

ИНХИБИТОР 1 АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА У ЕВОЛУЦИЈИ МОЖДАНОГ УДАРА

Загорка Б. ЈОВАНОВИЋ¹, Мирка ИЛИЋ², Јасна ЗИДВЕРЦ-ТРАЈКОВИЋ¹,
Александра М. ПАВЛОВИЋ¹, Милија МИЈАЈЛОВИЋ¹, Надежда ШТЕРНИЋ¹,
Сања СТАНКОВИЋ², Љиљана БЕСЛАЋ-БУМБАШИРЕВИЋ¹, Владимир С. КОСТИЋ¹

1. Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд;

2. Институт за клиничку биохемију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Испитивана је фибринолитичка активност у акутном периоду можданог удара посматрањем нивоа инхибитора 1 активатора плазминогена (*PAI-1*), као једног од индикатора фибринолитичке активности. С обзиром на улогу *PAI-1* у процесима атерогенезе и тромбогенезе, одређиван је ниво *PAI-1* у плазми код 59 болесника (до 50 година) са атеротромботичним можданом ударом (потврђен компјутеризованом томографијом, односно магнетном резонанцијом мозга) од 12. до 24. часа (*I* анализа) и 30. дана од почетка можданог удара (*II* анализа) и упоређиван са нивоом *PAI-1* у плазми испитаника контролне групе (57 здравих испитаника), који је био $2,86 \pm 0,70$ U/ml. Установљено је да је *PAI-1* статистички значајно повишен у акутном стању можданог удара (*I* анализа: $PAI-1 = 4,10 \pm 1,40$ U/ml, $p < 0,001$; *II* анализа: $PAI-1 = 3,64 \pm 0,90$ U/ml, $p < 0,001$), односно снижена је фибринолитичка активност, посебно првог дана од можданог удара, која се у потпуности не поправља ни после 30 дана. Није утврђена разлика у понашању *PAI-1* између подгрупа са инфарктом и лакунарном исхемијом мозга ($p > 0,05$), као ни између болесника женског и мушког пола ($p > 0,05$). Уз значајно повећање вредности фибриногена ($4,65 \pm 1,00$ g/l; у контролној групи $2,83 \pm 0,64$ g/l, $p < 0,001$), установљено је и значајно повећање нивоа триглицерида ($2,04 \pm 0,76$ mmol/l; у контролној групи $1,38 \pm 0,54$ mmol/l, $p < 0,001$) и липопротеина(а) ($0,405 \pm 0,290$ g/l; у контролној групи $0,172 \pm 0,140$ g/l, $p < 0,001$). Повећане вредности *PAI-1*, односно смањена фибринолитичка активност указују на могућу улогу снижене фибринолитичке активности у патогенези исхемијског можданог удара, односно на ризик од поновног исхемијског догађаја, који је највећи непосредно по завршетку акутне фазе и постепено опада наредних неколико недеља.

Кључне речи: мождани удар, фибринолиза, *PAI-1*.

УВОД

Последњих година бројни радови указују на значај поремећаја фибринолитичког система за појаву тромбозе крвних судова [1-5]. Важну улогу у регулацији ендogene фибринолизе имају ендотелне ћелије крвних судова, које синтетишу и секретују мале количине ктивног активатора плазминогена (*tPA*) и инхибитора 1 активатора плазминогена (*PAI-1*). У физиолошким условима однос *tPA* и *PAI-1* је у равнотежи, којом је омогућена блага фибринолиза дуж ендотела крвних судова, са заштитном функцијом на ендотел. У условима хемостазе или тромбогенезе, *PAI-1* има улогу да инхибира *tPA* и тако спречи прекомерну фибринолизу [6]. Сматра се да *PAI-1* има кључну улогу у регулацији фибринолитичког ензимског система [7]. Повећање количине *PAI-1* редукује ендogenous фибринолитичку активност, што је важан независан фактор ризика за настанак кардиоваскуларне болести [1, 7-9]. Иако су слични резултати добијени и током испитивања можданог удара, понашање *PAI-1* и његова улога нису у потпуности разјашњени [3-5, 10], а значај утврђене корелације са хиперлипидемијом, хипергликемијом и другим факторима ризика за мождани удар такође није јасан [11, 12].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог истраживања је одређивање нивоа *PAI-1* – као једног од маркера фибринолитичке активности

– у еволуцији исхемијског можданог удара и процена његовог значаја у патогенези можданог удара. Испитани су број тромбоцита, ниво фибриногена и липопротеини у плазми и упоређени са нивоом *PAI-1* у плазми у акутној фази можданог удара.

МЕТОД РАДА

Испитивањем је обухваћено 59 болесника између 20 и 50 година који су доживели атеротромботични исхемијски мождани удар. Изабрани су испитаници млађег животног доба како би се избегао утицај дегенеративних фактора и хроничних обољења, који су чести у старијем добу. У групу испитаника су уврштени и болесници са атеротромботичним инфарктом, с обзиром на значај *PAI-1* у атерогенези и тромбогенези. Анамнестички и клинички налази можданог удара потврђени су помоћу компјутеризоване томографије (КТ), односно магнетне резонанције (МР) мозга, уз примену допунских дијагностичких метода, као што су колор дуплекс ултразвучни преглед магистралних артерија врата, магнетна резонантна ангиографија (МРА), кардиолошки преглед, ехокардиографски преглед, лабораторијске анализе итд, ради искључења кардиоемболичних можданих удара. Такође, клиничким, лабораторијским и другим допунским методама искључени су инфаркт миокарда, тромбозе периферних крвних судова, запаљења, малигнитет, дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК), трудноћа, будући да могу да утичу на

ниво PAI-1 [6]. Код свих болесника одређен је ниво PAI-1 у плазми првог дана – од 12. до 24. часа по инзулту (прво мерење) и 30. дана после инзулта (друго мерење). Испитани су број тромбоцита, фактори коагулације, инхибитори коагулације (код испитаника млађих од 35 година – девет болесника), липопротеински статус (триглицериди, укупни холестерол, $Lp(a)$, LDL, HDL) првог дана по пријему.

Болесници су лечени антиагрегационом терапијом (ацетилсалицилна киселина 150 mg дневно) и, по потреби, антихипертензивном, антидијабетском и симптоматском терапијом.

Резултати су упоређивани са вредностима PAI-1, фибриногена, тромбоцита и липопротеина у контролној групи, коју је чинило 57 здравих испитаника, сличног састава по полу и старости (Студентов t -тест).

РЕЗУЛТАТИ

Групу болесника чинило је 59 испитаника са атеротромботичним исхемијским можданим ударом (инфаркт је имало 39 болесника, а лакунарну исхемију 20 болесника), просечне старости $42,8 \pm 6,5$ година (најмлађи пацијент је имао 26 година, а најстарији 49), са нешто већом заступљеношћу мушкараца (Табела 1).

Колор дуплекс ултразвучним прегледом магистралних артерија врата болесника утврђене су промене које су у корелацији са атеротромботичним инфарктом мозга и искључују артеријско-артеријски тромбоемболизам, односно задебљање интимомедијалног комплекса које је веће од 1 mm (24 болесника) или атеро-стенотичне промене различитог степена (стеноза до 50% код 22 болесника, 51-75% код 10, 76-99% код три болесника), без егзулцерација плака. Ехокардиографски прегледи (трансторакални и/или трансезофагеални) искључили су присуство тромба

у левој преткомори и комори, постојање десно-левог преткоморског шанта и егзулцерисане атероматозне промене на аортном луку. Артеријску хипертензију имало је 23 (33,98%), а дијабетес мелитус осам болесника (13,56%). Код свих болесника фактори коагулације, осим фибриногена, били су у границама стандардних вредности (Табела 2), као и природни инхибитори коагулације – AT III, протеини C и S, APCR (испитивани код девет болесника млађих од 35 година). Биохемијске анализе крви и урина – осим хипергликемије код појединих болесника – биле су уредне.

У контролној групи, коју је чинило 57 здравих особа, дистрибуција по полу и старости била је приближно иста као и у групи болесника (Табела 1), а просечна вредност PAI-1 износила је $2,86 \pm 0,70$ U/ml (Табела 2). Нормалан ниво PAI-1 у плазми је до $3,5$ U/ml.

У групи болесника просечна вредност PAI-1 је у првом мерењу била $4,10 \pm 1,40$ U/ml, што је статистички високо значајно повећање у односу на контролну групу ($p < 0,001$) (Табела 2). После 30 дана (друго мерење) PAI-1 је у групи болесника био нижи, али и даље статистички значајно повишен у односу на контролну групу, и износио је $3,64 \pm 0,90$ U/ml ($p < 0,001$) (Табела 2). Није било статистички значајне разлике између нивоа PAI-1 код мушкараца и жена ни при првом, нити при другом мерењу ($p > 0,05$) (Табела 3). Такође није било статистички значајне разлике у нивоу PAI-1 између подгрупа болесника са инфарктом и лакунарном исхемијом мозга, како ни при првом, тако ни при другом мерењу ($p > 0,05$) (Табела 4).

Фибриноген је био статистички високо значајно повишен у групи болесника у односу на контролну групу (средња вредност $4,65$ g/l, $p < 0,001$), док се тромбоцити ($267 \pm 81 \times 10^9/l$, $p > 0,05$) нису значајно разликовали у односу на контролну групу (Табела 2). Такође у групи болесника, нивои триглицерида и $Lp(a)$ били су статистички високо значајно повишени

ТАБЕЛА 1. Демографске карактеристике у групи болесника и контролној групи.
TABLE 1. Demographic patients and control group.

Пол и године Sex and age	Болесници (број) Patients (number)	Болесници (%) Patients (%)	Контролна група (број) Control group (number)	Контролна група (%) Control group (%)
жене females	28	47.45	34	59.64
мушкарци males	31	52.54	23	40.35
године age	26-49 (42.8 ± 6.5)		27-55 (42.6 ± 13.7)	
Укупно Total	59	99.99	57	99.99

ТАБЕЛА 2. Инхибитор 1 активатора плазминогена, фибриноген и тромбоцити код болесника са можданим ударом и у контролној групи.
TABLE 2. Plasminogen activator inhibitor 1, fibrinogen and platelets in the stroke patients and control group.

	Болесници (просечне вредности) Patients (mean values)	Контролна група (просечне вредности) Control group (mean values)	Значајност Significance
PAI-1 (I анализа) 1 st analysis	4.10 ± 1.40 U/ml	2.86 ± 0.70 U/ml	$t=6.02$ $p=0.000$
PAI-1 (II анализа) 2 nd analysis	3.64 ± 0.90 U/ml	2.86 ± 0.70 U/ml	$t=5.17$ $p=0.001$
Фибриноген Fibrinogen	4.65 ± 1.00 g/l	2.83 ± 0.64 g/l	$t=11.60$ $p=0.000$
Тромбоцити Platelets	$267.02 \pm 81.00 \times 10^9/l$	$250.00 \pm 92.00 \times 10^9/l$	$t=1,752$ $p=0.05$

ТАБЕЛА 3. Понашање нивоа инхибитора 1 активатора плазминогена у еволуцији можданог удара у зависности од пола.
TABLE 3. Plasma level of PAI-1 during evolution of stroke (in females and males).

PAI-1 анализе PAI-1 analyses	Жене Females	Мушкарци Males	Значајност Significance
PAI-1 (I анализа) 1 st analysis	3.76±1.32 U/ml	4.41±1.44 U/ml	t=1.819 p=0.074
PAI-1 (II анализа) 2 nd analysis	3.41±0.88 U/ml	3.84±0.94 U/ml	t=1.876 p=0.066

ТАБЕЛА 4. Понашање инхибитора 1 активатора плазминогена у еволуцији можданог удара у зависности од величине мождане исхемије (инфаркти, лакуне).

TABLE 4. Plasma level of PAI-1 during evolution of stroke (in regard to infarction of lacunar ischemia).

PAI-1 анализе PAI-1 analyses	Инфаркти Infarction	Лакуне Lacunar ischemia	Значајност Significance
PAI-1 (I анализа) 1 st analysis	3.92±1.26 U/ml	4.28±1.52 U/ml	t=1.61 p=0.112
PAI-1 (II анализа) 2 nd analysis	3.31±0.84 U/ml	3.97±0.97 U/ml	t=1.83 p=0.072

($p < 0,001$), LDL и укупни холестерол значајно повишени ($p < 0,05$), док је HDL био статистички високо значајно снижен ($p < 0,001$) (Табела 5).

ДИСКУСИЈА

На основу повишених нивоа PAI-1 при првом (од 12. до 24. сата од почетка можданог удара) и другом мерењу (30. дана од почетка можданог удара), констатовали смо да је фибринолитичка активност снижена у акутној фази можданог удара, са тенденцијом опоравка, које се не остварује у потпуности ни после месец дана од почетка можданог удара (Табела 2).

Повишен ниво PAI-1 у акутном можданом удару утврдили су Јохансон (Johansson) и сарадници [4], истичући његов значај за појаву првог можданог удара. И друга истраживања су показала да је ендотелијални потенцијал за ослобађање PAI-1 у акутној фази исхемијског можданог удара био значајно повишен, а однос tPA и PAI-1 снижен [13-15]. Повећане вредности PAI-1 добијене су и у студији са експерименталним животињама, којима је извршена оклузија а. церебри медије, након једног сата и четири сата од оклузије [16].

Инхибитор 1 активатора плазминогена припада групи серин-протеаза и има улогу инхибитора ткивног активатора плазминогена, коју остварује везујући се за tPA у нераскидив комплекс, спречавајући на тај начин прекомерну фибринолизу. Он се секретује

у активној форми, његов полуживот траје 20 минута [6], а степен његовог стварања (васкуларни ендотел, мање количине у хепатоцитима, ћелијама глатких мишића, фибробластима) условљен је генетски [17, 18]. Повећано стварање и излучивање PAI-1 може бити утицај стимулуса као што су интерлеукин 1 (IL-1), TNF, трансформисани фактор раста β (TGF- β) и дексаметазон, док активирани протеин С смањује ослобађање PAI-1. Ниво PAI-1 је повећан у сепси, дисеминованој интраваскуларној коагулацији, трудноћи, инфаркту миокарда и неким малигномима. Код болесника са повећаним нивоом PAI-1 често настаје и дубока венска тромбоза [6].

У процесу хемостазе PAI-1 делује контролишући степен фибринолизе, и то тако што у правом моменту инактивира tPA, сједињујући се с њим у нераскидив комплекс [6]. Посматрајући понашање PAI-1 код можданог удара, Хапанијем (Haapaniemi) и сарадници [3] објашњавају повишен ниво PAI-1 континуитетом са стањем пре болести, што би говорило у прилог тези да је смањена фибринолиза деловала као фактор ризика за настанак тромбозе. Слично објашњење дају и Лип (Lip) и сарадници [5], који су непосредно по развоју можданог удара утврдили повишене вредности PAI-1 (повишење је трајало две недеље од почетка инzulта), хематокрита, фибриногена, Фон Вилебрандовога (Von Willebrand) фактора, фибрина D-димера и солубилног P селектина. Они су закључили да ове абнормалности у тромбогенези и фибринолизи имају потенцијал

ТАБЕЛА 5. Липидни статус код болесника са можданим ударом и у контролној групи.
TABLE 5. Lipoprotein state in patients with stroke and in control group.

Анализе Analyses	Болесници Patients	Контролна група Control group	Значајност Significance
Триглицериди (просечна вредност) Triglycerides (mean value)	2.04±0.76 mmol/l	1.38±0.54 mmol/l	t=5.38 p=0.000
Укупни холестерол (просечна вредност) Total cholesterol (mean value)	6.02±1.62 mmol/l	5.51±1.04 mmol/l	t=1.98 p=0.049
LDL (просечна вредност) LDL (mean value)	3.88±1.52 mmol/l	3.34±0.90 mmol/l	t=2.30 p=0.023
HDL (просечна вредност) HDL (mean value)	1.17±0.38 mmol/l	1.50±0.34 mmol/l	t=4.86 p=0.000
Lp(a) (просечна вредност) Lp(a) (mean value)	0.405±0.290 g/l	0.172±0.140 g/l	t=5.47 p=0.000

ни утицај на патогенезу можданог удара и његове компликације, као и да значајно утичу на преживљавање болесника са можданим ударом. Шанг (*Shang*) и сарадници [19] су, испитујући болеснике са акутним можданим ударом, сугерисали да је повишена активност *PAI-1* могла да повећа ризик тромботичних догађаја, уз већи ниво серумских триглицерида. Линдгрен (*Lindgren*) и сарадници [14], који су такође испитивали болеснике са акутним можданим ударом, сматрају да абнормална ендогена фибринолитичка активност може бити ризик за настанак можданог удара. Кемптер (*Kempter*) и сарадници [20], који су испитивали *PAI-1*, деградационе производе фибрина и комплекс тромбин–анти-тромбин код болесника који су имали мождани удар три-шест месеци пре испитивања, утврдили су фибринолитичку дефицијенцију, за коју сматрају да можда предиспонира будуће тромботичне болести.

Резултати нашег испитивања су сагласни са наведеним резултатима, с тим што смо повишење *PAI-1* утврдили у дужем периоду од почетка инzulта, односно после месец дана. То је можда повезано са блажом антиагрегационом терапијом или присуством чинилаца који су ниво вредности *PAI-1* могли да одржавају дуже време повишеним (као дислиппротеинемичка, хипергликемија).

У ревијалном раду Ебија (*Eby*) [21], који је анализирао чиниоце тромботичног стања у исхемијском можданим удару, истиче се да су секреција *PAI-1* и њена могућа улога у тромбози и тромбоемболичним догађајима још неразјашњене.

Резултати испитивања у хроничној фази (од другог месеца до четврте године после можданог удара) нису уједначени. Док су неки аутори регистровали нормалне вредности *PAI-1* [3, 5], други су утврдили повећан ниво *PAI-1* у хроничном периоду и сматрају да преципитира рекурентну појаву можданог удара [2, 11].

У односу на етиопатогенезу исхемијског можданог удара, примећује се да су вредности *PAI-1* биле више код болесника код којих се мождани удар развио на темељу атеросклерозе великих крвних судова или оклузивне болести малих крвних судова, него код болесника са кардиоемболичним можданим ударом [15]. Код особа са повишеним *PAI-1* постоји 1,22-1,60 пута већи ризик за рани развој атероматозе, него код особа са нормалним нивоом *PAI-1* у серуму [22]. Болесници са атероматозом и повећаним нивоом *PAI-1*, односно сниженим вредностима односа *tPA* и *PAI-1*, после 30 месеци добијали су значајно чешће мождани удар него они са нормалним вредностима односа *tPA* и *PAI-1* [4].

Упоређивали смо ниво *PAI-1* код испитаника са инфарктом мозга и лакунарном исхемијом мозга, да бисмо проценили евентуални значај његовог утицаја на болести великих, односно малих крвних судова мозга. У овом испитивању није утврђена статистички значајна разлика између нивоа *PAI-1* код болесника који су имали инфаркт мозга у односу на болеснике који су имали лакунарну исхемију мозга ($p > 0,05$). У вези с тим, Карио (*Kario*) и сарадници [23] су запазили да су лакуне код болесника са повишеним *PAI-1* чешће лоциране у пределу базалних ганглија, док су код болесника са хиперинсулинемијом чешће лоциране у субкортикалној белој маси.

У нашем испитивању није утврђена статистички значајна разлика између нивоа *PAI-1* код жена и мушкараца, у поређењу са контролном групом, ни при првом, ни при другом мерењу. У литератури се, међутим, налази неколико радова који указују на то да је ниво *PAI-1* био виши код жена него код мушкараца са можданим ударом [13, 24].

Тоги (*Tohgi*) и сарадници [25] сматрају да је анти-тромбоцитна терапија ефикасна у редуковању повећаног нивоа *PAI-1* у плазми. Код болесника који су били на тромболитичкој терапији (стрептокиназа, урокиназа, *tPA* рекомбиновани тип) долазило је до снижења *PAI-1*, а посебно код оних који су имали хеморагичне компликације [26].

Наши резултати указују на то да је заједно са повишеним нивоом *PAI-1* у серуму статистички значајно повишен и фибриноген ($p < 0,001$) (Табела 2), и то код свих болесника (код мушкараца посебно), што је утврђено и у другим анализама болесника са можданим ударом [11-13].

У нашем испитивању је такође утврђена статистички веома значајна хипертриглицеридемија (то се, са мањом значајношћу, односи и на повишен ниво *LDL* и снижен *HDL*). Многи аутори истичу значај позитивне корелације између повишеног нивоа *PAI-1* у плазми и хипертриглицеридемије [1, 12, 14] или хиперлиппротеинемичке *Lp(a)* [27] код болесника са инфарктом мозга или срца. Аутори сматрају да у условима хипертриглицеридемије постоје повишен ниво *PAI-1*, снижена фибринолитичка активност и повећани услови за настанак тромбозе. Могуће је да је у питању паралелна појава, а не узрочно-последична позитивна корелација, те су потребна конкретна испитивања ради дефинитивне процене утицаја хипертриглицеридемије и других липопротеина на ниво *PAI-1* у плазми.

ЗАКЉУЧАК

Код болесника са атеротромботичним исхемијским инфарктом мозга који су млађи од 50 година утврђено је значајно повећање нивоа *PAI-1*, односно смањење фибринолитичке активности у акутној фази, посебно првог дана по можданим удару, са тенденцијом непотпуног опоравка до краја четврте недеље болести.

Повишен ниво *PAI-1* код болесника са атеротромботичним можданим ударом био је праћен значајним повећањем вредности триглицерида, *Lp(a)* и *LDL* и снижењем нивоа *HDL*, али за сада није јасно да ли је у питању паралелна појава или, пак, дислиппротеинемичка има утицаја на повећање нивоа *PAI-1* у плазми.

Повишен ниво *PAI-1* указује на то да је ризик од новог исхемијског догађаја највећи након акутне фазе претходног и да има тенденцију лаганог опадања током наредних недеља.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 1985; 313(23):1557-63.
2. Margaglione M, Di Minno G, Grandone E, Vecchione G, Celentano E, Cappucci G, et al. Abnormally high circulation levels of

- tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischemic stroke. *Arteriosclerotic Thromb* 1994; 14(11):1741-5.
3. Haapaniemi E, Tatlisumac T, Soenne L, Syrjala M, Kaste M. Plasminogen activator inhibitor-1 in patients with ischemic stroke. *Acta Neurochir Suppl* 2000; 76:277-8.
 4. Johansson L, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Stegmayr B, Hallmans G. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factor for the development of a first stroke. *Stroke* 2000; 31(1):26-32.
 5. Lip GY, Blann AD, Faroogi IS, Zarifis J, Sagar G, Geevers DG. Sequential alteration in haemorrhage, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(4):339-47.
 6. Baklaja R. Trombofilije i antitrombozna terapija. *Hemostaza. Bilten za transfuziologiju* 2000, vol. 45, suppl 1999, 7-16.
 7. Nordt TK, Bode C. Endothelium and endogenous fibrinolysis. *Zeitschrift für Cardiologie* 2000; 89(3):219-26.
 8. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Blomback M, De Faire U, Dahlen G, Landou C, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 3-8.
 9. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying in the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73(3):374-9.
 10. Aoki K, Yoshiano A, Ueda Y, Urano T, Takada A. Severe heat stroke associated with high plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1. *Burns* 1998; 24(1):74-7.
 11. Scarabin PY, Aillaud MF, Amoyel B, Evans A, Luc G, Ferrieres J, Arveiler D, Juhan-Vague I. Association of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10500 male participants in a prospective study of myocardial infarction – the PRIME study. *Prospective epidemiological study of myocardial infarction. Thromb Haemost* 1998; 80(5):749-56.
 12. Franz IW, Van der Meyden J, Tonnesmann U, Muller JF, Rocker L, Hopteenmuller W. Blood coagulation in normotensives in relation to their body mass index. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(45):2374-8.
 13. Hernandez Nunez A, Romero Barbero JL, Caceres Sansaloni A, Perez de Oteyza C. Alterations of fibrinolysis in stroke. *An Med Interna* 1996; 13(3):107-10.
 14. Lindgren A, Lindoff C, Norrvig B, Astedt B, Johanson BB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke* 1996; 27(6):1066-71.
 15. Zunker P, Schick A, Padro T, Kienast J, Phillips A, Ringelstein EB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute ischemic stroke: relation to stroke etiology. *Neurol Res* 1999; 21(8):727-32.
 16. Zhang ZG, Zhang L, Tsang W, Goussev A, Powers C, Ho KL, Morris D, Smyth SS, Coller BS, Chopp M. Dynamic platelet accumulation at the site of the occluded middle cerebral artery and in downstream microvessels is associated with loss of microvascular integrity after embolic middle cerebral artery occlusion. *Brain Res* 2001; 912(2):181-94.
 17. Catto AJ, Carter AM, Stickland M, Bamford JM, Davies JA, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and levels in subjects with cerebrovascular disease. *Thromb Haemost* 1997; 77(4):730-4.
 18. Matsubara Y, Haykawa T, Tsuda T, Takeshita E, Watanabe G, Murkta M, Watanabe K, Ikeda Y. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with plasma antigen levels of plasminogen activator inhibitor-1 in healthy Japanese population. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2000; 11(2):115-20.
 19. Shang YD, Lui XM, Cai Z, Yang MS. Analysis of plasma fibrinolysis in the patients with acute cerebral infarction. *J Tongji Med Univer* 1995; 15(2):68-72.
 20. Kempter B, Peinemann A, Binasch O, Haberl RL. Decreased fibrinolytic stimulation by a short-term venous occlusion test in patients with cerebrovascular disease. *Thromb Res* 1995; 79(4):363-8.
 21. Eby SC. Prothrombotic States in Ischemic Stroke. *Seminars in cerebrovascular diseases and stroke* 2002; Vol 2, N 2 June, 90-102.
 22. Salome V, Sinson V, Kark JD, Folsom AR, Davis CE, Wu KK. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis risk in Communities Study. Circulation* 1995; 91(2):284-90.
 23. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshida S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:871-7.
 24. Kain K, Catto AJ, Carter AM, Young J, Bamford J, Bavington J, Grant PJ. Decreased fibrinolytic potential in South Asian women with ischemic cerebrovascular disease. *Br J Haemathol* 2001; 114:155-61.
 25. Tohgi H, Takahashi H, Chiba K, Tamura K. Coagulation-fibrinolysis system in poststroke patients receiving antiplatelet medication. *Stroke* 1993; 24(6):801-4.
 26. Shatos MA, Doherty JM, Penar PL, Sobel BE. Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 release from human cerebral endothelium by plasminogen activators. A factor potentially predisposing intracranial bleeding. *Circulation* 1996; 99(4):636-42.
 27. Margaglione M, DiMinno G, Grandone E, Celentano E, Vecchione G, Cappucci G, Grilli M, Mancini FP, Postiglione A, Panico S, Mancini M. Plasma lipoprotein(a) levels in subjects attending a metabolic ward. Discrimination between individuals with and without a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(1):120-8.

PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 IN THE EVOLUTION OF STROKE

Zagorka B. JOVANOVIĆ¹, Mirka ILIĆ², Jasna ZIDVERC-TRAJKOVIĆ¹, Aleksandra M. PAVLOVIĆ¹, Milija MIJAJLOVIĆ¹, Nadezda STERNIĆ¹, Sanja STANKOVIĆ², Ljiljana BESLAC-BUMBASIREVIĆ¹, Vladimir S. KOSTIĆ¹

1. Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute for Clinical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Fibrinolytic activity in the acute stroke was examined by monitoring the level of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), as one of the indicators of fibrinolytic activity. Given the role of PAI-1 in the processes of atherogenesis and thrombogenesis, plasma PAI-1 level was measured in 59 patients (up to 50 years of age) with atherothrombotic stroke (verified by computed tomography scanning or magnetic resonance imaging of brain) in the period from 12 to 24 hours (I analysis) and 30 days after the onset of stroke (II analysis); then, it was correlated with plasma PAI-1 level in the control group (57 healthy subjects), which was 2.86 ± 0.70 U/ml. It was found that PAI-1 level was significantly higher in the acute stroke (I analysis: $PAI-1 = 4.10 \pm 1.40$ U/ml, $p < 0.001$; II analysis: $PAI-1 = 3.64 \pm 0.90$ U/ml, $p < 0.001$), while fibrinolytic activity was lower, especially on the first day from the stroke that was not completely increased even after 30 days. There was no difference in PAI-1 levels between the subgroups of patients with infarction and lacunar cerebral ischemia ($p > 0.05$), as well as between females and

males ($p > 0.05$). Along with significantly increased fibrinogen level (4.65 ± 1 g/l, in the controls – 2.83 ± 0.64 g/l, $p < 0.001$), significantly higher triglycerides (2.04 ± 0.76 mmol/l, in the controls – 1.38 ± 0.54 mmol/l, $p < 0.001$) and lipoproteins(a) (0.405 ± 0.29 g/l, in the controls – 0.172 ± 0.14 g/l, $p < 0.001$) were found, correlating with higher plasma PAI-1 level in these patients. The increased plasma level of PAI-1 pointed to possibility of decreased fibrinolytic activity in pathogenesis of ischemic stroke, as well as, risk of reinfarction, which had been the greatest after the onset of stroke and declined gradually within several weeks.

Key words: stroke, fibrinolysis, PAI-1.

Zagorka JOVANOVIĆ
Bulevar Arsenija Čarnojevića 197/III
11070 Novi Beograd
Tel: 011 134 854
E-mail: zagajov@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 2. 7. 2003. године.