

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ**  
**ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**  
**Τμήμα Νοσηλευτικής**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**«Μετα-ανάλυση μελετών: *Chlamydia pneumoniae* και έμφραγμα του  
μυοκαρδίου»**

**ΠΑΠΠΑ ΘΕΟΔΩΡΑ**  
Νοσηλεύτρια ΠΕ

Φεβρουάριος 2012  
ΣΠΑΡΤΗ

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ**  
**ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**

**Τμήμα Νοσηλευτικής**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Μετα-ανάλυση μελετών: *Chlamydia pneumoniae* και έμφραγμα του  
μυοκαρδίου»**

**ΠΑΠΠΑ ΘΕΟΔΩΡΑ**

**Νοσηλεύτρια ΠΕ**

**Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής**

**Επιβλέπων: Αναστάσιος Ιωαννίδης, Λέκτορας**

**Μέλος: Μαρία Τσιρώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια**

**Μέλος: Άντρεα Πάολα Ρόχας, Λέκτορας**

**Φεβρουάριος 2012**

**ΣΠΑΡΤΗ**

Copyright © Παππά Θεοδώρα 2012

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης «Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας και Διαχείριση Κρίσεων» του Τμήματος Νοσηλευτικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

**Η τριμελής εξεταστική επιτροπή**

---

Μαρία Τσιρώνη

---

Ζυγά Σοφία

---

Αντρεα Πάολα Ρόχας

## ***ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ***

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε το ακαδημαϊκό έτος 2010-2011 στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου στο πλαίσιο των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Αναστάσιο Ιωαννίδη Λέκτορα Μικροβιολογίας, για την βοήθεια και την καθοδήγηση που μου προσέφερε κατά τη διεκπεραίωση αυτής της εργασίας. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής κα Μαρία Τσιρώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια και κα Άντρεα Πάολα Ρόχας Λέκτορα Βιολογίας για τη βοήθεια και το χρόνο που μου αφιέρωσαν.

Επίσης τον κ. Παντελή Μπάγκο Επίκουρο καθηγητή του Πανεπιστημίου Στερεάς Ελλάδας, για τη στατιστική ανάλυση. Κλείνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της οικογένειάς μου για την υπομονή και την υποστήριξή τους.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	III
ABSTRACT.....	IV
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....	1
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ.....	3
1.2 ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ.....	4
1.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	5
1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	6
1.4.1 Τροποποιήσιμοι παράγοντες.....	6
1.4.1.1 Αρτηριακή υπέρταση .....	6
1.4.1.2 Υπερλιπιδαιμία και υπο-HDL-αιμία .....	6
1.4.1.3 Κατάχρηση νικοτίνης-κάπνισμα .....	6
1.4.1.4 Σακχαρώδης διαβήτης.....	7
1.4.2 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες.....	7
1.4.2.1 Κληρονομικότητα .....	7
1.4.2.2 Ηλικία.....	7
1.4.2.3 Φύλο.....	7
1.4.3. Εκλυτικοί παράγοντες.....	8
1.5 ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ.....	8
1.6 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ.....	9
1.6.1 Εξωγενής οδός .....	9
1.6.2 Ενδογενής οδός .....	10
1.7 ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ .....	11
1.7.1 Παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης .....	12
1.7.1.1 Αρχική φάση.....	12
1.7.1.2 Φλεγμονώδης φάση.....	12
1.7.1.3 Σχηματισμός αφρωδών κυττάρων.....	13
1.7.1.4 Σχηματισμός των ινωδών πλακών.....	13
1.7.1.5 Αλλοίωση και θρόμβωση .....	14
1.8 ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	14
1.8.1 Καρδιακοί δείκτες.....	15
1.8.2 Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).....	17
1.9 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....	17

1.10 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	18
1.11 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	19
1.11.1 Θεραπεία κατά την οξεία φάση .....	19
1.11.2 Θρομβόλυση .....	19
1.11.3 Επεμβατική επαναιμάτωση.....	19
1.11.4 Φαρμακευτική αγωγή .....	20
1.12 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ.....	21
1.13 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΟΔΟΣ ΣΤΟΥΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΡΥΘΜΟΥΣ.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....	23
2.1 <i>CHLAMYDIA PNEUMONIAE</i> .....	23
2.2 ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ .....	25
2.3 Η ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	26
2.3.1 Προβλήματα βιβλιογραφίας.....	27
2.3.2 Ετερογένεια μελετών .....	28
2.3.3 Μοντέλο σταθερών και τυχαίων επιδράσεων.....	28
2.3.4 Η έννοια της αθροιστικής μετα-ανάλυσης.....	29
2.3.5 Ο λόγος των πιθανοτήτων (OR) .....	30
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....	31
3.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	31
3.1.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας.....	31
3.1.2 Συλλογή δεδομένων .....	31
3.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	32
3.2.1 Ο λόγος των πιθανοτήτων (OR) ως μέγεθος επίδρασης.....	33
3.2.2 Ανάλυση επιδραστικών μελετών .....	34
3.2.3 Έλεγχος ετερογένειας .....	35
3.2.4 Έλεγχος συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης .....	36
3.2.5 Διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης.....	38
3.2.6 Παράγοντες κινδύνου και έμφραγμα του μυοκαρδίου .....	38
3.2.7 Ανάλυση παλινδρόμησης (meta-analysis regression).....	40
3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	41
3.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	63
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	71



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Το έμφραγμα του μυοκαρδίου, μια κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Πολλοί παράγοντες ενοχοποιούνται για την εμφάνισή του, με πιο σημαντικό απ' όλους την αθηροσκλήρυνση των αγγείων. Τις τελευταίες όμως δεκαετίες, πολλές μελέτες, αναφέρουν τη συμμετοχή του *Chlamydia pneumoniae*, ενός αναπνευστικού παθογόνου μικροβίου, στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αγγείων.

**Υλικό και μέθοδος:** Στην παρούσα εργασία, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης, έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί, αν η ύπαρξη του *Chlamydia pneumoniae* στον ανθρώπινο οργανισμό, ευθύνεται για την εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αξιολογήθηκαν από 35 ανεξάρτητες μελέτες, τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών του ορού IgA και IgG σε 3775 ασθενείς (cases) που υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε 4663 υγιή άτομα (controls) τα οποία δεν είχαν καμιά ένδειξη της νόσου, σε συνδυασμό με παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη και το άρρεν φύλο.

**Αποτελέσματα:** Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας των ανοσοσφαιρινών του ορού IgA και IgG για *Chlamydia pneumoniae* και της ανάπτυξης εμφράγματος του μυοκαρδίου, με OR (odds ratio) για την IgA 1.60 (95% CI: 1.413, 1.806) και 1.69 (95% CI: 1.437, 1.993) για την IgG.

Επίσης η μελέτη έδειξε ότι οι παράγοντες κινδύνου δρουν επιβαρυντικά στους ασθενείς και όχι στους μάρτυρες. Από την αξιολόγηση των διαφορών των παραγόντων κινδύνου, φαίνεται να υπάρχει μια σημαντικά στατιστική συσχέτιση του OR με το κάπνισμα και την υπέρταση, παρουσία της IgA και οριακή συσχέτιση για το σακχαρώδη διαβήτη. Δεν βρέθηκαν σημαντικά στοιχεία κατά την αξιολόγηση αυτών και της IgG.

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας θετικών αντισωμάτων IgA και IgG για *Chlamydia pneumoniae* και του κινδύνου εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου. Προοπτικές μελέτες θα μπορούσαν να αποδείξουν στο μέλλον εάν η συσχέση αυτή είναι αιτιολογική και όχι δευτερογενής ή αντίστροφη.

**Λέξεις κλειδιά:** *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydophila*, Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, Στεφανιαία νόσος, Μετα-ανάλυση, Αθηροσκλήρωση, Ανοσοσφαιρίνες.

## ABSTRACT

**Purpose:** Myocardial infarction is a clinical expression of coronary artery disease and it constitutes, the first risk factor of death around the world. Many factors are responsible for the appearance, but the main factor is vessel atheromatosis. In recent decades many studies have shown, that a respiratory pathogen microbe, known as "*Chlamydia pneumoniae*" is related to atherosclerosis development and evolution of coronary artery.

**Material and methods:** In the study in question, using the method of meta-analysis, we tried to assess whether the presence of *Chlamydia pneumoniae*, affect our body and provoke myocardial infarction. Evaluated from 35 independent studies, the levels of serum immunoglobulins IgA and IgG in 3775 patients (cases) with myocardial infarction and in 4663 healthy individuals (controls), who had no evidence of disease, taking into consideration risk factors, such as smoking, hypertension, hyperlipidemia, diabetes melitus and male gender.

**Results:** It was found that there is a strong correlation between the presence of IgA and IgG antibodies, to *Chlamydia pneumoniae* and the development of myocardial infarction. More specifically OR (odds ratio) was for IgA 1.60 (95% CI: 1.413, 1.806) and 1.69 (95% CI: 1.437, 1.993) for IgG.

Also the study showed that risk factors, act aggravating in patients and not in controls. The assessment of differences in risk factors, there seems to be a significant correlation between the OR, with smoking and hypertension, for the development of myocardial infarction, in the presence of IgA and marginal association for diabetes. The study yielded no significant findings in the presence of IgG.

**Conclusions:** This meta-analysis showed a strong correlation between the presence of positive IgA and IgG antibodies to *Chlamydia pneumoniae* and risk of myocardial infarction event. Further prospective studies could prove in the future, if this relationship is causal and not secondary or reverse.

**Key words:** *Chlamydia pneumoniae* *Chlamydochila*, Acute myocardial infarction, Coronary artery disease, Meta-analysis, Atherosclerosis, Immunoglobulins.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου γνωστό και ως καρδιακή προσβολή, παρουσιάζει μια δραματική αύξηση τα τελευταία χρόνια. [1].

Κατατάσσεται ανάμεσα στις πρώτες αιτίες θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες ενώ η μείωση των μολυσματικών ασθενειών σε συνδυασμό με την επιτάχυνση της οικονομικής ανάπτυξης και τις αλλαγές στον τρόπο ζωής (οι οποίες προάγουν την αθηροσκλήρυνση), αναμένεται να αυξήσουν σημαντικά τα ποσοστά της ισχαιμικής καρδιακής νόσου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, τα επόμενα χρόνια και στις αναπτυσσόμενες χώρες [2].

Το 12% των θανάτων παγκοσμίως (το 2002), το οποίο αντιστοιχεί περίπου σε 7 εκατομμύρια άτομα, οφείλεται σε ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου [3].

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής σχεδόν ένα εκατομμύριο άτομα εισάγονται στο Νοσοκομείο και περίπου 300.000 με 400.000 άτομα πεθαίνουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου ετησίως [4].

Οι περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν το πρώτο διάστημα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων: 60% των ασθενών πεθαίνουν μέσα στην πρώτη ώρα και 40% πριν καν προλάβουν να εισαχθούν στο νοσοκομείο [5].

Η συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνεται με την ηλικία και μάλιστα τα περιστατικά είναι περισσότερα σε ηλικίες άνω των εξήντα ετών. Όσον αφορά τα δύο φύλα υπάρχει μια υπεροχή στη συχνότητα, στους άντρες ηλικίας μικρότερης των 60 ετών, ενώ στην ηλικιακή ομάδα των 60-80 ετών η συχνότητα αντρών και γυναικών εξομοιώνεται [6].

Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί την πιο σημαντική αιτία. Τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, το κάπνισμα, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ο σακχαρώδης διαβήτης, η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία και η καθιστική ζωή, αποτελούν τους κύριους παράγοντες δημιουργίας της αθηροσκληρυντικής πλάκας, στα στεφανιαία αγγεία.

Επίσης σύμφωνα με πολλές μελέτες, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως οι λοιμώξεις με βακτήρια και ιούς, ενοχοποιούνται στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*), ο

κυτταρομεγαλοϊός (CMV), οι ερπητοϊοί (HSV 1, 2), οι ιοί της ηπατίτιδας Α και Β αποτελούν κατά καιρούς αντικείμενο ερευνών. Ήδη από το 1988, ο Saikku P. και συν. σε μελέτη που έγινε σε Φιλανδικό πληθυσμό με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), αναφέρουν την συσχέτιση της νόσου με τη λοίμωξη από *Chlamydia pneumoniae*.

Η συμβολή των *Chlamydia pneumoniae* στην παθοφυσιολογία του εμφράγματος δεν είναι σήμερα ξεκάθαρη. Δεν είναι σαφές εάν οι οξείες ή οι χρόνιες λοιμώξεις μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου. Πολλές μελέτες κατάφεραν να διαπιστώσουν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντισωμάτων για *Chlamydia pneumoniae* και της αθηροσκλήρωσης, ενώ άλλες έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα [8, 9].

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης, προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε το ρόλο των *Chlamydia pneumoniae*, στην εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Μέσα από την επεξεργασία δημοσιευμένων μελετών, έγινε προσπάθεια να διαπιστωθεί αν η παρουσία του συγκεκριμένου μικροβίου, συμμετέχει στη βλάβη του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αγγείων, επιταχύνοντας τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου ή διαφορετικά να θεωρηθεί σαν ένας αθώος επιβάτης πάνω σ' αυτά [10].

## 1.1 ANATOMIA ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η καρδιά είναι ένα μυώδες κοίλο όργανο, κωνοειδούς μορφής, με μέγεθος περίπου όσο η γροθιά ενός ενήλικα και βάρος μικρότερο από μισό κιλό. Λειτουργεί σαν αντλία και συστέλεται κατά μέσο όρο 70 φορές το λεπτό, δηλ. μια φορά κάθε 0,86 δευτερόλεπτα, χωρίς να σταματά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Κάθε λεπτό εξωθεί περίπου 5 λίτρα αίματος.

Αποτελείται από τέσσερις κοιλότητες: δύο ανώτερες τους κόλπους και δύο κατώτερες τις κοιλίες. Αυτές χωρίζονται μεταξύ τους κατά μήκος από το μεσοκοιλιακό και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα αντίστοιχα. Η αριστερή πλευρά της καρδιάς εξωθεί το οξυγονωμένο αίμα στις αρτηρίες διαμέσου της αορτής και των κύριων κλάδων της, ώστε να αρδεύσει το σύνολο των ιστών του σώματος (συστηματική κυκλοφορία). Στις δεξιές κοιλότητες της καρδιάς, διαμέσου του φλεβικού συστήματος, επιστρέφει από την περιφέρεια, αίμα φτωχό σε οξυγόνο και προωθείται στους πνεύμονες, μέσω της πνευμονικής αρτηρίας, για να οξυγονωθεί (πνευμονική κυκλοφορία).

Ο καρδιακός μυς παράλληλα, οξυγονώνεται από χωριστό αγγειακό δίκτυο, τη στεφανιαία κυκλοφορία. Οι στεφανιαίες αρτηρίες εκφύονται από τη βάση της αορτής και διακλαδίζονται σε αριστερή και δεξιά, καλύπτοντας περιφερικά όλο το μυοκάρδιο. Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία διακλαδίζεται στην πρόσθια κατιούσα και την περισπωμένη αρτηρία, οι οποίες αιματώνουν τον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία αιματώνει το δεξιό κόλπο τη δεξιά κοιλία και μέρος του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, όπως επίσης και τον κολποκοιλιακό κόμβο που ανήκει στο ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς.

Αφού λοιπόν το αίμα αρδεύσει το μυοκάρδιο, παροχετεύεται με τις καρδιακές φλέβες, προς μια μεγάλη φλέβα το στεφανιαίο κόλπο, και εκβάλλει στο δεξιό κόλπο της καρδιάς.

Η αντλητική λειτουργία της καρδιάς πυροδοτείται από εξειδικευμένα βηματοδοτικά κύτταρα και ερεθισματοαγωγές ίνες, που ελκύουν αυτόματη ηλεκτρική δραστηριότητα, προκαλώντας σύσπαση του μυοκαρδίου. Αυτή η συνεχής αντλητική λειτουργία προωθεί το αίμα στον οργανισμό, τρέφοντας τα κύτταρα και απομακρύνοντας απ' αυτά τις άχρηστες ουσίες. Κάθε διαταραχή της δομής ή της λειτουργίας της καρδιάς μπορεί να επηρεάσει όλους τους ιστούς του σώματος [5].

## 1.2 ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μια από τις κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου. Εμφανίζεται όταν μία ή περισσότερες από τις στεφανιαίες αρτηρίες, που τροφοδοτούν με αίμα την καρδιά αποφράσσονται και αποκόπτεται η ροή του αίματος στον καρδιακό μυ. Η απόφραξη μπορεί να προκληθεί από θρόμβωση λόγω αθηρωμάτωσης (συσώρευση πλάκας στα τοιχώματα των αρτηριών), ή εμμένοντα αρτηριακό σπασμό σε μια υγιή ή αθηροσκληρωτική στεφανιαία αρτηρία. Αιτία επίσης αποτελεί η παρουσία εμβόλου που προέρχεται από κάποια άλλη εστία στον οργανισμό και αποφράσσει μια στεφανιαία αρτηρία. Αποτέλεσμα είναι ο κυτταρικός θάνατος ή η βλάβη ενός τμήματος του μυοκαρδίου [7].

Μετά την ισχαιμία που οδηγεί στη νέκρωση του μυοκαρδίου, σχηματίζεται το έμφρακτο [1]. Η δημιουργία και η έκτασή του εξαρτώνται από τη βαρύτητα της ισχαιμίας, στην περιοχή που αιματώνει η αποφραχθείσα στεφανιαία αρτηρία και το βαθμό της παράπλευρης ροής [1].

Όταν υπάρχει στένωση μιας στεφανιαίας αρτηρίας, ιδιαίτερα όταν ξεπεράσει το 70% της διαμέτρου του αυλού της αναπτύσσεται παράπλευρη κυκλοφορία (παράπλευρη ροή) από άλλη φυσιολογική αρτηρία προς τη στενωμένη αρτηρία. Έτσι μπορεί να συγκαλύπτονται σημαντικού βαθμού στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών με αποτέλεσμα να μην εκδηλώνεται (κλινικά και εργαστηριακά) εικόνα ισχαιμίας του μυοκαρδίου ακόμα και κατά την έντονη άσκηση [20].

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για την εγκατάσταση του εμφράγματος, προέρχεται από τη ρήξη της ινώδους κάψας της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Ακολουθεί εξέλκωση, αιμορραγία από τον πυθμένα της εξέλκωσης και θρόμβωση. Στη δημιουργία του θρόμβου σημαντικός είναι ο ρόλος της ινικής και της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων που είναι αυξημένη. Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων αυξάνεται ακόμη περισσότερο από τη συμπαθητικοτονία που επικρατεί κατά την οξεία φάση του εμφράγματος και από την έκλυση της θρομβοξάνης A<sub>2</sub>, η οποία αποτελεί έναν ισχυρό αγγειοσυσπαστικό και αιμοστατικό παράγοντα [11].

Έχουν περιγραφεί δύο βασικοί τύποι εμφράγματος μυοκαρδίου. Το διατοιχωματικό έμφραγμα και το υπενδοκάρδιο έμφραγμα. Το διατοιχωματικό σχετίζεται με την αθηροσκλήρυνση και αφορά μια μείζονα στεφανιαία αρτηρία. Μπορεί να υποδιαιρεθεί σε πρόσθιο, κατώτερο (διαφραγματικό) ή οπίσθιο ιδιαίτερα με βάση την ηλεκτροκαρδιογραφική μορφολογία. Το υπενδοκάρδιο έμφραγμα αφορά

μικρές περιοχές, ιδιαίτερα το υπενδοκάρδιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και τους θηλοειδείς μύες [12]. Έχει δε συχνά παρατηρηθεί και ανάπτυξη θρόμβου χωρίς την πλήρη απόφραξη της αρτηρίας. Οι παράγοντες που καθορίζουν πότε ακριβώς θα προκληθεί διατοχωματικό και πότε υπενδοκάρδιο είναι άγνωστοι [11]. Μπορεί επίσης να συμβεί και έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας, ακόμη και κοιλικό έμφραγμα το οποίο όμως δεν επηρεάζει τη θεραπεία ή την πρόγνωση [12].

### 1.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η καρδιά είναι κατ' εξοχήν αερόβιο όργανο. Η πλούσια αγγείωσή της, λόγω των διακλαδώσεων των στεφανιαίων τριχοειδών, σε σύγκριση με το βάρος της, δείχνει ότι καταναλώνει το μεγαλύτερο ποσό οξυγόνου από οποιοδήποτε άλλο όργανο [1]. Σε απόλυτη ισχαιμία του μυοκαρδίου διαταράσσεται η οξειδωτική παραγωγή ενέργειας. Ο μεταβολισμός ενέργειας μετατρέπεται σε αναερόβια γλυκόλυση και τα επίπεδα της ATP πέφτουν. Καθώς η συγκέντρωση της ATP μειώνεται, οι αντλίες των ιόντων στις κυτταρικές μεμβράνες, (οι οποίες καταναλώνουν ενέργεια), δεν λειτουργούν με επάρκεια. Αυτό οδηγεί σε ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια μετατόπιση ιόντων, αυξημένη είσοδο ύδατος μέσα στα μυοκαρδιακά κύτταρα και αντίδρομη εκροή καλίου, δημιουργώντας διαταραχές επαναπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης. Έτσι δικαιολογείται η εμφάνιση ηλεκτροκαρδιογραφικών μεταβολών αμέσως μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Μετά την πάροδο περίπου 30 λεπτών, η ισχαιμία του μυοκαρδίου οδηγεί σε ανεπανόρθωτη βλάβη του καρδιακού μυός. Την 3<sup>η</sup> έως και την 7<sup>η</sup> ημέρα αρχίζει ο σχηματισμός κοκκιώδους ιστού. Σε 6 περίπου εβδομάδες η νέκρωση έχει αντικατασταθεί από κολλαγόνο (συνδετικό ιστό), σχηματίζοντας ουλή.

Δεδομένου ότι το μυοκάρδιο υπάγεται στους μόνιμους ιστούς δεν παρατηρείται καμιά αναγεννητική δραστηριότητα. Ο νεκρωτικός ιστός δεν επανέρχεται και ο ουλώδης ιστός που σχηματίζεται, επηρεάζει τη φυσιολογική αντλητική και ηλεκτρική λειτουργία της καρδιάς. Αποτέλεσμα είναι το μυοκάρδιο να μην μπορεί να συσπάται κανονικά για να βοηθήσει στην άντληση του αίματος από και προς την περιφέρεια. Έτσι να υπόκειται σε αυξημένη καταπόνηση και αντισταθμιστικά, οι μυοκαρδιακές ίνες να υπερτρέφονται [9].

## **1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου οφείλονται αφενός σε επιδράσεις του περιβάλλοντος και αφετέρου στην κληρονομικότητα (σε μια γενετική προδιάθεση). Μπορούν να διακριθούν σε τροποποιήσιμους και μη ανάλογα με τις αιτίες πρόκλησης. Τελευταία στην πρόκληση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ενοχοποιούνται και οι λοιμώξεις. Η λοίμωξη με *Chlamydia pneumoniae* είναι μια από αυτές.

### **1.4.1 Τροποποιήσιμοι παράγοντες**

#### **1.4.1.1 Αρτηριακή υπέρταση**

Οι αιμοδυναμικές δράσεις προκαλούν βλάβες του ενδοθηλίου οι οποίες ευνοούν την ανάπτυξη των αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων.

#### **1.4.1.2 Υπερλιπιδαιμία και υπο-HDL-αιμία**

Ορισμένοι ερευνητές σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, υποστηρίζουν ότι η υπερχοληστερολαιμία είναι ο σπουδαιότερος απ' όλους τους παράγοντες κινδύνου. Η χοληστερόλη αποτελεί ένα από τα κυριότερα συστατικά της αθηρωματώδους πλάκας. Οι τιμές των λιποπρωτεϊνών LDL και HDL, αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η αυξημένη τιμή της LDL θεωρείται κύριος προδιαθεσικός παράγοντας, καθώς και η μείωση της τιμής της HDL κάτω από 35mg/dl. Οι Τούτουζας και συν. αναφέρουν ότι σε μελέτη του Framingham, ο κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου ήταν 8 φορές μεγαλύτερος με τιμές HDL κάτω από 35mg/dl από ότι σε άτομα με τιμές πάνω από 65mg/dl [13].

#### **1.4.1.3 Κατάχρηση νικοτίνης-κάπνισμα**

Οι καπνιστές παρουσιάζουν 2 έως 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη καπνίζοντες. Υπάρχει επίσης συσχέτιση ημερήσιας κατανάλωσης τσιγάρων και της εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου [1]. Η επίδραση της νικοτίνης πάνω στη λειτουργία των θρομβοκυττάρων, των αιμοπεταλίων και στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, προκαλεί αιμοδυναμικές μεταβολές, μεταβολές της λειτουργίας των μακροφάγων και επιδράσεις στην ακεραιότητα του ενδοθηλίου, οι οποίες προάγουν την αθηροσκλήρυνση. Η διακοπή του καπνίσματος μειώνει σημαντικά την επικινδυνότητα.



#### **1.4.1.4 Σακχαρώδης διαβήτης**

Η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών παρατηρείται με διπλάσια συχνότητα στους διαβητικούς άνδρες και τριπλάσια έως τετραπλάσια στις διαβητικές γυναίκες σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα [1]. Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, οδηγούν σε αυτογλυκοζυλίωση πρωτεϊνών. Οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες μπορούν να αντιπροσωπεύουν ένα ερέθισμα για ενισχυμένη φαγοκυττάρωση, αντιδραστική ίνωση, καθώς και για αλλοιώσεις του ενδοθηλίου. Ιδιαίτερα ο διαβήτης τύπου I προκαλεί διαταραχές του μεταβολισμού που μπορεί να οδηγήσουν σε υπερλιπιδαιμία.

### **1.4.2 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες**

#### **1.4.2.1 Κληρονομικότητα**

Άτομα των οποίων οι γονείς τους πάσχουν από στεφανιαία νόσο και ιδιαίτερα σε νεαρότερες ηλικίες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν. Επίσης οι Αφροαμερικανοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λόγω του ότι μεγαλύτερο ποσοστό παρουσιάζει αυξημένη αρτηριακή υπέρταση απ' ότι οι Καυκάσιοι [14].

#### **1.4.2.2 Ηλικία**

Όσο προχωρεί η ηλικία, οι αλλοιώσεις στον έσω χιτώνα των αγγείων, εμφανίζονται συχνότερα και επιβαρύνονται μέχρι να εκδηλωθεί η αθηροσκλήρυνση. Οι αλλοιώσεις αυτές εμφανίζονται στην αορτή κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής, στις στεφανιαίες αρτηρίες κατά τη δεύτερη δεκαετία και στις εγκεφαλικές αρτηρίες κατά την τρίτη με τέταρτη δεκαετία [15].

#### **1.4.2.3 Φύλο**

Οι άντρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες. Στην ηλικιακή ομάδα των 35-55 ετών πεθαίνουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου τέσσερις φορές περισσότεροι άντρες από ότι γυναίκες, ενώ στην ηλικία των 60-80 ετών η θνητότητα αντρών και γυναικών εξομοιώνεται [6]. Η αθηροσκλήρυνση αυξάνεται στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση καθώς και η πιθανότητα κινδύνου. Μελέτες έχουν αποδείξει την προστατευτική δράση των οιστρογόνων. Η χορήγηση υποκατάστατων οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Επίσης παράγοντες κινδύνου αποτελούν η παχυσαρκία, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει με σακχαρώδη διαβήτη ή με χαμηλή HDL, η υπερουριχαιμία, η αγγώδης

προσωπικότητα του ατόμου (τύπου A), η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, ορμονικοί παράγοντες και τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης. Αντίθετα η άσκηση προστατεύει από αθηροσκληρυντικές παθήσεις και βελτιώνει την πιθανότητα επιβίωσης μετά από ένα έμφραγμα.

Παρατηρήσεις επίσης έδειξαν ότι γυναίκες οι οποίες κάνουν χρήση αντισυλληπτικών φαρμάκων (και κυρίως μεγαλύτερες από 40 ετών) που συγχρόνως καπνίζουν ή εμφανίζουν άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, προσβάλλονται συχνά από έμφραγμα του μυοκαρδίου [1].

### **1.4.3. Εκλυτικοί παράγοντες**

Οι αιτίες που θα υποκινήσουν ένα έμφραγμα δεν είναι πάντα γνωστές. Έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να συμβεί όταν κάποιος ξεκουράζεται ή κοιμάται (ύπνος κατά τη φάση REM), συχνά τις πρώτες πρωινές ώρες, ξαφνικά, μετά από έντονη σωματική δραστηριότητα, σε υπόταση (μείωση της στεφανιαίας ροής), μεγάλα γεύματα [1], έκθεση σε ψύχος, μετά από συναισθηματική φόρτιση, ασθένεια, χειρουργικές επεμβάσεις λόγω αιμορραγίας αφυδάτωσης και μετά από χρήση ουσιών (π.χ. κοκαΐνης) [15]. Επίσης σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ασθενειών όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η αγγειίτιδα και οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων [25].

## **1.5 ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ**

Οι λιποπρωτεΐνες είναι μοριακές κατασκευές λιπιδίων και ειδικών πρωτεϊνών. Είναι γνωστές και ως αποπρωτεΐνες. Η συνολική περιεκτικότητά τους στο αίμα ποικίλει και ελέγχεται από πολλές παραμέτρους όπως η ηλικία, το φύλο, η ποιότητα της διατροφής, η ορμονική ισορροπία, η άσκηση και το άγχος.

Κάθε σύμπλεγμα λιποπρωτεΐνης μπορεί να θεωρηθεί σαν μια σφαίρα η οποία αποτελείται από ένα πυρήνα με τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης. Ο πυρήνας περιβάλλεται από φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και πρωτεΐνες [16].

Οι λιποπρωτεΐνες με βάση την πυκνότητά τους διακρίνονται σε χυλομικρά, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) και πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL). Ταξινομούνται σε ομάδες τις A, B, C, D, E, F, G, H κλπ. Μερικές από αυτές χωρίζονται σε υποομάδες A-I, A-II, B48 και B100, C-I, C-II, C-III, E2, E3, E4 [17]. Οι A-I και A-II αποτελούν το

μέγιστο πρωτεϊνικό μέρος της HDL λιποπρωτεΐνης. Οι B-48 A-I, C-II, και E είναι οι κύριες αποπρωτεΐνες των χυλομικρών ενώ η B-100 είναι η μοναδική αποπρωτεΐνη της LDL. Οι C-II, B100, και η αποπρωτεΐνη E, περιέχονται κυρίως στην VLDL λιποπρωτεΐνη [17].

Η λιποπρωτεΐνη (α), ή Lp (α) είναι μια άτυπη λιποπρωτεΐνη με άγνωστη λειτουργία. Συνδέεται με την LDL και έχει σημαντική ομοιότητα με το πλασμινογόνο. Είναι παράγοντας που μεταδίδεται κληρονομικά. Αυξημένη συγκέντρωση της Lp (α), με παράλληλη αύξηση της LDL είναι παράγοντας κινδύνου για την αθηροσκλήρωση και τη στεφανιαία νόσο. Σε ορισμένους ανθρώπους η συσσώρευση της χοληστερόλης στο αίμα είναι γενετικής αιτιολογίας και συνέπεια της πλήρους απουσίας ή ατέλειας του ειδικού πρωτεϊνικού υποδοχέα των LDL στην επιφάνεια ειδικών κυττάρων. Η παθολογική κατάσταση αναφέρεται ως οικογενής υπερχοληστεριναιμία και κληρονομείται ως αυτοσωματικός επικρατής χαρακτήρας. Στους ετεροζυγώτες που έχουν κληρονομήσει ένα κανονικό και ένα ελλατωματικό γονίδιο, η συσσώρευση της χοληστερόλης στα 100 ml αίματος μπορεί να είναι έως και 300 mg. Η χοληστερόλη και οι εστέρες της εναποτίθενται στις αρτηρίες και προκαλούν σκλήρυνση με κυριότερη συνέπεια την εκδήλωση καρδιακών παθήσεων (στεφανιαία νόσος) [17].

## **1.6 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ**

Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών μπορεί να αποδοθεί με δυο κύκλους, έναν εξωγενή και έναν ενδογενή που αλληλοσυνδέονται και επικεντρώνονται στο ήπαρ. Δύο βασικά ενζυμικά συστήματα εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) η οποία απελευθερώνει μέσα στους ιστούς ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη, από τα χυλομικρά και την VLDL και η ακυλοτρανσφεράση λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT) η οποία σχηματίζει εστέρες χοληστερόλης με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα [16].

### **1.6.1 Εξωγενής οδός**

Τα λιπίδια κυρίως τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη εισάγονται στον οργανισμό με τις τροφές. Εκεί ενσωματώνονται στο εντερικό επιθήλιο και σχηματίζουν τα χυλομικρά τα οποία εισέρχονται στα λεμφαγγεία και μέσω του θωρακικού πόρου φτάνουν στην κυκλοφορία του αίματος. Στα τριχοειδή του λιπώδους ιστού και των μυών (σκελετικού και καρδιακού μυός) τα χυλομικρά με τη βοήθεια

της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, διασπώνται χάνουν τα τριγλυκερίδια και υδρολύονται σε λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια [19]. Επίσης κατά τη διάσπαση από το συρρικνωμένο χυλομικρό, αποσπώνται το μεγαλύτερο μέρος των αποπρωτεϊνών A και C και τα φωσφολιπίδια, τα οποία μεταφέρονται και ενσωματώνονται στις HDL.

Το πλούσιο σε χοληστερόλη εναπομένον τμήμα των χυλομικρών υφίσταται μερικές μετατροπές του μορίου του (πρόσληψη άλλων αποπρωτεϊνών, λιπιδίων) και μετατρέπεται στο υπόλειμμα, το οποίο με τη βοήθεια της αποπρωτεϊνης E προσλαμβάνεται από το ήπαρ, και με τη δράση της ηπατικής λιποπρωτεϊνικής λιπάσης καταβολίζεται παραπέρα. Οι μεν αποπρωτεϊνες σε αμινοξέα, ενώ η χοληστερόλη εισέρχεται στα κύτταρα [17].

Στο τελικό στάδιο του μεταβολισμού, το μεγαλύτερο μέρος των λιπαρών οξέων, που προέκυψαν από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων της τροφής έχει αποθηκευτεί στο λιπώδη ιστό, ενώ το μεγαλύτερο μέρος της χοληστερόλης στο ήπαρ. Από το ήπαρ θα χρησιμοποιηθεί για το σχηματισμό των συστατικών της κυτταρικής μεμβράνης, ή των χολικών οξέων για να απεκκριθεί στη χολή. Το ήπαρ αποτελεί τη μόνη οδό απ' την οποία η χοληστερόλη εγκαταλείπει το σώμα σε σημαντικές ποσότητες [16].

### **1.6.2 Ενδογενής οδός**

Το ήπαρ συνθέτει σωματίδια VLDL ( πλούσια σε τριγλυκερίδια), τα οποία σαν τα χυλομικρά, χάνουν βαθμιαία τα λιπίδιά τους με τη δράση της εξωηπατικής λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Κατά τη διάρκεια των μεταβολών αφαιρούνται όλες οι λιποπρωτεϊνες των VLDL πλην της B100, η οποία παραμένει. Έτσι σχηματίζεται μια λιποπρωτεϊνη ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL) η οποία όταν χάσει κι άλλο λιπίδιο γίνεται λιποπρωτεϊνη χαμηλής πυκνότητας (LDL). Η αποστολή των LDL είναι η μεταφορά της χοληστερόλης στο ήπαρ αλλά και σε διάφορα άλλα όργανα ( φλοιός των επινεφριδίων, νεφροί, μύες κλπ. ), στα κύτταρα των οποίων εισέρχεται με τη βοήθεια ειδικών υποδοχέων για την απολιποπρωτεϊνη B100. Ο οργανισμός διαθέτει ένα μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης της (ενδογενούς) παραγωγής χοληστερόλης από τα κύτταρα, ανάλογα με την προσφορά της χοληστερόλης σε αυτά από τις LDL. Όταν δηλαδή η προσφορά προς το κύτταρο αυξάνεται σταματά η κυτταρική σύνθεση της χοληστερόλης και το αντίθετο.

Εκτός όμως από την αποικοδόμηση των LDL στα (εξωηπατικά) κύτταρα της περιφέρειας, μια ποσότητα LDL αποικοδομείται και από ένα σύστημα μακροφάγων,

που προέρχονται από τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, με μηχανισμούς στους οποίους δεν εμπλέκονται οι υποδοχείς. Τα κύτταρα αυτά είναι φαγοκύτταρα (κύτταρα «ρακοσυλλέκτες») και είναι διασκορπισμένα στους ιστούς του σώματος. Η διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις της LDL αλλά επιταχύνεται όταν οι συγκεντρώσεις της LDL αυξηθούν, όπως επίσης και σε διάφορες τροποποιήσεις των LDL (π.χ. σε οξειδωση των LDL). Αντίθετα με τον καταβολισμό των LDL μέσα στους υποδοχείς, το σύστημα των φαγοκυττάρων δεν αποσκοπεί στον εφοδιασμό των κυττάρων με χοληστερόλη, αλλά στην αποικοδόμηση των LDL όταν αυτές βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Όταν τα μακροφάγα υπερφορτωθούν με εστέρες χοληστερόλης, αυτά μετατρέπονται σε «αφρώδη κύτταρα», που αποτελούν τα κλασσικά συστατικά της αθηρωματικής πλάκας. Γι' αυτό και οι LDL θεωρούνται οι λιποπρωτεΐνες με τη μεγαλύτερη αθηρογόνο δράση [17].

Στο ήπαρ η «ενδογενής» χοληστερόλη διασπάται σε χολικά οξέα και ελεύθερη χοληστερίνη, τα οποία αποβάλλονται στη χολή. Στα εξωηπατικά όργανα η χοληστερίνη χρησιμοποιείται στη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών και των στεροειδών ορμονών.

Η HDL η οποία παράγεται στο ήπαρ και στο έντερο, παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά χοληστερόλης από τους περιφερειακούς ιστούς στο ήπαρ. Η HDL και η LDL μπορούν να συνεργάζονται για να διατηρήσουν το κυτταρικό ισοζύγιο της χοληστερόλης, μέσω του μηχανισμού εισόδου της στις αρτηρίες από την LDL και μετακίνησής της από αυτές από την HDL. Μειωμένα επίπεδα HDL προάγουν την αθηροσκλήρυνση, ενώ τα υψηλά επίπεδα προστατεύουν από την ανάπτυξή της, καθώς μετακινούν τη χοληστερίνη από τα αγγειακά τοιχώματα και την μεταφέρουν στο ήπαρ όπου αποβάλλεται από τον οργανισμό [18].

## **1.7 ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

Η αθηροσκλήρυνση ή αθηρωμάτωση, είναι πάθηση των μεγάλου και μεσαίου μεγέθους αρτηριών κατά την οποία σχηματίζονται οι λεγόμενες αθηρωματώδεις πλάκες, στα τοιχώματα των αγγείων. Η αθηροσκλήρυνση είναι η πιο συχνή μορφή αρτηριοσκλήρυνσης κατά την οποία αναπτύσσονται εκφυλιστικές βλάβες του τοιχώματος, ανάπτυξης ινώδους ιστού και τελικά στένωση του αυλού των αρτηριών. Σε πολλές περιπτώσεις οι όροι αναφέρονται σαν συνώνυμοι λόγω του ότι η πρώτη εξελίσσεται προς τη δεύτερη ή συνυπάρχει με αυτή [19].

Η παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένων ερευνών τα τελευταία χρόνια. Από τις διάφορες θεωρίες που έχουν εκφραστεί κατά καιρούς η θεωρία της ενδοθηλιακής βλάβης παραμένει η πιο επικρατής. Σύμφωνα με αυτή το ενδοθήλιο των αρτηριών δέχεται πλήθος συνεχών και επαναλαμβανόμενων επιδράσεων (χημικών από λιπίδια, μηχανικών από υπέρταση, ανοσολογικών από ανοσοσυμπλέγματα), με συνέπεια την απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων, την απογύμνωση του έσω χιτώνα, την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων και την ανάπτυξη ινώδους ιστού [19].

Το τοίχωμα μιας φυσιολογικής αρτηρίας αποτελείται από τρεις χιτώνες: τον έσω χιτώνα ο οποίος καλύπτεται από μια στοιβάδα κυττάρων (το ενδοθήλιο), το μέσο χιτώνα που αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα και συνδετικό ιστό, (τα λεία μυϊκά κύτταρα συσπώνται και διατηρούν τον τόνο του αρτηριακού τοιχώματος), και τον έξω χιτώνα ο οποίος αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό [20].

## **1.7.1 Παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης**

### **1.7.1.1 Αρχική φάση**

Στην αρχική φάση της διεργασίας διάφοροι βλαπτικοί παράγοντες (αρτηριακή υπέρταση, νικοτίνη, ανοσολογικοί μηχανισμοί, αιμοδυναμικοί παράγοντες, και υπερλιπιδαιμία), οδηγούν σε βλάβη και δυσλειτουργία το ενδοθηλίου. Αυτό προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου και εισροή από το αίμα στο συνδετικό υπόστρωμα του έσω χιτώνα, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με τις συνιστώσες τους, τις απολιποπρωτεΐνες Β. Μεταβολικά προϊόντα αποδόμησης των αγγειακών κυττάρων (π.χ. οξειδωτικές ρίζες) προκαλούν οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL) μπορούν στο σημείο αυτό να αναστείλουν την οξείδωση παραλαμβάνοντας πάλι τη χοληστερίνη και επαναφέροντάς την στο αίμα [9].

### **1.7.1.2 Φλεγμονώδης φάση**

Σύμφωνα με τις βασικές μελέτες των Brown και Goldstein [9], τα μονοκύτταρα στον έσω χιτώνα των αρτηριών παίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση [9]. Η συσώρευση ελάχιστα οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών (LDL) δίνει έναυσμα στην αύξηση έκφρασης των μορίων προσκόλλησης ICAM-1, P-Selectin, E-Selectin, PCAM-1 και VCAM-1, πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία χρησιμεύουν ως θέσεις αγκίστρωσης για τα μονοκύτταρα, και με τα προσκολλητικά τους μόρια b2-Integrin

VLA-4 και PCAM-1, διευκολύνουν τη διενδοθηλιακή μετανάστευση των μονοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων στην πρωτεογλυκανική στιβάδα του έσω χιτώνα. Με την επίδραση του παράγοντα διέγερσης των αποικιών των μονοκυττάρων (M-CSF) τα μονοκύτταρα στον έσω χιτώνα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα με τη σειρά τους εκκρίνουν κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες και συστατικά της θεμέλιας ουσίας.

Λόγω ελλειμμάτων του ενδοθηλίου ή και ενδοθηλιακής έκφρασης μορίων συγκόλλησης προάγεται επίσης η περαιτέρω μετανάστευση των μονοκυττάρων προς τον έσω χιτώνα των αρτηριών. Αυτή η τοπική μη φλεγμονώδης διεργασία συνοδεύεται επίσης από μια συστηματική απάντηση, όπως π.χ. η αυξημένη συγκέντρωση C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), στο πλάσμα [9].

#### **1.7.1.3 Σχηματισμός αφρωδών κυττάρων**

Από τη δράση των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου και άλλων ενζύμων (σφιγγομυελινάση, εκκριτική φωσφολιπάση, άλλες λιπάσες και μυελοϋπεροξειδάση) παράγονται υψηλά οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) οι οποίες συσσωρεύονται. Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τις (LDL) που έχουν μεταναστεύσει στον έσω χιτώνα και μετασχηματίζονται σε αφρώδη κύτταρα. Επίσης τα μακροφάγα εκκρίνουν ενεργό απολιποπρωτεΐνη E, η οποία διευκολύνει την εκροή χοληστερίνης από τα μακροφάγα προς τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) και αντενεργεί στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων (αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης).

#### **1.7.1.4 Σχηματισμός των ινώδων πλακών**

Το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει καίριο ρόλο στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας και στις επιπλοκές της. Οι μεταβολές στον έσω χιτώνα με την παραγωγή χημειοτακτικών ουσιών οδηγούν στην είσοδο μεγάλου αριθμού λεμφοκυττάρων. Η αλληλεπίδραση των CD40 πάνω σε T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, διεγείρει επιπροσθέτως την παραγωγή ιντερφερόνης-γ (INF-γ) και με τον τρόπο αυτό προάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση στην εγκατεστημένη λιπιδική πλάκα. Η φλεγμονώδης αντίδραση με έγχυση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο βασικός παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών (bFGF), προάγει τη μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους, με αποτέλεσμα τη δημιουργία της ινώδους πλάκας.

Μια σειρά παραγόντων κινδύνου όπως τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης (π.χ. στη συγγενή ομοκυστεΐναιμία) και αγγειοτενσίνης II, έχουν επίσης την ικανότητα

να διεγείρουν τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων [9].

#### **1.7.1.5 Αλλοίωση και θρόμβωση**

Τα μακροφάγα ελκύουν διάφορες πρωτεΐνες (κολλαγονάση, πηκτάση/ζελατινάση και στρωμολυσίνη) και μαζί με την ιντερφερόνη-γ (INF-γ), η οποία εκχέεται κατά τη φλεγμονώδη αντίδραση αυξάνουν τη διεργασία της αστάθειας της θεμέλιας ουσίας εμποδίζοντας τα λεία μυϊκά κύτταρα στην παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Ευαίσθητες πλάκες με λεπτή ινώδη κάψα προκύπτουν από την εκφύλιση της θεμέλιας ουσίας.

Ο κίνδυνος εξέλκωσης της αθηρωματώδους πλάκας αυξάνεται, ιδιαίτερα στην παρυφή της και η ρήξη της είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί από την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Όταν η πλάκα υποστεί ρήξη μπορεί να δημιουργηθεί τοιχωματικός ή ενδοαυλικός θρόμβος με αποτέλεσμα ή την αύξηση του μεγέθους της αρχικής βλάβης ή τη θρόμβωση και απόφραξη της αρτηρίας.

Στην αποσταθεροποίηση των πλακών και του σχηματισμού θρόμβου μπορεί μεταξύ άλλων να δράσουν επιβαρυντικά και διάφορες λοιμώξεις. Αυτές μπορούν να δώσουν έναυσμα στις συστηματικές δράσεις, όπως η παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, π.χ. η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και στις τοπικές δράσεις, όπως η αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) και η ελαττωμένη έκφραση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.

Η ασβεστοποίηση της αλλοίωσης φαίνεται ότι είναι μια ενεργητική και ελεγχόμενη διεργασία για την εναπόθεση του φωσφορικού ασβεστίου, η οποία ενεργοποιείται από ουσίες που απελευθερώνουν θρομβοξάνη, ADP και  $ca^{2+}$  αυξάνοντας τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Ο σχηματισμός θρόμβου (προσκόλληση αιμοπεταλίων και θρομβοκυττάρων και εγκαρσίως δικτυούμενων νηματίων ινώδους) προκύπτει από τη ρήξη της πλάκας και την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα [9].

## **1.8 ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στο ιστορικό, στον θωρακικό πόνο, στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και στα ένζυμα του ορού.



Σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για την οριστική διάγνωση ενός οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου πρέπει να τηρούνται δύο από τα ακόλουθα κριτήρια.

- Οξύ θωρακικό άλγος διάρκειας άνω των 20 λεπτών
- Τυπικές μεταβολές σε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα των 12 απαγωγών (ανάπτυξη παθολογικών ευρημάτων Q η ST αποκλίσεις (μη Q)
- Αυξημένες τιμές καρδιακών δεικτών στον ορό. CK (κρεατινική κινάση) CK-MB (ισοένζυμο κρεατινικής κινάσης) [21].

### 1.8.1 Καρδιακοί δείκτες

Μετά τη βλάβη του μυοκαρδιακού κυττάρου διαταράσσεται η ακεραιότητα της κυτταρικής του μεμβράνης (σαρκεΐλημα) με αποτέλεσμα την έξοδο ενδοκυτταρίων μακρομορίων στο διάμεσο ιστό. Οι ουσίες αυτές, μέσω αιμοφόρων και λεμφοφόρων μικροαγγείων της περιοχής, εισέρχονται στην κυκλοφορία και έτσι η συγκέντρωσή τους σταδιακά αυξάνεται.

Η αύξηση και η ελάττωση της συγκέντρωσης των δεικτών στον ορό ακολουθεί διαφορετική χρονική πορεία για κάθε έναν, δημιουργώντας έτσι διαφορετική διαγνωστική αξία [22]. Η αναζήτηση των δεικτών είναι σημαντική, τόσο για την επιβεβαίωση όσο και για τον αποκλεισμό της διάγνωσης του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM). Χρησιμοποιούνται όχι μόνο σαν διαγνωστικοί αλλά και σαν προγνωστικοί δείκτες. Επιπλέον ο προσδιορισμός τους επιτρέπει την ποσοτική εκτίμηση του μεγέθους της μυοκαρδιακής βλάβης [23].

Στους κλασσικούς δείκτες του OEM ανήκουν η κρεατινική κινάση (CK) και το ισοένζυμο της CK-MB, η οξαλοξική τρανσαμινάση ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (SGOT ή AST) και η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH).

Τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης και της CK-MB αυξάνονται στον ορό 4 με 8 ώρες μετά την έναρξη του επεισοδίου και η μέγιστη τιμή τους φτάνει εντός 24 ωρών. Το ισοένζυμο της CK-MB θεωρείται ειδικό για τη μυοκαρδική βλάβη. Καθώς όμως βρίσκεται σε μικρές ποσότητες στους σκελετικούς μύες και σε άλλα όργανα η τιμή του αυξάνει και σε άλλες παθήσεις όπως π.χ. σε τραύμα, έντονη σωματική άσκηση, χειρουργικές επεμβάσεις, γι' αυτό και η κλινική του αξία περιορίζεται.

Η οξαλοξική τρανσαμινάση ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (SGOT ή AST) είναι αρκετά ευαίσθητη όχι όμως και ειδική καθώς η συγκέντρωσή της αυξάνει και σε άλλες παθήσεις, του ήπατος, των σκελετικών μυών στην πνευμονική εμβολή, το

shock, την περικαρδίτιδα γι' αυτό και η χρήση της έχει αντικατασταθεί στα περισσότερα διαγνωστικά κέντρα. Η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) είναι ένζυμο της αναερόβιας γλυκολυτικής οδού. Βρίσκεται και στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αποτελεί μη ειδικό ένζυμο για τη διάγνωση του εμφράγματος γιατί ακόμη και μικρού βαθμού αιμόλυση προκαλεί αύξηση των τιμών της. Αυξάνει στον ορό εντός 24 με 48 ωρών φτάνει το μέγιστο την 5<sup>η</sup> με 6<sup>η</sup> ημέρα και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα ανάμεσα στην 8<sup>η</sup> και 14<sup>η</sup> ημέρα από την έναρξη του πόνου.

Η μυοσφαιρίνη είναι μια πρωτεΐνη με δομή και λειτουργία παρόμοια με της αιμοσφαιρίνης. Σε βλάβη του μυοκαρδίου απελευθερώνεται ταχύτατα στην κυκλοφορία και φτάνει στη μέγιστη τιμή της 1 έως 4 ώρες μετά την έναρξη του πόνου, αρκετά νωρίτερα σε σχέση με την CK, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα πρώιμης διάγνωσης του OEM.

Οι τροπονίνες είναι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο μηχανισμό της συστολής και της χάλασης των μυϊκών κυττάρων. Οι ισομορφές τους I (cTnI) και T (cTnT) υπάρχουν αποκλειστικά στο μυοκάρδιο, είναι ειδικές και καθιστούν δυνατή την ανακάλυψη πολύ μικρότερων εμφραγμάτων από αυτά που ανιχνεύουν οι άλλοι καρδιακοί δείκτες. Τα επίπεδά τους μπορεί να αυξηθούν και πολύ περισσότερο από 20 φορές των τιμών αναφοράς. Η αύξησή τους στον ορό αρχίζει 3 ώρες μετά την έναρξη του πόνου. Οι υψηλές συγκεντρώσεις διατηρούνται έως την 7<sup>η</sup> με 10<sup>η</sup> ημέρα για την Τροπονίνη I και 10<sup>η</sup> με 14<sup>η</sup> ημέρα για την τροπονίνη T, παρέχοντας έτσι εκτός από μεγάλη ειδικότητα και υψηλή διαγνωστική αξία (όψιμη διάγνωση).

Πρόσφατες όμως μελέτες ανακάλυψαν και άλλους δείκτες με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. Η εισαγωγή τους στην κλινική πράξη παραγκωνίζει σταδιακά τη χρήση της AST και της LDH. Νέους δείκτες αποτελούν η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, το β τύπου νατριοδιουρητικό πεπτίδιο (BNP) και η μυελοπεροξειδάση (MAO) μια ενζυμική αιμοπρωτεΐνη, της οποίας τα επίπεδα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου [22]. Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται στο ήπαρ. Τα αυξημένα επίπεδά της σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου είναι πέντε φορές υψηλότερα σε σχέση με τους σταθερούς ασθενείς. Αντιπροσωπεύει λοιπόν ένα προγνωστικό βιολογικό δείκτη για αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υγιή άτομα αλλά και σε ασθενείς με εκδηλωμένη αθηροσκληρυνση [22].

### **1.8.2 Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)**

Συχνά το πρώτο ηλεκτροκαρδιογραφικό εύρημα της οξείας διατοχωματικής ισχαιμίας είναι τα παροδικά «γιγάντια» υπεροξέα κύματα T (ανάσπαση του T) τα οποία καταγράφονται στις υπερκείμενες του ισχαιμικού επεισοδίου απαγωγές, ενώ στην υπενδοκάρδια ισχαιμία στο ΗΚΓ καταγράφεται κατάσπαση του ST διαστήματος. Το παθολογικό κύμα Q οφείλεται στη νέκρωση του μυοκαρδίου και εμφανίζεται συνήθως εντός των πρώτων ωρών. Το κύμα Q δεν εμφανίζεται όταν προϋπάρχει αποκλεισμός του αριστερού σκέλους του δεματίου του His [20].

Οι απαγωγές στις οποίες εμφανίζονται οι αλλοιώσεις του καρδιογραφήματος στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου καθορίζουν τη θέση και έκταση του εμφράγματος. Εάν οι προαναφερθείσες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις εμφανίζονται στις προκάρδιες απαγωγές  $V_1$  έως  $V_3$ , τότε το έμφραγμα εντοπίζεται στην πρόσθια διαφραγματική περιοχή της αριστερής κοιλίας. Εάν αυτές αφορούν τις απαγωγές  $V_4$  έως  $V_6$  η βλάβη εντοπίζεται στην κορυφή της αριστερής κοιλίας. Το έμφραγμα εντοπίζεται στο πλάγιο τοίχωμα όταν οι αλλοιώσεις παρουσιάζονται στις απαγωγές  $V_5$  έως  $V_6$  και  $aVL$ , ενώ εντοπίζεται στο κατώτερο τοίχωμα όταν οι αλλοιώσεις αφορούν τις απαγωγές και II, III και  $aVF$ . Το έμφραγμα του οπίσθιου τοιχώματος μπορεί να προκαλέσει κατοπτρική κατάσπαση του διαστήματος ST και παράδοξη αύξηση του επάρματος R στις απαγωγές  $V_1$  έως  $V_4$ . Στο έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας παρατηρείται ανάσπαση του διαστήματος ST στην απαγωγή  $V_4R$  ενώ συνυπάρχει με το έμφραγμα του κατώτερου τοιχώματος. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές εμφανίζονται συνήθως το πρώτο 24ωρο [25].

## **1.9 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

Ο έντονος, κυρίως οπισθοστερνικός πόνος είναι το οδηγό σύμπτωμα του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ο ασθενής παραπονείται για πόνο, ή γενικότερα δυσφορία στο θώρακα (αίσθημα επικείμενου θανάτου). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο πόνος μοιάζει με το στηθαγχικό πόνο στο χαρακτήρα, στην εντόπιση και στην αντανάκλαση, αλλά διαφέρει απ' αυτόν στο ότι συνήθως εμφανίζεται στην ηρεμία, διαρκεί πολύ (πάνω από 15'-30') δεν βελτιώνεται ούτε υποχωρεί με την λήψη νιτρογλυκερίνης, και συχνά συνδυάζεται με έντονο αίσθημα αδυναμίας, ωχρότητα, εφίδρωση, ζάλη, σκοτοδίνη και σπανιότερα ναυτία ή ακόμα και έμμετο. Συχνά εκλαμβάνεται και ως γαστρίτιδα. Μπορεί επίσης να περιγράφεται και σαν σφίξιμο

κάψιμο ή πίεση στο στήθος. Ο πόνος πολλές φορές αντανακλά στον αριστερό βραχίονα, αλλά μπορεί επίσης να εντοπίζεται στην κάτω γνάθο, στο λαιμό, στον δεξιό βραχίονα, στην πλάτη και στο επιγάστριο. Ορισμένοι ασθενείς αναφέρουν δύσπνοια ή αδυνατούν να διευκρινίσουν εάν επικρατεί ο πόνος ή η δύσπνοια [26].

Σε μεγάλες μελέτες έχει καταδειχτεί ότι το ήμισυ των μη θανατηφόρων καρδιακών εμφραγμάτων, και ιδιαίτερα σε διαβητικούς, υπέρτασικούς και ηλικιωμένους μπορούν να εξελιχθούν σιωπηλά από κλινική άποψη, παρά την ύπαρξη εκσεσημασμένης ισχαιμίας. Η αποκαλούμενη «σιωπηλή ισχαιμία» του μυοκαρδίου ή «σιωπηρό έμφραγμα». Ως αιτία της «σιωπηλής ισχαιμίας» συζητώνται κυρίως η παρουσία μιας μικρής ισχαιμικής περιοχής και μια διαταραγμένη αντίληψη του πόνου. Σε διαβητικά άτομα ενοχοποιείται για ένα υψηλό ποσοστό αιφνιδίων θανάτων [9].

Η πτώση της συστολικής πίεσης κάτω από 90 mm/Hg και η ταχυσφυγμία πάνω από 100 παλμούς ανά λεπτό, αποτελούν τα σημεία της έκπτωσης της λειτουργίας της μυοκαρδιακής αντλίας και του αρχόμενου καρδιογενούς shock. Τυπικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα επιτρέπουν ένα συμπέρασμα σχετικά με την ηλικία την εντόπιση και επίσης κατά προσέγγιση με την έκταση του εμφράγματος. Η εργαστηριακή διαγνωστική βοήθεια παρέχει ενδείξεις σχετικά με την ανεπενόρθωτη υποξική βλάβη των μυοκαρδιακών κυττάρων [9].

## **1.10 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Προκάρδια δυσφορία μπορεί να προκληθεί σε πολλές παθήσεις. Συμπτώματα που σχετίζονται με την άσκηση είναι δυνατό να οφείλονται σε σταθερή στηθάγχη ή άσθμα, σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και σε πνευμονική υπέρταση. Η εντόπιση, η ποιότητα και η διάρκεια του πόνου είναι καθοριστικά στοιχεία για τη διάγνωση. Άλλες καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι η περικαρδίτιδα, ο σπασμός του οισοφάγου, το πεπτικό έλκος, το άσθμα, το διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής, η πρόπτωση της μιτροειδούς, η πνευμονική εμβολή, η υπέρταση που σχετίζεται με άσκηση, η χολοκυστίτιδα, η οξεία παγκρεατίτιδα, ο ηπατικός κωλικός, διάφορες μυοσκελετικές παθήσεις, η κρίση πανικού, η πλευρίτιδα, η συμφορητική καρδιακή αναπάρκεια και η πλευροχονδρίτιδα [23].

## **1.11. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

### **1.11.1 Θεραπεία κατά την οξεία φάση**

Τρεις είναι οι κύριοι στόχοι. 1) η σταθεροποίηση 2) η ταξινόμηση και 3) η έναρξη της επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου. Πρωταρχικό μέλημα αποτελεί η αντιμετώπιση της ανακοπής. Η οξυγόνωση, η εξασφάλιση φλεβικής γραμμής, η λήψη ΗΚΓ 12 απαγωγών, η χορήγηση ασπιρίνης, νιτρογλυκερίνης, ο έλεγχος του πόνου (χορήγηση μορφίνης), και ο έλεγχος κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο περιλαμβάνονται κατά την έναρξη του οξέως επεισοδίου.

Μετά τη σταθεροποίηση οι ασθενείς ταξινομούνται σε εκείνους στους οποίους κρίνεται απαραίτητη η θεραπεία επαναιμάτωσης, σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για επαναιμάτωση αλλά δεν ανήκουν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου και σε ασθενείς που θεωρούνται χαμηλού κινδύνου. Η επαναιμάτωση μπορεί να επιτευχθεί είτε φαρμακευτικά με θρομβόλυση, είτε επεμβατικά με αγγειοπλαστική (PTCA) ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG). Στόχος είναι η αποκατάσταση της ροής του αίματος σε μια ισχαιμική περιοχή, η μείωση του μεγέθους και της επέκτασης του εμφράκτου καθώς και η βελτίωση της διαδικασίας επούλωσης [25].

### **1.11.2 Θρομβόλυση**

Ένα από τα πλεονεκτήματα της θρομβόλυσης είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε πολλούς χώρους (πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια περίθαλψη) ακόμα και σε εξωτερικό χώρο από εξειδικευμένο προσωπικό. Δεν απαιτείται πρόσβαση σε αιμοδυναμικό εργαστήριο. Η δυνατότητα αυτή διευκολύνει την άμεση χρήση του φαρμάκου και επομένως τη διάσωση σημαντικού τμήματος του μυοκαρδίου. Η αξία της θρομβόλυσης έχει τεκμηριωθεί από καλά σχεδιασμένες μελέτες με επιβεβαιωμένη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας σε πάρα πολλούς ασθενείς. Επιτυγχάνει ποσοστό επαναιμάτωσης σε ποσοστό περίπου 55-80% των ασθενών. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για την πιθανότητα ύπαρξης αντενδείξεων [27].

### **1.11.3 Επεμβατική επαναιμάτωση**

Η αγγειοπλαστική (PTCA) εμφύτευση stent, βελτιώνει την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ασθενών. Μέρος της PTCA είναι και η διαγνωστική αγγειογραφία (στεφανιογραφία) που επιτρέπει την εξακρίβωση της έκτασης και της βαρύτητας της υποκείμενης νόσου. Οι ασθενείς με σοβαρή στένωση του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, ή σοβαρή νόσο των τριών

αγγείων και μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, αντιμετωπίζονται καλύτερα με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) [27].

#### **1.11.4 Φαρμακευτική αγωγή**

Γενικά η κλιμάκωση της θεραπείας καθώς και οι απαιτούμενοι συνδυασμοί φαρμάκων, εξαρτώνται από τη βαρύτητα της νόσου και την ένταση των συμπτωμάτων [20]. Η ασπιρίνη, οι β-αναστολείς και ένα αντιπηκτικό (π.χ. ηπαρίνη ή ένα από τα νεότερα αντιπηκτικά άμεσης δράσης), μόνα ή σε συνδυασμό έχει φανεί ότι μειώνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η καθημερινή λήψη ασπιρίνης (160 ή 325 mg/ημέρα) θεωρείται αναγκαία για τον ασθενή [25]. Η αντιαιμοπεταλιακή της δράση ελαττώνει την πιθανότητα νέου εμφράγματος σε ποσοστό 30% [20]. Οι β-αναστολείς μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση και τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, περιορίζοντας έτσι τη ζήτηση οξυγόνου και την επανεμφάνιση της ισχαιμίας. Πολλές μελέτες έχουν δείξει σημαντικά οφέλη σχετικά με τη μείωση της θνητότητας στην πρώιμη θεραπεία με β-αποκλειστές, σε διάστημα μικρότερο των 4 ωρών από την έναρξη του πόνου και στη συνέχεια με αγωγή από το στόμα επ' άοριστο, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις [25].

Τα νιτρώδη (Nitrate) ειδικά η νιτρογλυκερίνη βοηθά στον πόνο και την αντιμετώπιση της υπέρτασης κατά τη διάρκεια του εμφράγματος. Η ευεργετική δράση αυτού του φαρμάκου συνίσταται αφενός στη μείωση του προφορτίου και μεταφορτίου στις κοιλίες και αφετέρου στην αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων [25]. Κατά τη χρόνια χορήγησή του αναπτύσσεται ανοχή με αποτέλεσμα την ελάττωση της αποτελεσματικότητάς του. Χρειάζεται μεσοδιάστημα 8 ωρών από την επόμενη δόση για την αντιμετώπιση της ανοχής. Παρ' όλο που τα νιτρώδη μειώνουν τις υποτροπές των ισχαιμικών επεισοδίων, το όφελός τους στη μείωση της θνητότητας σε εμφραγματίες, φαίνεται βραχυπρόθεσμο σε σχέση με τα προηγούμενα φάρμακα.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) χορηγούνται για τη μείωση της μετεμφραγματικής υπέρτασης. Ο συνδυασμός AMEA και β-αποκλειστών μειώνουν σημαντικά τη μακροπρόθεσμη θνητότητα σε ασθενείς με μετεμφραγματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ενώ σύγχρονα δεδομένα δείχνουν ότι μειώνουν και τη βραχυπρόθεσμη θνητότητα ακόμα και σε ομάδα ασθενών που δεν εμφανίζει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [20].

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, προκαλούν ελάττωση της συσπαστικότητας του καρδιακού μυός και αγγειοδιαστολή τόσο στα περιφερικά όσο και στα στεφανιαία αγγεία. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν επικουρικά φάρμακα των β- αποκλειστών για τον έλεγχο των επεισοδίων της υποτροπιάζουσας ισχαιμίας ή κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Δε φαίνεται να μειώνουν τη θνητότητα.

Η υπολιπιδαιμική αγωγή μειώνει τον κίνδυνο των υποτροπιάζόντων ισχαιμικών επεισοδίων. Στόχος είναι τα επίπεδα της LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης) να είναι χαμηλότερα από 100 mg/dl [27]. Τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα και κυρίως οι στατίνες εκτός από την υπολιπιδαιμική έχουν αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και αντιθρομβωτική δράση συμβάλλοντας έτσι στην προστασία του ενδοθηλίου [20].

Ορισμένες επιδημιολογικές έρευνες αναφέρουν ότι η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης E σχετίζεται με τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο τα διαθέσιμα στοιχεία δεν κρίνονται επαρκή σε βαθμό που να συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης E. Σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με έμφραγμα μυοκαρδίου μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία αποκατάστασης με οιστρογόνα εφόσον δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού [25].

## **1.12 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

Στις οξείες επιπλοκές του εμφράγματος του μυοκαρδίου περιλαμβάνονται η καρδιακή ανεπάρκεια αν η καρδιά δεν είναι σε θέση να αντλεί επαρκώς το αίμα σε όλο το σώμα, η ανεπάρκεια της μιτροειδούς ιδιαίτερα αν η βλάβη του μυοκαρδίου προκαλεί δυσλειτουργία του θηλοειδούς μυός, οι αρρυθμίες όπως η κολπική μαρμαρυγή, η κοιλιακή ταχυκαρδία και ο καρδιακός αποκλεισμός. Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές περιλαμβάνουν την καρδιακή ανεπάρκεια την κολπική μαρμαρυγή καθώς και τον αυξημένο κίνδυνο ενός δεύτερου εμφράγματος του μυοκαρδίου [3].

### **1.13 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΟΔΟΣ ΣΤΟΥΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΡΥΘΜΟΥΣ**

Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από το μέγεθος της αρτηρίας που αποφράσσεται, και το μέγεθος του καρδιακού ιστού που υφίσταται βλάβη. Ανάλογα με την περιοχή της καρδιάς που προσβάλλεται μπορεί να οδηγήσει σε ανάρρωση έως και αιφνίδιο θάνατο. Τα περισσότερα εμφράγματα μυοκαρδίου αφορούν την αριστερή κοιλία [7]. Η δεξιά κοιλία εμπλέκεται στο 33% των εμφραγμάτων ενώ οι κόλποι στο 20% [1].

Η θνητότητα του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι 5% στις ηλικίες των 50 ετών ενώ ανέρχεται σε 20 με 40% σε ηλικίες άνω των 50 ετών. Αυξάνει σε περιπτώσεις εκτεταμένου εμφράγματος και όταν προϋπάρχει άλλο έμφραγμα ή καρδιακή ανεπάρκεια. Η πρόγνωση είναι καλύτερη για τους ασθενείς στους οποίους δεν συνυπάρχει υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και δεν εκδηλώνουν μετεμφραγματική στηθάγχη ή καρδιακή ανεπάρκεια. Η επιβίωση ανέρχεται στο 80-90% τον 1<sup>ο</sup> χρόνο μετά το πρώτο επεισόδιο, 75% στην 5ετία, 50% στη 10ετία και 25% στην 20ετία [20].

Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου για τη μείωση εμφάνισης αθηροσκλήρωσης και εμφράγματος μυοκαρδίου είναι θεμελιώδης. Κύριο μέλημα είναι η αποτροπή ενός δεύτερου εμφράγματος. Συγκεκριμένα οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν το κάπνισμα, να επιδιώξουν να αποκτήσουν το ιδανικό σωματικό βάρος, να μειώσουν την πρόσληψη της χοληστερόλης και των κορεσμένων λιπών στη διατροφή τους, και επίσης να ασκούνται σε τακτική βάση [23].



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### 2.1 *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

Τα *Chlamydia (Chlamydophila)* είναι ένα μικρό (0.2-1 μικρόμετρα) υποχρεωτικά ενδοκυττάριο, gram αρνητικό βακτήριο. Τρία είδη του είναι παθογόνα για τον άνθρωπο: τα *Chlamydia psittaci*, τα *Chlamydia trachomatis* και τα *Chlamydia pneumoniae*.

Και τα τρία είδη μπορούν να προκαλέσουν πνευμονία. Τα *Chlamydia psittaci* μπορούν να προκαλέσουν ψιττάκωση ή ορνίθωση μετά από έκθεση σε μολυσμένα πτηνά. Τα *Chlamydia trachomatis* αποτελούν σημαντική αιτία μετάδοσης των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων του τραχώματος, της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου και του τραχήλου. Μπορούν επίσης να προκαλέσουν πνευμονία σε βρέφη, μικρά παιδιά και ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς [2].

Τα *Chlamydia pneumoniae* (γνωστά και ως TWAR)\*. Μια μορφή που απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον επιπεφυκότα ενός παιδιού στην Ταϊβάν το 1965 και καθιερώθηκε ως αναπνευστικό παθογόνο το 1983, στο Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον, όταν βρέθηκε στο δείγμα φάρυγγα ενός σπουδαστή [28]. Σήμερα αναγνωρίζεται σαν ένα αναπνευστικό παθογόνο και είναι γνωστό ότι προκαλεί αναπνευστικές λοιμώξεις, όπως πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα, ιγμορίτιδα [29]. Η πνευμονία που προκαλείται από το μικρόβιο αποτελεί μια μορφή πνευμονίας της κοινότητας, η οποία έχει κατηγοριοποιηθεί σε όλο τον κόσμο ως «άτυπη πνευμονία» [3].

Τα βασικά σώματα του χλαμυδίου είναι ανθεκτικά στις περιβαλλοντικές συνθήκες και μεταδίδουν τη λοίμωξη αερογενώς από άνθρωπο σε άνθρωπο. Ο Totora, και συν. αναφέρουν ότι ο μισός πληθυσμός των ΗΠΑ διαθέτει αντισώματα έναντι του μικροβίου, γεγονός που υποδεικνύει ότι η λοίμωξη είναι αρκετά συχνή [30]. Στις ηλικίες από 5 έως 14 ετών (σπάνια σε παιδιά κάτω των 5 ετών), ο αριθμός των αντισωμάτων που ανιχνεύεται στον ανθρώπινο ορό είναι μικρός, ενώ ανέρχεται στο 50% στην ηλικία των 20 και συνεχίζει να αυξάνεται σε ποσοστό 70 με 80% στις ηλικίες των 60 με 70 [28]. Η λοίμωξη είναι πιο συχνή στους άντρες απ' ότι στις γυναίκες και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Η διαφορά πιθανόν να οφείλεται στο κάπνισμα. Μια ανάλυση χρησιμοποιώντας 4.337 ασθενείς έδειξε ότι η συχνότητα

---

\* Taiwan Acute Respiratory

εμφάνισης σε παγκόσμιο επίπεδο είναι 8% στη Βόρεια Αμερική, 7% στην Ευρώπη, 6% στη Λατινική Αμερική και 5% στη Ασία. Στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι προκαλούν το 10 με 20% των πνευμονιών της κοινότητας [2].

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών η παρουσία του μικροβίου έχει συνδεθεί με αθηρωματικές βλάβες στις στεφανιαίες αρτηρίες, στις καρωτίδες, στην αορτή, ακόμα και σε περιφερειακές αρτηρίες. Έχει παρατηρηθεί ότι η βακτηριακή λοίμωξη, μπορεί να έχει άμεση κυτταροπαθολογική επίδραση στο αγγειακό τοίχωμα και ότι μπορεί να ενεργήσει άμεσα μέσω της επαγωγής μιας αυτοάνοσης φλεγμονώδους αντίδρασης.

Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους τα *Chlamydia pneumoniae* μπορεί να προωθήσουν την αθηρογένεση είναι ακόμα ασαφείς [31]. Πειραματικές μελέτες έδειξαν, ότι τα μονοκύτταρα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα είναι ευαίσθητα στη λοίμωξη από *Chlamydia pneumoniae* και ότι η επακόλουθη ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης είναι υπεύθυνη για την αποδέσμευση των κυταροκινών (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1b ), και την πρόσφυση μορίων προσκόλλησης (όπως ICAM, VCAM και E-σελεκτίνη). Επίσης η παρουσία τους συμβάλλει στην εισροή λευκοκυττάρων στον υπο-ενδοθηλιακό ιστό και την προώθηση της αθηρογένεσης.

Η γλαμυδιακή πρωτεΐνη Hsp60, ευνοεί την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) και επομένως τη φαγοκυττάρωσή τους από μακροφάγα. Οι λιποπολυσακχαρίτες των γλαμυδίων (LPSs) προάγουν την πρόσληψη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) από τα μακροφάγα, ελαττώνουν την έξοδο χοληστερόλης από αυτά, και ευνοούν την μετατροπή των μονοκυττάρων σε αφρώδη κύτταρα [32].

Κατά τη λοίμωξη των λείων μυϊκών κυττάρων από *Chlamydia pneumoniae* αυξάνεται η παραγωγή ιντερλευκίνης-6 και του βασικού παράγοντα αύξησης των ινοβλαστών (bFGF) από τα κύτταρα αυτά, οπότε προκαλείται διέγερση του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των λείων μυϊκών κυττάρων με αποτέλεσμα το σχηματισμό και την πρόοδο της ινώδους πλάκας. Η γλαμυδιακή πρωτεΐνη Hsp60 μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει τον παράγοντα νέκρωσης όγκων τύπου  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) και μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας, οι οποίες ενδεχομένως οδηγούν σε μια εκφύλιση του συνδετικού ιστού αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ρήξης της πλάκας [9].

Η παρουσία αντισωμάτων των *Chlamydia pneumoniae* σε αρτηριακούς ιστούς στον έσω και μέσο χιτώνα όπως και σε αλλοιωμένους ιστούς λόγω

αθηροσκληρώσεως, μπορεί να διαπιστωθεί με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

## 2.2 ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Οι ανοσοσφαιρίνες ή αντισώματα είναι πρωτεΐνες οι οποίες παράγονται από τα πλασματοκύτταρα. Οι πρωτεΐνες αυτές αναγνωρίζουν και δεσμεύουν αντιγόνα που ανιχνεύονται στον ορό, στα υγρά των ιστών και στις κυτταρικές μεμβράνες. Στόχος τους είναι να εξαλείφουν τα συγκεκριμένα αντιγόνα έναντι των οποίων στρέφονται ή τους μικροοργανισμούς οι οποίοι τα φέρουν. Όλες οι ανοσοσφαιρίνες έχουν την ίδια βασική δομή και απαρτίζονται από δύο βαριές και δύο ελαφριές αλυσίδες. Οι ελαφριές αλυσίδες είναι δύο τύπων: κάπα ή λάμδα. Οι βαριές αλυσίδες είναι πέντε τύπων: άλφα, γάμμα, δέλτα, έψιλον και μι. Ονομάζονται από τον τύπο της βαριάς αλυσίδας και είναι οι: IgA, IgG, IgD, IgE και IgM [33, 34].

Αύξηση των ανοσοσφαιρινών προκύπτει σε πολλές λοιμώξεις αλλά και σε αυτοάνοση νόσο. Η μέτρησή τους μπορεί να δώσει πληροφορίες για την απάντηση στη λοίμωξη και την ανοσολογική επάρκεια του οργανισμού.

Η ανοσοσφαιρίνη IgG αποτελεί περίπου το 80% των ανοσοσφαιρινών του ορού. Στις περιοχές φλεγμονής αυτά τα μονομερή αντισώματα διαπερνούν εύκολα τα τοιχώματα των αγγείων και εισέρχονται στο μεσοκυττάριο υγρό. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η IgG έχει σχετικά μεγάλη διάρκεια ζωής. Η ανίχνευσή της αποδεικνύει ότι στο παρελθόν αποκτήθηκε ανοσία έναντι συγκεκριμένου μικροβίου.

Η IgM είναι η ανοσοσφαιρίνη που παράγεται ως απάντηση σε πρωτογενή λοίμωξη. Έχει σχετικά μικρή διάρκεια ζωής και επομένως είναι πολύτιμη για τη διάγνωση της λοίμωξης. Εάν στον ορό ανιχνευτεί μεγάλη ποσότητα έναντι παθογόνου μικροβίου, το πιθανότερο είναι η λοίμωξη να οφείλεται σ' αυτό και να συμβαίνει την παρούσα στιγμή.

Η IgA αποτελεί μόνο το 10 με 15% περίπου των ανοσοσφαιρινών του ορού αλλά είναι με διαφορά η συχνότερα απαντώμενη τάξη ανοσοσφαιρινών στους βλεννογόνους και τις εκκρίσεις του σώματος. Κύρια λειτουργία της IgA είναι η αναστολή της προσκόλλησης των παθογόνων μικροβίων στις επιφάνειες των βλεννογόνων. Η λειτουργία αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στην προστασία από τα παθογόνα μικρόβια του αναπνευστικού συστήματος.

Η IgD αποτελεί το 0.2% περίπου των συνολικών ανοσοσφαιρινών του ορού. Η δομή της μοιάζει με εκείνη της IgG . Δεν έχει διευκρινιστεί καμιά λειτουργία της, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι ίσως συμμετέχει στην καταστροφή των Β-λεμφοκυττάρων που παράγουν αυτοαντισώματα. Η συγκέντρωση της IgE βρίσκεται σε ποσοστό 0,0002% στον οργανισμό και αυξάνεται πολύ σε αλλεργικές αντιδράσεις και παρασιτικές λοιμώξεις γεγονός που έχει διαγνωστική αξία.

Τα αντισώματα ανιχνεύονται στον ανθρώπινο ορό με τεχνικές ανοσοφθορισμού, ανοσοενζυμικές μεθόδους και ορολογικές δοκιμασίες. [30]

### **2.3 Η ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ**

Η μετα-ανάλυση είναι ένας στατιστικός συνδυασμός πληροφοριών ανεξαρτήτων μελετών που επιτρέπουν την εκτίμηση μιας ακριβούς γενικής επίδρασης, καθώς επίσης και την εξερεύνηση της ετερογένειας μεταξύ αυτών των μελετών [35].

Μια αντικειμενική και ποσοτική μεθοδολογία, που χρησιμοποιείται για τη σύνθεση (π.χ. συνδυασμό και σύνοψη) ερευνητικών μελετών που έχουν γίνει στο παρελθόν για κάποιο συγκεκριμένο θέμα, ώστε να οδηγήσουν σ' ένα συνολικό συμπέρασμα [36].

Η πρώτη ποσοτική αξιολόγηση των μελετών δημοσιεύθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 50, αν και ο όρος «μετα-ανάλυση» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά, από τον Gene Glass στα τέλη της δεκαετίας του 70 στον τομέα της ψυχολογίας και της εκπαιδευτικής έρευνας [37].

Σήμερα η μεθοδολογία της μετανάλυσης χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στις κοινωνικές επιστήμες, στο χώρο της οικονομίας και των επιχειρήσεων. Παραδείγματα αποτελούν μελέτες που αναφέρονται σε ποσοτική ανάλυση ηγετικών προσόντων, κινήτρων παραγωγικότητας, προβολή και διαφήμιση προϊόντων. Τελευταία, ως ερευνητικός κλάδος, έχει γίνει ιδιαίτερα δημοφιλής με πολλές εφαρμογές σε διάφορους τομείς της ιατρικής έρευνας, σε κλινικές δοκιμές, φαρμακευτικά πειράματα, και στον τομέα της γενετικής επιδημιολογίας.

Η μετα-ανάλυση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στους επαγγελματίες υγείας, καθώς συμβάλλει στη συνεχιζόμενη εκπαίδευση, στη λήψη κλινικών αποφάσεων, στη διατύπωση νέων ερευνητικών υποθέσεων και στον άρτιο σχεδιασμό πρωτοκόλλων. Το κόστος είναι ελάχιστο, συγκρινόμενο με αυτό της βασικής έρευνας, ενώ η ζήτηση από το αναγνωστικό κοινό γίνεται όλο και μεγαλύτερη [38].

Η μεθοδολογία αυτή έχει πολλούς οπαδούς αλλά και αντιπάλους οι οποίοι αμφισβητούν τις τεχνικές που χρησιμοποιεί.

Η μεγαλύτερη αδυναμία είναι ότι στηρίζεται μόνο σε ήδη υπάρχουσες μελέτες και όχι σε οποιαδήποτε αρχική συλλογή των δεδομένων. Μπορεί να παρεμποδιστεί από την προκατάληψη δημοσίευσης. Ένας επίσης κίνδυνος είναι ότι θα μπορούσε να εισαγάγει την μεροληψία και το αποτέλεσμα να επηρεάζεται από τις πεποιθήσεις του αναθεωρητή. Κύρια προϋπόθεση είναι μια καλή συστηματική ανασκόπηση. Χρειάζεται μια αμερόληπτη συλλογή απ' όλες τις αρχικές μελέτες αποδεκτής ποιότητας, που να εξετάζουν την ίδια ερώτηση και να χρησιμοποιούν αντικειμενικά κριτήρια για την ένταξη ή την απόρριψη μελετών [37].

### **2.3.1 Προβλήματα βιβλιογραφίας**

Η διεξαγωγή μιας σωστής μετανάλυσης προϋποθέτει όσο το δυνατόν καλύτερη και εκτενέστερη αναζήτηση στη βιβλιογραφία, να βρεθούν δηλαδή όλες οι διαθέσιμες μελέτες, για την αποφυγή των πιθανών σφαλμάτων.

Κατά καιρούς έχουν εμφανιστεί διάφορα προβλήματα βιβλιογραφίας όπως το φαινόμενο «γκρίζας» βιβλιογραφίας (grey literature bias), το φαινόμενο «ξενόγλωσσης» βιβλιογραφίας (local literature bias) και το φαινόμενο του «Πρωτέα» (Proteus phenomenon ή molecular bias).

Όσον αφορά το φαινόμενο της «γκρίζας» βιβλιογραφίας μελέτες έχουν δείξει ότι σε μια μετανάλυση πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για την ανεύρεση πρωταρχικών μελετών ακόμα και αν αυτές δεν έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά. Ο λόγος είναι ότι οι μη δημοσιευμένες μελέτες, έχουν συνήθως πιο μετριοπαθή αποτελέσματα και κατά συνέπεια αν δεν συμπεριληφθούν, υπάρχει κίνδυνος να υπερεκτιμηθεί το τελικό αποτέλεσμα. Τα σημαντικά αποτελέσματα συνήθως δημοσιεύονται στα διεθνή περιοδικά, ενώ τα ασήμαντα αποτελέσματα δεν εμφανίζονται στην βιβλιογραφία, με συνέπεια τη γλωσσική πόλωση. Η κινέζικη βιβλιογραφία αποτελεί ένα σημαντικό παράδειγμα της πιθανής πόλωσης, επειδή ένας μεγάλος αριθμός τοπικών επιστημονικών περιοδικών δεν είναι καταχωρημένος στις διεθνείς βάσεις δεδομένων. Η Κίνα αποτελεί το ένα πέμπτο του παγκόσμιου πληθυσμού, και όποια έρευνα είναι σημαντικής σπουδαιότητας, όχι μόνο για την Κίνα, αλλά και διεθνώς.

Το σφάλμα δημοσίευσης (Publication bias) ή μεροληψία δημοσίευσης προκύπτει από το γεγονός ότι οι μελέτες που καταφέρνουν να βρουν μια θετική

συσχέτιση δημοσιεύονται πιο γρήγορα και πιο εύκολα από άλλες οι οποίες απέτυχαν να δείξουν μια συσχέτιση (αρνητικές μελέτες) [39].

Μια μέθοδος η οποία μας βοηθά να ανιχνεύσουμε την ύπαρξη ενός τέτοιου σφάλματος είναι η συσχέτιση Begg and Mazumdar, καθώς και η μη παραμετρική μέθοδος "trim and fill" από τους Duval and Tweedie η οποία έχει περισσότερη ευαισθησία [40].

Μια απλή γραφική παράσταση συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης, αποτελεί το funnel plot του Begg σε σχήμα χωνιού με μέγεθος επίδρασης στον άξονα X και στον άξονα Y.

Όταν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης το funnel plot είναι ασύμμετρο ενώ αντίθετα ένα συμμετρικό σχήμα δείχνει ότι δεν υπάρχει σφάλμα.

Το φαινόμενο του «Πρωτέα», πήρε το όνομά του από τον αρχαίο θεό Πρωτέα ο οποίος άλλαζε μορφές. Το συνολικό αποτέλεσμα μιας μετανάλυσης αλλάζει με τη πάροδο του χρόνου. Ο ρυθμός κατά τον οποίο δημοσιεύονται τα επιστημονικά άρθρα σήμερα έχει αυξηθεί ραγδαία. Αν ένας ερευνητής πετύχει ένα δυνατό "εύρημα", αυτό δημοσιεύεται αμέσως σε ένα περιοδικό με κύρος (π.χ. Science, Nature). Στη συνέχεια οι υπόλοιποι προσπαθούν να το επιβεβαιώσουν ή να το διαψεύσουν. Έτσι το τελικό αποτέλεσμα μιας μετανάλυσης, πιθανόν να διαφοροποιηθεί από το αρχικό λόγω επιπρόσθετων μελετών [37].

### **2.3.2 Ετερογένεια μελετών**

Ακόμη ένα κρίσιμο στάδιο κατά τη διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης είναι η εξέταση του βαθμού ετερογένειας μεταξύ των μεμονωμένων μελετών. Η ανομοιογένεια μεταξύ των δειγμάτων μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης. Δυστυχώς οι μελέτες μπορεί να διαφέρουν σχετικά με χαρακτηριστικά και τους τύπους των ασθενών που μελετήθηκαν (ηλικία, φύλο, νόσος, σοβαρότητα, συννοσηρότητα), καταληκτικό σημείο (θάνατος, ασθένεια, αναπηρία), καθώς και από τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση των δειγμάτων. Αυτές οι συστηματικές διαφορές μπορούν να επηρεάσουν το μέγεθος επίδρασης στην ετερογένεια των μελετών [39].

### **2.3.3 Μοντέλο σταθερών και τυχαίων επιδράσεων**

Η δύναμη της μετα-ανάλυσης εξαρτάται από τον αριθμό των μελετών που συμπεριλαμβάνονται σ' αυτή. Συγκεκριμένα πρέπει να εξετάζονται χιλιάδες ασθενείς

και μάρτυρες για να μπορούμε να δεχτούμε το αποτέλεσμα που θα προκύψει. Η δύναμη της μετανάλυσης δεν προέρχεται μόνο από το πλήθος των μελετών και των δειγμάτων, αλλά και από το πώς συνδυάζονται τα στοιχεία για να προκύψει το τελικό αποτέλεσμα. Η επιλογή ενός μοντέλου επιδράσεων είναι σημαντική. Συνήθως η επιλογή είναι μεταξύ των σταθερών και των τυχαίων μοντέλων επιδράσεων.

Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων δείχνει ότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν στη μετα-ανάλυση είναι έγκυρα για τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Υποθέτει ότι όλα τα δείγματα των μελετών προέρχονται από έναν ενιαίο πληθυσμό. Επομένως μόνο το σφάλμα δειγματοληψίας (θεωρητικά) συμβάλλει στις διαφορές μεταξύ των εκτιμήσεων μεγέθους-επίδρασης στις μεμονωμένες μελέτες.

Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων δείχνει ότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν στη μετα-ανάλυση ανήκουν σε τυχαία δείγματα των εν λόγω μελετών. Σε ομοιογενείς μελέτες τα τυχαία και σταθερά μοντέλα είναι δυσδιάκριτα.

Στην ανάλυση σταθερών επιδράσεων, η αύξηση του αριθμού των μελετών συμβάλλει στην αύξηση της δύναμης της μετα-ανάλυσης, επειδή οι επιπρόσθετες μελέτες οδηγούν σ' ένα στένεμα των διαστημάτων εμπιστοσύνης γύρω από την εκτίμηση. Στη συγκεκριμένη περίπτωση εάν υπάρχει ετερογένεια στις μελέτες μπορούμε να οδηγηθούμε σε σφάλμα τύπου I (δηλαδή κάποιος να βρεί συσχέτιση όταν δεν υπάρχει). Αντίθετα η αύξηση του αριθμού των μελετών που συμβάλλουν σε μια ανάλυση τυχαίων επιδράσεων δεν θα οδηγήσει απαραίτητως σε αύξηση της δύναμης της ανάλυσης. Αυτό συμβαίνει διότι οι επιπρόσθετες μελέτες μπορούν να αυξήσουν την ετερογένεια των μελετών [41].

Σ' ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, υπάρχουν δύο πηγές μεταβλητότητας που συμβάλλουν στις διαφορές μεταξύ των εκτιμήσεων του μεγέθους επίδρασης: το σφάλμα δειγματοληψίας και η ετερογένεια μελετών. Το σφάλμα δειγματοληψίας μπορεί να προκύψει από την επιλογή λανθασμένου δείγματος, ενώ η ετερογένεια μπορεί να οφείλεται στους πληθυσμούς από τους οποίους προέρχονται τα δείγματα της μελέτης. Η παρουσία ετερογένειας μεταξύ των μελετών μπορεί να προσδιοριστεί από το Q test του Cochran, το  $I^2$  test που βασίζεται στο Q test και το  $T^2$  το οποίο υπολογίζει τη μεταβλητότητα μεταξύ των δύο μελετών [41].

#### **2.3.4 Η έννοια της αθροιστικής μετα-ανάλυσης**

Η αθροιστική μετα-ανάλυση επιτρέπει την αξιολόγηση της συμβολής μιας νέας μελέτης στις ήδη υπάρχουσες έρευνες. Πιο συγκεκριμένα, αυξάνει βαθμιαία τα

στοιχεία προσθέτοντας τις μελέτες στο χρόνο με μια διευκρινισμένη διαταγή (π.χ., σύμφωνα με την ημερομηνία της δημοσίευσης ή τον αριθμό συμμετεχόντων) και παρέχει μια ενημερωμένη αθροιστική εκτίμηση μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) όταν ένα νέο κομμάτι των στοιχείων προκύπτει.

### **2.3.5 Ο λόγος των πιθανοτήτων (OR)**

Ως μέγεθος επίδρασης χρησιμοποιείται το odds ratio (OR) ή ο λόγος των πιθανοτήτων, ο οποίος υπολογίζει την πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός προς την πιθανότητα να μην συμβεί. Τα τελευταία χρόνια οι αναλογίες πιθανοτήτων έχουν γίνει ευρέως αποδεκτές σε ιατρικά άρθρα. Αρχικά, παρέχουν μια εκτίμηση (με το διάστημα εμπιστοσύνης) για τη σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών (μεταξύ της απόφασης του «ναι ή όχι»), και αφετέρου επιτρέπουν σε μας, να εξετάσουμε τα αποτελέσματα άλλων μεταβλητών σε εκείνη την σχέση, χρησιμοποιώντας τη λογιστική παλινδρόμηση. Επίσης προσφέρουν κατάλληλη ερμηνεία στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων (cases-controls studies). Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης παρουσιάζονται με τη μορφή γραφικών παραστάσεων (Forest Plots) [42].



# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### 3.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Τα βασικά βήματα κατά τη διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης

#### 3.1.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Η αναζήτηση βιβλιογραφίας έγινε σε βάσεις δεδομένων στο διαδίκτυο και συγκεκριμένα στο Pubmed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)). Αναζητήθηκαν όλα τα δημοσιευμένα άρθρα που είχαν σαν επίκεντρο τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα *Chlamydia pneumoniae*. Οδηγό για τις λέξεις-κλειδιά αποτέλεσε το σύστημα κωδικοποίησης ασθενειών ICD 10. Προκειμένου να βρεθούν όλες οι διαθέσιμες μελέτες, χρησιμοποιήθηκαν συνώνυμες φράσεις και συνδυασμός λέξεων με τη χρήση των όρων όπως «και» (AND), «ή» (OR).

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι ακόλουθες: ("Chlamydia pneumoniae" OR "Chlamydophila" OR "Chlamydiaceae" OR "Chlamydia") AND ("coronary artery disease" OR "acute coronary syndrome" OR "angina pectoris" OR "acute myocardial infarction" OR "acute ischaemic heart disease" OR "subsequent myocardial infarction" OR "chronic ischaemic heart disease" OR "atherosclerosis" OR "atherosclerotic cardiovascular disease" OR "cardiovascular atheroma" OR "arteriosclerosis" OR "arterial embolism and thrombosis" OR "heart failure") [42].

#### 3.1.2 Συλλογή δεδομένων

Συνολικά συλλέχθηκαν 1453 άρθρα τα οποία δημοσιεύτηκαν από το 1988 μέχρι και το 2011. Δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων (βιβλιοθήκη) στην οποία αποθηκεύτηκαν όλα τα δημοσιευμένα άρθρα που αφορούσαν τη μελέτη, με τη βοήθεια του προγράμματος Thomson Endnote X4. Το σύνολο των άρθρων που ανακτήθηκε μελετήθηκε με στόχο να γίνει μια λίστα από στοιχεία που αναφέρονταν στις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Στην πρώτη φάση εργασιών σ' ένα αρχείο excel αποθηκεύτηκαν τα ακόλουθα δεδομένα για το κάθε άρθρο ξεχωριστά. Αριθμός δημοσίευσης του άρθρου (PMID), συγγραφέας (author), έτος δημοσίευσης (publication year), χώρα διεξαγωγής της έρευνας (country). Επίσης στοιχεία αναφοράς του άρθρου για καρδιαγγειακή νόσο (CVD), οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), στεφανιαία νόσο (CAD), στηθάγχη (AP),

οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (AMI), αθηροσκλήρωση (atherosclerosis), καρδιακή ανεπάρκεια (heart failure), αντισώματα για *Chlamydia pneumoniae* (IgA, IgG, IgM), ολική χοληστερόλη (TOTAL CHOL), τριγλυκερίδια (TRIG), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), λιποπρωτεΐνη α [Lip(α)], ιντερλευκίνη 6 (IL-6), παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), παράγοντες κινδύνου όπως: κάπνισμα, φύλο, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καθώς και οι μέθοδοι ανίχνευσης αντισωμάτων όπως: η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), η ανοσοενζυμική μέθοδος (EIA, ELISA), η μέθοδος ανοσοφθορισμού (MIF,).

Από το σύνολο των άρθρων αποκλείστηκε ένα μεγάλο ποσοστό. Εξαιρέθηκαν τα review, αυτά που ανέφεραν πειράματα σε ζώα, τα άρθρα που δεν ήταν case-control study, τα family group, τα case reports, τα letter και αυτά τα οποία είχαν ελλιπή δεδομένα. Από το αρχείο excel έγινε εξαγωγή των δεδομένων τα οποία ήταν απαραίτητα για την επεξεργασία και τη στατιστική ανάλυση, όσον αφορά το έμφραγμα μυοκαρδίου και τα *Chlamydia pneumoniae* και αποθηκεύτηκαν σ' ένα νέο αρχείο excel. Απορρίφθηκαν στοιχεία όπως τριγλυκερίδια (TRIG), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), λιποπρωτεΐνη α [Lip(α)], ιντερλευκίνη 6 (IL-6), παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), λόγω ανεπάρκειας δεδομένων.

Από τα 1453 άρθρα που μελετήθηκαν 35 χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση. Συνολικά 3775 ασθενείς (cases) με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 4663 υγιείς (controls) χωρίς συμπτώματα της νόσου [8, 31, 45-75]. Η μελέτη περιορίστηκε στον έλεγχο των ανοσοσφαιρινών του ορού IgA και IgG σε συνδυασμό με τους παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, ή υπερλιπιδαιμία, και η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη. Όσον αφορά την ανίχνευση των αντισωμάτων καταγράφηκαν οι τίτλοι αραιώσής τους ( $\geq 8, 32, 64, 100$  έως 1024). (Βλέπε παράρτημα πίνακες 1-3)

### **3.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα stata 10 επιλέγοντας το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, καθώς τα δείγματα από τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν δεν προέρχονταν από ενιαίο πληθυσμό αλλά από διαφορετικούς πληθυσμούς. Το συγκεκριμένο μοντέλο αποτελεί μέθοδο επιλογής σε περίπτωση που

υπάρχει ετερογένεια. Για ομοιογενείς μελέτες δεν υπάρχει καμιά διαφορά ανάμεσα στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων και στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων [42].

### 3.2.1 Ο λόγος των πιθανοτήτων (OR) ως μέγεθος επίδρασης

Το OR υπολογίστηκε με την εντολή  $\log(or)^*$  για την ανοσοσφαιρίνη IgA και IgG. Το OR υπολογίζεται από τον τύπο:

$$OR = \frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}} = \frac{A * D}{B * C}$$

και παρέχει μια εκτίμηση του σχετικού κινδύνου, δηλαδή πόσες φορές η έκθεση σε έναν παράγοντα αυξάνει τον κίνδυνο κάποιου γεγονότος [42].

Το Odds ratio (OR) παίρνει τιμές από 0 μέχρι άπειρο. Τιμή του OR ίσο με 1 σημαίνει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση. Τιμή μεγαλύτερη από ένα σημαίνει ότι ο παράγοντας που εξετάζεται σχετίζεται θετικά με το νόσημα, δηλαδή είναι επιβαρυντικός και δηλώνει την πιθανότητα το γεγονός να συμβεί στους ασθενείς και όχι στους μάρτυρες, ενώ τιμή μικρότερη από 1 σημαίνει ότι η σχέση είναι αρνητική, δηλαδή ότι ο παράγοντας προστατεύει από το νόσημα [43].

Τα 95% (δηλαδή η πιθανότητα λάθους ίση ή μικρότερη του 5%  $P \leq 0.05$ ) όρια αξιοπιστίας του λογαρίθμου του σχετικού λόγου ( $\log, OR$ ) σε μια έρευνα ασθενών- μαρτύρων δίνεται από τον ακόλουθο τύπο [42]:

$$CI (95\%) = \text{Log OR} \pm 1.96 * SE(\text{Log OR})$$

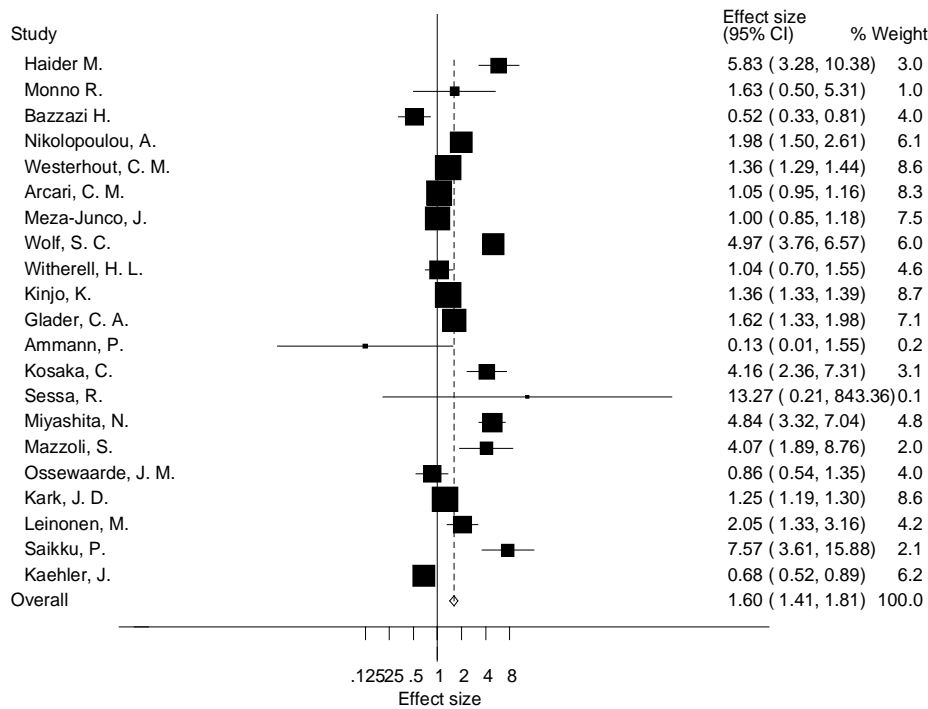
όπου  $SE$  (standard error) είναι το τυπικό σφάλμα του λογαρίθμου του OR που υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο [43].

$$s(e \log) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

---

\* Οι εντολές του προγράμματος stata 10 είναι γραμμένες με γραμματοσειρά courier new

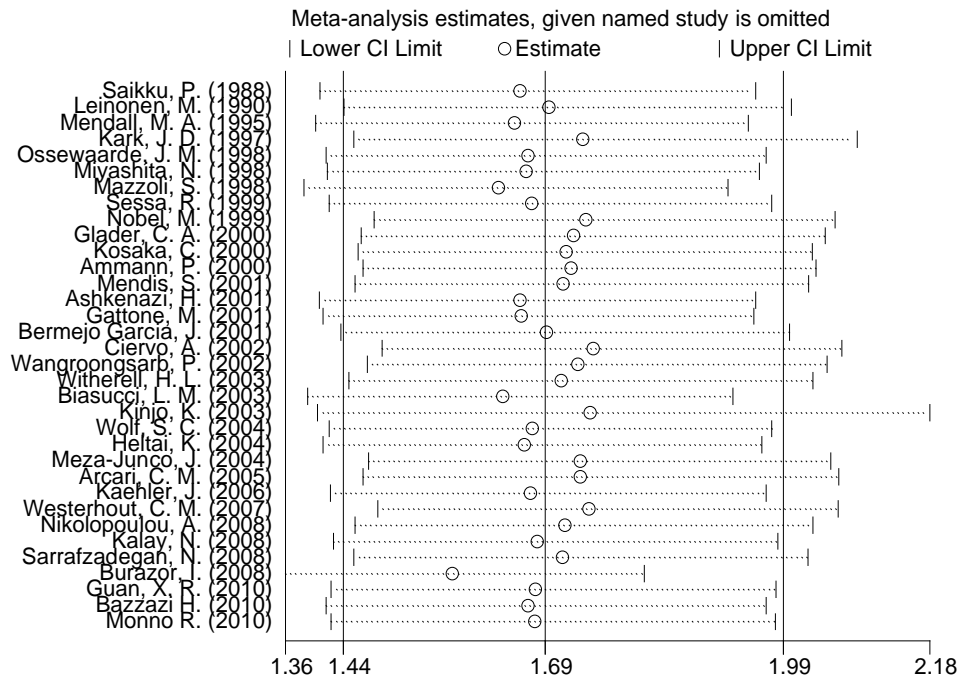
Το OR στη μελέτη είναι 1.60 με διάστημα εμπιστοσύνης (1.41, 1.81), για την IgA και 1.69 με διάστημα εμπιστοσύνης (1.44, 1.99) για την IgG. Δείχνει ότι υπάρχει ισχυρή θετική συσχέτιση για το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την ύπαρξη IgA και IgG αντισωμάτων στον ορό για *Chlamydia pneumoniae*.



**Γράφημα 3.1:** Παράδειγμα ενός Forest Plot: Θετική συσχέτιση για έμφραγμα μυοκαρδίου και IgA. Στα αριστερά παρουσιάζονται τα ονόματα των ερευνητών των μελετών. Δεξιά παρουσιάζονται τα OR και τα διαστήματα εμπιστοσύνης της κάθε μελέτης. Η κάτω κλίμακα απεικονίζει τις τιμές που παίρνει το OR. Τιμές που δεν περιέχουν το 1 δείχνουν θετική συσχέτιση [41].

### 3.2.2 Ανάλυση επιδραστικών μελετών

Με την εντολή `metaninf logor1 se1 και logor2 se2` στο πρόγραμμα `stata 10` μπορεί να διαπιστωθεί η αλλαγή που θα προκύψει στο αποτέλεσμα, εάν απορριφθεί κάποια μελέτη. Το γράφημα που ακολουθεί δείχνει ότι καμιά μελέτη εάν αφαιρεθεί δεν επηρεάζει σημαντικά το αποτέλεσμα. Φαίνονται καθαρά τα όρια των διαστημάτων εμπιστοσύνης των μελετών.



**Γράφημα 3.2:** Ανάλυση επιδραστικών μελετών για την IgG. Υπάρχουν στενά όρια στα διαστήματα εμπιστοσύνης και οι περισσότερες μελέτες συγκεντρώνονται στο 1.69 (OR) με (CI95% 1.44, 1.99).

### 3.2.3 Έλεγχος ετερογένειας

Η εντολή `Metan` υπολογίζει τους δείκτες ετερογένειας. Σκοπός είναι να διαπιστωθεί αν η μηδενική υπόθεση ισχύει. Η μηδενική υπόθεση δηλώνει ότι οι μελέτες είναι ομοιογενείς. Η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης δείχνει ότι υπάρχει ετερογένεια.

Η παρουσία ετερογένειας μεταξύ των μελετών μπορεί να προσδιοριστεί από το Q test του Cochran. Το Q δίνεται από τον παρακάτω τύπο.

$$Q = \sum_i^k W_i(d_i - D)^2 \sim \chi_{k-1}^2$$

με 
$$D = \frac{\sum_{i=1}^k w_i d_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad \text{και} \quad w_i = \frac{1}{\text{var}(d_i)}$$

Το Q ακολουθεί την κατανομή  $\chi^2$  με  $k-1$  βαθμούς ελευθερίας όπου  $k$  ο αριθμός των μελετών και μπορεί να εφαρμοστεί για τον έλεγχο της ετερογένειας τόσο σε συνεχή, όσο και σε διακριτά δεδομένα. Το Q test του Cochran αποδίδει καλύτερα όταν η μετα-ανάλυση περιλαμβάνει πολλές μελέτες [42].

Μια άλλη στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ετερογένειας είναι το  $I^2$  test που βασίζεται στο Q test. Το  $I^2$  test υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο:

$$I^2 = \max \left( 0, \frac{Q - (k-1)}{Q} \right)$$

και παίρνει τιμές από 0 έως 100%. Τιμές κάτω από 25% φανερώνουν μια μικρή ή αμελητέα ετερογένεια, ενώ τιμές που υπερβαίνουν το 50% δηλώνουν ότι υπάρχει ετερογένεια [41].

Ένας τρίτος εκτιμητής για την ύπαρξη ετερογένειας είναι το  $\tau^2$  το οποίο υπολογίζει τη μεταβλητότητα μεταξύ των δύο μελετών. Ο εκτιμητής  $\tau^2$  ορίστηκε αρχικά από τους Dersimonian και Laird με τον παρακάτω τύπο.

$$\tau_{DL}^2 = \max \left\{ 0, \frac{Q - (k-1)}{\sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}} \right\}$$

Οι υψηλές τιμές των αναφερόμενων δεικτών δείχνουν την ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των μελετών, ενώ όταν οι τιμές είναι ίσες ή πλησιάζουν το μηδέν, συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει ετερογένεια [41].

Στην στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν και οι τρεις μέθοδοι εκτίμησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλές τιμές δεικτών καταδεικνύοντας την ύπαρξη μεγάλης ετερογένειας.

### Πίνακας 3.1: Έλεγχος ετερογένειας για την IgA

<p>Heterogeneity chi-squared = 316.39 (d.f. = 20) p = 0.000  I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 93.7%  Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0450</p>
---

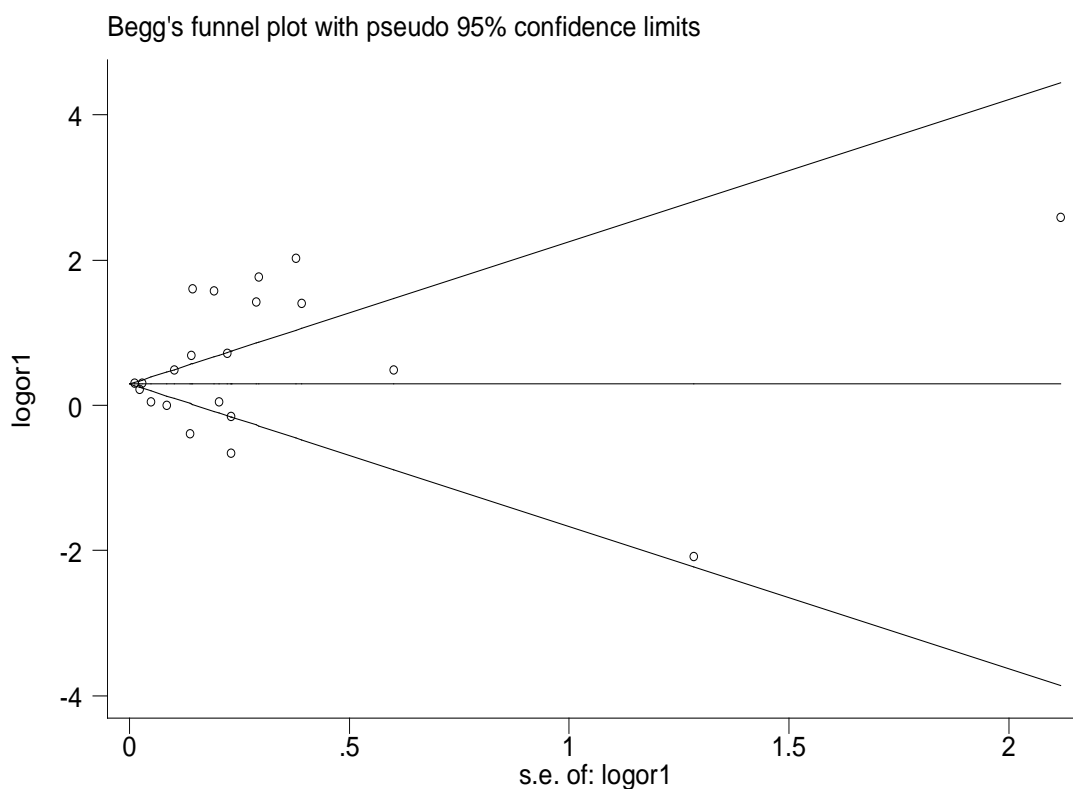
### 3.2.4 Έλεγχος συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης

Για τον έλεγχο συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης με την εντολή metabias χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι Begg, Egger, καθώς και η meta-analysis regression (ανάλυση παλινδρόμησης) με την εντολή metareg.

Εκτός από τα στατιστικά αποτελέσματα η εντολή `metabias` δίνει και τα σχετικά γραφήματα και συγκεκριμένα το funnel plot.

Το funnel plot είναι μια γραφική παράσταση που αξιολογεί το συστηματικό σφάλμα δημοσιεύσεων στα μετα-αναλυτικά σύνολα δεδομένων. Στο διάγραμμα αυτό παριστάνεται η κατανομή του μεγέθους επίδρασης των μελετών, το OR συναρτίζει κάποιου μέτρου μεταβλητότητας, όπως η τυπική απόκλιση. Το γράφημα ονομάζεται έτσι καθώς το διάγραμμα που θα προκύψει αν δεν υφίσταται σφάλμα δημοσίευσης, θα πρέπει να είναι συμμετρικό σε σχήμα χωνιού (funnel), ενώ αντίθετα σε ύπαρξη σφάλματος το funnel plot θα είναι ασύμμετρο.

Γενικά στο γράφημα αυτό αναμένονται οι εκτιμητές από τις μεγάλες και πιο ακριβείς μελέτες να βρίσκονται κοντά στον συνοπτικό εκτιμητή, ενώ οι εκτιμητές από τις μικρές και λιγότερο ακριβείς μελέτες να είναι πιο απομακρυσμένοι. Στον πίνακα που ακολουθεί το funnel plot του Begg δείχνει ότι δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης, καθώς οι μελέτες κατανέμονται συμμετρικά στη βάση του χωνιού [44].

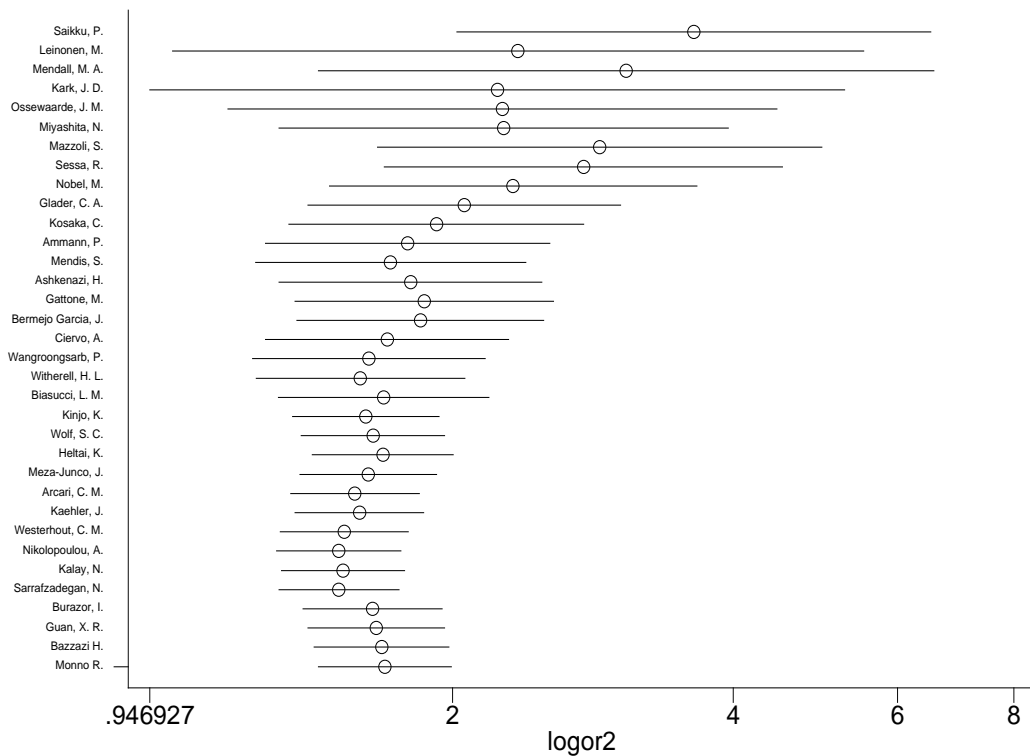


**Γράφημα 3.3:** Παράδειγμα Begg's funnel plot για IgA

### 3.2.5 Διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης

Για τη διεξαγωγή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε η εντολή:  
metacum logor1 sel if iniga ,effect(r) graph id(author )  
xlab eform για την IgA και logor2 για την IgG.

Με την αθροιστική μετα-ανάλυση γίνεται η εκτίμηση της επιρροής της πρώτης μελέτης πάνω στις επόμενες, καθώς και της εξέλιξης των εκτιμήσεων στη διάρκεια του χρόνου. Σε συνδυασμό με τα στατιστικά αποτελέσματα η εντολή αυτή δίνει και τα αντίστοιχα γραφήματα τα οποία διευκολύνουν στην εύρεση αποκλίσεων μεταξύ των μελετών. Φαίνεται καθαρά να υπάρχει το φαινόμενο του Πρωτέα ιδιαίτερα στις παλαιότερα δημοσιευμένες μελέτες αλλά τελικά ο εκτιμητής σταθεροποιείται [44].



**Γράφημα 3.4:** Αθροιστική μετανάλυση για την IgG. Υπάρχει καθαρά το φαινόμενο του πρωτέα ιδιαίτερα στις πρώτες μελέτες αλλά στη συνέχεια ο εκτιμητής σταθεροποιείται.

### 3.2.6 Παράγοντες κινδύνου και έμφραγμα του μυοκαρδίου

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου χρησιμοποιήθηκε η εντολή Paired t- test (δοκιμασία κατά ζεύγη. Η δοκιμασία κατά ζεύγη αποτελεί μια χρήσιμη στατιστική δοκιμασία κάθε φορά που υπάρχουν ζεύγη μετρήσεων στην ίδια ερευνητική μονάδα. Αν με την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας δεν τεκμηριωθεί πραγματική διαφορά μεταξύ των δύο μέσων τιμών ( $x_1 = x_2$ ) των μελετών,



γίνεται δεκτό ότι δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και άρα το αποτέλεσμα θεωρείται στατιστικά σημαντικό [43]. Από τη στατιστική ανάλυση φαίνεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου και το έμφραγμα μυοκαρδίου.

**Πίνακας 3.2: Παράδειγμα δοκιμασίας κατά ζεύγη (paired t-test) έμφραγμα μυοκαρδίου και κάπνισμα. Η διαφορά των μέσων τιμών είναι ίση με μηδέν.**

```

. ttest smoking1= smoking0
Paired t test
-----
Variable | Obs      Mean      Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
smoking1 |   43    55.54674    2.362392    15.49124    50.77924    60.31425
smoking0 |   43    39.38116    3.054074    20.0269     33.21779    45.54453
-----+-----
diff     |     43    16.16558    2.475847    16.23521    11.16912    21.16204
-----+-----
mean(diff) = mean(smoking1 - smoking0)                                t =    6.5293
Ho: mean(diff) = 0                                                    degrees of freedom =    42

Ha: mean(diff) < 0                Ha: mean(diff) != 0                Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 1.0000                Pr(|T| > |t|) = 0.0000                Pr(T > t) = 0.0000

```

Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται οι διαφορές μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και η αύξηση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου όσον αφορά το κάπνισμα, το φύλο, το σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία και την υπέρταση.

**Πίνακας 3.3: Διαφορές των παραγόντων κινδύνου**

```

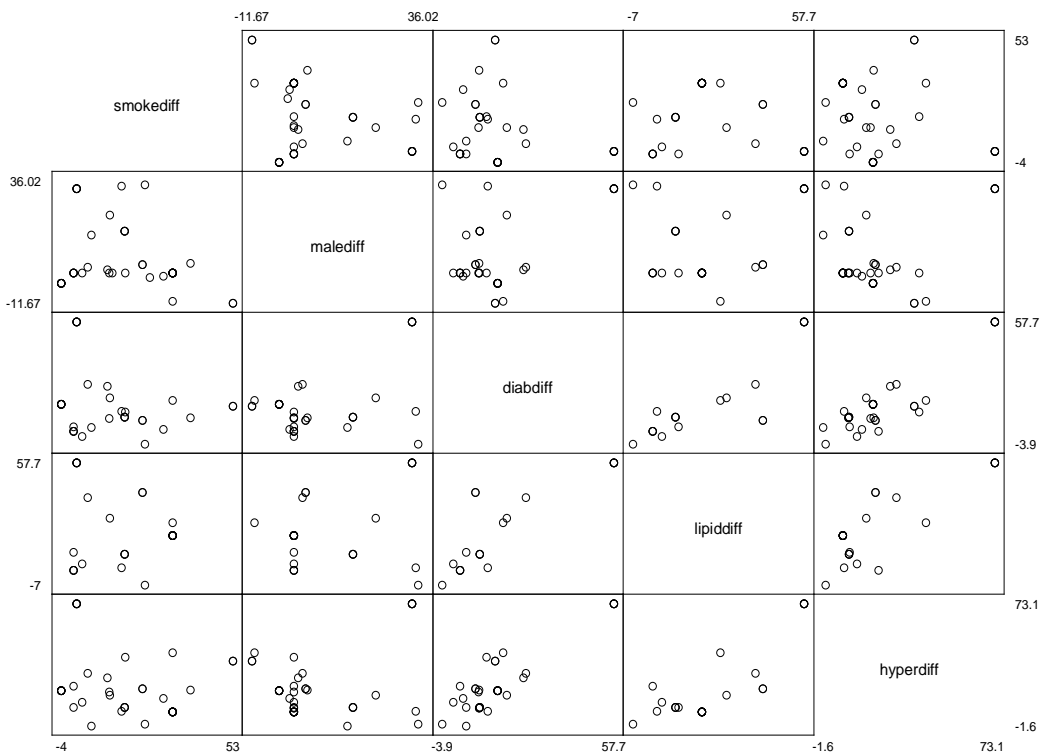
pwcorr *diff(sig)
      | smoked~f malediff diabdiff lipidd~f hyperd~f
-----+-----
smokediff | 1.0000
      |
malediff | -0.2649 1.0000
      | 0.0861
      |
diabdiff | -0.2361 0.5176 1.0000
      | 0.1859 0.0015
      |
lipiddiff | -0.1722 0.3549 0.8704 1.0000
      | 0.3903 0.0693 0.0000
      |
hyperdiff | -0.2502 0.3576 0.9088 0.8453 1.0000
      | 0.1244 0.0217 0.0000 0.0000

```

### 3.2.7 Ανάλυση παλινδρόμησης (meta-analysis regression)

Η ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιείται για να διερευνήσει τη σχέση ανάμεσα σε μια εξαρτημένη μεταβλητή και μια ή περισσότερες ανεξάρτητες μεταβλητές. Η ανεξάρτητη μεταβλητή συμβολίζεται με  $x$  και η εξαρτημένη με  $y$ . Στα διαγράμματα συσχέτισης η ανεξάρτητη μεταβλητή κλιμακώνεται στον οριζόντιο άξονα (τον άξονα των  $x$ ) και η εξαρτημένη στον κάθετο άξονα (τον άξονα των  $y$ ).

Το διάγραμμα συσχέτισης ή γράφημα διασποράς, το οποίο λέγεται επίσης και στικτόγραμμα, αποτελεί μια απλή αλλά πολύ χρήσιμη μέθοδο για την κατανόηση της σχέσης, που συνδέει τις δύο ή περισσότερες μεταβλητές, καθώς και την εξάρτηση της μιας από την άλλη. Στο γράφημα διασποράς, κάθε παρατήρηση (ερευνητική μονάδα) παριστάνεται μ' ένα σημείο, και αποτελεί ένα νέφος σημείων που πολλές φορές καθορίζει μια ιδεατή γραμμή, η οποία δίνει μια πρώτη εικόνα της σχέσης που συνδέει τις δυο μεταβλητές. Η σχέση μεταξύ των μεταβλητών γίνεται περισσότερο ισχυρή όσο πιο κοντά στην ιδεατή γραμμή βρίσκονται τα σημεία του διαγράμματος της διασποράς. [36]



Γράφημα 3.5: Γράφημα διασποράς από ανάλυση παλινδρόμησης.

### 3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

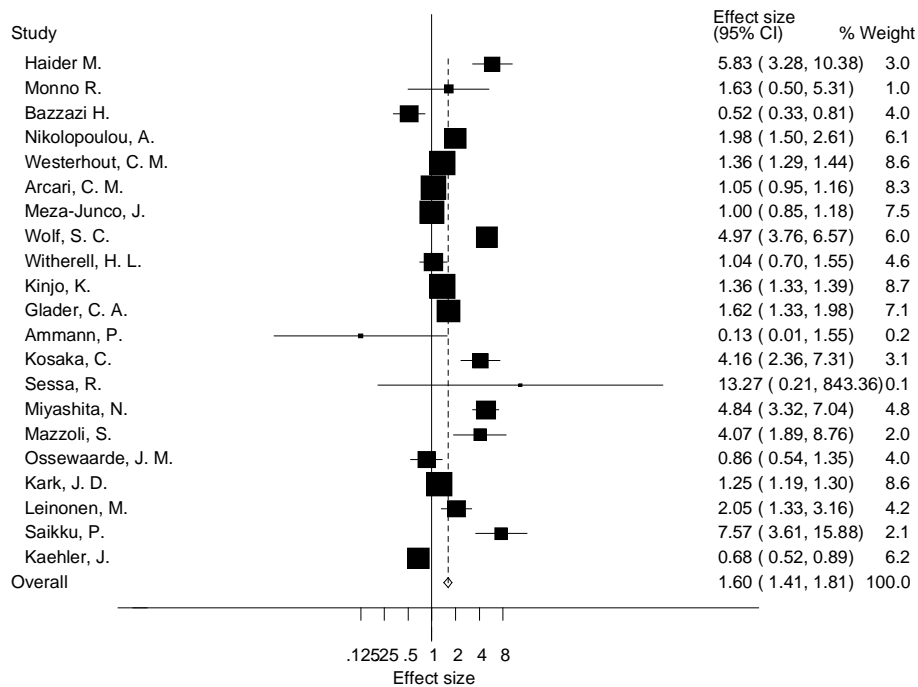
Συνολικά από τις 35 μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση στις 21 από αυτές οι ασθενείς βρέθηκαν με θετικά αντισώματα για IgA και στις 34 για IgG.

Στον έλεγχο που πραγματοποιήθηκε για θετικά επίπεδα αντισωμάτων IgA για *Chlamydia pneumoniae* και έμφραγμα του μυοκαρδίου βρέθηκε να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με τιμή OR 1.60 (95% CI: 1.413, 1.806) .

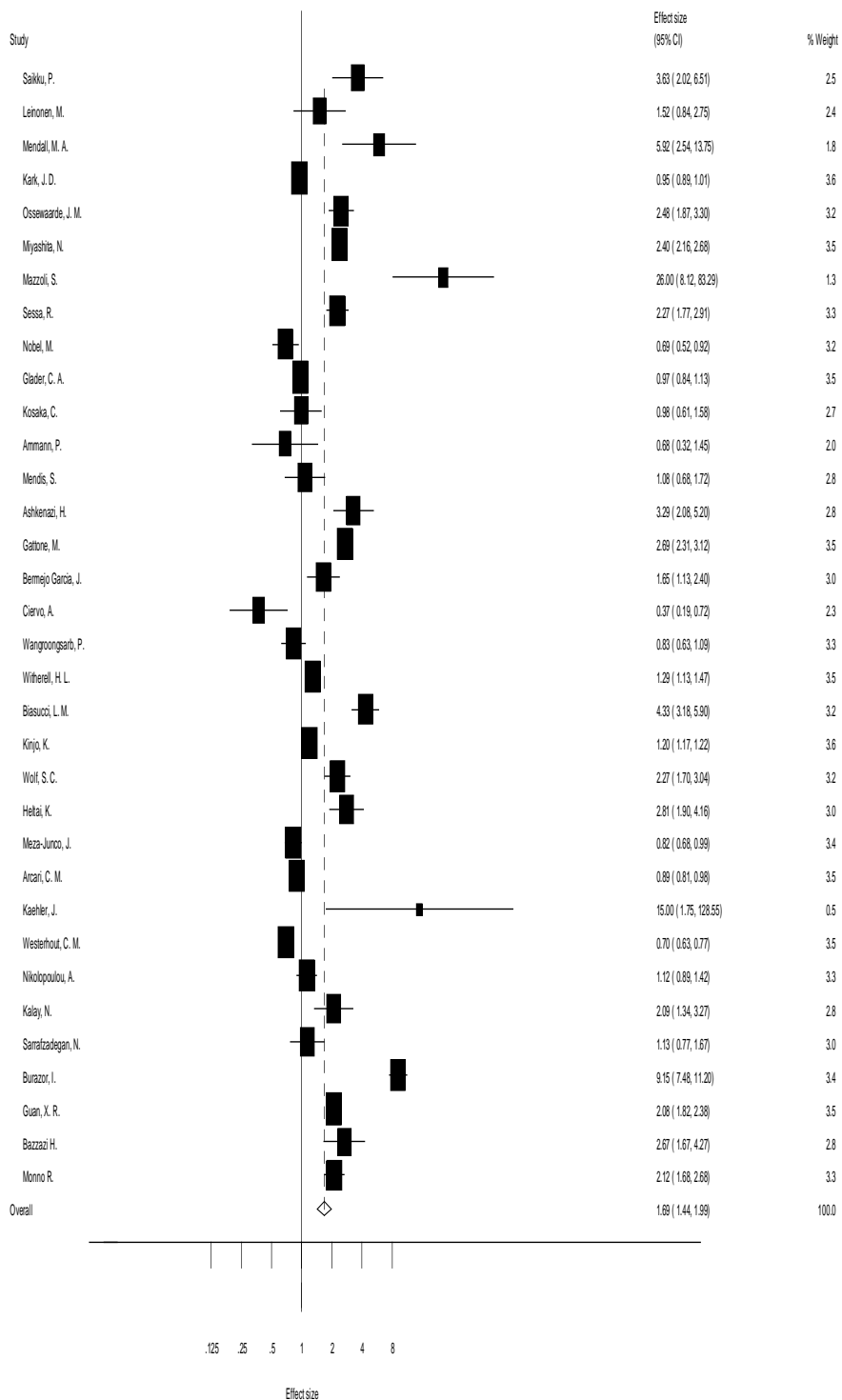
Επίσης βρέθηκε να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση στον έλεγχο για θετικά επίπεδα αντισωμάτων IgG για *Chlamydia pneumoniae* και έμφραγμα του μυοκαρδίου, με τιμή OR 1.69 (95% CI: 1.437, 1.993).

Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα με θετικά αντισώματα IgA έχουν 1.60 φορές περισσότερο κίνδυνο, να αναπτύξουν έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα άτομα με θετικά αντισώματα IgG έχουν 1.69 περισσότερες φορές αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν αντισώματα για *Chlamydia pneumoniae* [43].

Στις γραφικές παραστάσεις που ακολουθούν (forest plots) φαίνεται η θετική συσχέτιση για τις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG και το έμφραγμα μυοκαρδίου αντίστοιχα.

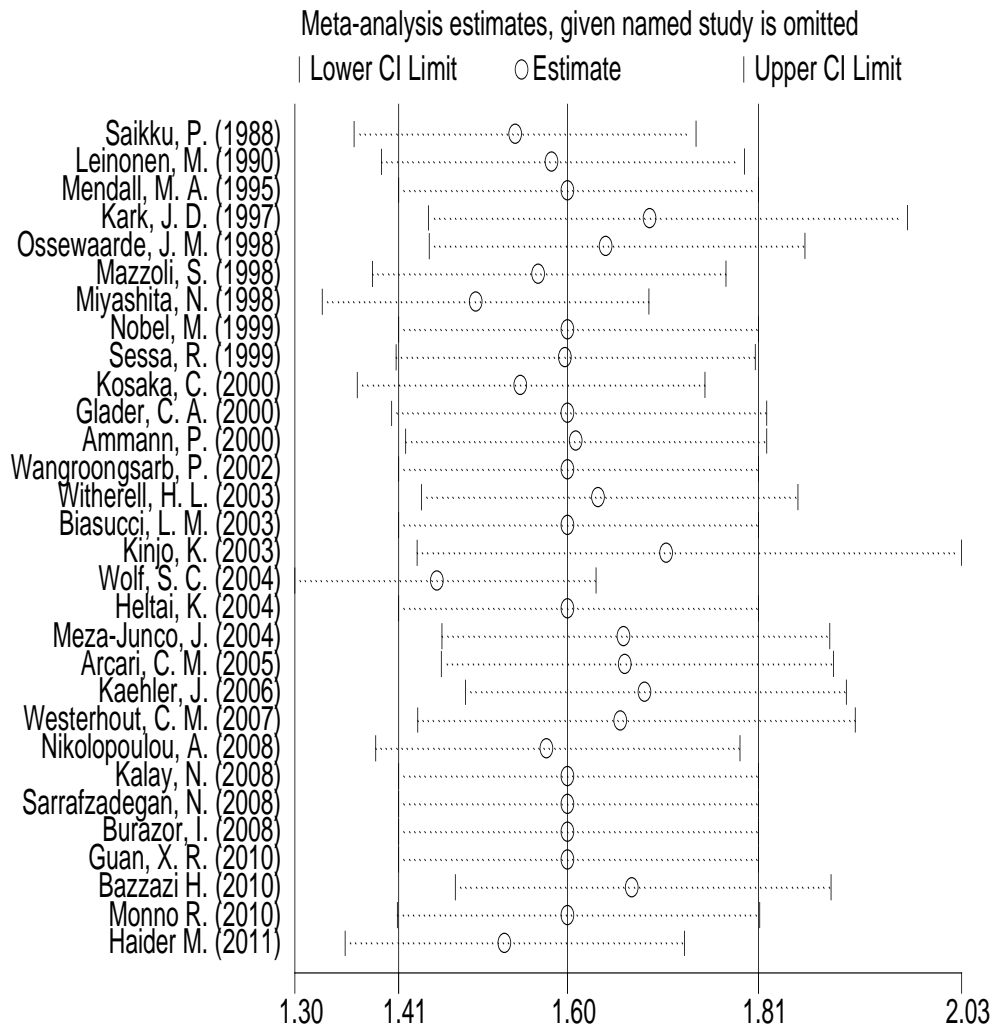


**Γράφημα 3.6:** Forest plot για την IgA OR (1.60) και διάστημα εμπιστοσύνης (1.41, 1.81). Δείχνει ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση IgA και εμφράγματος του μυοκαρδίου.



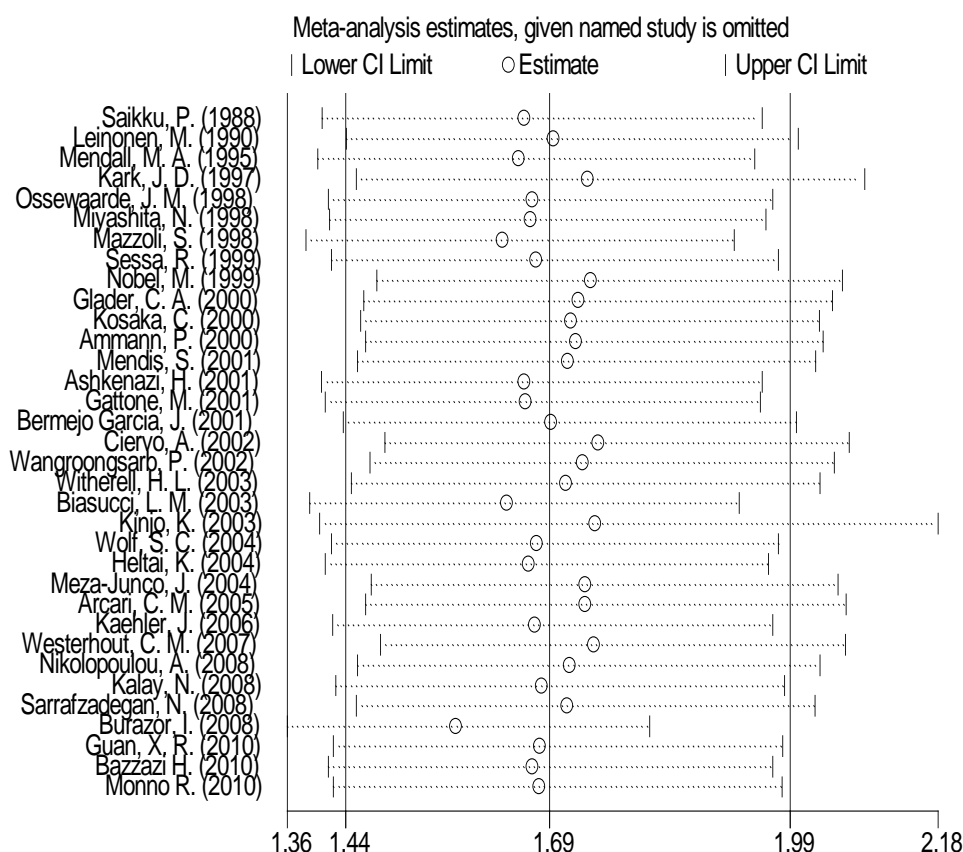
**Γράφημα 3.7:** Forest plot για IgG OR (1.69), με διάστημα εμπιστοσύνης (1.44, 1.99). Ισχυρή συσχέτιση IgG και έμφράγματος μυοκαρδίου.

Με την ανάλυση επιδραστικών μελετών για την IgA στο γράφημα που ακολουθεί φαίνεται ότι καμιά μελέτη αν αφαιρεθεί δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα. Τα στενά όρια των διαστημάτων εμπιστοσύνης ενισχύουν ακόμη περισσότερο τη θετική συσχέτιση. Διάστημα εμπιστοσύνης για την IgA (1.41, 1.81) με τις περισσότερες μελέτες να βρίσκονται στο 1.60 (OR).



**Γράφημα 3.8:** Ανάλυση επιδραστικών μελετών. Όρια διαστήματος εμπιστοσύνης των μελετών για την IgA (1.41, 1.81).

Η ανάλυση επιδραστικών μελετών για την IgG δείχνει επίσης ότι καμιά μελέτη αν αφαιρεθεί δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα. Τα όρια στο διάστημα εμπιστοσύνης είναι (1.44, 1.99) με τις περισσότερες μελέτες να βρίσκονται στο 1.69 (OR).



**Γράφημα 3.9:** Γραφική παράσταση ανάλυσης επιδραστικών μελετών για την IgG. Όρια διαστημάτων εμπιστοσύνης 1.44, 1.99.

Από τον έλεγχο της ετερογένειας διαπιστώθηκε ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά και τις δύο κατηγορίες αντισωμάτων. Στους πίνακες που ακολουθούν βλέπουμε υψηλές τιμές και για τις τρεις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν.

**Πίνακας 3.4: Ετερογένεια για IgA.**

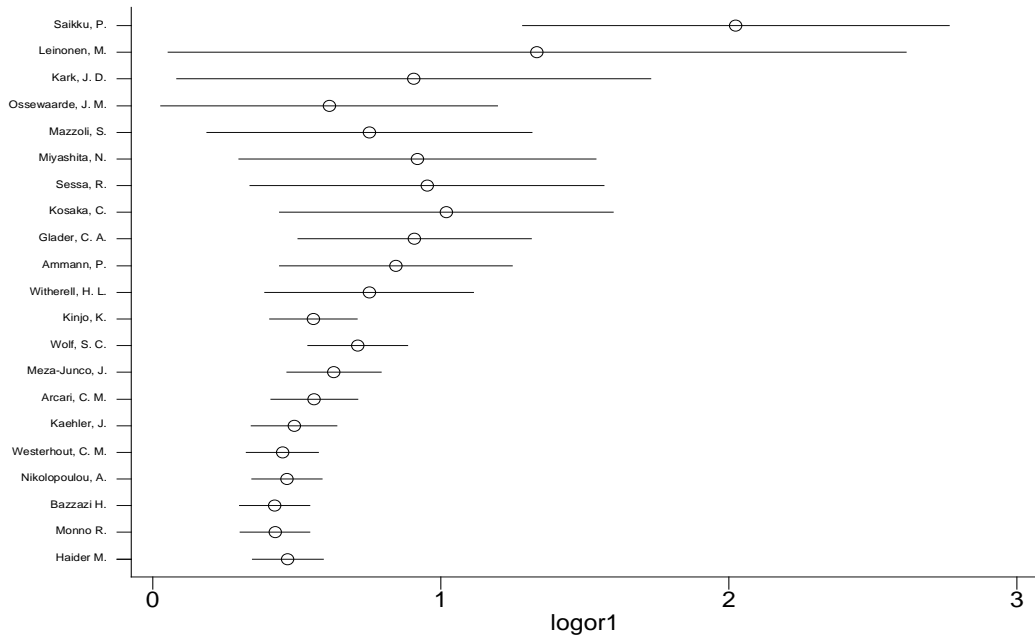
<p>Heterogeneity chi-squared = 316.39 (d.f. = 20) p = 0.000          I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 93.7%          Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0450</p>
---

**Πίνακας 3.5: Ετερογένεια για IgG**

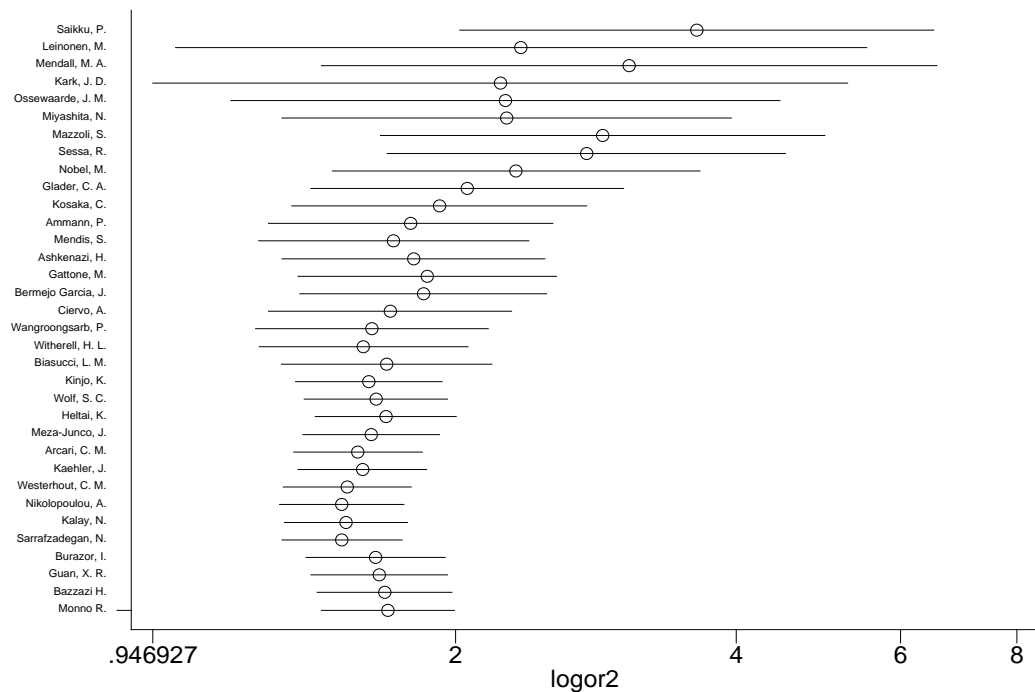
<p>Heterogeneity chi-squared = 1274.15 (d.f. = 33) p = 0.000          I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 97.4%          Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1951</p>
--

Κατά τη διεξαγωγή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τη διαπίστωση των αλλαγών στα αποτελέσματα των μελετών από την πρώτη δημοσίευση, φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική απόκλιση μεταξύ των μελετών, και ύπαρξη του φαινομένου του

πρωτέα, ιδιαίτερα στις παλαιότερα δημοσιευμένες μελέτες, όπου βλέπουμε μια σημαντική διαφορά σε σχέση με τις νεότερες. Τελικά ο εκτιμητής σταθεροποιείται όσον αφορά τις μελέτες μετά το 2003. (Βλέπε παράρτημα πίνακες 10 και 11)



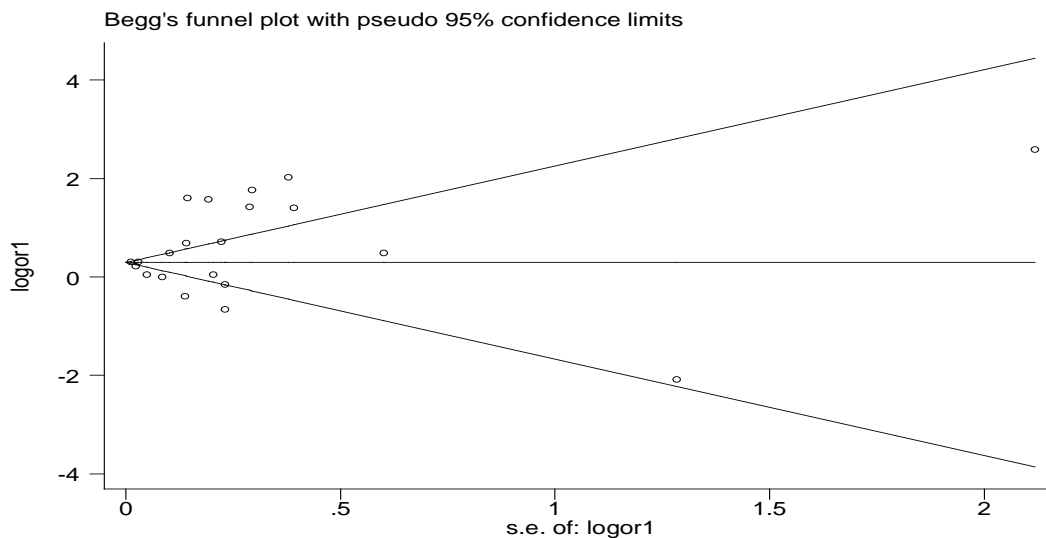
**Γράφημα 3.10:** Αθροιστική μετα-ανάλυση για IgA. Φαίνεται η ύπαρξη φαινομένου του Πρωτέα.



**Γράφημα 3.11:** Γραφική παράσταση αθροιστικής μετα-ανάλυσης για την IgG. Επίσης παρατηρείται η ύπαρξη του φαινομένου του Πρωτέα.

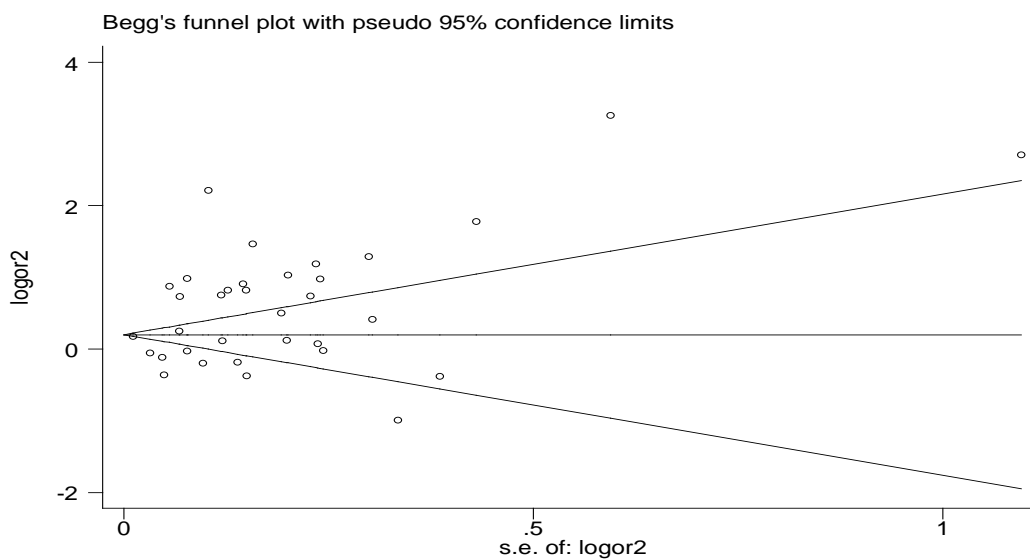
Από τον έλεγχο για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, βρέθηκε ότι δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης για την ανοσοσφαιρίνη IgA. Τα P-values του Begg's test είναι 0.628, του Egger's test 0.201 και της ανάλυσης παλινδρόμησης 0.589 που είναι  $>0.05$ , καταδεικνύοντας ότι δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση ( $H_0$ ).

Στον Γράφημα που ακολουθεί το funnel plot του Begg δείχνει ότι οι μελέτες κατανέμονται συμμετρικά στη βάση του χωνιού.



**Γράφημα 3.12:** Begg's funnel plot για την IgA.

Όσον αφορά την ανοσοσφαιρίνη IgG από τον έλεγχο για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης βρέθηκε ότι υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης βάση της δοκιμασίας του Egger's test ( $p= 0.045$ ) και της ανάλυσης παλινδρόμησης ( $p= 0.009$ ). Οι τιμές φαίνονται στον πίνακα 3.7 που ακολουθεί.



**Γράφημα 3.13:** Begg's funnel plot για IgG



**Πίνακας 3.6: Έλεγχος Begg's test, Egger's test και meta-analysis regression IgA για σφάλμα δημοσίευσης. P - values >0.05.**

```

Tests for Publication Bias
. metabias logor1 sel,gr(b)
Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.
Begg's Test
  adj. Kendall's Score (P-Q) =      37
      Std. Dev. of Score =    76.45 (corrected for ties)
      Number of Studies =      37
            z =      0.48
      Pr > |z| =    0.628
            z =      0.47 (continuity corrected)
      Pr > [z] =    0.638 (continuity corrected)

Egger's test
Std_Eff|      Coef.   Std. Err.      t    P>|t|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
Slope | 2269538   .057731    3.93   0.000   .1097537   .3441539
Bias | 1.565876   1.202123    1.30   0.201  - .8745639   4.006316

. metareg logor1 sel if iniga ,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00132895
Iteration 3: tau^2 = .01558981
Iteration 4: tau^2 = .15706878
Iteration 5: tau^2 = .44928391
Iteration 6: tau^2 = .55007201
Iteration 7: tau^2 = .56713144
Iteration 8: tau^2 = .56965846
Iteration 9: tau^2 = .57002542

Meta-analysis regression
                                         No of studies =    21
                                         tau^2 method      reml
                                         tau^2 estimate =  .5701
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence
achieved
-----+-----
---      Coef.      Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
-- sel .4007509   .7415605      0.54   0.589   -1.052681   1.854183
cons | .4878379   .2375252      2.05   0.040   .022297   .9533787

```

**Πίνακας 3.7: Έλεγχος Begg's test (P values= 0.583), Egger's test (P values =0.045) και meta-analysis regression (P values=0.009) IgG για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.**

<b>Begg's Test</b>						
adj. Kendall's Score (P-Q) =						37
Std. Dev. of Score =						67.46
Number of Studies =						34
z =						0.55
Pr >  z  =						0.583
z =						0.53 (continuity corrected)
Pr >  z  =						0.594 (continuity corrected)
<b>Egger's test</b>						
-----						
---						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
---						
slope	.1236813	.0642464	1.93	0.063	-.0071844	.254547
bias	2.573339	1.236309	2.08	0.045	.0550609	5.091618
<b>Meta-analysis regression</b>						
						No of studies = 34
						tau^2 method reml
						tau^2 estimate = .4887
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 : convergence achieved						
-----						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
se2	2.252534	.8649185	2.60	0.009	.5573246	3.947743
cons	.1612568	.1973254	0.82	0.414	-.2254939	.5480075

Ακολούθως εφαρμόστηκαν δοκιμασίες για να αποκαλυφθούν οι πιθανές συσχετίσεις του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των παραγόντων κινδύνου, μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων. Η εφαρμογή των δοκιμασιών κατέδειξε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σχέση με το κάπνισμα, την ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία, την υπέρταση και το άρρεν φύλο.

Από τους πίνακες που ακολουθούν διαπιστώνεται η μη απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης καθώς οι διαφορές των μέσων τιμών είναι ίσες με το μηδέν.

**Πίνακας 3.8: Καπνιστές ασθενείς (smoking 1) και μάρτυρες (smoking 0)**

**Βλέπουμε ότι η διαφορά στις μέσες τιμές είναι ίση με το μηδέν. ( $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$ )**

```

ttest smoking 1= smoking 0
Paired t test
-----
Variable |  Obs      Mean      Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
smoking1 |  43    55.54674    2.362392    15.49124    50.77924    60.31425
smoking0 |  43    39.38116    3.054074    20.0269    33.21779    45.54453
-----+-----
      diff |  43    16.16558    2.475847    16.23521    11.16912    21.16204
-----+-----
mean(diff) = mean(smoking1 - smoking0)                                t =      6.5293
Ho: mean(diff) = 0                                                    degrees of freedom =      42
Ha: mean(diff) < 0              Ha: mean(diff) != 0              Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 1.0000              Pr(|T| > |t|) = 0.0000              Pr(T > t) = 0.0000

```

**Πίνακας 3.9: Σακχαρώδης διαβήτης, ασθενείς (diabetes1) και μάρτυρες**

**(diabet0),  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$**

```

. ttest diabetes1= diabet0
Paired t test
-----
Variable |  Obs      Mean      Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
diabet~1 |  36     23.375    2.584905    15.50943    18.12736    28.62264
diabet0  |  36     7.118611   1.680743    10.08446    3.706521    10.5307
-----+-----
      diff |  36    16.25639    2.707067    16.2424    10.76075    21.75203
-----+-----
mean(diff) = mean(diabetes1 - diabet0)                                t =      6.0052
Ho: mean(diff) = 0                                                    degrees of freedom =      35
Ha: mean(diff) < 0              Ha: mean(diff) != 0              Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 1.0000              Pr(|T| > |t|) = 0.0000              Pr(T > t) = 0.0000

```

**Πίνακας 3.10: Υπερλιπιδαιμία ασθενείς (hyperlipidemia1) και μάρτυρες (hyperlipidemia0),  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$**

```

. ttest hyperlipidemia1= hyperlipidemia0

Paired t test
-----
Variable | Obs      Mean      Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
hyperl~1 | 27       44.93     3.187849   16.56455    38.37728    51.48272
hyperl~0 | 27       22.7237   3.904647   20.28914    14.69759    30.74982
-----+-----
      diff | 27       22.2063   3.755047   19.5118     14.48769    29.92491
-----+-----

      mean(diff) = mean(hyperlipidemia1 - hyperlipidemia0)      t =      5.9137
Ho: mean(diff) = 0                                           degrees of freedom =      26

Ha: mean(diff) < 0           Ha: mean(diff) != 0           Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 1.0000           Pr(T > t) = 0.0000           Pr(T > t) = 0.0000

```

**Πίνακας 3.11: Υπέρταση ασθενείς (hypertension1) και μάρτυρες (hypertension0)  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$**

```

. ttest hypertension1= hypertension0

Paired t test
-----
Variable | Obs      Mean      Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
hypert~1 | 41       45.20561   2.480287   15.88158    40.19276    50.21846
hypert~0 | 41       23.34293   2.3001     14.72783    18.69425    27.9916
-----+-----
      diff | 41       21.86268   3.128545   20.03246    15.53966    28.18571
-----+-----

      mean(diff) = mean(hypertension1 - hypertension0)      t =      6.9881
Ho: mean(diff) = 0                                           degrees of freedom =      40

Ha: mean(diff) < 0           Ha: mean(diff) != 0           Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 1.0000           Pr(T > t) = 0.0000           Pr(T > t) = 0.0000

```

**Πίνακας 3.12: Άρρεν φύλο, ασθενείς (mi1 males) και μάρτυρες (mi0 males)  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0007$**

```

. ttest    mil_males=    mi0_males

Paired t test
-----+-----
Variable |   Obs    Mean    Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
mil_ma~s |   67    74.40582    2.36415    19.3514    69.68564    79.126
mi0_ma~s |   67    68.56134    2.733257    22.37267    63.10422    74.01847
-----+-----
      diff |   67    5.844478    1.646286    13.47543    2.557562    9.131394
-----+-----

      mean(diff) = mean(mil_males - mi0_males)          t =    3.5501
Ho: mean(diff) = 0                                degrees of freedom =    66

Ha: mean(diff) < 0          Ha: mean(diff) != 0          Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 0.9996          Pr(|T| > |t|) = 0.0007          Pr(T > t) = 0.0004

```

Ακολούθως έγινε συσχέτιση των διαφορών των παραγόντων κινδύνου μεταξύ τους (πίνακας 3.13). Πιο αναλυτικά φαίνεται να υπάρχει μια αμυδρή συσχέτιση των διαφορών μεταξύ του φύλου και του καπνίσματος ( $p=0.0861$ ), της υπερλιπιδαιμίας και του φύλου ( $p=0.0693$ ) για την εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου, με την ύπαρξη των *Chlamydia Pneumoniae*. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη και το φύλο ( $p=0.0015$ ), η υπέρταση και το φύλο ( $p=0.0217$ ). Επίσης υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διαφορών όπως της υπερλιπιδαιμίας με τον διαβήτη ( $p=0.0000$ ), της υπέρτασης με τον διαβήτη ( $p=0.0000$ ) και της υπέρτασης με την υπερλιπιδαιμία ( $p=0.0000$ ).

**Πίνακας 3.13: Διαφορές μεταξύ παραγόντων κινδύνου**

```

. pwcorr *diff, sig
          | smoked~f malediff diabdiff lipidd~f hyperd~f
-----+-----
smokediff |    1.0000
          |
          |
malediff  |   -0.2649    1.0000
          |           |
          |           |   0.0861
          |           |
diabdiff  |   -0.2361    0.5176    1.0000
          |           |           |
          |           |           |   0.1859    0.0015
          |           |           |
lipiddiff |   -0.1722    0.3549    0.8704    1.0000
          |           |           |           |
          |           |           |           |   0.3903    0.0693    0.0000
          |           |           |           |
hyperdiff |   -0.2502    0.3576    0.9088    0.8453    1.0000
          |           |           |           |           |
          |           |           |           |           |   0.1244    0.0217    0.0000    0.0000

```

Στη συνέχεια μελετήθηκε το πως επηρεάζουν το OR στην εμφάνιση της νόσου, οι παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, φύλο, διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, και υπέρταση) παρουσία IgA και IgG αντισωμάτων για *Chlamydia Pneumoniae*.

Στους πίνακες που ακολουθούν, φαίνεται ότι το κάπνισμα, και η υπέρταση επηρεάζουν σημαντικά το OR ( $P\text{-value} < 0.05$ ), ενώ δεν επηρεάζουν (το OR) το φύλο και η υπερλιπιδαιμία ( $P\text{-value} > 0.05$ ). Ο διαβήτης παρουσιάζει οριακή εξάρτηση με ( $P\text{-value} = 0.05$ ).

**Πίνακας 3.14: Μετα-παλινδρόμηση: IgA και κάπνισμα P-value 0.000**

```

. metareg logor1    smokediff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00328538
Iteration 3: tau^2 = .08776198
Iteration 4: tau^2 = .20010454
Iteration 5: tau^2 = .21193673
Iteration 6: tau^2 = .21265889

Meta-analysis regression                                No of studies =    22
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate =  .2127

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
smokediff |  -.0282613   .0080249   -3.52   0.000   -.0439898   -.0125327
      cons |   .9484134   .1625798    5.83   0.000    .6297628    1.267064

```

**Πίνακας 3.15: Μετα-παλινδρόμηση: IgA και υπέρταση P-value 0.000**

```

. metareg logor1          hyperdiff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00677184
Iteration 3: tau^2 = .07424394
Iteration 4: tau^2 = .08506133
Iteration 5: tau^2 = .08479226

Meta-analysis regression                                No of studies =    20
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate =  .0848

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
hyperdiff |  .0194237   .0039021    4.98   0.000    .0117757    .0270716
      cons |  -.0417017   .0992743   -0.42   0.674   -.2362757    .1528723

```

**Πίνακας 3.16: Μετα-παλινδρόμηση: IgA και διαβήτης P-value 0.050**

```

. metareg logor1      diabdiff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00284118
Iteration 3: tau^2 = .13125582
Iteration 4: tau^2 = .42460063
Iteration 5: tau^2 = .42708733

Meta-analysis regression                      No of studies = 18
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate = .4271

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
diabdiff |   .0166939   .0085273    1.96   0.050   -.0000194   .0334072
   _cons |   .3815217   .2183397    1.75   0.081   -.0464162   .8094596

```

**Πίνακας 3.17: Μετα-παλινδρόμηση IgA και υπερλιπιδαιμία P-value 0.121**

```

. metareg logor1      lipiddiff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .0329378
Iteration 3: tau^2 = .34011196
Iteration 4: tau^2 = .4151712
Iteration 5: tau^2 = .41915958
Iteration 6: tau^2 = .41936923

Meta-analysis regression                      No of studies = 18
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate = .4194

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
lipiddiff |   .0132465   .0085325    1.55   0.121   -.0034769   .02997
   _cons |   .3264329   .227029    1.44   0.150   -.1185357   .7714016

```



**Πίνακας 3.18: Μετα-παλινδρόμηση IgA και φύλο P-value 0.83**

```

. metareg logor1   malediff,wsse(se1)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .01081423
Iteration 3: tau^2 = .22206373
Iteration 4: tau^2 = .41405301
Iteration 5: tau^2 = .44967557
Iteration 6: tau^2 = .45424731
Iteration 7: tau^2 = .45480781

Meta-analysis regression                      No of studies =   36
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate = .4549
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.      Std. Err.          z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
malediff |      .01856      .0107144      1.73   0.083      -.0024398      .0395598
  _cons |      .3981113     .1447168      2.75   0.006       .1144716      .681751

```

Όσον αφορά την επίδραση στο OR για την εμφάνιση της νόσου παρουσία των IgG για *Chlamydia Pneumoniae*, δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τους παράγοντες κινδύνου. Οι πίνακες που ακολουθούν δείχνουν τη συσχέτιση.

**Πίνακας 3.19: Μετα-παλινδρόμηση IgG και κάπνισμα P-value 0.560**

```

. metareg logor2   smokediff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00506021
Iteration 3: tau^2 = .22911981
Iteration 4: tau^2 = .47889585
Iteration 5: tau^2 = .51122547
Iteration 6: tau^2 = .51469721
Iteration 7: tau^2 = .51506378

Meta-analysis regression                      No of studies =   40
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate = .5151
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.      Std. Err.          z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
smokediff |  -.0047548     .0081538     -0.58   0.560     -.020736     .0112265
  _cons |      .4222455     .1968657      2.14   0.032     .0363958     .8080951

```

**Πίνακας 3.20: Μετα-παλινδρόμηση: IgG και φύλο P-value 0.633**

```

. metareg logor2      malediff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00564075
Iteration 3: tau^2 = .2642809
Iteration 4: tau^2 = .4884817
Iteration 5: tau^2 = .52692594
Iteration 6: tau^2 = .53203078
Iteration 7: tau^2 = .53268546

Meta-analysis regression                      No of studies =    63
                                              tau^2 method      reml
                                              au^2 estimate =   .5328

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
malediff |  0037442   .0078308    0.48   0.633    - .011604   .0190924
cons |    .483744   .1111436    4.35   0.000     .2659066   .7015815

```

**Πίνακας 3.21: Μετα-παλινδρόμηση IgG και διαβήτης P-value 0.623**

```

. metareg logor2      diabdiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00593305
Iteration 3: tau^2 = .32247565
Iteration 4: tau^2 = .59663953
Iteration 5: tau^2 = .62660327
Iteration 6: tau^2 = .62950212
Iteration 7: tau^2 = .62977986

Meta-analysis regression                      No of studies =    33
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate =   .6298

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
diabdiff | -0.0068407   .0139043   -0.49   0.623    - .0340926   .0204111
cons |    .5389063   .2276134    2.37   0.018     .0927921   .9850204

```

**Πίνακας 3.22: Μετα-παλινδρόμηση IgG και υπερλιπιδαιμία P-value 0.293**

```

. metareg logor2      lipiddiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .05353168
Iteration 3: tau^2 = .39745626
Iteration 4: tau^2 = .42588827
Iteration 5: tau^2 = .42758117
Iteration 6: tau^2 = .42768176

Meta-analysis regression                      No of studies = 24
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate = .4277

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
          |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
lipiddiff |   .0095545   .009079   1.05   0.293   - .00824   .0273489
   _cons |   .2302177   .2135819   1.08   0.281   - .1883952   .6488305

```

**Πίνακας 3.23: Μετα-παλινδρόμηση IgG και υπέρταση P-value 0.438**

```

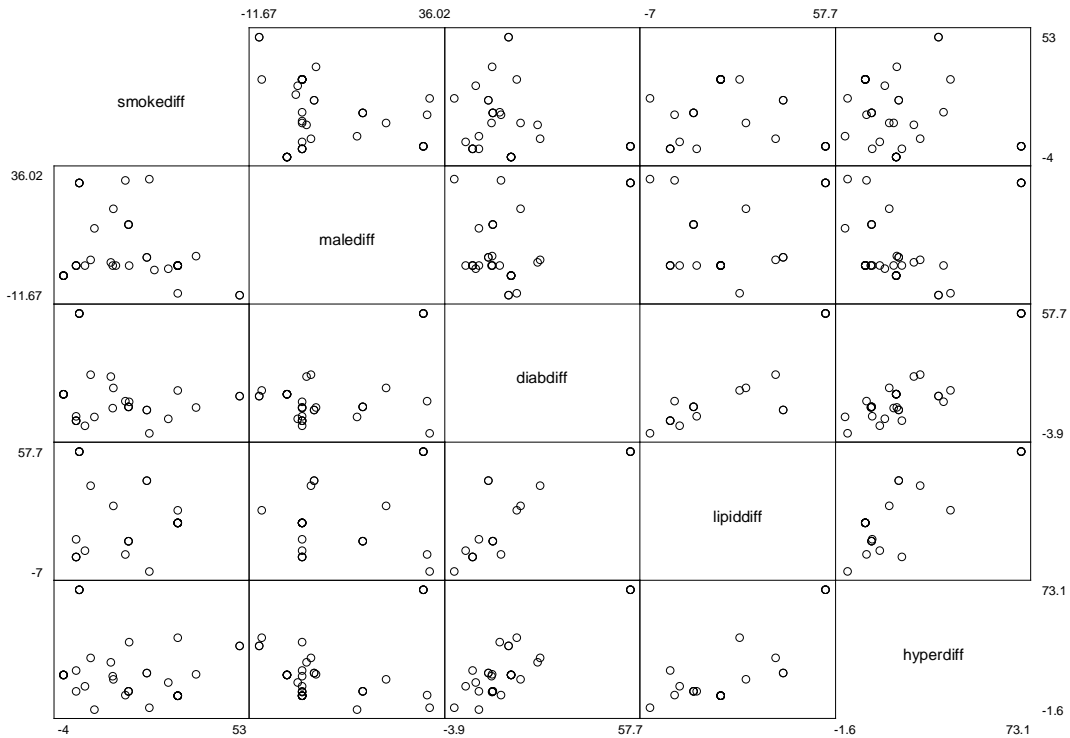
. metareg logor2      hyperdiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00386789
Iteration 3: tau^2 = .12187396
Iteration 4: tau^2 = .42533166
Iteration 5: tau^2 = .48907463
Iteration 6: tau^2 = .49729869
Iteration 7: tau^2 = .49831451
Iteration 8: tau^2 = .49843934

Meta-analysis regression                      No of studies = 38
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate = .4985

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
          |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
hyperdiff |   .0066522   .0085719   0.78   0.438   - .0101483   .0234527
   _cons |   .1888676   .1929876   0.98   0.328   - .1893811   .5671163

```

Όλα τα ανωτέρω συνοψίζονται στο γράφημα διασποράς που ακολουθεί.



**Γράφημα 3.14:** Ανάλυση παλινδρόμησης, γράφημα διασποράς

Στο γράφημα 3.14 φαίνεται η συσχέτιση των παραγόντων κινδύνου και των διαφορών μεταξύ τους σε σχέση με το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ανάμεσα στο κάπνισμα και το φύλο φαίνεται αμυδρή συσχέτιση ενώ σημαντική συσχέτιση παρατηρείται ανάμεσα στο φύλο και στο σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης το φύλο και η υπερλιπιδαιμία δεν επηρεάζουν σημαντικά το έμφραγμα του μυοκαρδίου ενώ το φύλο σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την υπέρταση το σακχαρώδη διαβήτη και λιγότερο με την υπερλιπιδαιμία.

### 3.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί το σημαντικότερο γεγονός στα καρδιαγγειακά συμβάματα και την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Προσβάλλει κυρίως τις ηλικίες άνω των 55 ετών, με ένα προβάδισμα να υπάρχει στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες [6].

Ισχυρές συσχετίσεις υπάρχουν μεταξύ της λοίμωξης με *Chlamydia pneumoniae* και της αθηροσκλήρυνσης. Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι οι χρόνιες λοιμώξεις αυξάνουν τον κίνδυνο των στεφανιαίων αγγείων μέσω πρόκλησης μιας φλεγμονώδους δραστηριότητας, προκαλώντας άμεση αντίδραση των πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP), και συμβάλλουν είτε άμεσα είτε έμμεσα στην εξέλιξη της νόσου τροποποιώντας γνωστούς παράγοντες κινδύνου [79-84].

Επιδημιολογικά στοιχεία ήδη έχουν αναφερθεί από το 1988 για τη συσχέτιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της παρουσίας θετικών αντισωμάτων για *Chlamydia pneumoniae* [8].

Τα *Chlamydia pneumoniae* ένα μικρό ενδοκυττάριο, gram αρνητικό βακτήριο καθιερώθηκε σαν αναπνευστικό παθογόνο το 1983 [28]. Αυτό σχετίζεται κατά 10% με πνευμονίες της κοινότητας, και κατά 5% με φαρυγγίτιδες, με βρογχίτιδες και με ιγμορίτιδες. Μπορεί να μολύνει και να επιβιώσει σε πολλούς τύπους κυττάρων περιλαμβανομένου του αναπνευστικού επιθηλίου, των μακροφάγων, των μονοκυττάρων και των λείων μυικών κυττάρων των αρτηριών [85-86].

Η μέτρηση των ανοσοσφαιρινών του ορού καταδεικνύει την παρουσία του μικροβίου στον ανθρώπινο οργανισμό και δίνει μια εικόνα για την ανοσολογική επάρκεια του οργανισμού. Κατά προσέγγιση το 50% των ενηλίκων έχει θετικά αντισώματα για *Chlamydia pneumoniae* με μεγαλύτερη επίπτωση στους άντρες από ότι στις γυναίκες [88-90]. Αυξημένοι τίτλοι ανοσοσφαιρινών του ορού IgA και IgG για μεγάλο χρονικό διάστημα, παρατηρούνται σε ασθενείς και αποτελούν ένδειξη χρόνιας λοίμωξης.

Οι ανοσοσφαιρίνες είναι πρωτεΐνες οι οποίες αναγνωρίζουν και δεσμεύουν τα αντιγόνα που κυκλοφορούν στον οργανισμό με σκοπό την εξάλειψή τους. Η ανοσοσφαιρίνη IgG αποτελεί δευτερογενή απάντηση του οργανισμού στη λοίμωξη, και έχει σχετικά μεγάλη διάρκεια ζωής, ενώ η IgA παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία των βλεννογόνων [30].

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της μετα-ανάλυσης, η οποία είναι ένα στατιστικό εργαλείο, που συνδυάζει δεδομένα από ανεξάρτητες μελέτες, που ασχολούνται με το ίδιο αντικείμενο, με σκοπό την εκτίμηση μιας ακριβούς γενικής επίδρασης και είναι μέθοδος εκλογής για πολλούς ερευνητές τα τελευταία χρόνια [36, 38]. Σκοπός της εργασίας ήταν βάσει των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί στο τρέχον θέμα να υπάρξει μια σαφή τοποθέτηση για το πόσο η λοίμωξη με *Chlamydia pneumoniae*, επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Ανασύρθηκαν από την βιβλιογραφία συνολικά 1453 άρθρα από τα οποία ο μεγαλύτερος αριθμός αποκλείστηκε λόγω του ότι δεν πληρούσαν τα κριτήρια για περαιτέρω μελέτη (review, αυτά που ανέφεραν πειράματα σε ζώα, τα άρθρα που δεν ήταν case-control study, τα family group, τα case reports, τα letter και αυτά τα οποία είχαν ελλιπή δεδομένα) και παρέμειναν 35 για την μετα-ανάλυση.

Αξιολογήθηκαν IgA και IgG αντισώματα του ορού, σε 3775 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε 4663 υγιή άτομα, χωρίς καμιά ένδειξη της νόσου, λαμβάνοντας υπόψη γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία και το άρρεν φύλο.

Η ανάλυση έδειξε υψηλότερη παρουσία IgA και IgG αντισωμάτων στους ασθενείς, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, επιβεβαιώνοντας ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της παρουσίας αντισωμάτων έναντι των *Chlamydia pneumoniae*.

Το OR (odds ratio) για την IgA ήταν 1.60 (95% CI: 1.413, 1.806) καταδεικνύοντας ότι τα άτομα με θετικά IgA αντισώματα για *Chlamydia pneumoniae* έχουν 1.60 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν έμφραγμα μυοκαρδίου σε σχέση με τους υγιείς. Το OR για την IgG ήταν 1.69 (95% CI: 1.437, 1.993) το οποίο δείχνει επίσης ότι τα άτομα με θετικά αντισώματα IgG, έχουν 1.69 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.

Υπήρξαν ενδείξεις για σημαντικά στατιστική ετερογένεια στη μελέτη ( $I^2 > 90\%$ ) και στις δύο περιπτώσεις αξιολόγησης αντισωμάτων. Λόγους ύπαρξης ετερογένειας αποτέλεσαν τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η ηλικία, το φύλο, η εξέλιξη της νόσου, ακόμα και οι μέθοδοι ανίχνευσης των αντισωμάτων. Επιπρόσθετα οι διαφορετικοί τίτλοι αραιώσης, για την ανάδειξη της παρουσίας τους ( $\geq 8, 32, 64, 100$  έως 1024) διατήρησαν την ετερογένεια. Τα στενά

όμως όρια των διαστημάτων εμπιστοσύνης και η ισχυρή θετική συσχέτιση, επικαλύπτουν την ύπαρξή της. Επιπλέον ο έλεγχος επιδραστικών μελετών ενισχύει τη θετική συσχέτιση και δείχνει ότι καμία μελέτη αν αφαιρεθεί δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

Επίσης σφάλμα δημοσίευσης παρατηρήθηκε κατά τη συσχέτιση για την ανοσοσφαιρίνη IgG και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι μικρές και αρνητικές μελέτες έχουν χαθεί.

Σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των εκτιμητών του μεγέθους επίδρασης, υπήρξαν από τον έλεγχο της αθροιστικής μετα-ανάλυσης. Από τις διαφορές που προέκυψαν στις παλαιότερα δημοσιευμένες μελέτες σε σχέση με τις νεότερες επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη του φαινομένου του Πρωτέα. Τελικά ο εκτιμητής σταθεροποιήθηκε, ιδιαίτερα στις δημοσιευμένες μελέτες μετά το 2003.

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου, φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου (υψηλότεροι) στους ασθενείς από ότι στους μάρτυρες.

Επίσης η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε μια σημαντική συσχέτιση του OR, μεταξύ των διαφορών των παραγόντων κινδύνου και της ανάπτυξης της νόσου. Πιο αναλυτικά φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση του διαβήτη με την υπερλιπιδαιμία, του διαβήτη με την υπέρταση και της υπερλιπιδαιμίας με την υπέρταση. Αμυδρή συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ του καπνίσματος και του φύλου καθώς επίσης και του φύλου με την υπερλιπιδαιμία. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει το φύλο με την ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη και την υπέρταση.

Τέλος κατά την αξιολόγηση για το πως επηρεάζουν οι παράγοντες κινδύνου το OR παρουσία της IgA, αυξημένος κίνδυνος παρατηρείται για το κάπνισμα και την υπέρταση, όσον αφορά την εμφάνιση της νόσου στους ασθενείς και τους μάρτυρες. Οριακή συσχέτιση παρατηρείται για το σακχαρώδη διαβήτη επίσης παρουσία της IgA.

Κατά την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου για το OR παρουσία της IgG δεν βρέθηκαν σημαντικά στοιχεία.

Ανακεφαλαιώνοντας, η μετα-ανάλυση αυτή έδειξε ξεκάθαρα τη συσχέτιση της ύπαρξης των IgA και IgG αντισωμάτων για *Chlamydia pneumoniae* και του κινδύνου για εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει ένδειξη για το αν η συσχέτιση αυτή είναι αιτιολογική. Θα μπορούσε να είναι

δευτερογενής ή αντίστροφη. Το ερώτημα αυτό θα μπορούσε να απαντηθεί αν σχεδιάζονταν στο μέλλον προοπτικές μελέτες παρακολούθησης ατόμων, με το αν τα άτομα αυτά, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε περίπτωση που έχουν θετικά αντισώματα για *Chlamydia pneumoniae*.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Μιχαήλ Σεχάς, Χειρουργική. Εκδόσεις Πασχαλίδη, τόμος ΙΙ, 1995: 611-612
- [2] <http://emedicine.medscape.com>
- [3] [www.wikipedia.gr](http://www.wikipedia.gr)
- [4] Connie R. Mahon, George Manuselis. Textbook of Diagnostic Microbiology. second edition, by W.B Saunders company. Philadelphia 2000; 281, 639-642.
- [5] K. Lemone, P. Burke, Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική, Κριτική Σκέψη κατά τη Φροντίδα του Ασθενούς. Εκδόσεις Πασχαλίδη τόμος ΙΙ, 2004:1025-1027, 1066.
- [6] [www. Hellenic](http://www.HellenicCardiologicalSociety.org) Cardiological Society
- [7] Susan C. Dewit, Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική, Εκδόσεις Πασχαλίδη. 2009; 682-686.
- [8] Saikku, P. Leinonen, M. Mattila K. Ekman, M. R., Nieminen M. S., Makela P. H. et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet. 1988; 2(8618):983-986.
- [9] Bocker-Denk-Heitz, Παθολογική Ανατομική. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη, 2007; 688, 691-693, 720-724.
- [10] Ivana Burazor, Aristo Vojdani, Mirko Burazor. Interrelationship of interleukin 6, C-reactive protein and *Chlamydia pneumoniae* IgG antibodies in patients with acute coronary syndromes. Vojnosanitetski pregled. 2008; 65(6):425-433.
- [11] Παύλος Τούτουζας, Χαρίσιος Μπουντούλας. Καρδιακές Παθήσεις. Τόμος τρίτος, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 1992; 2: 2229, 2228-2239.
- [12] Goldberger. Θεραπεία επειγόντων καρδιολογικών προβλημάτων. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1979; 134, 134- 153.
- [13] Π.Κ. Τούτουζας, Χ. Ι. Στεφανάδης, Χ. Μπουντούλας. Καρδιακές Παθήσεις Τόμος Β΄, Β΄ έκδοση. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2001: 1370
- [14] [http://www.Myocardial Infarction: Encyclopedia of Nursing & Allied Health](http://www.MyocardialInfarction.com)
- [15] Αμαλία Γ. Διονυσίου Αστερίου, Αθηροσκλήρυνση. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη 1997; 9-28, 143-154.
- [16] Allan Gaw, Michael J. Murphy, Robert A. Cowan, Denis St. J. O' Reilly, Michael J. Stewart, James Spereherd. Κλινική Βιοχημεία, Εκδόσεις Παρισιάνου Αθήνα 2010; 130.

- [17] Δημοηλιόπουλος, Ν.Ι. Βόργιας. Κλινική και Εργαστηριακή Βιοχημεία, Ιατρικές Εκδόσεις Αργυρού Αθήνα 2001; 122-125.
- [18] Frances Fischbach. A Manual of laboratory e diagnostic tests. «Εγχειρίδιο Εργαστηριακών εξετάσεων» Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη Αθήνα 2005; 464.
- [19] Αρ. Φερτάκης, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη Αθήνα 1998; 36-37, 41-42.
- [20] Δ. Κρεμαστινός. Καρδιολογία. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη Αθήνα 2005: 431, 439,455, 463-464.
- [21] Schumacher A., I. Seljeflot, A.B. Lerkerød, L. Sommervoll, J.E. Otterstad, H. Arnesen. Positive *Chlamydia pneumoniae* serology is associated with elevated levels of tumor necrosis factor alpha in patients with coronary heart disease Atherosclerosis 2002; 164(1): 153-160.
- [22] Βαϊόπουλος, Αξιολόγηση Εργαστηριακών Εξετάσεων, Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη 2010; 79-84
- [23] Frank H. Netter, Παθολογία Βασικές Αρχές. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη. 2009; 108-109.
- [24] Valentin Fuster, MD, PhD, Russell Ross, Eric J. Topol. Atherosclerosis and coronary artery disease, Philadelphia 1996; volume 2: 836-837.
- [25] Braunwald Goldman. Βασική Κλινική Καρδιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη. 2003; 362-394, 397.
- [26] [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org) American Heart Association, *Acute Coronary Syndrome*, Retrieved November 25, 2006
- [27] E. Braunwald. Έγχρωμος Άτλαντας Καρδιολογίας. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2004; 215, 226-227.
- [28] Lee Ann Campbell, Cho-Chou Kuo and J. Thomas Grayston. *Chlamydia pneumoniae* and Cardiovascular Disease. Emerging infectious diseases.1998; (4): 571-579.
- [29] Justin F. Deniset, Grant N. Pierce. Possibilities for therapeutic interventions in disrupting *Chlamydia pneumoniae* involvement in atherosclerosis. Fundamental and Clinical Pharmacology 2010; 24(5): 607–617.
- [30] Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case. Εισαγωγή στη Μικροβιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη. 2009; 82-83, 646-660, 873.

- [31] Aggeliki Nikolopoulou, Dimitris Tousoulis, Charalambos Antoniadis, Katerina Petroheilou, Carmen Vasiliadou, Nikos Papageorgiou, et al. Common community infections and the risk for coronary artery disease and acute myocardial infarction: Evidence for chronic over-expression of tumor necrosis factor alpha and vascular cells adhesion molecule-1. *International J. of Cardiology*. 2008; 130(2):246-250.
- [32] Natalia Milioti, Alexandra Bermudez-Fajardo, Manuel L. Penichet, Ernesto Oviedo Orta. Antigen-Induced Immunomodulation in the Pathogenesis of atherosclerosis. *Clinical and Developmental Immunology* 2008; (10):1155/723539.
- [33] David Male, Jonathan Brostoff, David B. Roth, Ivan Roitt. *Ανοσολογία. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Αθήνα* 2010; 59-86.
- [34] Ιωάννης Κ. Παπαναγιώτου, Βασιλική Κυριαζοπούλου- Δαλαΐνα, Εισαγωγή στην Ιατρική Μικροβιολογία Ιολογία και Ανοσολογία, Εκδόσεις ιατρικών βιβλίων και περιοδικών, university studio press, Θεσσαλονίκη 2005;. 256-262.
- [35] Bagos, P. G. and G. K. Nikolopoulos. "Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology." *J Clin Epidemiol* 2009
- [36] Colin Robson. *Η έρευνα του πραγματικού κόσμου. Εκδόσεις Gutenberg* 2007: 437-438, 476-531.
- [37] Julia H. littell, Jacqueline Corcoran, Vijayan Pillai. *Systematic Reviews and Meta-Analysis. Oxford University Press* 2008: 5- 131.
- [38] Evridiki Patelarou, Hero Brokalaki. *The Methodology of the Systematic Review and Meta-analysis. Nosileftiki* 2010; 49(2): 122–130.
- [39] Diana B. Petitti. *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis Methods for Quantitative Synthesis in Medicine. Second edition York Oxford. Oxford University Press* 2000: 58-62, 95-101.
- [40] PG. Bagos, Nikolopoulos, A. Ioannidis. *Chlamydia pneumoniae* infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 2006; (12) 397-411.
- [41] jonathan A. C. Sterne. *Meta-analysis in Stata. An updated collection from the Stata Journal. The Stata Journal* 2004; (2) 4-20.
- [42] Gioacchino Leandro. *Meta-analysis in Medical Research. The handbook for the understanding and practice of meta-analysis. 2005: 4, 7-91.*
- [43] Δ. Τριχόπουλος Α.Τζώνου, Κ. Κατσουγιάννη. *Βιοστατιστική. Επιστημονικές*

εκδόσεις Παρισιάνου, 2001: 31-54, 66-97, 99-134.

- [44] Jonathan A. C. Sterne and Roger M. Harbord, Funnel plots in meta-analysis. *The Stata Journal* 2004; (4)127–141.
- [45] Mehvash Haider, Meher Rizvi, Abida Malik, Mohammad Azam, Mohammad U. Rabbani. Acute and chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Infect Dev Ctries* 2011; 5(8):580-586.
- [46] Rosa Monno, Luciana Fumarola, Paolo Trerotoli, Giorgia Giannelli, Michele Correale, Daniele Brunetti, et al. Seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae* in ischaemic heart disease. *New microbiologica*. 2010; 33, 381-385.
- [47] Xiu Ru Guan, , Li Xin Jiang, , Xue Hua Ma, , Lan Feng Wang, Hude Quan, and Hong Yuan Li. Respiratory Syncytial Virus Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction. *The American journal of the medical sciences*. 2010; 340(5):356–359
- [48] Bazzazi H, Ghaemi EA, Ramezani MA. The seroepidemiology of the chronic infections in patients with myocardial infarction in North of Iran. *Medical Sciences Research*. 2010; 15 (2) :116-9.
- [49] Nihat Kalay, Ilker Kutukoglu, Ibrahim Ozdogru, Huseyin Kilic, Yakup Cetinkaya, Namik Kemal Eryol, et al. The relationship between *Chlamydia pneumoniae* IgG titer and coronary atherosclerosis *Cardiology journal*. 2008; 15(3):245-251.
- [50] Heltai, K. Burian, K. Endresz, V. Veres, A. Ludwig, E. Z. Kis, et al. Elevated antibody levels against *Chlamydia pneumoniae*, human HSP60 and mycobacterial HSP65 are independent risk factors in myocardial infarction and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 2004; 173(2): 339-346.
- [51] Sarrafzadegan, N. Rezaporian, P. Kaypour, M. Mohseni, M. Sadeghi, .Asgary, S. et al. Prognostic value of infection and inflammation markers for late cardiac events in an Iranian sample. *East Mediterr Health J*. 2008; 14(6):1246-56.
- [52] M. Westerhout, Judy Gnarpe, Wei-Ching Chang, Susan FitzPatrick, Elliot S. Barnathan, Eric Boersma, et al. Acute Ischemic Heart Disease. No prognostic significance of chronic infection with *Chlamydia pneumoniae* in acute coronary syndromes: Insights from the Global Utilization of Strategies to Open Occluded Arteries IV Acute Coronary Syndromes trial. *American Heart Journal* 2007; 154: 306-12

- [53] Christine M. Arcari, Charlotte A. Gaydos, F. Javier Nieto, Margot Krauss, Kenrad E. Nelson Association between Chlamydia pneumoniae and acute myocardial infarction in young men in the United States military: the importance of timing of exposure measurement. *Clinical infectious diseases*. 2005; 40(8):1123-1130.
- [54] Judith Meza-Junco, Aldo Montañó-Loza, Lilia Castillo-Martínez, Arturo Orea-Tejeda, José M. Remes-Troche, Ivonne Villalobos-Zapata et al. High prevalence of Chlamydia pneumoniae seropositivity in Mexican patients with ischemic heart disease. *Archives of medical research*. 2004; 35(4):318-323.
- [55] Sabine C. Wolf, Bernhard R. Brehm, Oliver Mayer, Stefan Jürgens, Georg Schultze, Teut Risler. Infectious risk factors for atherosclerotic vascular disease in hemodialysis patients--Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori or cytomegalovirus is associated with increased C-reactive protein. *Renal failure*. 2004; 26(3):279-287.
- [56] Heidi L. Witherell, Karen L. Smith, Gary D. Friedman, Catherine Ley, David H. Thom, Norman Orentreich, et al. C-reactive protein, Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and risk for myocardial infarction. *Annals of epidemiology*. 2003; 13(3):170-177.
- [57] Kunihiro Kinjo, Hiroshi Sato, Hideyuki Sato, Yozo Ohnishi, Eiji Hishida, Daisaku Nakatani, et al. Joint effects of Chlamydia pneumoniae infection and classic coronary risk factors on risk of acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2003; 146(2):324-330.
- [58] Biasucci, L. M. Liuzzo, G. Ciervo, A. Petrucca, A. Piro, M. Angiolillo, D. J. et. al. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107(24):3015- 3017.
- [59] Wangroongsarb P., Phuekfen P., Naigowit P., Hagiwara T. Chlamydia pneumoniae specific antibodies in Thai patients with myocardial infarction. *Japanese journal of infectious diseases*. 2002; (2):49-51.
- [60] Alessandra Ciervo, Paolo Visca, Andrea Petrucca, Luigi Maria Biasucci, Attilio Maseri, and Antonio Cassone. Antibodies to 60-kilodalton heat shock protein and outer membrane protein 2 of Chlamydia pneumoniae in patients with coronary heart disease *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2002; 9(1):66-74.

- [61] Marinella Gattone, Licia Iacoviello, Marilena Colombo, Augusto Di Castelnuovo, Francesco Soffiantino, Anna Gramoni, et al. Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers, and the risk of myocardial infarction at a young age. *American heart journal*. 2001; 142(4):633-640.
- [62] Haim Ashkenazi, Bernard Rudensky, Esther Paz, David Raveh, Jonathan A. Balkin, Dan Tzivoni et al. Incidence of immunoglobulin G antibodies to Chlamydia pneumoniae in acute myocardial infarction patients. *The Israel Medical Association journal*. 2001; 3(11):818-821.
- [63] Bermejo Garcia J. Martinez Martinez, P. Martin Rodriguez, J. F. de la Torre Carpena, M. Bustamante Bustamante, R. Guerrero Peral, A. B. et al. Inflammation and infection in stable coronary disease and acute coronary syndrome. *Revista espanola de cardiologia*. 2001; 54(4):453-459.
- [64] Mendis, S. Arseculeratne, Y. M. Withana, N. Samitha, S. Chlamydia pneumoniae infection and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a sample South Asian population. *International journal of cardiology*. 2000; 79(2-3):191-196.
- [65] C. A. Glader, J. Boman, P. Saikku, H. Stenlund, L. Weinehall, G. Hallmanns, et al. The proatherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing Chlamydia pneumoniae-specific IgG antibodies. *European heart journal*. 2000; 21(8):639-646.
- [66] Peter Ammann, Sabine Marschall, Martin Kraus, Lucius Schmid, Walter Angehrn, Reto Krapf et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest*. 2000; 117(2):333-338.
- [67] Kosaka, C. Hara, K. Komiyama, Y. Takahashi, H. Possible role of chronic infection with Chlamydia pneumoniae in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Japanese circulation journal*. 2000; 64(11):819-824.
- [68] Monica Nobel, Antoine de Torrente, Olivier Peter and Daniel Genne. No serological evidence of association between chlamydia pneumonia infection and acute coronary heart disease. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1999; 31(3):261-264.
- [69] Rosa Sessa, Marisa Di Pietro, Iolanda Santino, Massimo del Piano, Antonio Arverì, Armando Dagianti, et al. Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerotic coronary disease *American heart journal*. 1999; 137(6):1116-1119.

- [70] Naoyuki Miyashita, Eiji Toyota, Toshitami Sawayama, Akira Matsumoto, Yoshikazu Mikami, Nobuyoshi Kawai et al. Association of chronic infection of *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease in the Japanese. *Internal medicine*. 1998; 37(11):913-916
- [71] Mazzoli, S.Tofani, N.Fantini, A.Semplici, F.Bandini, F.Salvi, A. et al. *Chlamydia pneumoniae* antibody response in patients with acute myocardial infarction and their follow-up. *American heart journal*. 1998; 135(1):15-20.
- [72] Ossewaarde, J. M. Feskens, E. J. De Vries, A. Vallinga, C. E. Kromhout, D. *Chlamydia pneumoniae* is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus are not *Epidemiology and infection* . 1998; 120(1):93-9.
- [73] Kark, J. D., Leinonen, M., Paltiel, O., Saikku, P. *Chlamydia pneumoniae* and acute myocardial infarction in Jerusalem. *International journal of epidemiology*. 1997; 26(4):730-8.
- [74] Maija Leinonen, Eila Linnanmaki, Kimmo Mattila, Markku S. Nieminen, Ville Valtonen, Marjatta Leirisalo-Repo et al. Circulating immune complexes containing chlamydial lipopolysaccharide in acute myocardial infarction. *Microbial pathogenesis*. 1990; 9(1):67-73.
- [75] Kaehler, J. Tuleweit, A. Steven, D. Krempl, T. Haar, A. Carstensen, M. Association between eotaxin (CCL11), C-reactive protein, and antimicrobial antibodies in patients undergoing coronary angioplasty. *Journal of investigative medicine* 2006; 54(8):446-54.
- [76] Eric j. Topol. *Cardiovascular Medicine*. Third Edition, Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2007; 281-325
- [77] Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis*. 1990; 161(4):618-25.
- [78] Jahn HU, Krull M, Wuppermann FN, Klucken AC, Rosseau S, Seybold J, et al. Infection and activation of airway epithelial cells by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2000; 182(6):1678-87.
- [79] Fazio G, Giovino M, Gullotti A, Bacarella D, Novo G, Novo S. Atherosclerosis, inflammation and *Chlamydia pneumoniae*. *World J Cardiol*. 2009; 1(1):31-40.

- [80] Liu R, Yamamoto M, Moroi M, Kubota T, Ono T, Funatsu A, et al. Chlamydia pneumoniae immunoreactivity in coronary artery plaques of patients with acute coronary syndromes and its relation with serology. *Am Heart J.* 2005; 150(4):681-8.
- [81] Zamorano J, Garcia-Tejada J, Suarez A, Culebras E, Castanon J, Moreno R, et al. Chlamydia pneumoniae in the atherosclerotic plaques of patients with unstable angina undergoing coronary artery bypass grafting: does it have prognostic implications? *Int J Cardiol.* 2003; 90(2-3):297-302.
- [82] Belland RJ, Ouellette SP, Gieffers J, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Cell Microbiol.* 2004; 6(2):117-27.
- [83] Campbell LA, Kuo CC. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Semin Respir Infect.* 2003; 18(1):48-54.
- [84] Grayston JT. Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *J Infect Dis.* 2000;181 Suppl 3:S402-10.
- [85] Gaydos CA, Summersgill JT, Sahney NN, Ramirez JA, Quinn TC. Replication of Chlamydia pneumoniae in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells. *Infect Immun.* 1996; 64(5):1614-20.
- [86] Shemer-Avni Y, Lieberman D. Chlamydia pneumoniae-induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. *J Infect Dis.* 1995; 171(5):1274-8.
- [87] Leonard, I. Lilly, M.D. Pathophysiology of Heart Disease, A collaborative project Of Medical Students and Faculty, , fourth edition, Harvard Medical School, USA 2007; 179-190
- [88] Airaghi L, Lettino M, Manfredi MG, Lipton JM, Catania A. Endogenous cytokine antagonists during myocardial ischemia and thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 1995;130(2):204-11.
- [89] Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis.* 1993;167(4):841-9.
- [90] Jha, H. C. Srivastava, P. Sarkar, R. Prasad, J. Mittal, A. Chlamydia pneumoniae IgA and elevated level of IL-6 may synergize to accelerate coronary artery disease. *Journal of cardiology* 2008;52(2):140-145.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Στους πίνακες που ακολουθούν φαίνονται τα στοιχεία από τα άρθρα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, όπως τα ονόματα των συγγραφέων η τοποθεσία διεξαγωγής της κάθε έρευνας, το έτος δημοσίευσης, ο αριθμός των ασθενών και των μαρτύρων για το κάθε άρθρο ξεχωριστά, οι τίτλοι αραίωσης για την ανεύρεση των ανοσοσφαιρινών του ορού (πίνακας 1), ο αριθμός δημοσίευσης και ο τίτλος του κάθε άρθρου (πίνακας 2), καθώς και τα σχετικά στοιχεία για τους παράγοντες κινδύνου σε εκατοστιαία αναλογία (πίνακας 3).

**Πίνακας 1: Αριθμός ασθενών-μαρτύρων, έτος δημοσίευσης και οι τίτλοι αραίωσης αντίχενσης των ανοσοσφαιρινών**

A/A	AUTHOR	LOCATION	YEAR	MI1	MI0	IgA11	IgA10	IgA01	IgA00	IgA title	IgG11	IgG10	IgG01	IgG00	IgG title
1	Haider M.	India	2011	28	40	20	8	12	28	8					
2	Monno R.	Italy	2010	106	128	0	106	0	128	8	1	105	1	127	8
2	Monno R.	Italy	2010	106	128	3	103	9	119	16	32	74	36	92	16
2	Monno R.	Italy	2010	106	128	4	102	3	125	32	26	80	17	111	32
2	Monno R.	Italy	2010	106	128	3	103	3	125	64	14	92	5	123	64
2	Monno R.	Italy	2010	106	128						6	100	2	126	128
2	Monno R.	Italy	2010	106	128						10	96	0	128	256
2	Monno R.	Italy	2010	106	128						2	104	0	128	512
3	Guan, X. R.	China	2010	102	150						60	42	61	89	100
4	Bazzazi H.	Iran	2010	70	70	8	62	14	56	8	63	7	54	16	32
5	Nikolopoulou, A.	Greece	2008	138	49	54	84	12	37	32	91	47	31	18	32
6	Burazor, I.	Serbia	2008	111	100						80	31	22	78	200
7	Kalay, N.	Turkey	2008	163	163						156	7	149	14	100
8	Sarrafadegan, N.	Iran	2008	57	44						17	40	12	32	21
9	Westerhout, C. M.	Canada	2007	295	295	132	163	110	185	16	237	58	252	43	32
10	Arcari, C. M.	USA	2005	300	300	135	165	154	146	8	67	233	72	228	8
10	Arcari, C. M.	USA	2005	300	300	43	257	47	253	16	22	278	18	282	16
10	Arcari, C. M.	USA	2005	300	300	50	250	48	252	32	50	250	55	245	32
10	Arcari, C. M.	USA	2005	300	300	36	264	25	275	64	48	252	48	252	64
10	Arcari, C. M.	USA	2005	300	300	36	264	26	274	128	43	257	56	244	128

10	Arcari, C. M.	USA	2005	300	300						42	258	27	273	256
10	Arcari, C. M.	USA	2005	300	300						18	282	12	288	512
10	Arcari, C. M.	USA	2005	300	300						10	290	12	288	1024
11	Meza-Junco, J.	Mexico	2004	89	105	50	39	59	46	101	59	30	74	31	101
12	Wolf, S. C.	Germany	2004	45	115	30	15	33	82	32	33	12	63	52	64
13	Heltai, K.	Hungary	2004	40	46						24	16	16	30	128
14	Witherell, H. L.	USA	2003	121	204	9	112	13	169	32	35	86	49	155	32
15	Kinjo, K.	Japan	2003	618	967	371	247	507	460	21	342	276	492	475	210
16	Biasucci, L. M.	Italy	2003	40	100						26	14	30	70	32
17	Wangroongsarb, P.	Thailand	2002	101	41						52	49	23	18	16
18	Ciervo, A.	Italy	2002	40	100						14	26	70	30	8
18	Ciervo, A.	Italy	2002	40	100						4	36	23	77	32
18	Ciervo, A.	Italy	2002	40	100						4	36	7	93	64
18	Ciervo, A.	Italy	2002	40	100						6	34	0	100	128
18	Ciervo, A.	Italy	2002	40	100						7	33	0	100	256
18	Ciervo, A.	Italy	2002	40	100						5	35	0	100	512
19	Gattone, M.	Italy	2001	120	120						89	31	62	58	16
19	Gattone, M.	Italy	2001	120	120						27	93	11	109	128
20	Ashkenazi, H.	Israel	2001	57	104						51	6	75	29	16
20	Ashkenazi, H.	Israel	2001	57	104						43	14	60	44	64
20	Ashkenazi, H.	Israel	2001	57	104						34	23	42	62	128
20	Ashkenazi, H.	Israel	2001	57	104						32	25	27	77	256
21	Bermejo Garcia, J.	Spain	2001	60	40						44	16	25	15	64
21	Bermejo Garcia, J.	Spain	2001	60	40						2	58	4	36	512
22	Mendis, S.	Sri Lanka	2001	41	30						24	17	17	13	32
22	Mendis, S.	Sri Lanka	2001	41	30						20	21	15	15	64
22	Mendis, S.	Sri Lanka	2001	41	30						19	22	13	43	128
22	Mendis, S.	Sri Lanka	2001	41	30						4	37	1	29	512
23	Glader, C. A.	Sweden	2000	78	156	23	55	32	124	16	41	37	83	73	32
24	Ammann, P.	Switzerland	2000	21	21	15	6	20	1	32	9	12	11	10	64
24	Ammann, P.	Switzerland	2000	21	21	6	15	1	20	64	4	17	5	16	128

24	Ammann, P.	Switzerland	2000	21	21						8	13	5	16	256
25	Kosaka, C.	Japan	2000	26	60	23	3	41	19	8	9	17	21	39	210
25	Kosaka, C.	Japan	2000	26	60	15	11	19	41	16					
25	Kosaka, C.	Japan	2000	26	60	11	15	9	51	32					
25	Kosaka, C.	Japan	2000	26	60	9	17	1	59	64					
26	Nobel, M.	Switzerland	1999	58	58						19	39	24	34	80
27	Sessa, R.	Italy	1999	98	50	33	65	11	39	16	57	41	19	31	32
27	Sessa, R.	Italy	1999	98	50	11	87	0	50	32	15	83	0	50	128
28	Miyashita, N.	Japan	1998	160	160	107	53	68	92	8	139	21	120	40	16
28	Miyashita, N.	Japan	1998	160	160	75	85	23	137	16	113	47	80	80	32
28	Miyashita, N.	Japan	1998	160	160	29	131	7	153	32	76	84	34	126	64
29	Mazzoli, S.	Italy	1998	29	24	15	14	5	19	101	26	3	6	18	101
30	Ossewaarde, J. M.	Netherlands	1998	39	108	17	22	47	61	8	32	7	89	19	8
30	Ossewaarde, J. M.	Netherlands	1998	39	108	7	32	22	86	32	22	17	37	71	32
31	Kark, J. D.	Israel	1997	302	486	129	173	182	304	20	236	66	384	102	16
31	Kark, J. D.	Israel	1997	302	486	54	248	67	419	80	236	66	384	102	32
31	Kark, J. D.	Israel	1997	302	486						162	140	255	231	128
32	Mendall, M. A.	UK	1995	71	64						16	55	3	61	64
33	Leinonen, M.	Finland.	1990	42	41	18	24	11	30	32	10	32	7	34	128
34	Saikka, P.	Finland.	1988	40	41	18	22	4	37	32	34	6	25	16	32
34	Saikka, P.	Finland.	1988	40	41						20	20	6	35	128
35	Kaehler, J.	Germany	2006	69	83	48	21	64	19	50	68	1	68	15	50

**Πίνακας 2: Αριθμός δημοσίευσης κάθε άρθρου το όνομα του συγγραφέα και ο τίτλος**

<b>A/ A</b>	<b>PUBMED ID</b>	<b>AUTHOR</b>	<b>TITLE</b>
1	21841301	Haider M.	Acute and chronic Chlamydia pneumoniae infection and inflammatory markers in coronary artery disease patients
2	21213597	Monno R.	Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae in ischaemic heart disease
3	20811272	Guan, X. R.	Respiratory Syncytial Virus Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction
4	21526068	Bazzazi H.	The seroepidemiology of the chronic infections in patients with myocardial infarction in North of Iran.
5	18063147	Nikolopoulou, A.	Common community infections and the risk for coronary artery disease and acute myocardial infarction: evidence for chronic over-expression of tumor necrosis factor alpha and vascular cells adhesion molecule-1
6	18672698	Burazor, I.	Interrelationship of interleukin 6, C-reactive protein and Chlamydia pneumoniae IgG antibodies in patients with acute coronary syndromes
7	18651417	Kalay, N.	The relationship between Chlamydia pneumoniae IgG titer and coronary atherosclerosis
8	19161100	Sarrafadegan, N.	Prognostic value of infection and inflammation markers for late cardiac events in an Iranian sample
9	17643581	Westerhout, C. M.	No prognostic significance of chronic infection with Chlamydia pneumoniae in acute coronary syndromes: insights from the Global Utilization of Strategies to Open Occluded Arteries IV Acute Coronary Syndromes trial
10	15791511	Arcari, C. M.	Association between Chlamydia pneumoniae and acute myocardial infarction in young men in the United States military: the importance of timing of exposure measurement
11	15325506	Meza-Junco, J.	High prevalence of Chlamydia pneumoniae seropositivity in Mexican patients with ischemic heart disease
12	15354978	Wolf, S. C.	Infectious risk factors for atherosclerotic vascular disease in hemodialysis patients--Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori or cytomegalovirus is associated with increased C-reactive protein
13	15064111	Heltai, K.	Elevated antibody levels against Chlamydia pneumoniae, human HSP60 and mycobacterial HSP65 are independent risk factors in myocardial infarction and ischaemic heart disease
14	12604160	Witherell, H. L.	C-reactive protein, Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and risk for myocardial infarction
15	12891203	Kinjo, K.	Joint effects of Chlamydia pneumoniae infection and classic coronary risk factors on risk of acute myocardial infarction
16	12796125	Biasucci, L. M.	Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes
17	12082308	Wangroongsarb, P.	Chlamydia pneumoniae specific antibodies in Thai patients with myocardial infarction

18	11777831	Ciervo, A.	Antibodies to 60-kilodalton heat shock protein and outer membrane protein 2 of Chlamydia pneumonia in patients with coronary heart disease
19	11579353	Gattone, M.	Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers, and the risk of myocardial infarction at a young age
20	11729576	Ashkenazi, H.	Incidence of immunoglobulin G antibodies to Chlamydia pneumoniae in acute myocardial infarction patients
21	11282050	Bermejo Garcia, J.	Inflammation and infection in stable coronary disease and acute coronary syndrome
22	11461741	Mendis, S.	Chlamydia pneumoniae infection and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a sample South Asian population
23	10731401	Glader, C. A.	The proatherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing Chlamydia pneumoniae-specific IgG antibodies
24	10669671	Ammann, P.	Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries
25	11110424	Kosaka, C.	Possible role of chronic infection with Chlamydia pneumoniae in Japanese patients with acute myocardial infarction
26	10482054	Nobel, M.	No serological evidence of association between chlamydia pneumonia infection and acute coronary heart disease
27	10347340	Sessa, R.	Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerotic coronary disease
28	9868950	Miyashita, N.	Association of chronic infection of Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease in the Japanese
29	9453516	Mazzoli, S.	Chlamydia pneumoniae antibody response in patients with acute myocardial infarction and their follow-up
30	9528823	Ossewaarde, J. M.	Chlamydia pneumoniae is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but Helicobacter pylori and cytomegalovirus are not
31	9279604	Kark, J. D.	Chlamydia pneumoniae and acute myocardial infarction in Jerusalem
32	7636277	Mendall, M. A.	Chlamydia pneumoniae: risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease
33	2077346	Leinonen, M.	Circulating immune complexes containing chlamydial lipopolysaccharide in acute myocardial infarction
34	2902492	Saikku, P.	Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction
35	17169268	Kaehler, J.	Association between eotaxin (CCL11), C-reactive protein, and antimicrobial antibodies in patients undergoing coronary angioplasty

**Πίνακας 3: Παράγοντες κινδύνου**

<b>AUTHOR</b>	<b>MI1 males %</b>	<b>MI0 males %</b>	<b>Smoking 1%</b>	<b>Smoking 0%</b>	<b>Diabetes 1%</b>	<b>Diabetes 0%</b>	<b>Hyperlipidemia 1%</b>	<b>Hyperlipidemia 0%</b>	<b>Hypertension 1%</b>	<b>Hypertension 0%</b>
Haider M.	67,86	62,5	35,71		7,94		28,57			
Monno R.	31,13	31,13								
Guan, X. R.	63,73	60,00	56,90	18,00	14,70	5,30			45,10	24,70
Bazzazi H.	68,57	68,57								
Nikolopoulou, A.	94,20	71,43	42,80	30,60	27,50	8,20	52,90	24,50	55,80	38,80
Burazor, I.	60,36	58,00	64,80	60,00	26,10	0,00	42,30	3,00	60,30	30,00
Kalay, N.	62,00	47,00	37,00	31,00	16,50	11,90			33,50	35,10
Sarrafadegan, N.	75,44	40,90	42,10	18,20	21,10	25,00	31,60	38,60	40,40	40,90
Westerhout, C. M.	60,10	60,10	18,80	18,80	29,80	25,10	38,00	27,80	62,00	52,20
Arcari, C. M.	100,00	100,00	57,70	24,70			34,50	15,40	26,20	19,30
Meza-Junco, J.	53,93	20,00	51,00	35,00	58,40	46,00	94,38	92,38	61,00	53,60
Wolf, S. C.	60,93	48,28		40,00	36,00	18,97				
Heltai, K.										
Witherell, H. L.	56,20	57,40	65,30	35,30	7,40	3,90			29,80	14,70
Kinjo, K.	76,10	74,90	64,80	53,40	33,90	8,60			51,30	23,70
Biasucci, L. M.	65,00	76,00	92,00	59,00	18,00	0,00	45,00	19,00	71,00	28,00
Wangroongsarb, P.	64,36	75,61	26,73		37,62				47,52	

Ciervo, A.	72,00	76,00	55,00	59,00	16,00	0,00	39,00		48,00	28,00
Gattone, M.	83,33	80,00	87,00	64,00	8,00	0,00	68,00	26,00	33,00	12,00
Ashkenazi, H.	75,44	39,42	33,33							
Bermejo Garcia, J.	73,33	85,00	53,00	0,00	15,00	0,00			38,00	0,00
Mendis, S.										
Glader, C. A.	79,49	79,49	39,00	26,00						
Ammann, P.	71,43	71,43	76,00		0,00		43,00		10,00	
Kosaka, C.	84,62	51,67	46,20	45,00	57,70	0,00	57,70	0,00	73,10	0,00
Nobel, M.	70,69	70,69	44,83	27,57	20,69	8,62			55,77	15,52
Sessa, R.	78,57	78,00	42,86		18,37		46,94		53,06	
Miyashita, N.	71,88	71,88	73,80	73,80	20,00	17,50	36,90	36,30	45,00	22,50
Mazzoli, S.	75,86	63,64								
Ossewaarde, J. M.	100,00	100,00			13,00	3,70			42,60	33,30
Kark, J. D.	83,11	66,67	47,35	30,25	18,87	9,26	27,81	18,72	37,42	27,78
Mendall, M. A.	100,00	100,00	79,00	67,00	9,00	0,00			33,00	14,00
Leinonen, M.	71,43	73,17	58,33	32,77						
Saikku, P.	100,00	100,00								
Kaehler, J.	80,00	80,00	12,00	9,00	7,00	7,00	72,00	68,00	80,00	67,00

## Διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης

Έλεγχος ετερογένειας για την ανοσοσφαιρίνη IgA (πίνακας 5)

**Πίνακας 4: Φαίνονται το OR (1.597) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης (1.413, 1.806) για την ανοσοσφαιρίνη IgA.**

```
. metan logor1 sel if iniga ,randomi eform label(namevar=author ,
yearid=publicationyear )
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Haider M.	5.833	3.278	10.380	2.99
Monno R.	1.634	0.503	5.308	0.97
Bazzazi H.	0.516	0.329	0.811	4.00
Nikolopoulou, A.	1.982	1.504	2.612	6.06
Westerhout, C. M.	1.362	1.289	1.439	8.57
Arcari, C. M.	1.050	0.954	1.155	8.28
Meza-Junco, J.	1.000	0.847	1.179	7.53
Wolf, S. C.	4.970	3.759	6.571	6.01
Witherell, H. L.	1.045	0.702	1.555	4.56
Kinjo, K.	1.363	1.334	1.392	8.70
Glader, C. A.	1.620	1.329	1.975	7.11
Ammann, P.	0.125	0.010	1.546	0.23
Kosaka, C.	4.156	2.362	7.312	3.06
Sessa, R.	13.274	0.209	843.365	0.09
Miyashita, N.	4.839	3.324	7.043	4.81
Mazzoli, S.	4.071	1.893	8.757	1.99
Ossewaarde, J. M.	0.855	0.544	1.345	3.99
Kark, J. D.	1.246	1.192	1.301	8.63
Leinonen, M.	2.045	1.325	3.157	4.17
Saikku, P.	7.568	3.607	15.877	2.09
Kaehler, J.	0.679	0.519	0.887	6.16
D+L pooled ES	1.597	1.413	1.806	100.00

**Πίνακας 5: Δείκτες ετερογένειας για την ανοσοσφαιρίνη IgA.**

Heterogeneity chi-squared = 316.39 (d.f. = 20) p = 0.000  
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 93.7%  
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0450



## Για την ανοσοσφαιρίνη IgG

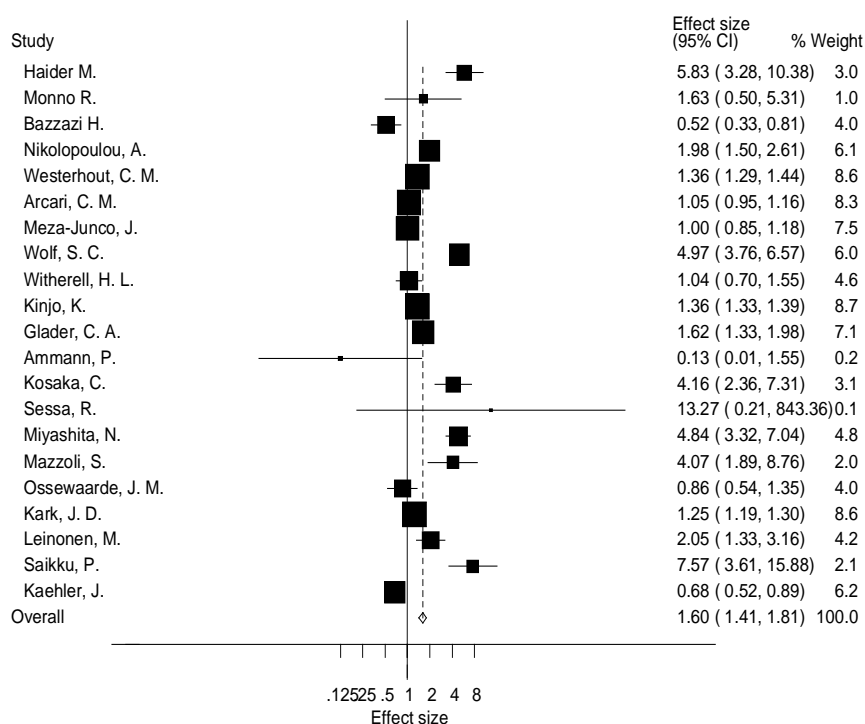
**Πίνακας 6: OR και διαστήματα εμπιστοσύνης για την ανοσοσφαιρίνη IgG**

```
. metan logor2 se2 if inigg ,randomi eform label(namevar=author
yearid=publicationyear ) xlabel(0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8)
```

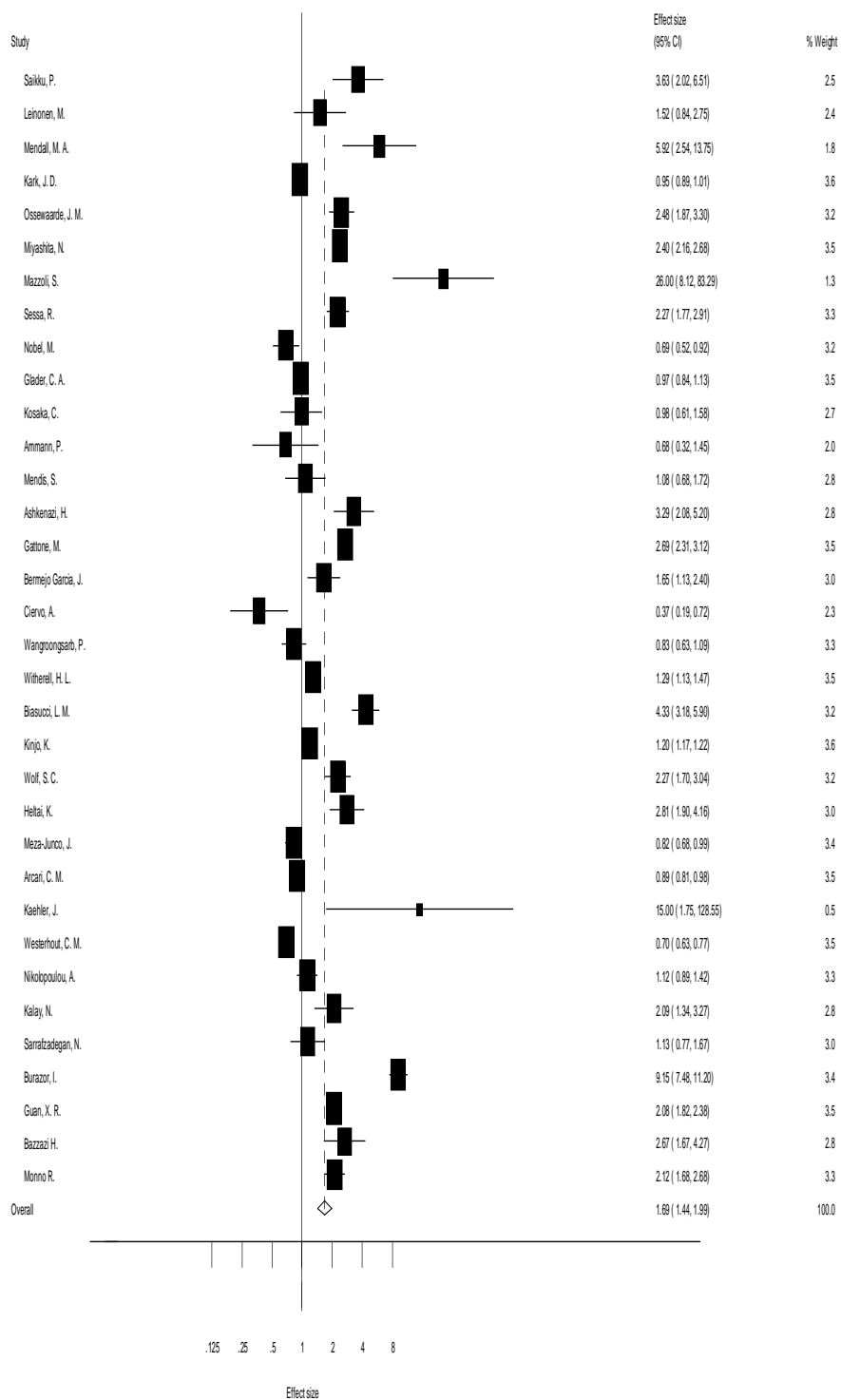
Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Saikku, P.	3.627	2.020	6.511	2.45
Leinonen, M.	1.518	0.837	2.752	2.43
Mendall, M. A.	5.915	2.544	13.751	1.83
Kark, J. D.	0.950	0.892	1.011	3.55
Ossewaarde, J. M.	2.483	1.868	3.302	3.22
Miyashita, N.	2.404	2.158	2.679	3.52
Mazzoli, S.	26.000	8.116	83.292	1.27
Sessa, R.	2.268	1.769	2.908	3.30
Nobel, M.	0.690	0.515	0.925	3.20
Glader, C. A.	0.975	0.838	1.134	3.46
Kosaka, C.	0.983	0.610	1.584	2.74
Ammann, P.	0.682	0.320	1.451	2.03
Mendis, S.	1.080	0.679	1.715	2.78
Ashkenazi, H.	3.287	2.077	5.200	2.79
Gattone, M.	2.686	2.310	3.122	3.47
Bermejo Garcia, J.	1.650	1.133	2.403	3.00
Ciervo, A.	0.372	0.193	0.716	2.27
Wangroongsarb, P.	0.831	0.633	1.090	3.25
Witherell, H. L.	1.287	1.129	1.468	3.49
Biasucci, L. M.	4.333	3.182	5.901	3.17
Kinjo, K.	1.196	1.172	1.222	3.57
Wolf, S. C.	2.270	1.696	3.038	3.21
Heltai, K.	2.812	1.900	4.162	2.96
Meza-Junco, J.	0.824	0.682	0.995	3.41
Arcari, C. M.	0.891	0.814	0.975	3.53
Kaehler, J.	15.000	1.750	128.551	0.50
Westerhout, C. M.	0.697	0.634	0.767	3.53
Nikolopoulou, A.	1.124	0.888	1.423	3.32
Kalay, N.	2.094	1.341	3.270	2.82
Sarrafadegan, N.	1.133	0.768	1.672	2.97
Burazor, I.	9.150	7.476	11.197	3.39
Guan, X. R.	2.084	1.824	2.382	3.49
Bazzazi H.	2.667	1.667	4.266	2.76
Monno R.	2.122	1.681	2.678	3.33
D+L pooled ES	1.692	1.437	1.993	100.00

## Πίνακας 7: Δείκτες ετερογένειας για την ανοσοσφαιρίνη IgG

Heterogeneity chi-squared = 1274.15 (d.f. = 33) p = 0.000  
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 97.4%  
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1951



**Γράφημα 1:** Παράδειγμα ενός Forest Plot: Θετική συσχέτιση για έμφραγμα μυοκαρδίου και IgA. Στα αριστερά παρουσιάζονται τα ονόματα των ερευνητών των μελετών. Δεξιά παρουσιάζονται τα OR και τα διαστήματα εμπιστοσύνης της κάθε μελέτης. Η κάτω κλίμακα απεικονίζει τις τιμές που παίρνει το OR. Τιμές που δεν περιέχουν το 1 δείχνουν θετική συσχέτιση.



**Γράφημα 2:** Forest plot για IgG. OR (1.69), με διάστημα εμπιστοσύνης (1.44, 1.99). Ισχυρή συσχέτιση IgG και εμφράγματος μυοκαρδίου.

### Έλεγχος για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Για την ανεύρεση σφάλματος δημοσίευσης χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος του Begg του Egger, και η ανάλυση παλινδρόμησης. Οι εντολές και τα αποτελέσματα για την ανοσοσφαιρίνη IgA φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί. Τα P- values είναι για τον έλεγχο του Begg είναι 0.628 για τον έλεγχο του Egger 0.201 και της ανάλυσης παλινδρόμησης 0.589 >0.05. Δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης.

### Πίνακας 8: Έλεγχος για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης για την IgA

```

Tests for Publication Bias
. metabias logor1 sel,gr(b)

Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.

Begg's Test

adj. Kendall's Score (P-Q) =      37
  Std. Dev. of Score =    76.45 (corrected for ties)
  Number of Studies =      37
          z =      0.48
  Pr > |z| =    0.628
          z =      0.47 (continuity corrected)
  Pr > [z] =    0.638 (continuity corrected)

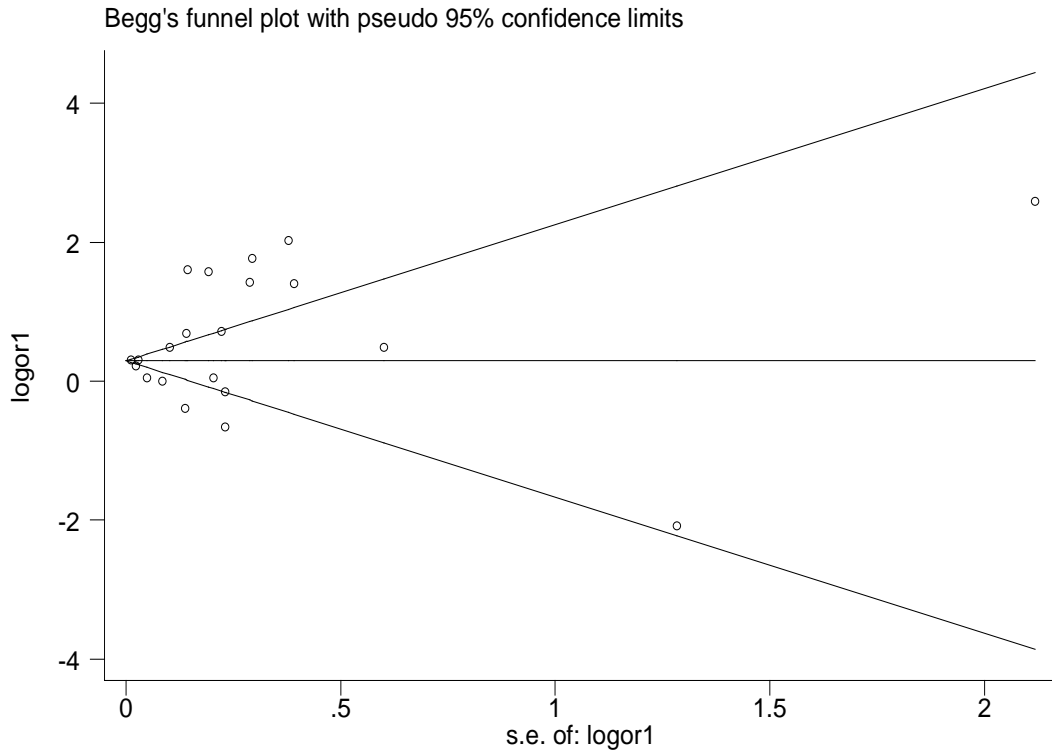
Egger's test
-----+-----
Std_Eff|   Coef.   Std. Err.    t    P>|t|   [95% Conf. Interval]
-----+-----
----
Slope |   .2269538   .057731    3.93   0.000   .1097537   .3441539
bias |   1.565876   1.202123    1.30   0.201   -.8745639   4.006316
-----+-----

Meta-analysis regression

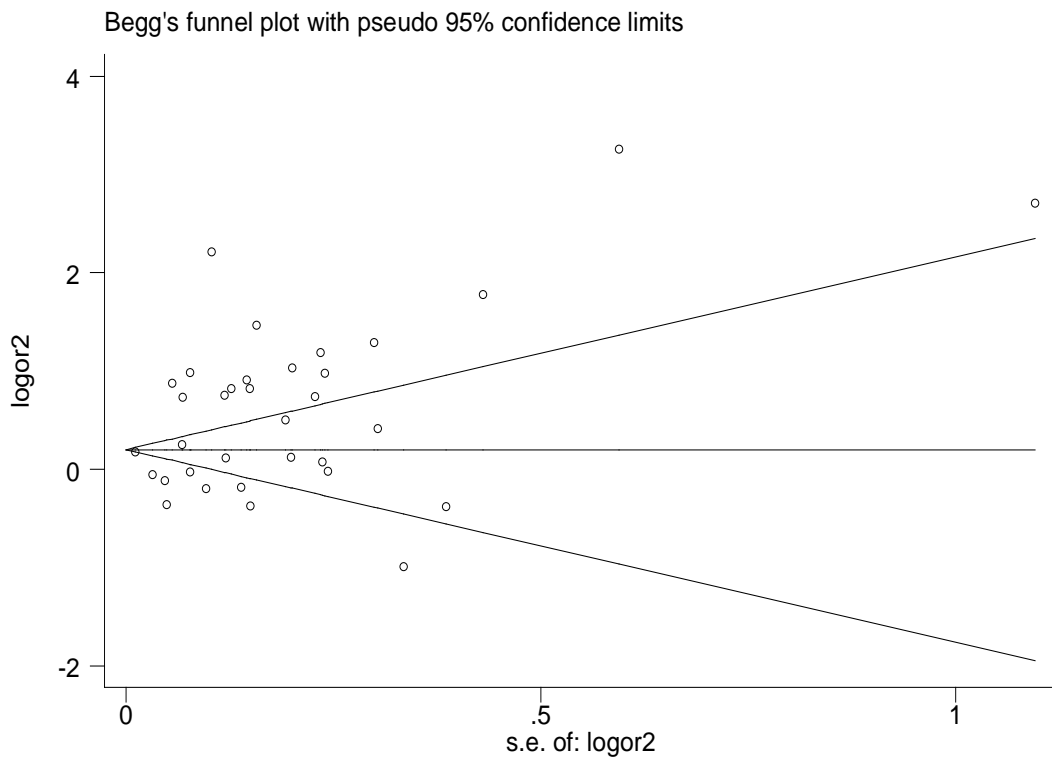
                                No of studies =    21
                                tau^2 method      reml
                                tau^2 estimate =   .5701

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----+-----
|   Coef.   Std. Err.    z    P>|z|   [95% Conf. Interval]
-----+-----
sel   .4007509   .7415605    0.54   0.589   -1.052681   1.854183
cons |   .4878379   .2375252    2.05   0.040   .022297    .9533787

```



**Γράφημα 3:** Begg's funnel plot για IgA



**Γράφημα 4:** Begg's funnel plot για την ανοσοσφαιρίνη IgG

**Πίνακας 9: Έλεγχος Begg's test, Egger's test και meta-analysis regression  
IgG για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Διαφορές στα P – values**

```
. metabias logor2 se2 if inigg ,gr(b)

Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.

if inigg

Tests for Publication Bias

Begg's Test

adj. Kendall's Score (P-Q) =      37
  Std. Dev. of Score =      67.46
  Number of Studies =       34
           z =           0.55
  Pr > |z| =           0.583
           z =           0.53 (continuity corrected)
  Pr > |z| =           0.594 (continuity corrected)

Egger's test
-----+-----
Std_Eff |      Coef.   Std. Err.      t    P>|t|      [95% Conf.
Interval]
-----+-----
slope    .1236813   .0642464    1.93   0.063   -.0071844    .254547
bias |    2.573339   1.236309    2.08   0.045   .0550609    5.091618
-----+-----

--- Meta-analysis regression                                No of studies =   34
                                                                tau^2 method reml
                                                                tau^2 estimate =  .4887

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence
achieved

-----+-----
-  Coef.      Std. Err.          z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
se2 |    2.252534   .8649185    2.60   0.009   .5573246    3.947743
cons |    .1612568   .1973254    0.82   0.414   -.2254939    .5480075
```

### Πίνακας 10: Αθροιστική μετα-ανάλυση για την IgA

```
. metacum logor1 sel if iniga ,effect(r) graph id(author ) xlab eform
```

Cumulative random-effects meta-analysis of 21 studies (exponential form)

-----

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Saikku, P.	7.568	3.607	15.877	5.354	0.000
Leinonen, M.	3.796	1.055	13.655	2.042	0.041
Kark, J. D.	2.474	1.086	5.636	2.157	0.031
Ossewaarde, J. M.	1.845	1.029	3.311	2.054	0.040
Mazzoli, S.	2.120	1.207	3.725	2.614	0.009
Miyashita, N.	2.507	1.349	4.660	2.906	0.004
Sessa, R.	2.590	1.402	4.785	3.039	0.002
Kosaka, C.	2.769	1.553	4.939	3.450	0.001
Glader, C. A.	2.480	1.654	3.719	4.395	0.000
Ammann, P.	2.326	1.553	3.483	4.096	0.000
Witherell, H. L.	2.119	1.474	3.046	4.057	0.000
Kinjo, K.	1.746	1.499	2.034	7.171	0.000
Wolf, S. C.	2.038	1.714	2.423	8.067	0.000
Meza-Junco, J.	1.875	1.594	2.206	7.578	0.000
Arcari, C. M.	1.751	1.505	2.036	7.275	0.000
Kaehler, J.	1.633	1.407	1.895	6.443	0.000
Westerhout, C. M.	1.568	1.383	1.777	7.039	0.000
Nikolopoulou, A.	1.593	1.411	1.800	7.501	0.000
Bazzazi H.	1.528	1.352	1.725	6.820	0.000
Monno R.	1.528	1.354	1.725	6.869	0.000
Haider M.	1.597	1.413	1.806	7.471	0.000

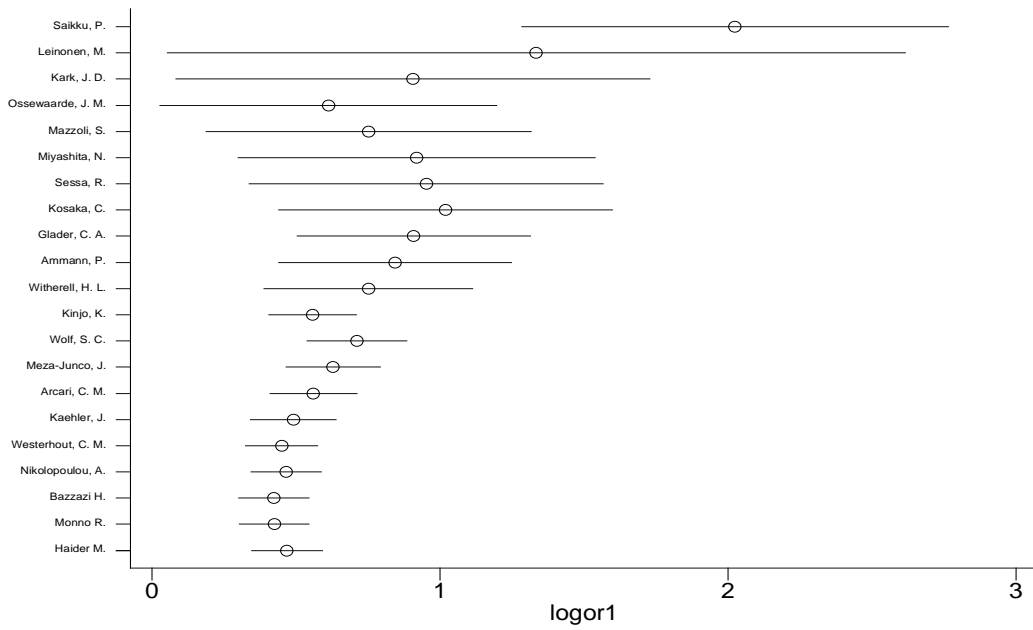
## Πίνακας 11: Αθροιστική μετα-ανάλυση για την IgG

```
. metacum logor2 se2 if inigg ,effect(r) graph id(author ) xlab eform
```

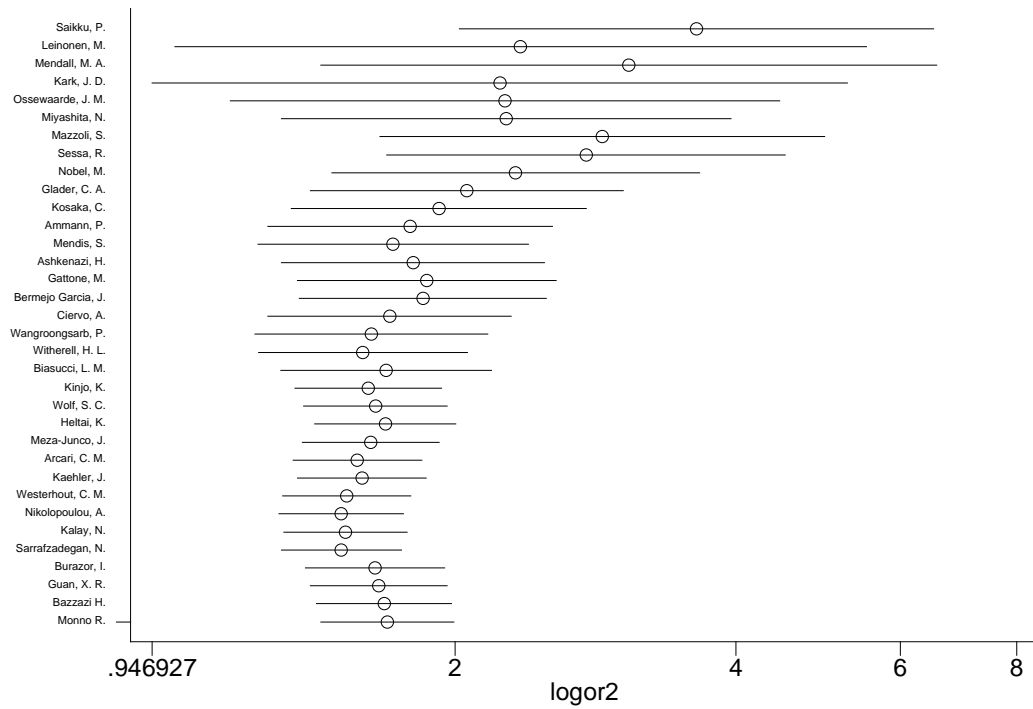
Cumulative random-effects meta-analysis of 34 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Saikku, P.	3.627	2.020	6.511	4.315	0.000
Leinonen, M.	2.350	1.001	5.518	1.962	0.050
Mendall, M. A.	3.071	1.437	6.567	2.895	0.004
Kark, J. D.	2.234	0.947	5.268	1.835	0.066
Ossewaarde, J. M.	2.262	1.148	4.457	2.358	0.018
Miyashita, N.	2.268	1.302	3.951	2.893	0.004
Mazzoli, S.	2.876	1.662	4.975	3.778	0.000
Sessa, R.	2.762	1.689	4.518	4.048	0.000
Nobel, M.	2.322	1.476	3.653	3.643	0.000
Glader, C. A.	2.059	1.399	3.029	3.666	0.000
Kosaka, C.	1.921	1.335	2.765	3.513	0.000
Ammann, P.	1.789	1.260	2.541	3.249	0.001
Mendis, S.	1.717	1.230	2.395	3.179	0.001
Ashkenazi, H.	1.803	1.303	2.493	3.562	0.000
Gattone, M.	1.865	1.355	2.566	3.827	0.000
Bermejo Garcia, J.	1.847	1.362	2.506	3.946	0.000
Ciervo, A.	1.701	1.261	2.295	3.475	0.001
Wangroongsarb, P.	1.626	1.220	2.166	3.320	0.001
Witherell, H. L.	1.593	1.231	2.062	3.536	0.000
Biasucci, L. M.	1.687	1.300	2.189	3.933	0.000
Kinjo, K.	1.614	1.347	1.934	5.194	0.000
Wolf, S. C.	1.643	1.377	1.961	5.502	0.000
Heltai, K.	1.683	1.414	2.004	5.854	0.000
Meza-Junco, J.	1.623	1.371	1.922	5.622	0.000
Arcari, C. M.	1.571	1.340	1.841	5.572	0.000
Kaehler, J.	1.589	1.355	1.862	5.711	0.000
Westerhout, C. M.	1.531	1.306	1.794	5.264	0.000
Nikolopoulou, A.	1.510	1.294	1.761	5.246	0.000
Kalay, N.	1.526	1.311	1.776	5.468	0.000
Sarrafadegan, N.	1.510	1.302	1.752	5.444	0.000
Burazor, I.	1.641	1.382	1.949	5.656	0.000
Guan, X. R.	1.656	1.399	1.960	5.867	0.000
Bazzazi H.	1.679	1.422	1.983	6.104	0.000
Monno R.	1.692	1.437	1.993	6.302	0.000





**Γράφημα 5:** Αθροιστική μετα-ανάλυση IgA. Φαίνεται η ύπαρξη φαινομένου του Πρωτέα



**Γράφημα 6:** Γραφική παράσταση αθροιστικής μετα-ανάλυσης για την IgG. Ύπαρξη του φαινομένου του Πρωτέα.

**Πίνακας 12: Ανάλυση επιδραστικών μελετών για την IgA. OR και διαστήματα εμπιστοσύνης για την κάθε μελέτη.**

```

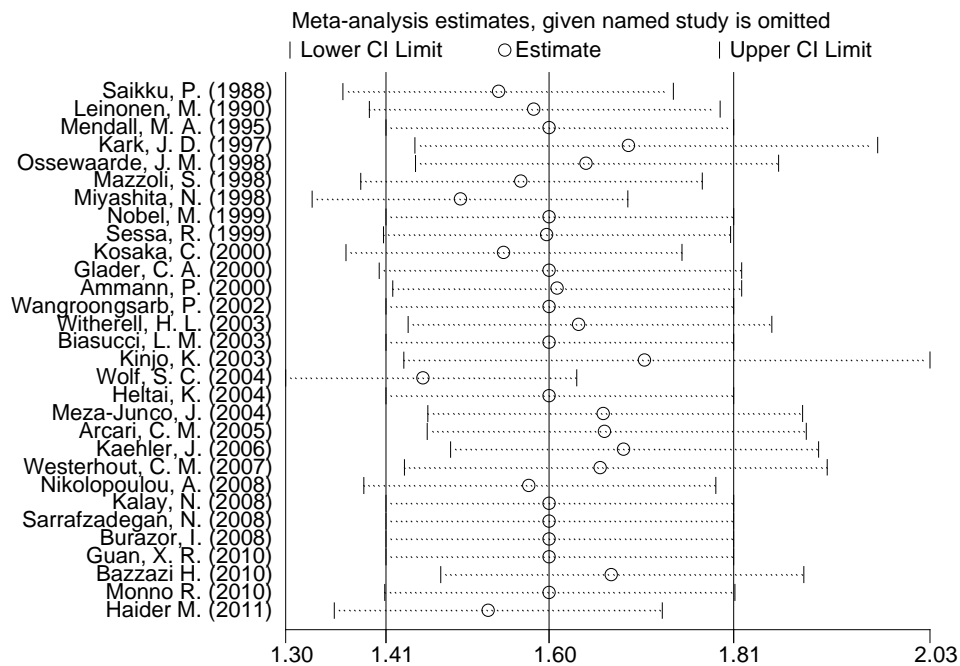
. metaninf logor1 sel if iniga ,randomi graph eform label(namevar=author
, yearvar=publicationyear )
-----
-
Study omitted      | Estimate      [95% Conf. Interval]
-----+-----
-
Saikku, P. (1988) | 1.5397224     1.3641397     1.737905
Leinonen, M. (1990)| 1.5795809     1.3935888     1.790396
Mendall, M. A. (1995)|1.5971539     1.4125416     1.8058941
Kark, J. D. (1997)| 1.686848      1.4455754     1.9683903
Ossewaarde, J. M. (1998)|1.6385078     1.4458072     1.8568922
Mazzoli, S. (1998)| 1.5651306     1.383931      1.7700548
Miyashita, N. (1998)| 1.4967889     1.328845      1.6859579
Nobel, M. (1999) | 1.5971539     1.4125416     1.8058941
Sessa, R. (1999) | 1.5941691     1.40986       1.8025727
Kosaka, C. (2000) | 1.5455486     1.3671938     1.7471703
Glader, C. A. (2000)| 1.5968889     1.4049329     1.8150719
Ammann, P. (2000) | 1.6057571     1.4204564     1.8152305
Wangroongsarb, P. (2002)|1.5971539     1.4125416     1.8058941
Witherell, H. L. (2003)|1.6302996     1.4374343     1.8490423
Biasucci, L. M. (2003)|1.5971539     1.4125416     1.8058941
Kinjo, K. (2003) | 1.7045385     1.4327152     2.0279336
Wolf, S. C. (2004)| 1.4543539     1.2990438     1.6282326
Heltai, K. (2004) | 1.5971539     1.4125416     1.8058941
Meza-Junco, J. (2004)|1.6586087     1.4601505     1.8840405
Arcari, C. M. (2005)| 1.6598827     1.4593837     1.8879273
Kaehler, J. (2006)| 1.6809858     1.4856128     1.9020524
Westerhout, C. M. (2007)|1.6550808     1.4331505     1.9113779
Nikolopoulou, A. (2008)|1.5738106     1.3872259     1.7854912
Kalay, N. (2008) | 1.5971539     1.4125416     1.8058941
Sarrafzadegan, N. (2008)|1.5971539     1.4125416     1.8058941
Burazor, I. (2008)| 1.5971539     1.4125416     1.8058941
Guan, X. R. (2010)| 1.5971539     1.4125416     1.8058941
Bazzazi H. (2010) | 1.667194      1.4742271     1.8854191
Monno R. (2010) | 1.597176      1.4114861     1.8072942
Haider M. (2011) | 1.5282655     1.3540666     1.7248749
-----+-----
Combined          | 1.5971539     1.4125416     1.8058941

```

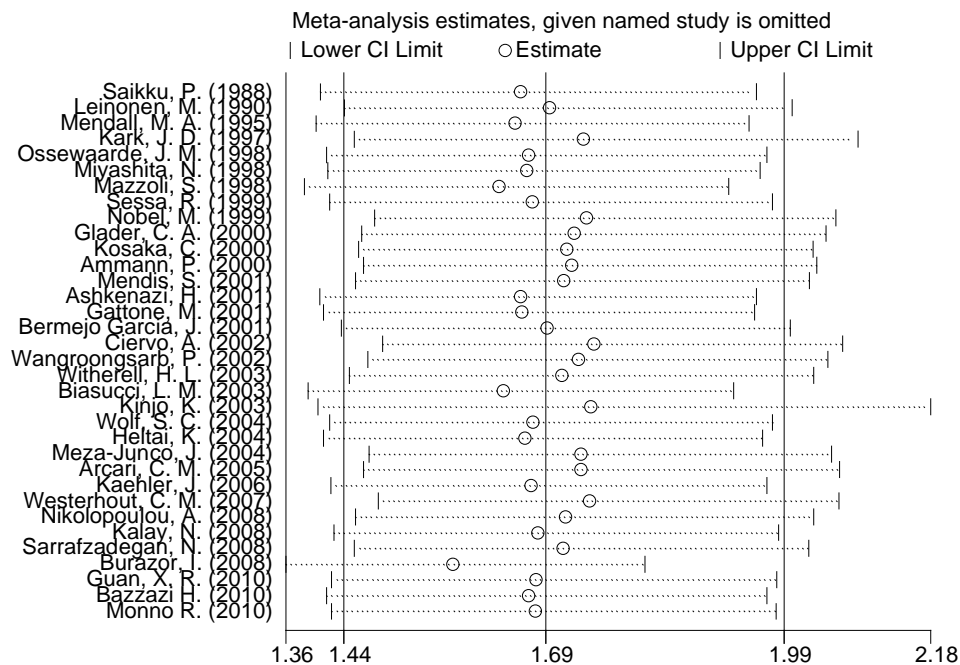
### Πίνακας 13: Ανάλυση επιδραστικών μελετών για την IgG

```
. metaninf logor2 se2 if inigg ,randomi graph eform label(namevar=author
, yearvar=publicationyear )
```

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
Saikku, P. (1988)	1.6595614	1.4070132 1.95744
Leinonen, M. (1990)	1.696751	1.437508 2.0027463
Mendall, M. A. (1995)	1.6526152	1.4020064 1.9480205
Kark, J. D. (1997)	1.7390606	1.4500414 2.0856867
Ossewaarde, J. M. (1998)	1.6701243	1.4150505 1.9711771
Miyashita, N. (1998)	1.6674582	1.4169753 1.9622197
Mazzoli, S. (1998)	1.6330689	1.3871917 1.9225276
Sessa, R. (1999)	1.6749561	1.4186929 1.9775088
Nobel, M. (1999)	1.7429633	1.4760448 2.0581498
Glader, C. A. (2000)	1.7276547	1.4591064 2.045629
Kosaka, C. (2000)	1.71833	1.4552745 2.0289354
Ammann, P. (2000)	1.7241708	1.4614843 2.0340726
Mendis, S. (2001)	1.7141411	1.4516124 2.0241489
Ashkenazi, H. (2001)	1.659619	1.406871 1.9577738
Gattone, M. (2001)	1.661388	1.4114536 1.95558
Bermejo Garcia, J. (2001)	1.693619	1.4339123 2.0003633
Ciervo, A. (2002)	1.7520887	1.4856884 2.0662575
Wangroongsarb, P. (2002)	1.7333235	1.4670496 2.0479269
Witherell, H. L. (2003)	1.7117467	1.443539 2.0297871
Biasucci, L. M. (2003)	1.6383865	1.3917716 1.9287003
Kinjo, K. (2003)	1.7489474	1.4046377 2.1776555
Wolf, S. C. (2004)	1.6754743	1.4191097 1.9781516
Heltai, K. (2004)	1.6655624	1.4114956 1.9653609
Meza-Junco, J. (2004)	1.7362223	1.4686669 2.0525198
Arcari, C. M. (2005)	1.7361912	1.4616857 2.0622489
Kaehler, J. (2006)	1.673476	1.4207047 1.9712201
Westerhout, C. M. (2007)	1.7470994	1.4804766 2.061739
Nikolopoulou, A. (2008)	1.7168928	1.451996 2.0301166
Kalay, N. (2008)	1.681614	1.424422 1.9852443
Sarrafzadegan, N. (2008)	1.7132821	1.4504473 2.0237448
Burazor, I. (2008)	1.5742018	1.3637674 1.8171072
Guan, X. R. (2010)	1.6793491	1.4217042 1.9836851
Bazzazi H. (2010)	1.6701281	1.415231 1.9709347
Monno R. (2010)	1.6788584	1.4215641 1.9827214
Combined	1.6920116	1.4366979 1.9926968



**Γράφημα 7:** Ανάλυση επιδραστικών μελετών. Φαίνονται τα στενά όρια των διαστημάτων εμπιστοσύνης των μελετών για την IgA. OR 1.60 με διάστημα εμπιστοσύνης 1.41, 1.81.



**Γράφημα 8:** Γραφική παράσταση ανάλυσης επιδραστικών μελετών για την IgG. OR 1.69 με διάστημα εμπιστοσύνης 1.44, 1.99.

Στους πίνακες (14-18) που ακολουθούν φαίνονται οι διαφορές στις μέσες τιμές των παραγόντων κινδύνου.

**Πίνακας 14: Καπνιστές ασθενείς (smoking 1) και μάρτυρες (smoking 0)**

**Βλέπουμε ότι η διαφορά στις μέσες τιμές είναι ίση με το μηδέν.** ( $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$ )

```

. ttest smoking1
Paired t test
-----
-Variable | Obs      Mean      Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
smoking1 | 43      55.54674    2.362392    15.49124    50.77924    60.31425
smoking0 | 43      39.38116    3.054074    20.0269    33.21779    45.54453
-----+-----
---Diff | 43      16.16558    2.475847    16.23521    11.16912    21.16204
-----+-----

mean(diff) = mean(smoking1 - smoking0)                t = 6.5293
Ho: mean(diff) = 0                                degrees of freedom = 42

Ha: mean(diff) < 0          Ha: mean(diff) != 0          Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 1.0000          Pr(|T| > |t|) = 0.0000          Pr(T > t) = 0.0000

```

**Πίνακας 15: Σακχαρώδης διαβήτης, ασθενείς (diabetes1) και μάρτυρες**

**(diabet0),  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$**

```

. ttest diabetes1= diabet0
Paired t test
-----
Variable | Obs      Mean      Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
diabet~1 | 36      23.375    2.584905    15.50943    18.12736    28.62264
diabet0 | 36      7.118611  1.680743    10.08446    3.706521    10.5307
-----+-----
diff | 36      16.25639  2.707067    16.2424    10.76075    21.75203
-----+-----

mean(diff) = mean(diabetes1 - diabet0)                t = 6.0052
Ho: mean(diff) = 0                                degrees of freedom = 35

Ha: mean(diff) < 0          Ha: mean(diff) != 0          Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 1.0000          Pr(|T| > |t|) = 0.0000          Pr(T > t) = 0.0000

```

**Πίνακας 16: Υπερλιπιδαιμία ασθενείς (hyperlipidemia1) και μάρτυρες (hyperlipidemia0),  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$**

```
. ttest hyperlipidemia1= hyperlipidemia0
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
hyperl~1	27	44.93	3.187849	16.56455	38.37728	51.48272
hyperl~0	27	22.7237	3.904647	20.28914	14.69759	30.74982
diff	27	22.2063	3.755047	19.5118	14.48769	29.92491

mean(diff) = mean(hyperlipidemia1 - hyperlipidemia0)      t = 5.9137  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 26

Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 1.0000      Pr(T > t) = 0.0000      Pr(T > t) = 0.0000

**Πίνακας 17: Υπέρταση ασθενείς (hypertension1) και μάρτυρες**

```
. ttest hypertension1= hypertension0
```

Paired t test

Variable	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
hypert~1	41	45.20561	2.480287	15.88158	40.19276	50.21846
hypert~0	41	23.34293	2.3001	14.72783	18.69425	27.9916
diff	41	21.86268	3.128545	20.03246	15.53966	28.18571

mean(diff) = mean(hypertension1 - hypertension0)      t = 6.9881  
 Ho: mean(diff) = 0      degrees of freedom = 40

Ha: mean(diff) < 0      Ha: mean(diff) != 0      Ha: mean(diff) > 0  
 Pr(T < t) = 1.0000      Pr(T > t) = 0.0000      Pr(T > t) = 0.0000

(hypertension0)  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$

**Πίνακας 18: Άρρεν φύλο, ασθενείς (mil males) και μάρτυρες (mi0 males)**

$\Pr(|T| > |t|) = 0.0007$

```

. ttest      mil_males=      mi0_males

Paired t test
-----+-----
Variable |  Obs      Mean      Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
mil_ma~s |   67     74.40582    2.36415     19.3514     69.68564     79.126
mi0_ma~s  |   67     68.56134    2.733257    22.37267     63.10422     74.01847
-----+-----
      diff   |   67     5.844478    1.646286    13.47543     2.557562     9.131394
-----+-----

      mean(diff) = mean(mil_males - mi0_males)          t =      3.5501
Ho: mean(diff) = 0                                     degrees of freedom =      66

Ha: mean(diff) < 0          Ha: mean(diff) != 0          Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 0.9996          Pr(|T| > |t|) = 0.0007          Pr(T > t) = 0.0004

```

**Πίνακας 19: Διαφορές μεταξύ παραγόντων κινδύνου**

```

. pwcorr *diff sing
      | smoked~f malediff diabdiff lipidd~f hyperd~f
-----+-----
smokediff |  1.0000
      |
      |
malediff | -0.2649  1.0000
      |  0.0861
      |
diabdiff | -0.2361  0.5176  1.0000
      |  0.1859  0.0015
      |
lipiddiff | -0.1722  0.3549  0.8704  1.0000
      |  0.3903  0.0693  0.0000
      |
hyperdiff | -0.2502  0.3576  0.9088  0.8453  1.0000
      |  0.1244  0.0217  0.0000  0.0000

```

Στους πίνακες 20-24 φαίνεται το κάπνισμα και η υπέρταση να επηρεάζουν το OR παρουσία της IgA, P-value 0.000. Οριακή συσχέτιση παρατηρείται για το σακχαρώδη διαβήτη. Δεν επηρεάζουν το OR η υπερλιπιδαιμία και το φύλο.

**Πίνακας 20: Μετα-παλινδρόμηση: IgA και κάπνισμα, P-value 0.000**

```

. metareg logor1    smokediff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00328538
Iteration 3: tau^2 = .08776198
Iteration 4: tau^2 = .20010454
Iteration 5: tau^2 = .21193673
Iteration 6: tau^2 = .21265889

Meta-analysis regression                      No of studies =    22
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate =  .2127

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
          |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
smokediff|   -.0282613   .0080249   -3.52   0.000   -.0439898   -.0125327
      cons |    .9484134   .1625798    5.83   0.000    .6297628    1.267064

```

**Πίνακας 21: Μετα-παλινδρόμηση: IgA και υπέρταση, P-value 0.000**

```

. metareg logor1    hyperdiff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00677184
Iteration 3: tau^2 = .07424394
Iteration 4: tau^2 = .08506133
Iteration 5: tau^2 = .08479226

Meta-analysis regression                      No of studies =    20
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate =  .0848

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
          |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
hyperdiff|   .0194237   .0039021    4.98   0.000    .0117757    .0270716
      cons |   -.0417017   .0992743   -0.42   0.674   -.2362757    .1528723

```



**Πίνακας 22: Μετα-παλινδρόμηση: IgA και διαβήτης, P-value 0.050**

```

. metareg logor1      diabdiff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00284118
Iteration 3: tau^2 = .13125582
Iteration 4: tau^2 = .42460063
Iteration 5: tau^2 = .42708733

Meta-analysis regression                      No of studies = 18
                                                tau^2 method      reml
                                                tau^2 estimate = .4271

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
diabdiff |   .0166939   .0085273    1.96   0.050   -.0000194   .0334072
   _cons |   .3815217   .2183397    1.75   0.081   -.0464162   .8094596

```

**Πίνακας 23: Μετα-παλινδρόμηση IgA και υπερλιπιδαιμία, P-value 0.121**

```

. metareg logor1      lipiddiff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .0329378
Iteration 3: tau^2 = .34011196
Iteration 4: tau^2 = .4151712
Iteration 5: tau^2 = .41915958
Iteration 6: tau^2 = .41936923

Meta-analysis regression                      No of studies = 18
                                                tau^2 method      reml
                                                tau^2 estimate = .4194

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
lipiddiff |   .0132465   .0085325    1.55   0.121   -.0034769   .02997
   _cons |   .3264329   .227029    1.44   0.150   -.1185357   .7714016

```

**Πίνακας 24: Μετα-παλινδρόμηση IgA και φύλο, P-value 0.083**

```

. metareg logor1   malediff,wsse(se1)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .01081423
Iteration 3: tau^2 = .22206373
Iteration 4: tau^2 = .41405301
Iteration 5: tau^2 = .44967557
Iteration 6: tau^2 = .45424731
Iteration 7: tau^2 = .45480781

Meta-analysis regression                               No of studies =   36
                                                       tau^2 method      reml
                                                       tau^2 estimate =  .4549
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.      Std. Err.          z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
malediff |      .01856      .0107144      1.73   0.083     -.0024398      .0395598
 _cons   |      .3981113     .1447168      2.75   0.006      .1144716      .681751

```

Στους πίνακες που ακολουθούν (25-29) το OR δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου, παρουσία των IgG. Τα P-values >0.005 δείχνουν την αρνητική συσχέτιση.

**Πίνακας 25: Μετα-παλινδρόμηση IgG και κάπνισμα, P-value 0.560**

```

. metareg logor2   smokediff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00506021
Iteration 3: tau^2 = .22911981
Iteration 4: tau^2 = .47889585
Iteration 5: tau^2 = .51122547
Iteration 6: tau^2 = .51469721
Iteration 7: tau^2 = .51506378

Meta-analysis regression                               No of studies =   40
                                                       tau^2 method      reml
                                                       tau^2 estimate =  .5151
Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.      Std. Err.          z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
smokediff |  -.0047548      .0081538     -0.58   0.560     -.020736      .0112265
 _cons   |      .4222455     .1968657      2.14   0.032      .0363958      .8080951

```

**Πίνακας 26: Μετα-παλινδρόμηση: IgG και φύλο, P-value 0.633**

```

. metareg logor2    malediff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00564075
Iteration 3: tau^2 = .2642809
Iteration 4: tau^2 = .4884817
Iteration 5: tau^2 = .52692594
Iteration 6: tau^2 = .53203078
Iteration 7: tau^2 = .53268546

Meta-analysis regression                                No of studies =    63
                                                         tau^2 method      reml
                                                         au^2 estimate =   .5328

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
malediff | 0037442   .0078308    0.48  0.633    -.011604   .0190924
cons    |  .483744   .1111436    4.35  0.000    .2659066   .7015815

```

**Πίνακας 27: Μετα-παλινδρόμηση IgG και διαβήτης, P-value 0.623**

```

. metareg logor2    diabdiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00593305
Iteration 3: tau^2 = .32247565
Iteration 4: tau^2 = .59663953
Iteration 5: tau^2 = .62660327
Iteration 6: tau^2 = .62950212
Iteration 7: tau^2 = .62977986

Meta-analysis regression                                No of studies =    33
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate =   .6298

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
diabdiff | -.0068407  .0139043   -0.49  0.623    -.0340926   .0204111
cons    |  .5389063  .2276134    2.37  0.018    .0927921   .9850204

```

**Πίνακας 28: Μετα-παλινδρόμηση IgG και υπερλιπιδαιμία P-value 0.293**

```

. metareg logor2      lipiddiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .05353168
Iteration 3: tau^2 = .39745626
Iteration 4: tau^2 = .42588827
Iteration 5: tau^2 = .42758117
Iteration 6: tau^2 = .42768176

Meta-analysis regression                      No of studies = 24
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate = .4277

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
          |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
lipiddiff |   .0095545   .009079   1.05   0.293   - .00824   .0273489
   _cons |   .2302177   .2135819   1.08   0.281   - .1883952   .6488305

```

**Πίνακας 29: Μετα-παλινδρόμηση IgG και υπέρταση P-value 0.438**

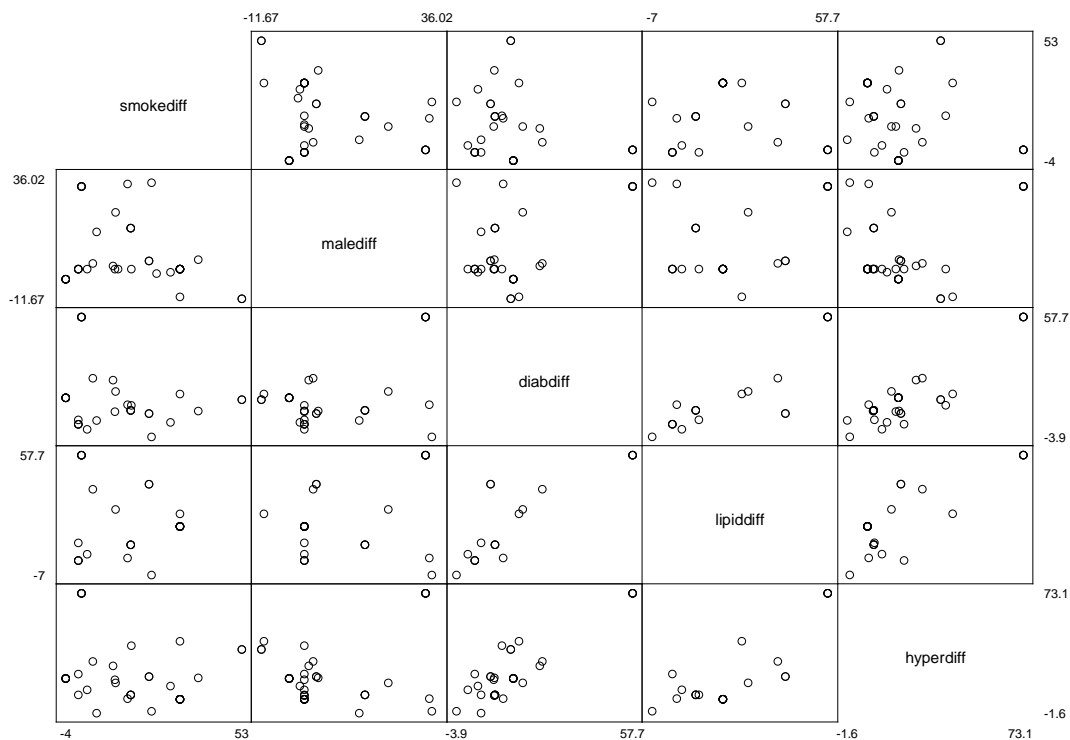
```

. metareg logor2      hyperdiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .00386789
Iteration 3: tau^2 = .12187396
Iteration 4: tau^2 = .42533166
Iteration 5: tau^2 = .48907463
Iteration 6: tau^2 = .49729869
Iteration 7: tau^2 = .49831451
Iteration 8: tau^2 = .49843934

Meta-analysis regression                      No of studies = 38
                                              tau^2 method      reml
                                              tau^2 estimate = .4985

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
          |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
hyperdiff |   .0066522   .0085719   0.78   0.438   - .0101483   .0234527
   _cons |   .1888676   .1929876   0.98   0.328   - .1893811   .5671163

```



**Γράφημα 9:** Ανάλυση παλινδρόμησης, γράφημα διασποράς

Στο γράφημα 9 φαίνεται η συσχέτιση των παραγόντων κινδύνου και των διαφορών μεταξύ τους σε σχέση με το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ανάμεσα στο κάπνισμα και το φύλο φαίνεται αμυδρή συσχέτιση ενώ σημαντική συσχέτιση παρατηρείται ανάμεσα στο φύλο και στο σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης το φύλο και η υπερλιπιδαιμία δεν επηρεάζουν σημαντικά το έμφραγμα του μυοκαρδίου ενώ το φύλο σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την υπέρταση το σακχαρώδη διαβήτη και λιγότερο με την υπερλιπιδαιμία.