع بالاتر می باشد.

- 1-Gilutz
- 2- Willis
- 3- Krammer
- 4-- Pipek
- 5- Montserral
- 6- Gomez

استرپتوکیناز در بیماران با انفارکتوس حاد قلبی و زمینه اختلال کبدی با احتیاط صورت گیرد.

### تقدیر و تشکر

بر خود لازم می‌دانم که از زحمات بی‌شائبه آقای دکتر سالاری در جمع‌آوری نمونه‌ها و جنای آقای دکتر جعفر احمدی در تجزیه و تحلیل آماری و پرسنل محترم بخش C.C.U و آزمایشگاه بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) خصوصاً جناب آقای دکتر رهنما و دکتر عابدینی قدردانی و تشکر نمایم.

**نتیجه‌گیری:** ترومبولیتیک تراپی با استرپتوکیناز در بیماران با انفارکتوس حاد قلبی می‌تواند اختلال حاد عملکرد سلولهای کبدی بدون علائم بالینی ایجاد کرده و افزایش ترانس آمینازهای سرمی ALT و AST به میزان دو تا سه برابر طبیعی به طور شایعی در بیماران تحت درمان با استرپتوکیناز دیده می‌شود، اما این اختلال عملکرد سبب نارسائی کبدی حاد یا مزمن نمی‌شود و به تدریج بهبود می‌یابد. بنابراین پیشنهاد می‌شود که تجویز

### منابع

- [1] Aviv M, Yochai B, Bruria Z, Boris S: Streptokinase induced jaundice in patients with acute myocardial infarction, *Am. Heart. J.* 1991;121(5):1543-4
- [2] Brucato FH, Pizzo SV: Catabolism of streptokinase and polyethylene-glycol-streptokinase: Evidence for transport of intact forms through the biliary system in the mouse, *Blood.* 1990;76(1):73-9.
- [3] Elliott M, Antma N, Eugene B: Acute myocardial infarction, (Coronary Thrombolysis). Braunwald, A text book of Heart disease, 6<sup>th</sup> edition, WB Saunders Co, 2001, PP:1145-1155.
- [4] Freimark D, Leor R, Hod H, Elian D, Kaplinsky E, Rabinowitz B: Impaired hepatic function test after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J cardiol.* 1991;67 (6): 535-537.
- [5] Gilutz H, Chon G, Battler A: Jaundice induced by streptokinase, *Angiology,* 1996;47(3):281-4.
- [6] Gomez Guindal JA, Roland Rubadan I, Perea Egio J, Jurado Lopez JA, Garcia de Frutos A, Martin Jadraque L: Streptokinase-induced jaundice, *Rev. ESP. cardiol.* 1999; 52(11): 1025-7.
- [7] Hinterthaler M, Kaminski M, Hirner A, Fischer HP: Spontaneous liver rupture after thrombolytic therapy with streptokinase. *Zentralbl. Chir,* 1997;122(1):49-51.
- [8] Krammer B, Steiner M, Burstein C, Voss W, Kroger JC, Zillig D, et al: Spontaneous massive liver hemorrhage as a complication of thrombolysis with ultra-high dose streptokinase in deep vein thrombophlebitis *Vasa.*, 1994;23(4): 373-6.
- [9] MacLennan AC, Ahmad N, Lawrence JR. Activities of aminotransferases after treatment with streptokinase for acute myocardial infarction. *BMJ,* 1990;301(6747):321-2.
- [10] Montserrat I, Altimiras J, Dominguez M, Lamich R, Olle A, Fontcuberta J: Adverse reaction to Streptokinase with multiple systemic manifestation, *Pharm. World Sci,* 1995;17(5):168-71.
- [11] Nazari J, Davison R, Kaplan K, Fintel D: Adverse reaction to thrombolytic agent. Implication for coronary reperfusion Following myocardial Infarction. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp,* 1987;2(4):274-286.
- [12] Pipek R, Avizohar O, Levy Y: Transient hepatic dysfunction in two brothers receiving heparin and streptokinase: a genetic predisposition, *Int J. cardiol.* 1994;46(3):299-301.
- [13] Sallen MK, Erus ME, Kniaz JL, Wolfson PM: Streptokinase-Induced hepatic dysfunction. *Am. J. Gastroenterol.* 1983; 78(8): 523-4.
- [14] Schmidt E, Schmidt EW: Streptokinase-induced hepatic dysfunction. *Am. J. Gastroenterol,* 1984;79(4):328-9.
- [15] Siebert WJ, Ayres RW, Bulling MT, Thomas CM, Minson RB, Aylward PE: Streptokinase morbidity-more common than previously recognised, *Aust. N. Z. J. Med,* 1992;22(2):129-133.
- [16] Willis SM, Bailey SR: Streptokinase induced subcapsular hematoma of the liver. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144(10): 2084-5.