

# Akut myokard infarktüs'lü hastalarda plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve fibrinojen düzeyleri

## *Plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in patients with acute myocard infarction*

Akın KÜRKLÜ\*, Fatih BORLU\*\*, Levent N. AYDIN, Sema UÇAK\*,  
Ahmet M. ŞENGÜL\*, Çiğdem Y. ERSOY\*\*, Nezaket EREN\*\*\*,  
Yüksel ALTUNTAŞ\*

\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diabet ve Metabolizma Ünitesi, 2. İç Hastalıkları Kliniği

\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği

\*\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı

### ÖZET

**Amaç:** Akut miyokard enfarktüs'lü (AMI) geçiren hastalarda iki hemostatik faktörün, Fibrinojen ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1'in (PAI-1) düzeylerini belirlemek.

**Materyal ve Metod:** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran 30 AMI'lü hasta (19 erkek, 11 kadın; yaş:  $62.7 \pm 11.4$ ) çalışmaya alındı. Elde edilen değerler cinsiyet, yaş, MI lokalizasyonu, ek hastalık varlığı, sigara ve alkol kullanımına göre değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi Mann-Whitney U, Ki-kare, Kruskal-Wallis, Spearman korelasyon testleri kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama PAI-1 değeri  $2.6567 \pm 2.1725$  U/ml, ortalama fibrinojen değeri ise  $489.010 \pm 163.052$  mg/dl idi. PAI-1 ile fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon vardı ( $p=0.003$ ). En yüksek fibrinojen düzeyi non-Q MI'nde, en düşük düzey ise inferior MI'nde saptandı. Fibrinojen düzeyleri ile MI lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.006$ ). Fibrinojen ortalama değeri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.0043$ ). Fibrinojen düzeyleri ile MI tipi, cinsiyet ve PAI-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla  $p=0.031$ ,  $p=0.041$ ,  $p=0.003$ ).

**Sonuç:** AMI'lü hastalarda PAI-1 ve fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon vardı. Fibrinojen düzeyi ile MI tipi, cinsiyet ve PAI-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

**Anahtar Kelimeler:** AMI, PAI-1, fibrinojen.

### SUMMARY

**Aim:** To investigate the levels of two haemostatic factors, fibrinogen and Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) in patients with acute myocardial infarction (AMI).

**Material and Methods:** 30 patients with AMI (19 male, 11 female; age= $62.7 \pm 11.4$ ) who were admitted at Sisli Etfal Education and Research Hospital, Coronary Care Unit in the first 24 hours from the beginning of symptoms were investigated. The results were evaluated according to gender, age, localization of MI, presence of other diseases, cigarette and alcohol use. Statistical data analyses were done with Mann-Whitney U, K2, Kruskal-Wallis, Spearman correlation tests in SPSS program.

**Results:** The mean PAI-1 value of the patients was  $2.6567 \pm 1725$  U/ml and mean fibrinogen value was  $489.010 \pm 163.052$  mg/dl. There was a significant positive correlation between PAI-1 and fibrinogen levels ( $p=0.003$ ). The highest fibrinogen levels were found in non-Q wave MI and the lowest values were found in inferior MI. There was a significant relation between fibrinogen levels and MI localizations ( $p=0.006$ ). Mean fibrinogen levels were higher in females than males, and this difference was statistically significant ( $p=0.043$ ). There was a significant correlation between fibrinogen and MI type, gender, and PAI-1 levels ( $p=0.031$ ,  $p=0.041$ ,  $p=0.003$  respectively).

**Conclusion:** There was a statistically significant positive correlation between PAI-1 and fibrinogen levels in patients with AMI. Also there was a significant positive correlation between fibrinogen levels and MI type, gender, and PAI-1.

**Key Words:** AMI, PAI-1, fibrinogen.

### Yazışma Adresi:

Akın KÜRKLÜ  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
2. İç Hastalıkları Kliniği  
Tel: (0212) 231 22 09/1458  
E-mail: akinkurklu@yahoo.com

### GİRİŞ

Son 30 yılda tanısında ve tedavisindeki gelişmelere rağmen AMİ endüstrileşmiş ülkelerde halen ciddi bir sağlık problemidir. AMİ'deki ölüm oranlarını azaltmada risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve elimine edilmesi gerekmektedir.

dir. Epidemiyolojik çalışmalar yaş, kolesterol düzeyi, kan basıncı ve sigara kullanma alışkanlığı gibi risk faktörlerinin sinerjistik rol oynadığını göstermiş olup bu risk faktörleri potansiyel MI vakalarının sadece %32'sini izah etmektedir (1).

Yapılan çalışmalarda koagülasyon ve fibrinolizin sadece aterosklerotik plakların oluşmasında değil, aynı zamanda akut arteriyel oklüzyondaki önemini de meydana çıkarmıştır (2, 3). Northwick Park Kalp Çalışması plazma fibrinojen düzeyinde 1 standart sapma yükselmenin, 5 yıl içinde istemik kalp hastalığı olayı gelişme olasılığını %84 arttırdığını ortaya koymuştur (4).

Artmış PAI-1 aktivitesine bağlı olarak azalan fibrinojen aktivitenin trombotik hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Koroner kalp hastalığı olanlarda artmış plazma PAI-1 düzeyleri, damar duvarındaki aterosklerotik lezyonlarda da gösterilmiştir. Bu yüzden hem sistemik hem de lokal PAI-1 artışı aterosklerotik hastalık gelişiminde patojenik rol oynamaktadır.

Biz bu çalışmamızda gelişmiş ülkelerdeki en sık ölüm nedeni olan AMİ'nin bilinen risk faktörlerine ek olarak son yıllarda tanımlanan hemostatik faktörlerden ikisinin, fibrinojen ve PAI-1'in, AMİ'lü hastalardaki düzeylerini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesine semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran 30 AMİ'lü hasta çalışmaya alındı. AMİ tanısı semptomlar, spesifik kardiyak enzimlerde yükselme ve EKG bulgularından en az ikisinin varlığıyla konuldu.

Değerlendirmeye alınan hastalardan kan örnekleri KYBÜ'nde hasta yatağında sağ vena brachialisten steril şartlarda alındı. PAI-1 örnekleri için kanlar kuru tüpe alındı. Santrifüj edilerek ayrılan serumlar -80°C'de saklanmak üzere derin dondurucuya konuldu. Fibrinojen örnekleri için kanlar sitratlı tüpe alınıp hemen çalışıldı. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hasta-

nesi Biyokimya Laboratuvarı'nda, PAI-1 örnekleri sentetik chromogenik substrat yöntemi ile otomatik BCS (Behring) koagülometresinde, fibrinojen örnekleri ise clauss metodu ile Dade-Behring kriteri kullanılarak otomatik BCS (Behring) koagülometresinde çalışıldı.

Elde edilen değerler hastaların cinsiyet, yaş, MI lokalizasyonu, ek hastalık varlığı, sigara ve alkol kullanımına göre değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS programında Mann-Whitney U, Ki-Kare, Kruskal-Wallis, Spearman korelasyon testleri kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi.

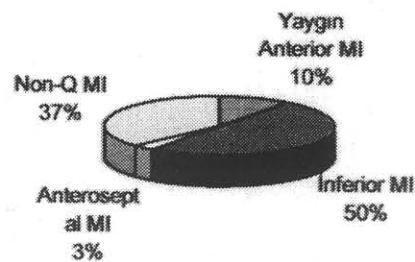
## BULGULAR

Hastaların 19'u (%63.3) erkek, 11'i (%36.7) kadındı. Hastaların ortalama yaşı  $62.7 \pm 11.4$  (40-85) yıldı.

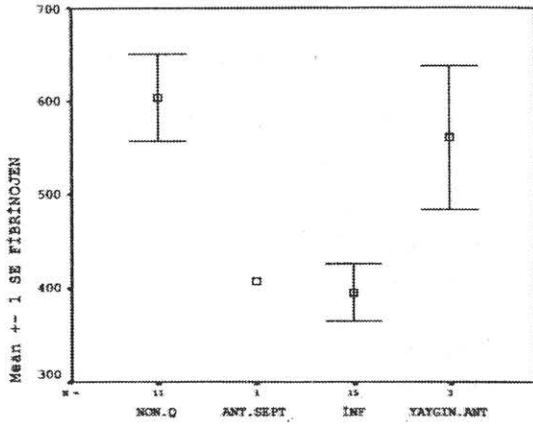
Çalışma grubunu oluşturan hastaların %50'si Inferior MI, %36.7'si Non-Q MI, %10'u Yaygın Anterior MI, %3.3'ü Anteroseptal MI'ydi (Grafik 1). Hastaların ortalama PAI-1 değeri  $2.6567 \pm 1725$  Ü/ml'ydi. En küçük PAI-1 değeri 0.00, en büyük ise 7.4 Ü/ml'ydi.

Tüm hastaların ortalama fibrinojen değeri  $489.010 \pm 163.052$  mg/dl'ydi. En küçük fibrinojen değeri 143.0, en büyük ise 851.0 mg/dl'ydi.

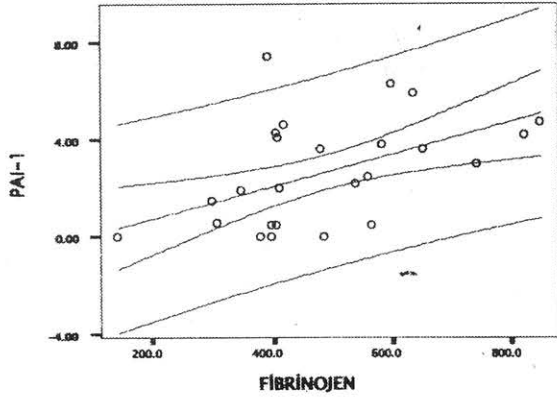
En yüksek PAI-1 düzeyi yaygın anterior MI'nde, en düşük ise inferior MI'nde gözlemlendi. Farklı MI lokalizasyonlarının PAI-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.062$ ). En yüksek fibrinojen düzeyi Non-Q



Grafik 1: Olgularda MI lokalizasyonu



Grafik 2: Fibrinojen düzeylerinin MI lokalizasyonuna göre dağılımı



Grafik 3: PAI-1 ile Fibrinojen arasındaki korelasyon

MI'nde, en düşük ise inferior MI'nde gözlemlendi. Fibrinojen düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.006$ ) (Grafik 2).

PAI-1 ile fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon vardı ( $p=0.003$ ) (Grafik 3, Tablo 1). Yaş, cinsiyet, sigara içimi, alkol kullanımı, ek hastalık varlığı, geçirilmiş MI öyküsü ve MI lokalizasyonu ile PAI-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ).

Fibrinojen düzeyi ile MI tipi, cinsiyet ve PAI-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla  $p=0.031$ ;  $p=0.041$ ;  $p=0.003$ ) (Tablo 1). Fibrinojen düzeyi ile yaş, sigara içimi, alkol kullanımı, ek hastalık varlığı

ve geçirilmiş MI öyküsü ile anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).

PAI-1 değerleri bakımından kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.531$ ). Fibrinojen ortalama değeri kadınlarda erkeklere göre daha yüksekti ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.043$ ).

Ek hastalığı olan ve olmayan hastaların PAI-1 ve fibrinojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.588$ ,  $p=0.088$ ).

PAI-1 ve fibrinojen değerleri bakımından sigara içen ve içmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.950$ ,  $p=0.102$ ).

PAI-1 ve fibrinojen değerleri bakımından alkol alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.854$ ,  $p=0.229$ ).

PAI-1 ve fibrinojen değerleri bakımından hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.510$ ,  $p=0.213$ ).

## TARTIŞMA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi KYBÜ'ne AMI tanısıyla yatırılan hastalardan çalışmaya alınan 30 hastanın 19'u (%63.3) erkek ve 11'i (%36.7) kadındı. Literatürle karşılaştırıldığında erkek/kadın oranı uyumlu bulundu (5).

Değerlendirmeye alınan olgular 40-85 yaşları arasındaydı. Hastaların ortalama yaşı  $62.7 \pm 11.4$  olarak bulundu. Bu değerler de literatürle uyumlu bulundu (5).

MI lokalizasyonu açısından hastalarımızın %50'si İnförior MI, %37'si Non-Q MI, %10'u Yaygın Anterior MI ve %3'ü Anteroseptal MI olarak bulundu. Bu dağılım da başka çalışmalarla uyumlu bulundu (6).

Olgularımızın 2'sinde (%6.7) İKH, 9'unda (%30.0) hipertansiyon, 3'ünde (%10.0) KKY, 4'ünde (%13.3) KOAH, 3'ünde (%10.0) DM ve 2'sinde (%6.7) hipotiroidi ek hastalık olarak

**Tablo 1:** Olgularda Fibrinojenin risk faktörleri ve PAI-1 ilişkisi

		YAŞ	CİNSİYET	SİGARA	ALKOL	EK HASTALIK	GEÇİRİLMİŞ MI	MI TİPİ	PAI-1
FİBRİNOJEN	R	0151	-0.376	-0303	-0.193	0.317	0.238	-0.395	0.521
	P	0.427	0.041	0.103	0.308	0.088	0.206	0.031	0.003

tespit edildi. Olgularımızın 7'si (%56.6) sigara, 4'ü (%13.3) alkol kullanırken 13'ü (%43.4) sigara ve 26'sı (%86.7) alkol kullanmamaktaydı.

Artmış plazma fibrinojen düzeyleri yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon ve obezite gibi diğer risk faktörleri ile ilişki gösterse de fibrinojenin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7).

2116 erkeğin 6 yıllık takip çalışması olan PROCAM Çalışması'nda, ortalama plazma fibrinojen düzeyleri koroner arter hastalığı olan erkeklerde (2.88 g/L) olmayanlara göre (2.63 g/L) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken yüksek fibrinojen düzeyli grupta (>2.77 g/L) koroner hastalık insidansı düşük fibrinojenli gruba göre (<2.36 g/L) 2.4 kat fazla bulunmuş (8).

Caerphilly ve Speedwell'in yaklaşık 5000 erkeği değerlendirmeye aldığı kombine prospektif çalışmaya göre iskemik kalp hastalığı için yaşa bağlı rölatif risk, yüksek fibrinojen düzeyli erkeklerle karşılaştırıldığında 4.1 olarak tespit edilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda fibrinojen düzeyi ile MI tipi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla  $p=0.031$ ;  $p=0.041$ ). Fibrinojen düzeyi ile yaş, sigara içimi, alkol kullanımı, ek hastalık varlığı ve geçirilmiş MI öyküsü arasında anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).

Birçok vaka-kontrol ve kesitsel çalışmada KAH olan hastalarda plazma PAI-1 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (10). Örneğin 45 yaşından önce MI geçiren kadın ve erkekler arasında yapılan bir çalışmada hastaların PAI-1 düzeyleri sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur (11). 45 yaşından önce ilk MI'nü geçiren erkeklerde yapılan başka ir prospektif çalışmada artmış

PAI-1'in reinfarkt için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12). PAI-1'in sistemik artışına ek olarak aterosklerotik lezyonlar normal arterlere göre daha yüksek miktarlarda PAI-1 içerir (13).

PAI-1 düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ancak dikkat çekici olarak testosteron ile plazma PAI-1 düzeyleri ters orantılıdır. Bu da premenapozal ve postmenapozal kadınlarda sırasıyla düşük ve yüksek risk profilini açıklar. Ayrıca östrojenin plazma PAI-1 düzeylerini düşürdüğü ve bu sebeple postmenapozal kadınlarda PAI-1'in yükseldiği görülmektedir (14). Çalışmamızdaki kadın hastaların hepsi postmenapozal dönemdeydi ve hiçbir hormon replasman tedavisi almamaktaydı. Çalışmamızdaki sonuçlar bu durumla ilişkilendirildi.

En yüksek PAI-1 düzeyi yaygın anterior MI'da, en düşük ise inferior MI'da gözlemlendi. Ancak farklı MI lokalizasyonları ile PAI-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak korelasyon yoktu ( $p=0.062$ ). Bu sonuçlar literatürle uyumlu bulundu (15). En yüksek fibrinojen düzeyi Non-Q MI'da, en düşük ise inferior MI'da gözlemlendi. Fibrinojen düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.006$ ).

PAI-1 ve fibrinojen değerleri bakımından sigara içen ve içmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.950$ ,  $p=0.102$ ). Bu sonuçlar literatürle uyumlu bulundu. Halen sigara içimi ile PAI-1'in plazma düzeyleri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu yüzden daha geniş veri tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır ancak sağlıklı sigara içiciler, KAH olan içiciler ve sigarayı bırakmış olanlarda PAI-1 düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir (16).

PAI-1 ve fibrinojen değerleri bakımından hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.510$ ,  $p=0.213$ ).

PAI-1 ile fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon vardı ( $p=0.003$ ). Yaş, cinsiyet, sigara içimi, alkol kullanımı, ek hastalık varlığı, geçirilmiş MI öyküsü ve MI lokalizasyonu ile PAI-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ).

Birçok vaka-kontrol ve kesitsel çalışma MI ya da anstabil anginası olan hastalarda yüksek plazma PAI-1 düzeyini göstermiştir. PAI-1 aktivitesi düzeyine bağlı olarak gelişen fibrinolitik bozukluk ile genç erkeklerde tekrar eden MI (3 yıl içinde) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Prematür MI'lı erkeklerde kontrol grubuna göre sadece plazma PAI-1act anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna rağmen erkeklerde PAI-1act'nin KAH için risk faktörü olup olmadığı hala belirsizdir. Avrupa Ateroskleroz Çalışması'nda (EARS) prematür MI'lı 682 hasta ile 1312 kontrolün PAI-1act düzeylerinin farklılık göstermediği tespit edilmiştir (17). Koroner anjiyografi ile geçmişte MI olduğu saptanmış 165 hastada sadece üst sınır aşmış PAI-1 düzeyleri saptanmış. 25-65 yaşları arasındaki MI'lı hastalarda yapılan 4 merkezli vaka-kontrol çalışmasında Kuzey İrlanda Kohort Grubu'na PAI-1act düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken üç Fransız Kohort Grubu'nda tam tersi sonuçlar tespit edildi. ECAT anjina pektoris çalış-

masının son veri analizlerine göre belirgin koroner darlığı olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark yoktur. Aynı zamanda PAI-1 düzeyi ile koroner aterosklerozun şiddeti arasında da ilişki saptanamamıştır.

Olgularımızdaki bu bulgulara karşılık literatürde erkek ve KAH olan hastalarda PAI-1 değeri yüksek olarak kaydedilmiştir. Veri tabanımızın PAI-1 kitinin teminindeki maddi zorluklar nedeniyle dar olması bu sonuçları doğurmuş olabilir. Bu yüzden daha geniş vaka serilerinde çalışmaya yapmaya ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Çalışmamızda AMI'lı hastalarda:

\* PAI-1 ile fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon vardı.

\* Yaş, cinsiyet, sigara içimi, alkol kullanımı, ek hastalık varlığı, geçirilmiş MI öyküsü ve MI lokalizasyonu ile PAI-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

\* Fibrinojen düzeyi ile MI tipi ve cinsiyet ve PAI-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

\* Fibrinojen düzeyi ile yaş, sigara içimi, alkol kullanımı, ek hastalık varlığı ve geçirilmiş MI öyküsü ile anlamlı korelasyon yoktu.

## KAYNAKLAR

- Heller RF, Chinn S, Tunstall-Pedoe HD, Rose G: How well we can predict coronary heart disease? Findings from the United Kingdom Heart Disease Prevention Project BMJ 288:1409-1411, 1984.
- Heinrich J, Assmann G: Fibrinogen and cardiovascular risk. J. Cardiovasc. Risk 2:197-205, 1995.
- Iso H, Folsom AR, Wu KK, et al: Haemostatic variables in Japanese and Caucasian men. Am. J. Epidemiol. 130:925-934, 1989.
- Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, et al: Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. Circulation 83:836-844, 1991.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB: An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. Circulation 83:56, 1991.
- Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW: The human costs of tobacco use (first of two parts). N. Engl. J. Med. 330:907, 1994.
- Ernst E: Plasma fibrinogen-an independent cardiovascular risk factor. J. Intern. Med. 227:365, 1990.
- Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, et al: Fibrinogen and Factor VII in the prediction of coronary risk: Results and factor VII, in the prediction of coronary risk: Results from the PROGRAM study in healthy men. Arterioscler. Thromb 14-54, 1994.
- Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al: Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. Circulation 83: 836, 1991.

10. Juhan-Vague I, Alessi MC: Plasminogen activator inhibitor 1 and atherothrombosis. *Thromb. Haemost.* 70:138, 1993.
11. 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. *N. Engl. J. Med.* 313:1557, 1985.
12. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al: Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 2:3, 1987.
13. Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, et al: Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:6998, 1992.
14. Wiman B: Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in plasma: its role in thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 74:71, 1995.
15. Jansson JJ, Nilson TK, Johnson O: PAI-1 in plasma: A novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br. Med. J.* 66:351, 1991.
16. Collen D: On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb. Haemost.* 43:77, 1980.
17. Juhan-Vague I, Alessi MC: Plasminogen activator inhibitor-1 and atherothrombosis. *Thromb. Haemost.* 70:138, 1993.