

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

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

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**«Ισχαιμία του Μυοκαρδίου και *Chlamydia pneumoniae*: Μετα-ανάλυση**  
**Μελετών»**

**ΜΑΡΙΑ ΓΕΩΡΓΙΤΣΟΥ**  
Βιολόγος ΠΕ

Φεβρουάριος 2013  
ΣΠΑΡΤΗ

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

**Τμήμα Νοσηλευτικής**

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

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ισχαμία του Μυοκαρδίου και *Chlamydia pneumoniae*: Μετα-ανάλυση Μελετών»**

**ΜΑΡΙΑ ΓΕΩΡΓΙΤΣΟΥ**

Βιολόγος ΠΕ

**Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής**

Επιβλέπων: Αναστάσιος Ιωαννίδης, Λέκτορας

Μέλος: Παναγιώτης Πρεζεράκος, Επίκουρος Καθηγητής

Μέλος: Ανδρέα Πάολα Ρόχας Χιλ, Λέκτορας

Φεβρουάριος 2013

ΣΠΑΡΤΗ

Copyright © ΜΑΡΙΑ ΓΕΩΡΓΙΤΣΟΥ, 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

---

Παναγιώτη Πρεζεράκο

---

Ανδρέα Πάολα Ρόχας Χιλ

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου το ακαδημαϊκό έτος 2010-2011 στο πλαίσιο των μεταπτυχιακών μου σπουδών. Με την εργασία αυτή, επιδιώκεται η κατανόηση της σχέσης που υπάρχει μεταξύ του βακτηρίου *Chlamydia pneumoniae* και τα καρδιαγγειακά νοσήματα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Αναστάσιο Ιωαννίδη, Λέκτορα Μικροβιολογίας για το αμέριστο ενδιαφέρον, την υποστήριξη και τη βοήθεια που μου προσέφερε κατά την εκπόνηση και συγγραφή αυτής της εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, Επίκουρο Καθηγητή κ. Παναγιώτη Πρεζεράκο και Λέκτορα Βιολογίας κα. Ανδρέα Πάολα Ρόχας Χιλ για την αξιολόγηση και το χρόνο που μου έδωσαν για την παρούσα εργασία όπως και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Μαρία Τσιρώνη ως μέλος της εξεταστικής επιτροπής για τις συμβουλές και παρατηρήσεις της.

Θα ήθελα να εκφράσω ένα θερμό ευχαριστώ στον κ. Παντελή Μπάκο, Επίκουρο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Στερεάς Ελλάδος για τη στατιστική ανάλυση.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη ΔΕΠ, που με εμπιστεύτηκαν, με στήριξαν, με βοήθησαν και με καθοδήγησαν καθόλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Κλείνοντας, δεν θα ήταν εφικτή η μελέτη αυτή χωρίς την απόλυτη στήριξη και υπομονή της οικογένειάς μου, που πάντα είναι δίπλα μου σε κάθε προσπάθειά μου.

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	1
Abstract .....	2
Εισαγωγή.....	3
<b>Γενικό Μέρος .....</b>	<b>4</b>
<b>Κεφάλαιο Πρώτο - Ισχαιμία του Μυοκαρδίου .....</b>	<b>5</b>
1.1 Η Καρδιά.....	5
1.1.1 Μυοκάρδιο.....	5
1.1.2 Θρέψη του Μυοκαρδίου .....	5
1.1.3 Στεφανιαίες Αρτηρίες, Ορισμός, Ανατομία και Λειτουργία .....	6
1.1.4 Δομή των Στεφανιαίων Αρτηριών.....	7
1.1.4.1 Έσω Χιτώνας .....	7
1.1.4.2 Μέσω Χιτώνας.....	8
1.1.4.3 Έξω Χιτώνας .....	8
1.2 Ισχαιμία του Μυοκαρδίου.....	8
1.2.1 Επιδημιολογία της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου.....	9
1.2.2 Νοσήματα που Ταξινομούνται ως Ισχαιμία του Μυοκαρδίου .....	9
1.2.3 Παθογένεια της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου .....	11
1.2.4 Αιτίες της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου .....	12
1.2.5 Αρτηριοσκλήρωση έναντι Αθηροσκλήρωσης.....	13
1.2.6 Ιστορική Αναφορά.....	14
1.2.7 Ορισμός και Λειτουργία των Κυττάρων που Συμβάλλουν στην Αθηροσκλήρωση ...	15
1.2.8 Διαδικασία και Στάδια της Αθηροσκλήρωσης.....	17
1.2.8.1 Λιπώδης Ράβδωση.....	19
1.2.9 Ιστοπαθολογική Ταξινόμηση των Αθηρωματικών Βλαβών .....	19
1.3 Στηθάγχη (Angina pectoris).....	20
1.3.1 Είδη Στηθάγχης .....	21
1.3.1.1 Σταθερή Στηθάγχη.....	21
1.3.1.2 Ασταθής Στηθάγχη .....	22
1.3.1.3 Στηθάγχη Παραλλαγής Prinzmetal (Variant) .....	22

1.3.1.4 Μικροαγγειακή Στηθάγχη ή Καρδιακό Σύνδρομο X .....	22
1.3.2 Παθοφυσιολογία της Στηθάγχης .....	23
1.3.3 Παράγοντες Κινδύνου της Στηθάγχης.....	24
1.3.3.1 Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου.....	24
1.3.3.1α Κάπνισμα.....	24
1.3.3.1β Υψηλές Συγκεντρώσεις Τριγλυκεριδίων.....	25
1.3.3.1γ Αυξημένη Συγκέντρωση Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνών, LDL .....	25
1.3.3.1δ Χαμηλή Συγκέντρωση Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνών, HDL .....	25
1.3.3.1ε Υψηλή Συγκέντρωση Χοληστερόλης .....	25
1.3.3.1 στ Υψηλή Αρτηριακή Πίεση .....	25
1.3.3.1η Αυξημένη Συγκέντρωση Σακχάρων στο Αίμα λόγω Αντοχής της Ινσουλίνης (insulin resistance) ή Σακχαρώδη Διαβήτη .....	26
1.3.3.1ζ Παχυσαρκία.....	26
1.3.3.1θ Αυξημένη Κατανάλωση Οινοπνεύματος.....	26
1.3.3.1ι Έλλειψη Σωματικής Άσκησης .....	27
1.3.3.1κ Άγχος (στρες).....	27
1.3.3.2 Μη Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου.....	28
1.3.3.2α Οικογενειακό Ιστορικό (Κληρονομικότητα) .....	28
1.3.3.2β Φύλο.....	28
1.3.3.2γ Φυλή.....	28
1.3.3.2δ Ηλικία.....	28
1.3.4 Διάγνωση της Στηθάγχης .....	29
1.3.4.1 Ιστορικό.....	29
1.3.4.2 Αιματολογικές Εξετάσεις.....	29
1.3.4.3 Ηλεκτροκαρδιογράφημα Ηρεμίας.....	30
1.3.4.4 Δοκιμασία Κοπώσεως.....	30
1.3.4.5 Σπινθηρογράφημα Αιμάτωσης.....	30
1.3.4.6 Αγγειογραφία Στεφανιαίων Αρτηριών.....	31
1.3.5 Διαφορική Διάγνωση της Στηθάγχης .....	31
1.3.5.1 Διαφορική Διάγνωση Καρδιακής Αιτιολογίας Στηθαγχικού Άλγους .....	31
1.3.5.2 Διαφορική Διάγνωση Μη-Καρδιακής Αιτιολογίας Στηθαγχικού Άλγους .....	32
1.3.6 Αντιστηθαγγικά και Αντισχαιμικά Φάρμακα.....	32



1.3.7 Μη Φαρμακευτική Αγωγή – Επεμβατικές Θεραπείες.....	33
1.3.8 Ζητήματα Ασθενών και Παρακολούθηση αυτών.....	33
<b>Κεφάλαιο Δεύτερο - <i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae</i></b> .....	34
2.1 Ταξινόμηση του βακτηρίου <i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae</i> .....	34
2.1.1 Δομή <i>Chlamydia pneumoniae</i> .....	35
2.1.2 Κύκλος Ζωής <i>Chlamydia pneumoniae</i> .....	36
2.1.3 Επιδημιολογία του <i>Chlamydia pneumoniae</i> .....	37
2.1.4 Λοίμωξη από το <i>Chlamydia pneumoniae</i> .....	37
2.1.5 Εργαστηριακές Δοκιμασίες για την Ανίχνευση και Διάγνωση του <i>Chlamydia pneumoniae</i> .....	38
2.1.5.1 Ορολογική Δοκιμασία με Αντίσωμα, ELISA .....	38
2.1.5.2 Ανοσολογική Δοκιμασία με Ένζυμο, EIA .....	39
2.1.5.3 Μικροανοσοφθορισμός, MIF .....	39
2.1.5.4 Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης, PCR .....	39
2.1.6 Η Σχέση <i>Chlamydia pneumoniae</i> με Καρδιαγγειακά Νοσήματα.....	40
2.1.7 Κλινικές Δοκιμές για την Πρόληψη ΣΝ από το <i>Chlamydia pneumoniae</i> .....	41
<b>Κεφάλαιο Τρίτο - Ανοσοσφαιρίνες</b> .....	42
3.1 Ανοσοσφαιρίνες .....	42
3.1.1 Ταξινόμηση των Ανοσοσφαιρινών.....	42
<b>Κεφάλαιο Τέταρτο - Μετα-ανάλυση</b> .....	45
4.1 Ο Ορισμός και η Μέθοδος της Μετα-ανάλυσης.....	45
4.2 Ιστορική Αναδρομή.....	45
4.3 Προβλήματα της Βιβλιογραφίας.....	46
4.3.1 Έλεγχος των Σφαλμάτων που Προκύπτουν από τα Προβλήματα της Βιβλιογραφίας .....	47
4.4 Μοντέλο Σταθερών Επιδράσεων .....	49
4.5 Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων.....	50
4.6 Την επιλογή του Λόγου των Πιθανοτήτων (OR) ως Μέγεθος Επίδρασης .....	52
4.7 Ετερογένεια Μεταξύ των Μελετών .....	53
4.8 Αθροιστική Μετα-ανάλυση (Cumulative Meta-analysis).....	54
4.9 Παρουσίαση των δεδομένων της Μετα-ανάλυσης .....	54
<b>Ειδικό Μέρος</b> .....	56
<b>Κεφάλαιο Πέμπτο - Μεθοδολογία</b> .....	57

5.1 Σχεδιασμός Μελέτης και Συλλογή των Δεδομένων.....	57
5.1.1 Επιλογή των Μελετών για την Μετα-Ανάλυση .....	58
5.2 Στατιστική Ανάλυση .....	63
5.2.1 Ο Υπολογισμός του Λόγου των Πιθανοτήτων (OR) ως Μέγεθος Επίδρασης.....	63
5.2.2 Έλεγχος της Ετερογένειας μεταξύ των Μελετών.....	65
5.2.3 Έλεγχος του Τυπικού Σφάλματος λόγου των Προβλημάτων Δημοσίευσης.....	68
5.2.4 Επίδοση της Αθροιστικής Μετα-ανάλυσης των Μελετών.....	68
5.2.5 Την Τάση που Παρουσιάζουν οι Μελέτες της Αθροιστικής Μετα-ανάλυσης.....	69
5.2.6 Ανάλυση των Επιδραστικών Μελετών .....	69
5.2.7 Δοκιμασία κατά Ζεύγη (t-test).....	70
5.2.8 Δοκιμασία της Μετα-παλινδρόμησης.....	70
<b>Κεφάλαιο Έκτο - Αποτελέσματα .....</b>	<b>72</b>
6.1 Μετα-ανάλυση για την Ανοσοσφαιρίνη IgA του <i>Cpn</i> και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου	72
6.2 Μετα-ανάλυση για την Ανοσοσφαιρίνη IgG του <i>Cpn</i> και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου	82
6.3 Δοκιμασία Κατά Ζεύγη για την Ύπαρξη ή μη Συσχέτισης της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου και των Παραγόντων Κινδύνου στους Ασθενείς και στους Μάρτυρες .....	93
6.4 Μετα-παλινδρόμηση του Μεγέθους Επίδρασης (λογάριθμος του OR) για την Ανοσοσφαιρίνη IgA του <i>Cpn</i> και τους Παράγοντες Κινδύνου.....	97
6.5 Μετα-παλινδρόμηση του Μεγέθους Επίδρασης (λογάριθμος του OR) για την Ανοσοσφαιρίνη IgG του <i>Cpn</i> και τους Παράγοντες Κινδύνου.....	101
<b>Κεφάλαιο 7 - Συζήτηση - Συμπεράσματα .....</b>	<b>106</b>
Βιβλιογραφία.....	110
Παράρτημα.....	126

## Περίληψη

**Σκοπός:** Για περισσότερες από δύομισι δεκαετίες, το υποχρεωτικά ενδοκυτταρικό αναπνευστικό βακτήριο *Chlamydia pneumoniae* έχει αναφερθεί ως αιτιολογικός παράγοντας για τον σχηματισμό των αθηρωμάτων και στη συνέχεια την προοδευτική επιδείνωση της αθηροσκλήρωσης, οδηγώντας στην ισχαιμία του μυοκαρδίου προκαλώντας στηθάγχη. Ενίσχυση ή απόρριψη αυτής της υπόθεσης μπορεί να διερευνηθεί διεξάγοντας μια μετα-ανάλυση.

**Υλικό και Μέθοδος:** Συλλέχθηκαν συνολικά μέσω του *PUBMED* 1460 δημοσιευμένα άρθρα από τον Ιανουάριο του 1973 έως τον Αύγουστο του 2011 σχετικά με το *Chlamydia pneumoniae* και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι σημαντικότερες πληροφορίες που αναζητήθηκαν σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων ήταν το είδος της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, ο αριθμός των ασθενών και των μαρτύρων, το είδος της διαγνωστικής δοκιμασίας για το βακτήριο *Cpn* και τα επίπεδα (τίτλων) των ειδικών ανοσοσφαιρινών IgA και IgG του *Cpn* στον ορό. Επιλέχθηκαν 51 μελέτες, όπου από αυτές, 23 διερευνούσαν την ανοσοσφαιρίνη IgA και 49 την IgG του *Cpn*. Συνολικά καταχωρήθηκαν 2625 ασθενείς και 2852 μάρτυρες όσον αφορά την ανοσοσφαιρίνη IgA και 8180 ασθενείς και 6536 μάρτυρες όσον αφορά την ανοσοσφαιρίνη IgG. Η μετα-ανάλυση διενεργήθηκε με το πρόγραμμα «STATA 10» και συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των τυχαίων επιδράσεων για την διερεύνηση του μεγέθους επίδρασης του λογάριθμου του λόγου των πιθανοτήτων (OR).

**Αποτελέσματα:** Το μέγεθος επίδρασης για την ειδική ανοσοσφαιρίνη IgA και αυτή της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την εμφάνιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου ήταν 1.690 (95% C.I. 1.190-2.400) με  $I^2$  85.1% και 1.657 (95% C.I. 1.382-1.987) με  $I^2$  77.4% αντίστοιχα αναδεικνύοντας ισχυρή συσχέτιση, βέβαια με μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Δεν εμφανίστηκε συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης για τις μελέτες όσον αφορά την ανοσοσφαιρίνη IgA (P=0.081) ενώ εμφανίστηκε για την ανοσοσφαιρίνη IgG (P=0.000).

Οι παράγοντες κινδύνου όσον αφορά το κάπνισμα (P=0.000), τον σακχαρώδη διαβήτη (P=0.000), την υπερλιπιδαιμία (P=0.006), την υπέρταση (P=0.000) και το αρσενικό φύλο (P=0.000) ενισχύουν την εμφάνιση της νόσου στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες.

**Συμπεράσματα:** Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης φανέρωσε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της οροθετικότητας των ανοσοσφαιρινών IgA και IgG του *Cpn* και την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Μπορούν να διενεργηθούν στο μέλλον προοπτικές μελέτες για την εύρεση της αιτιολογικής ή δευτερογενούς σχέσης του παθογόνου παράγοντα στην πρόκληση του νοσήματος.

## Λέξεις Κλειδιά

Στηθάγχη, Αθήρωμα, Αθηροσκλήρωση, Ανοσοσφαιρίνες IgG, IgA, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydothyla pneumoniae*, Μετα-ανάλυση, Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

## Abstract

**Purpose:** For over two and a half decades, the obligated intracellular respiratory bacterium *Chlamydia pneumoniae* has been reported as an etiological factor for the formation of atheroma and subsequently enhancing the progression of atherosclerosis, leading to myocardial ischemia and causing angina pectoris. Strengthening or rejecting this hypothesis can be investigated by conducting a meta-analysis.

**Material and Methods:** A total of 1460 published articles relating to *Cpn* and cardiovascular disease were retrieved and evaluated from *PUBMED* dating from January, 1973 until August, 2011. The most significant information that was examined from case control studies was the type of myocardial ischemia, the number of cases and controls, the type of diagnostic assay for detecting *Cpn*, and the serum titre level of *Cpn* specific immunoglobulins IgA and IgG. 51 studies were chosen, from those, 23 investigated *Cpn* specific immunoglobulin IgA and 49 *Cpn* specific immunoglobulin IgG. There were a total of 2625 cases and 2852 controls recorded relating to *Cpn* immunoglobulin IgA and 8180 cases and 6536 controls recorded relating to *Cpn* immunoglobulin IgG. The meta-analysis was performed with “STATA 10.” The random effects model was used to investigate the effect size of the logarithm of the Odds Ratio.

**Results:** The effect size for the studies with *Cpn* specific serum immunoglobulins IgA and IgG and the appearance of myocardial ischemia was 1.690 (95% C.I. 1.190-2.400) with  $I^2$  being 85.1% and 1.657 (95% C.I. 1.382-1.987) with  $I^2$  being 77.4%, respectively, showing a strong (powerful) correlation with large heterogeneity between the studies. Publication bias did not result from the studies that examined *Cpn* immunoglobulin IgA (P=0.081) whereas it did result in the studies examined for *Cpn* immunoglobulin IgG (P=0.000).

Risk factors such as smoking (P=0.000), diabetes (P=0.000), hyperlipidemia (P=0.006), hypertension (P=0.000) and male gender (P=0.000) strengthen the appearance of the disease to cases in relation to controls.

**Conclusions:** The results of the meta-analysis revealed a considerable correlation between seropositivity to *Cpn* immunoglobulins IgA and IgG and increased probability of the appearance of myocardial ischemia. Prospective studies can be performed in the future to search for etiologic or secondary relation of the pathogenic factor and the causation of the disease.

## Key Words

Angina pectoris, Atheroma, Atherosclerosis, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydochila pneumoniae*, Immunoglobulins IgG and IgA, Meta-analysis, Myocardial Ischemia

## Εισαγωγή

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) το 2004 αναφέρει ότι η ισχαιμική καρδιοπάθεια (Ischemic Heart Disease, IHD) (ως μη λοιμώδη νόσημα) είναι η τέταρτη σε σειρά νόσος που αναγράφεται μαζί με αυτών των λοιμωδών νοσημάτων (HIV/AIDS, φυματίωση), των μη λοιμωδών νοσημάτων (αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα, σακχαρώδη διαβήτη) και των τραυματισμών (τροχαίων ατυχημάτων), που είναι απειλητικά για την δημόσια υγεία όσον αφορά των DALY'S (Disability-Adjusted Life Years), δηλαδή τον δείκτη των ετών που χάνονται λόγω αναπηρίας ή ανικανότητας, με τιμή 62,6 εκατομμύρια DALY, που αντιστοιχεί στο 4,1% των συνολικών DALY σε παγκόσμιο επίπεδο (Mathers, 43). Στις μη αναπτυγμένες χώρες αναφέρεται η Ισχαιμική Καρδιοπάθεια (ΙΚ) ως ένατη στη σειρά με 26 εκατομμύρια DALY, που αντιστοιχεί σε 3,1% των συνολικών DALY. Στις μεσαίες αναπτυγμένες χώρες είναι δεύτερη σε σειρά όπως και στις αναπτυγμένες χώρες με 28,9 και 7,7 εκατομμύρια DALY με 5% και 6,3% των συνολικών DALY αντίστοιχα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ΙΚ είναι η πρώτη σε σειρά νόσος επιβάρυνσης της δημόσιας υγείας και σε θανάτους (12,2%) σε σχέση με αυτών των άλλων μη λοιμωδών νοσημάτων, των λοιμωδών νοσημάτων και των τραυματισμών στις αναπτυγμένες και μη αναπτυγμένες χώρες (Mathers, 11, 43).

Παρά την πρόοδο της προληπτικής ιατρικής και τον έλεγχο των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνων, η ισχαιμία του μυοκαρδίου ακόμα αποτελεί μεγάλη απειλή για την δημόσια υγεία. Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα δεν επαρκούν να εξηγήσουν όλες τις επιδημιολογικές διακυμάνσεις αυτών των νοσημάτων. Έτσι υπάρχουν άτομα που παρουσιάζουν ισχαιμία του μυοκαρδίου χωρίς την επίδραση των κλασσικών παραγόντων κινδύνου (που δεν ήταν καπνιστές, με φυσιολογικές τιμές λιπιδίων και τριγλυκεριδίων στον ορό του αίματος, με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, εντός των ορίων του φυσιολογικού βάρους, κ.α.) (Coutinho, Nakamae et al. 2000). Αυτές οι παρατηρήσεις ώθησαν τους ερευνητές να διερευνήσουν και άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου όπως π.χ. τη συμβολή των παθογόνων μικροοργανισμών στη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα. Η λοιμώδης αιτιολογία της αθηροσκλήρωσης που προκαλεί τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ) δημιούργησε μεγάλο ενδιαφέρον στην παγκόσμια ερευνητική κοινότητα. Ο παθογόνος μικροοργανισμός *Chlamydia pneumoniae* συσχετίστηκε θετικά με τη σταθερή ΣΝ από το 1988 (Saikku, Leinonen et al. 1988), και ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά μέσα σε λιπώδεις γραμμώσεις και προ-αθηρωματικές πλάκες από τους Shor και συν. το 1992 (Shor, Kuo et al. 1992). Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύθηκαν από τα ευρήματα των Kuo και συν. το 1993 που ανίχνευσαν το συγκεκριμένο βακτήριο σε βιοψίες αθηρωματικών πλακών στεφανιαίων αρτηριών (Kuo, Shor et al. 1993).

# Γενικό Μέρος

# Κεφάλαιο Πρώτο

## Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

### 1.1 Η Καρδιά

Η καρδιά είναι ένα συσταλτό μυώδες όργανο που βρίσκεται μέσα στη θωρακική κοιλότητα οπισθοστερνικά ανάμεσα τον αριστερό και δεξιό πνεύμονα προς τα αριστερά. Η καρδιά περιέχει τέσσερις θαλάμους, δύο κόλπους (δεξιά και αριστερά) και δύο κοιλίες (δεξιά και αριστερή). Επίσης περιέχει τέσσερις βαλβίδες τη τριγλώχινα, τη πνευμονική, τη μιτροειδής και την αορτική οι οποίες βρίσκονται στο δεξί κόλπο, τη δεξιά κοιλία, τον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία αντίστοιχα. Το δεξί και το αριστερό τμήματος δεν επικοινωνούν μεταξύ τους και χωρίζονται με ένα μυώδες τοίχωμα, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Δύο στεφανιαία αγγεία, το αριστερό και το δεξί που εκφύονται από την ανιούσα αορτή τροφοδοτούν την καρδιά με αίμα. Έχει υπολογιστεί ότι αυτό το καταπληκτικό όργανο χτυπά περίπου 100,000 φορές την ημέρα και περίπου 3,5 δισεκατομμύρια φορές σε μια φυσιολογική ζωή ενός ανθρώπου προσφέροντας σωστή αιμάτωση σε όλους τους ιστούς και τα όργανα.

#### 1.1.1 Μυοκάρδιο

Το μυοκάρδιο είναι το μεσαίο μυϊκό στρώμα του τοιχώματος της καρδιάς. Περιβάλλεται εξωτερικά από έναν χιτώνα, το περικάρδιο και εσωτερικά από ένα λεπτό υμένα, το ενδοκάρδιο. Το μυοκάρδιο αποτελείται από καρδιακές μυϊκές ίνες που έχουν την ικανότητα να συστέλλονται αυτόματα. Δηλαδή, έχουν «την ικανότητα αυτόματης ηλεκτρικής διέγερσης η οποία επιτυγχάνεται με μετατροπή της βιοχημικής ενέργειας σε ηλεκτρική. Η ηλεκτρική διέγερση του μυοκαρδίου εξαπλώνεται από το φλεβόκομβο προς το μυοκάρδιο των κόλπων και στη συνέχεια διάμεσου του συστήματος αγωγής φθάνει στο μυοκάρδιο των κοιλιών» (Κρεμαστινός, 2).

Το μυοκάρδιο διεγείρει καρδιακή συσταλτικότητα ώστε να προωθήσει το αίμα από τις κοιλίες στους κόλπους. Αυτές οι συστολές παράγουν τον παλμό της καρδιάς. Ο παλμός της καρδιάς ωθεί το αίμα στους διάφορους ιστούς και όργανα του σώματός μας.

#### 1.1.2 Θρέψη του Μυοκαρδίου

Μπορεί το αίμα να περνάει από τις καρδιακές κοιλότητες αλλά ο καρδιακός ιστός δεν μπορεί να αποσπάσει οξυγόνο ή θρεπτικά συστατικά διαμέσου αυτού. Αυτό οφείλεται στην «στεγανή» ενδοκαρδιακή επιφάνεια η οποία δεν επιτρέπει το αίμα να διεισδύει από τις καρδιακές κοιλότητες προς το μυοκάρδιο. Επίσης, λόγω του ότι τα τοιχώματα της καρδιάς είναι αρκετά πυκνά δεν επιτρέπεται η διάχυση του οξυγόνου και οι ανταλλαγές των ουσιών με τα καρδιακά κύτταρα γι' αυτό ο καρδιακός μυϊκός ιστός αιματώνεται μέσω της στεφανιαίας κυκλοφορίας κατά την διαστολή. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι κατά τα διαστήματα αύξησης του καρδιακού ρυθμού, ο μειωμένος χρόνος που πραγματοποιείται η

διαστολή περιορίζει τη στεφανιαία αιματική ροή. Δηλαδή, όταν αυξάνεται η ζήτηση οξυγόνου στους ιστούς και η καρδιά αντλεί πιο γρήγορα το αίμα, περιορίζεται ο χρόνος προμήθειας του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, το μυοκάρδιο λαμβάνει επαρκής αιματική ροή για να στηρίξει δραστηριότητες όπως την έντονη φυσική άσκηση, ή το στρες. Η συχνότητα της στεφανιαίας αιματικής ροής μπορεί να αυξηθεί έως και πέντε φορές την τιμή της σε ηρεμία. Η διαδικασία της αγγειοδιαστολής των στεφανιαίων αγγείων, επιτρέπει περισσότερο αίμα να διεισδύσει στα καρδιακά κύτταρα, ιδιαίτερα κατά τη φάση της διαστολής της καρδιάς.

Η στεφανιαία αιματική ροή ρυθμίζεται αρχικά από το ισοζύγιο του οξυγόνου που χρειάζεται ο καρδιακός μυς. Το νουκλεοσίδιο αδενοσίνη, που σχηματίζεται από το αδενοσινοτριφωσφορικό οξύ (ATP) κατά την δραστηριότητα του καρδιακού μυ είναι ο κρίκος με το οποίο γίνεται ο συντονισμός της στεφανιαίας αιματικής ροής με τις ανάγκες σε οξυγόνο του μυοκαρδίου (Abbraccio, Williams, 14-23).

Η αύξηση του σχηματισμού και η απελευθέρωση της αδενοσίνης από τα καρδιακά κύτταρα γίνεται όταν υπάρχει έλλειμμα οξυγόνου ή όταν αυξάνεται η καρδιακή δραστηριότητα. Η απελευθέρωση της αδενοσίνης προκαλεί την διαστολή των στεφανιαίων αγγείων, επιτρέποντας περισσότερο αίμα πλούσιο σε οξυγόνο να ρέει στα ενεργά καρδιακά κύτταρα. Αυτή η ισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης σε οξυγόνο είναι σημαντική διότι το μυοκάρδιο παράγει κυρίως αερόβια, με οξειδωτική διαδικασία ενέργεια.

Η θρέψη της καρδιάς βασίζεται κυρίως στην εφεδρεία του οξυγόνου, ενώ μπορεί να αντέξει μεγάλες διακυμάνσεις στην προμήθεια άλλων θρεπτικών ουσιών όπως της γλυκόζης. Ο καρδιακός μυς μπορεί να χρησιμοποιήσει ελεύθερα λιπαρά οξέα, γαλακτικό οξύ και γλυκόζη ως πηγές ενέργειας ανάλογα με τη διαθεσιμότητά τους. Το μυοκάρδιο μπορεί να αλλάξει μεταβολική διαδρομή για τις ενεργειακές του ανάγκες του αλλά το έλλειμμα οξυγόνου από ανεπαρκή αιματική ροή το θέτει σε κίνδυνο.

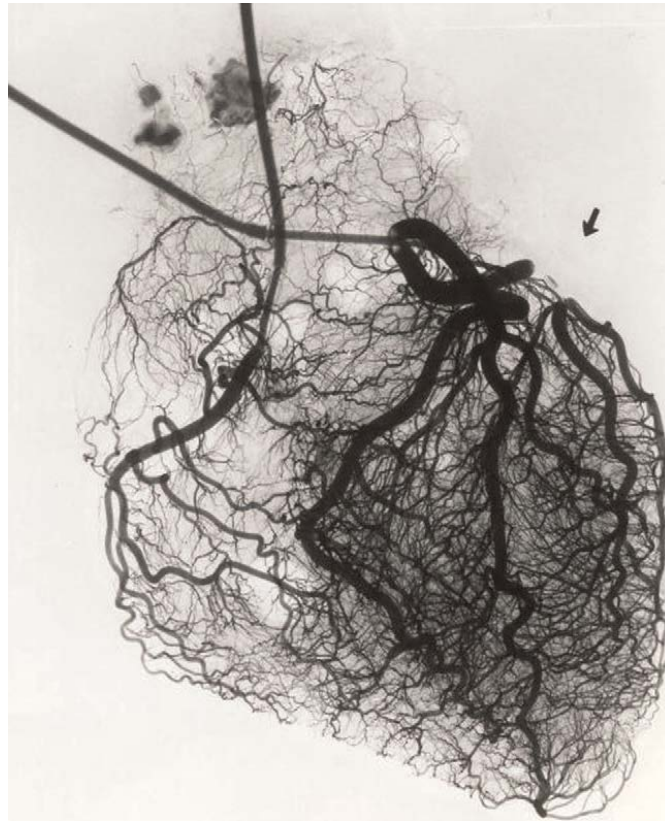
### **1.1.3 Στεφανιαίες Αρτηρίες, Ορισμός, Ανατομία και Λειτουργία**

Οι κύριες στεφανιαίες αρτηρίες πορεύονται επιφανειακά, στην εξωτερική επιφάνεια της καρδιάς όπου συνήθως καλύπτονται από λιπώδη ιστό. Οι ονομασίες αυτών υποδηλώνουν την περιοχή της καρδιάς που αιματώνουν. Η ονομασία «στεφανιαίος» προέρχεται από την Ελληνική λέξη «στεφάνι» ή στα Αγγλικά «coronary» που προέρχεται από την Λατινική λέξη «*coronarius*» που σημαίνει το «στέμμα» ή «κορόνα» ή «στεφάνι» της καρδιάς, δηλώνοντας το αγκάλιασμα της.

Το μυοκάρδιο προμηθεύεται με αίμα πλούσιο σε οξυγόνο από τις δύο κύριες στεφανιαίες αρτηρίες και τις διακλαδώσεις τους. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία που εκφύεται από την αορτή, διαμέσου του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας και του αίθριου του δεξιού κόλπου. Οι κυριότερες διακλαδώσεις της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας περιλαμβάνουν τον οξύ επιχείλιο κλάδο, οπίσθιο κάτω κλάδο και το κολποκοιλιακό κομβικό κλάδο. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία αρδεύει τον δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία, το φλεβόκομβο, το κολποκοιλιακό κόμβο και διάφορα σημεία του αριστερού κόλπου και δεξιάς κοιλίας. Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία έχει επίσης προέλευση από τη βάση ή του μεριδίου της ανιούσας αορτής. Εντοπίζεται αρχικά ανάμεσα του πνευμονικού στελέχους και του



αιθρίου του αριστερού κόλπου. Οι κυριότερες διακλαδώσεις της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας περιλαμβάνουν τον αριστερό πρόσθιο κάτω κλάδο (κατιόντα) και την αριστερή περισπωμένη αρτηρία. Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία προμηθεύει και τους δύο κόλπους, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και την αριστερή κοιλία (Laizzo, 19-20). Η εικόνα 1 απεικονίζει το πλούσιο περικύκλωμα των στεφανιαίων αγγείων και των διακλαδώσεων αυτών της καρδιάς.



**Εικόνα 1:** Αρτηριογραφία φυσιολογικής ανθρώπινης καρδιάς (ex-vivo). Η ραδιογραφία δείχνει την καρδιά βυθισμένη σε διάλυμα φυσιολογικού ορού το οποίο εξάλειψε τις σκιές των μυοκαρδιακών ιστών και εξασφάλισε ομοιογενή έκθεση όλων των αγγείων (Berry C. et al., 2007).

#### **1.1.4 Δομή των Στεφανιαίων Αρτηριών**

Οι στεφανιαίες αρτηρίες αποτελούνται από τρεις χιτώνες, τον εσωτερικό (έσω) χιτώνα (*tunica interna* ή *tunica intima*), το μεσαίο (μέσω) χιτώνα (*tunica media*) και το εξωτερικό (έξω) χιτώνα (*tunica adventitia*).

##### **1.1.4.1 Έσω Χιτώνας**

Ο εσωτερικός χιτώνας αποτελείται από μια στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων όπου έχει άμεση επαφή με το αίμα στον αυλό, μια υποενδοθηλιακή στοιβάδα που περιέχει συνδετικό ιστό και λεία μυϊκά κύτταρα. Το ενδοθήλιο έχει μια στρώση λείου χιτώνα ο οποίος λειτουργεί και ως φραγμός επιλεκτικής διάχυσης μεταξύ αίματος και των άλλων τοιχωμάτων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι προσανατολισμένα κατά μήκος σχετικά με τις αρτηρίες και είναι προσκολλημένα μεταξύ τους με αποφρακτικές και χασματικές συνάψεις.

Μερικές λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι η παραγωγή ουσιών όπως η αντιθρομβωτική ουσία, η προστακυκλίνη, η προθρομβωτική ουσία του von Willebrand's, ο ινωδολυτικός παράγοντας, ουσίες σχετιζόμενες με τη φλεγμονή όπως η ιντερλευκίνη 1 (interleukin 1, IL1), αυξητικοί παράγοντες όπως ο αιμοπεταλιακός παράγοντας ανάπτυξης (platelet-derived growth factor, PDGF) και ο παράγοντας ανάπτυξης των ινοβλαστών FGF (fibroblast growth factor, FGF). Αυτά τα ενδοθηλιακά κύτταρα περιέχουν τους υποδοχείς για τη LDL, το ινώδες και τον παράγοντα X. Στον έσω χιτώνα πραγματοποιούνται πολλές παθολογικές αλλαγές, όπως η αθηροσκλήρωση. Ο έσω χιτώνας διαχωρίζεται από τον μέσω χιτώνα με την εσωτερική ελαστική μεμβράνη. Το πάχος ενός φυσιολογικού έσω χιτώνα κυμαίνεται από 120-200 μm. (Ross et al., 305).

#### **1.1.4.2 Μέσω Χιτώνας**

Ο μέσω χιτώνας αποτελείται από πολλαπλές στοιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων και συνδετικό ιστό με ελαστικές ίνες, κολλαγόνες ίνες και πρωτεογλυκάνες. Οι λείες μυϊκές ίνες διατάσσονται σε σπειροειδή στρώματα. Σε αθηρωματική πλάκα, ο μέσω χιτώνας είναι πιο λεπτός σε σχέση με το υγιές μέσω χιτώνα φυσιολογικής αρτηρίας. Ο μέσω χιτώνας διαχωρίζεται από τον έξω χιτώνα με την εξωτερική ελαστική μεμβράνη, η οποία αποτελείται από στοιβάδες ελαστίνης και είναι λεπτότερη από την εσωτερική ελαστική μεμβράνη. Ο αυλός των αρτηριών τροφοδοτεί τον έσω και τον μέσω χιτώνα με συστατικά πραγματοποιώντας και την ανταλλαγή των αερίων. Το πάχος ενός φυσιολογικού μέσω χιτώνα κυμαίνεται από 125-350 μm. (Waller et al., 1992).

#### **1.1.4.3 Έξω Χιτώνας**

Ο έξω χιτώνας αποτελείται από ινώδη ιστό κολλαγόνου, ελαστικές ίνες και περικλείεται από τα αγγεία των αγγείων (*vasa vasorum*), τα νεύρα (*nervi vascularis*) και τα λεμφαγγεία (Ross et al., 306). Επίσης, κατά μήκος του αγγείου απαντώνται σωματίδια κολλαγόνου. Η ύπαρξη και ο προσανατολισμός των δομών αυτών μαζί με τον έξω χιτώνα επιτρέπουν τις συνεχιζόμενες αλλαγές της διαμέτρου των στεφανιαίων αρτηριών. Το πάχος του έξω χιτώνα διακυμαίνεται από 300-500 μm. (Waller, 1992).

## **1.2 Ισχαιμία του Μυοκαρδίου**

Ισχαιμία ονομάζομαι την κατάσταση εκείνη όπου ένας ιστός έχει ανεπαρκή παροχή οξυγόνου και ανταλλαγή μεταβολικών υποστρωμάτων. Ο όρος ισχαιμία προέρχεται από την Ελληνική λέξη «*ἴσχω*» η οποία σημαίνει «εμποδίζω» και τη λέξη «*αἷμα*», δηλώνοντας την ελαττωμένη κυκλοφορία του αίματος σε κάποιο σημείο ή όργανο του σώματος. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου καλύπτει μια ομάδα κλινικών νοσημάτων στην οποία περιλαμβάνονται η χρόνια σταθερή στηθάγχη, η ασταθής στηθάγχη, η αθηροσκλήρωση, η στεφανιαία νόσος και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι η κυριότερη αιτία θνητότητας και θνησιμότητας στην Αμερική και στις άλλες αναπτυγμένες χώρες. Με βάση την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία (American Heart Association, AHA), 1 στους 6 θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2007 οφειλόταν στη στεφανιαία νόσο (Roger et al., 2011). Ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) το 2009 αναφέρει

ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κυριότερη αιτία θνησιμότητας σε σχεδόν όλες τις χώρες του και ευθύνονται για το 35% όλων των θανάτων με την ισχαιμική καρδιοπάθεια να ευθύνεται για το 15% αυτών (www.oecd.org).

Ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αλλιώς ισχαιμική καρδιοπάθεια παρουσιάζεται όταν η ροή του αίματος που προορίζεται για το μυοκάρδιο ελαττώνεται λόγω μερικής ή ολικής απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών. Η μειωμένη ροή του αίματος επηρεάζει το ισοζύγιο παροχής-ανάγκης σε οξυγόνο του μυοκαρδίου. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μυοκάρδιο έως και το θάνατο αυτού. Κάποια επίπτωση είναι η ελάττωση της αποτελεσματικότητας της καρδιάς στην άντληση του αίματος. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί επίσης να προκαλέσει μη φυσιολογικό καρδιαγγειακό ρυθμό οδηγώντας σε αρρυθμίες.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την νόσο αυτή στοχεύουν στην αύξηση της ροής του αίματος του μυοκαρδίου ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη οξυγόνωσή του. Σε αυτές περιλαμβάνονται φαρμακευτικές αγωγές, επεμβάσεις για την διάνοιξη των στεφανιαίων αγγείων ή και την παράκαμψη αυτών (Coronary Artery Bypass Graft Surgery, CABG).

Ο τρόπος ζωής διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη πρόληψη και θεραπεία της νόσου. Αυτό προδιαγράφει και τον τρόπο ανάπτυξης αυτής της νόσου με αφορμή και στους παράγοντες κινδύνου όπως θα αναφερθούν παρακάτω.

### **1.2.1 Επιδημιολογία της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου**

Στις ΗΠΑ η θνησιμότητα από ΣΝ το 2008 ήταν 405309 άτομα και υπολογίζεται ότι λόγω της ΣΝ οφειλόταν 1 στους 6 θανάτους (Roger et al., 2012). Με τα δεδομένα της ΑΗΑ περίπου 9000000 άτομα υπέφεραν από στηθάγχη και 16300000 διαγνώστηκαν με ΣΝ στις ΗΠΑ το 2011 (Roger et al., 2011). Σε μελέτη που αναφέρεται σε 31 χώρες, ο επιπολασμός της στηθάγχης ήταν 4,6 εκατομμύρια στις γυναίκες και 3,3 εκατομμύρια στους άνδρες (Hemingway et al., 2008), ενισχύοντας την πρόβλεψη ότι εμφανίζεται σχετικά περισσότερα στις γυναίκες παρά από τους άνδρες. Τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology, ESC) αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της στηθάγχης στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες ανακλά στους 20000 έως 40000 άτομα στο πληθυσμό ανά ένα εκατομμύριο (Fox et al., 2006). Βάση του ΟΟΣΑ, η θνησιμότητα από την ισχαιμική καρδιοπάθεια στην Ελλάδα για το 2008 ανερχόταν στους 96.3 άνδρες και 41.3 γυναίκες ανά 100,000 πληθυσμό (OECD 2010, 32). Η Εθνική Έρευνα Υγείας που πραγματοποιήθηκε το 2009 στην Ελλάδα από την Ελληνική Στατιστική Αρχή υπέδειξε ότι ο επιπολασμός των ατόμων που πάσχουν από ΣΝ ή και στηθάγχη ανέρχεται στους 2.17% των Ελλήνων.

### **1.2.2 Νοσήματα που Ταξινομούνται ως Ισχαιμία του Μυοκαρδίου**

Η Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας 2010 (International Classification of Disease, ICD 2010 ή International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη για την διευκρίνιση των νοσημάτων που ομαδοποιούνται στην ενότητα των Ισχαιμικών Καρδιοπαθειών ή αιτιολογικών παραγόντων στη πρόκληση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Γενικά, σκοπός αυτής της ταξινόμησης ήταν η καλύτερη ανάλυση και

επεξεργασία των ιατρικών διαγνώσεων σε παγκόσμιο επίπεδο. Σήμερα χρησιμοποιείται και για επιδημιολογικούς σκοπούς. Η ICD 10 είναι ένα σύστημα κατηγοριοποίησης των νοσημάτων βάση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών. Η έκδοση του 2010 είναι η τελευταία από μια σειρά με πρώτη αυτή που διατυπώθηκε το 1893 με την ονομασία «Ταξινόμηση Bertillon» (“Bertillon Classification”) ή «Διεθνή Λίστα Αιτιολόγησης Θανάτου» (“International List of Causes of Death”). Οι εργασίες για την 10<sup>η</sup> έκδοση της ICD ξεκίνησαν το 1983 στη Γενεύη με την καθοδήγηση ειδικών εκπροσώπων του ΠΟΥ.

Τα νοσήματα αυτά που περιλαμβάνονται στην κατηγορία ICD 10 I20-I25 για την ισχαιμική καρδιοπάθεια (εκτός του οξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου και του ανευρύσματος) παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

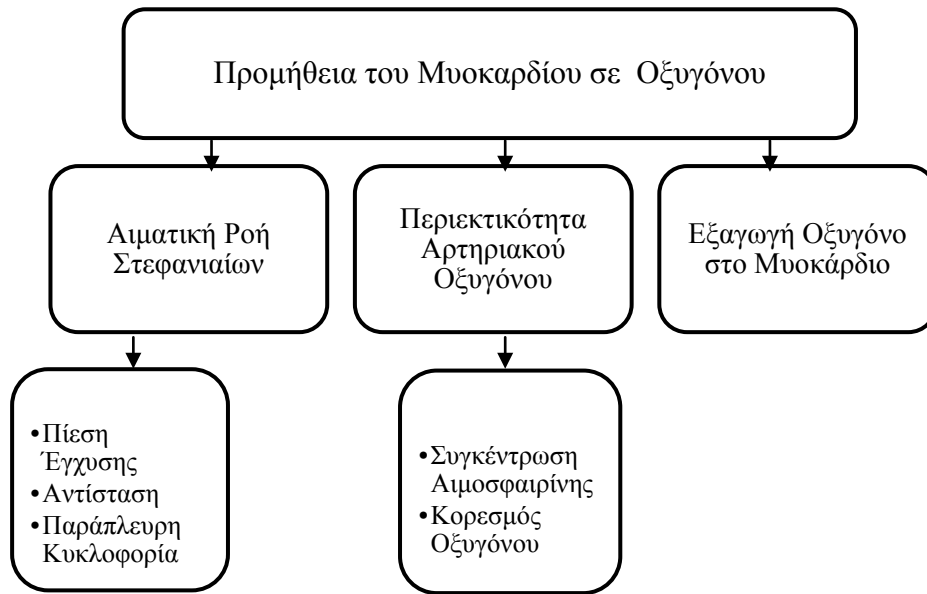
Κωδικός (ICD, 2010)	Τίτλος της Ισχαιμικής Καρδιοπάθειας	Περιγραφή της Ισχαιμικής Καρδιοπάθειας
I20	Στηθάγχη	
I20.0	Ασταθής Στηθάγχη	Στηθάγχη crescendo Στηθάγχη προσπάθειας (de novo effort) Στηθάγχη worsening effort Ενδιάμεσο στεφανιαίο σύνδρομο Προεμφραγματικό σύνδρομο
I20.1	Στηθάγχη με τεκμηριωμένο σπασμό	Αγγειοσπαστική στηθάγχη Στηθάγχη Prinzmetal Στηθάγχη προκαλούμενη από σπασμό των στεφανιαίων αγγείων Στηθάγχη ποικίλη προκαλούμενη (παραλλαγής, variant)
I20.8	Άλλες μορφές στηθάγχης	Στηθάγχη κόπωσης Στενοκάρδια
I20.9	Διάφορες μορφές στηθάγχης (μη καθορισμένες)	Μη άλλως καθοριζόμενη στηθάγχη (NOS) Καρδιακή Στηθαγγικά σύνδρομα Ισχαιμικός θωρακικός πόνος
I25	Χρόνια Ισχαιμική Καρδιοπάθεια	
I25.0	Καρδιαγγειακές παθήσεις που περιγράφονται ως αθηροσκληρωτικές	Αθήρωμα στεφανιαίων αρτηριών Αθηροσκλήρωση στεφανιαίων αρτηριών Στεφανιαία νόσος

		Σκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών
I25.1	Αθηροσκληρωτική καρδιοπάθεια	
I25.2	Χρόνιο (παλαιό) έμφραγμα του μυοκαρδίου	
		Επουλωμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου (healed MI)
		Προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου με τεκμηριωμένη διάγνωση από ΗΚΓ ή άλλη ειδική δοκιμασία, χωρίς πρόσφατη συμπτωματολογία
I25.5	Ισχαιμική καρδιομυοπάθεια	
I25.6	Βουβή ισχαιμία του μυοκαρδίου	
I25.8	Άλλες μορφές χρόνιας ισχαιμικής καρδιοπάθειας	
I25.9	Διάφορες μορφές χρόνιας ισχαιμικής καρδιοπάθειας (μη καθορισμένες)	

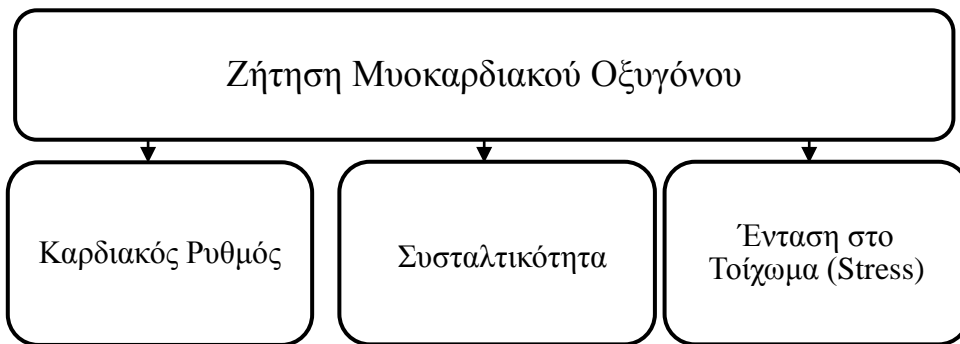
**Πίνακα 1:** Απεικόνιση των κωδικών των νοσημάτων της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και την περιγραφή τους βασισμένες στη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας, 2010.

### 1.2.3 Παθογένεια της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου

Όπως έχει αναφερθεί, η ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι αποτέλεσμα της διαταραχής του ισοζυγίου προσφοράς και ζήτησης σε οξυγόνο. Όπως απεικονίζεται στο διάγραμμα 1, η προμήθεια του μυοκαρδίου σε οξυγόνου κυβερνάται από την αιματική ροή των στεφανιαίων αγγείων, την αρτηριακή περιεκτικότητα του οξυγόνου και την εξαγωγή του μυοκαρδιακού οξυγόνου. Η στεφανιαία αιματική ροή σχετίζεται άμεσα με την πίεση έγχυσης και είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη στεφανιαία αγγειακή αντίσταση. Η αγγειακή αντίσταση εξαρτάται από τον αγγειακό τόνο, την αυτορρύθμιση, την στένωση των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών και την μυοκαρδιακή συμπιεστική δύναμη (compressive force). Η περιεκτικότητα του αρτηριακού οξυγόνου προσδιορίζεται από τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και του κορεσμού της σε οξυγόνο. Μεταβολές σε οποιοδήποτε από τις προηγούμενες παραμέτρους μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στη προμήθεια του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Η ζήτηση όμως του οξυγόνου όπως εμφανίζεται στο διάγραμμα 2, εξαρτάται από τον καρδιακό ρυθμό, την συσταλτικότητα και την ένταση (stress) που εκβάλλεται στο τοίχωμα του μυοκαρδίου. Μία μεταβολή των παραμέτρων αυτών μπορεί να μεταβάλλει τη ζήτηση του μυοκαρδίου σε οξυγόνο (Falk et al., 64).



**Διάγραμμα 1:** Προσδιοριστικοί παράγοντες προσφοράς και ζήτησης του μυοκαρδιακού οξυγόνου. (Πάρθηκε από τον Falk et al., 65).



**Διάγραμμα 2:** Προσδιοριστικοί παράγοντες προσφοράς και ζήτησης του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. (Πάρθηκε από τον Falk et al., 65).

#### 1.2.4 Αιτίες της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου

Η ισχαιμία του μυοκαρδίου όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως προκαλείται από μερική ή ολική απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών. Περιλαμβάνονται οι εξής αιτίες:

- Αθηροσκλήρωση
- Αρτηριοσκλήρωση
- Αθηροσκλήρωση με θρόμβο
- Σπασμός των στεφανιαίων αγγείων

### 1.2.5 Αρτηριοσκλήρωση έναντι Αθηροσκλήρωσης

Πρέπει να αναφερθεί ότι η αρτηριοσκλήρωση και η αθηροσκλήρωση αποτελούν δυο διαφορετικές παθολογοανατομικές οντότητες. Ο Κρεμαστινός αναφέρει ότι «Η αρτηριοσκλήρωση συνίσταται σε πάχυνση και ανελαστικότητα του τοιχώματος όλων των αρτηριών. Αντίθετα, η αθηροσκλήρωση παρατηρείται σε αρτηρίες ελαστικού ή μεικτού τύπου, μέσου και μεγάλου μεγέθους και χαρακτηρίζεται από πάχυνση και δημιουργία αθηροσκληρωτικών βλαβών στο τοίχωμα των αρτηριών» (Κρεμαστινός, 411).

Η αθηροσκλήρωση είναι η πρωτογενής παθολογική διαδικασία για την πρόκληση της ΣΝ. Τα τελευταία χρόνια μελέτες έχουν δείξει ότι η αθηροσκλήρωση δεν θεωρείται μια προοδευτική εκφυλιστική νόσο (Kaperonis, Liapis et al. 2006; Hu, Xiang et al. 2007). Οι πρόσφατες μελέτες στη μοριακή σύνθεση των αθηρωματικών πλακών έχουν αναδείξει ότι η εισαγωγή, η προοδευτικότητα, και η συνεχής ακολούθηση (*acute sequelae*) της βλάβης μπορεί να εξηγηθεί εν μέρους από μια εκφυλιστική φλεγμονώδη διαδικασία. Πολλοί παράγοντες μεσολαβούν στη διαδικασία της φλεγμονής και μπορούν να βρεθούν κατά τη διάρκεια δημιουργίας όλων των σταδίων των αθηρωματικών πλακών. Μερικά από αυτούς είναι τα ενεργά μακροφάγα και λεμφοκύτταρα, οι κυτοκίνες, κάποιοι αυξητικοί παράγοντες και άλλοι παράγοντες ιστών (Kaperonis, Liapis et al. 2006; Videm, Wiseth et al. 2007). Οι υποτιθέμενοι παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, το κάπνισμα και οι αυξανόμενες συγκεντρώσεις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης (LDL) προκαλούν βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριών και κατά συνέπεια ξεκινάει η διαδικασία της φλεγμονής. Συναντάμε όμως ασθενείς οι οποίοι έχουν καρδιαγγειακά νοσήματα χωρίς να επιδρούν σε αυτούς οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου όπως αυτοί αναφέρθηκαν προηγουμένως (Goyal, Kalek et al. 2007). Αυτή η παρατήρηση εκτόξευσε την ανάγκη και την προσπάθεια να βρεθούν νέοι παράγοντες κινδύνου όπως για παράδειγμα αυτούς που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος (παράγοντες πήξης), παράγοντες που συμβάλλουν στην φλεγμονώδη αντίδραση και τέλος, λοιμογόνους παράγοντες (Coutinho, Nakamae et al. 2000; Stassen, Vainas et al. 2008). Η φλεγμονώδης διαδικασία είναι ένας συνεργός στην πρόκληση της αθηροσκλήρωσης. Έτσι οι λοιμογόνους παράγοντες είτε είναι ιικοί είτε είναι βακτηριακοί μπορούν να παίξουν έναν σημαντικό ρόλο σε αυτήν αν και βρίσκονται στο παρασκήνιο για αρκετό καιρό. Πρόσφατες ανακαλύψεις εμπλέκουν το *Helicobacter pylori*, τους ερπητοϊούς (Herpes Simplex Virus, HSV), τον κυτταρομεγαλοϊό, (Cytomegalovirus, CMV), τον Epstein Barr Virus (EBV), και άλλα ότι μπορούν να συμβάλλουν ως αιτιολογικοί παράγοντες της αθηροσκλήρωσης και να συσχετιστούν με τη ΣΝ (Ismail, Khosravi et al. 1999). Υπολογίζεται ότι περίπου το ένα τρίτο των ατόμων με αθηροσκλήρωση δεν εμφανίζουν τους κύριους παράγοντες κινδύνου (Coutinho, Nakamae et al. 2000).

Η αθηροσκλήρωση χαρακτηρίζεται ως ένα φλεγμονώδη νόσημα. Σύμφωνα με την πρόσφατη θεωρία της αθηρογένεσης (Kaperonis, Liapis et al. 2006) η διαδικασία αυτή ξεκινάει με ένα μικροτραυματισμό του αγγείου (εισαγωγικό τραύμα), το οποίο πυροδοτεί την φλεγμονώδη αντίδραση η οποία περιλαμβάνει λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, λεία μυϊκά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα στην αντίδρασή της. Κάποιοι άλλοι προτεινόμενοι παράγοντες για την έναρξη της αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνουν: το μονοξειδίο του άνθρακα των τσιγάρων, την αιμοδυναμική τριβή επάνω στο ενδοθήλιο των αρτηριών, την

υπερχοληστερολαιμία, την οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (ox-LDL) και τους λοιμογόνους παράγοντες όπως τον ιό του έρπητα (HSV), το κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και το *Cpn*.

Η σχέση μεταξύ *Cpn* και των στεφανιαίων αρτηριών έχουν περιγραφεί από διάφορες μελέτες σε πολλές χώρες (Danesh, Collins et al. 1997), (Danesh, Whincup et al. 2000), (Baker, Carlson et al. 2009). Αναφορές με καλλιέργειες *Cpn* σε ιστοτεμάχια αρτηριών υπάρχουν άφθονες όπου δείχνουν τη βιωσιμότητα και την ικανότητα τους να πολλαπλασιάζονται σε τέτοιο περιβάλλον (Shor, Kuo et al. 1992), (Liu, Yamamoto et al. 2005). Μελέτες *in vitro* ανέδειξαν την ικανότητα των βακτηρίων αυτών να μολύνουν λεία μυϊκά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και μακροφάγα (Hoymans, Bosmans et al. 2007), (Sessa, Nicoletti et al. 2009). Μελέτες σε κουνέλια που μολύνθηκαν από το *Cpn* έδειξαν την ανάπτυξη βλαβών με αυτά της αθηροσκλήρωσης που δημιουργούνται στην αορτή και στις στεφανιαίες αρτηρίες του ανθρώπου (Fong, Chiu et al. 1999). Όταν στα ζώα αυτά χορηγήθηκαν μακρολίδες άμεσα μετά την λοίμωξη (Fong, Chiu et al. 1999), δεν αναπτύχθηκαν βλάβες δίνοντας μετά αφορμή να ξεκινήσουν οι ερευνητές κλινικές δοκιμές με ορισμένα αντιβιοτικά σε ασθενείς με ΣΝ που όμως μετά από μερικά χρόνια αποδείχτηκαν μη αποτελεσματικές (Gieffers, Solbach et al. 2001), (Andravs, Berger et al. 2005), (Deniset and Pierce 2010).

### 1.2.6 Ιστορική Αναφορά

Αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδη νόσος που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική συσσώρευση λιπιδίων στα τοιχώματα των αρτηριών. Ο Jean Goerges Chrétien Frédéric Martin Lobstein (1777-1835), Γάλλος παθολόγος στο ατελές έργο του το 1833 «*Traite d'anatomie pathologique*», το οποίο αποτελούνταν από τέσσερεις τόμους, εισήγαγε τη λέξη «αρτηριοσκλήρωση» (Wick et al., 4; www.whonamedit.com). Ο όρος «αθήρωμα, atheroma» που προέρχεται από την Ελληνική λέξη «αθήρη» αναφερόμενος στον «χυλό από πλιγούρι» (gruel, porridge) και «*ῥμα*» στη «σκληρή μάζα» χρησιμοποιήθηκε από τον Έλληνα ιατρό Κλαούδιο Γαληνό (129-200 μ.Χ.) από το Πέργαμο της Μικράς Ασίας (Marks, 53) και προτάθηκε μετά από αρκετά χρόνια από τον Albert von Haller το 1755 για να προσδιορίσει την εκφυλιστική διαδικασία που παρατηρούταν στον έσω χιτώνα των αρτηριών. Ο Άγγλος χειρουργός Joseph Hodgson (1788-1869) δημοσίευσε το 1815 το έργο του «*Treatise on the Disease of Arteries and Veins*» όπου σύστησε ότι η φλεγμονή ήταν η αιτία αθηρωμάτωσης των αρτηριών. Αργότερα, οι περισσότεροι παθολόγοι του 19<sup>ου</sup> αιώνα μετά τον Carl Rokitanski (1804-1878) εγκατέλειψαν την άποψη ότι η φλεγμονή ήταν ένας αιτιολογικός παράγοντας και θεώρησαν ότι η αθηροσκλήρωση ήταν μια εκφυλιστική διαδικασία με αύξηση του συνδετικού ιστού με αποτιτάνωση όπως την είχε περιγράψει προηγουμένως ο Lobstein. Ο Γερμανός παθολόγος Rudolph Virchow (1821-1902) θεώρησε το αθήρωμα ως χρόνια φλεγμονώδη νόσο του έσω χιτώνα αποκαλώντας τη χρόνια παραμορφωτική ενδαρτηρίτιδα (chronic endarteritis deformans) λόγω της μακροχρόνιας συσσώρευσης λιπιδίων (Wick et al., 6). Το 1904, ο Γερμανός παθολόγος Felix Jacob Marchand πρώτος χρησιμοποίησε τη λέξη «αθηροσκλήρωση» για να εξηγήσει το λιπώδη υλικό που βρισκόταν στην σκληρυμένη αρτηρία που υιοθετήθηκε έναντι της λέξης «αρτηριοσκλήρωση»,



προσδιορίζοντας την εκφυλιστική διαδικασία του έσω χιτώνα των αρτηριών. Μέχρι τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα όλες οι θεωρίες της παθογένειας των αρτηριών ήταν περιγραφικές και βασίζονταν στις παθολογοανατομικές παρατηρήσεις των ανθρώπινων αθηροσκληρωτικών αρτηριών.

Η επανάσταση για τον εντοπισμό των μηχανισμών που οδηγούν στην αθηροσκλήρωση ξεκίνησε το 1908 με τον Ρώσο επιστήμονα Alexander Ignatowski ο οποίος έδειξε ότι η αθηροσκλήρωση μπορεί να προκληθεί σε κουνέλια όταν η τροφή τους αποτελούνταν από γάλα και κρόκο αυγού (Wick et al., 10). Από κει και πέρα άρχισαν την εμφάνισή τους διάφορα πειράματα από επιστήμονες όλου του κόσμου που αφορούσαν ζώα και κατά συνέπεια επικράτησε η θεωρία των λιπιδίων ως σημαντική προϋπόθεση στη διαδικασία του σχηματισμού της αθηροσκλήρωσης. Στη δεκαετία του 1970 εμφανίστηκαν οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας μαζί με τους υποδοχείς τους (Goldstein, Basu et al., 1976). Κατά τη δεκαετία του 1980 οι Daniel Steinberg και συν. εισήγαγαν το ρόλο των οξειδωμένων LDL στη παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Στις αρχές του 1990 οι ερευνητές χρησιμοποιούσαν ως ζωικά μοντέλα διαγονιδιακά ποντίκια τα οποία δεν είχαν απολιποπρωτεΐνη E (apolipoprotein E, apoE) και υποδοχέα LDLr ώστε να μπορούν να αναδείξουν τους μηχανισμούς που συμβάλλουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Το 1997 οι Libby και συν. αναφέρουν το *Cpn* ως πρωταγωνιστή στην πυροδότηση μιας φλεγμονώδους αντίδρασης ως αιτιολογικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση (Libby, Egan et al. 1997).

### **1.2.7 Ορισμός και Λειτουργία των Κυττάρων που Συμβάλλουν στην Αθηροσκλήρωση**

Τα κύτταρα που συμβάλλουν στην αθηροσκλήρωση είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα λεμφοκύτταρα όπως T-λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και μακροφάγα. Επίσης, συμμετέχουν και τα αιμοπετάλια που έχουν την ιδιαιτερότητα να σχηματίζουν θρόμβους.

#### **Ενδοθηλιακά κύτταρα**

Το ενδοθήλιο λειτουργεί με ενδοκρινή, παρακρινή, και αυτοκρινή δράση για τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και την διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης. Εκτός από την λειτουργία του ως φυσικός φραγμός μεταξύ ενδαγγειακών και εξαγγειακών διαμερισμάτων, παρέχει αθηροπροστατευτικές λειτουργίες που περιλαμβάνουν την προαγωγή της αγγειοδιαστολής, την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, την αναστολή της προσκόλλησης και μετανάστευσης των λευκοκυττάρων, την αναστολή της αύξησης και της μετανάστευσης των λείων μυϊκών κυττάρων, την αναστολή της συγκόλλησης και προσκόλλησης των αιμοπεταλίων, τις αντιθρομβωτικές δράσεις και την προινωδολυτική δράση (Bonetti et al., 2003). Μια δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είτε ανατομική είτε λειτουργική μπορεί να μεταβάλλει τις «ομοιοστατικές» συνθήκες του αγγείου προκαλώντας την αθηρογένεση (Wick, 88).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκονται εγκαταστημένα ως μια μονή στοιβάδα κυττάρων καλύπτοντας τον έσω χιτώνα όλων των αγγείων του σώματος. Αποτελούν το φυσικό φραγμό

μεταξύ του αίματος που κυκλοφορεί στον αυλό και του υπόλοιπου τοιχώματος του αγγείου. Είναι ενεργοί συμμετέχοντες σε μια πληθώρα λειτουργιών (Kaperonis, Liapis et al. 2006). Συγκεκριμένα τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως το παράγοντα χάλασης του ενδοθηλίου/ το μονοξείδιο του αζώτου (endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide, EDRF/NO), την προστακυκλίνη (prostacyclin, PGI<sub>2</sub>), και την βραδυκίνη (bradykinin). Εκκρίνουν επίσης αγγειοσυσπαστικές ουσίες όπως την ενδοθηλίνη 1 (endothelin 1, ET-1), την αγγειοτενσίνη II (angiotensin II, ang II) και την θρομβοξάνη A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>). Εκκρίνουν προθρομβωτικοί παράγοντες όπως τον αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), τη θρομβοσπονδίνη, τον παράγοντα V, τον παράγοντα von Willebrand και τη φιβρονεκτίνη (fibronectin) ενώ από τα ίδια κύτταρα εκκρίνονται αντιθρομβωτικοί παράγοντες όπως της αντιθρομβίνης, τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (t-PA), την θρομβομοδουλίνη, την ουροκινάση και του PGI<sub>2</sub>. Εκκρίνονται ουσίες που διεγείρουν ή προάγουν την ανάπτυξη των αγγείων όπως τον αυξητικό παράγοντα αιμοπεταλίων (platelet-derived growth factor, PDGF), τον β FGF, τον TGFβ, την ET-1, την IL-1, και την ang II και αυτές που αναστέλλουν την ανάπτυξή τους όπως την βραδυκίνη, το NO, τη θεική ηπαρίνη και το PGI<sub>2</sub>. Συγκαταλέγονται μόρια συγκόλλησης που εκκρίνονται όπως την E-σελεκτίνη, την L-σελεκτίνη, την P-σελεκτίνη, το ενδοκυττάριο μόριο συγκόλλησης-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), το μόριο συγκόλλησης αιμοπεταλίων, το ενδοθηλιακό κύτταρο-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM-1) και το συγκολλητικό μόριο των αγγειακών κυττάρων -1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1). Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας II (major histocompatibility complex II, MHC-II) που εκκρίνεται λειτουργεί ως αντιγόνο (Féléτου, 6, 8).

### **Λεία μυϊκά κύτταρα**

Τα λεία μυϊκά κύτταρα έχουν μορφή ατράκτου με επιμηκυσμένο πυρήνα. Συνθέτουν κολλαγόνο, ελαστίνη και άλλα μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων διακρίνεται φαινοτυπικά σε ένα συσταλτικό και σε ένα συνθετικό σκέλος (Rensen et al., 2007). Μέσο του συσταλτικού φαινότυπου ρυθμίζεται η διάμετρος του αυλού του αγγείου. Ουσίες όπως η αγγειοτενσίνη, η επινεφρίνη, οι προσταγλανδίνες και το NO συμβάλλουν στην συσταλτικότητα του τοιχώματος του αγγείου. Σε ανταπόκριση των αυξητικών παραγόντων όπως του PDGF ή και του FGF που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μπορούν να «πολλαπλασιαστούν» και να μεταναστεύσουν στο έσω χιτώνα. Αυτό είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό στη φυσιολογική διαδικασία της επιδιόρθωσης των τοιχωμάτων των αγγείων που εκφράζεται από το συνθετικό φαινότυπο, που παρομοίως παρατηρείται και στην παθολογική διαδικασία της αθηροσκλήρωσης (Gomez et al., 2012).

### **T-λεμφοκύτταρα**

Τα T-λεμφοκύτταρα (κυρίως CD4<sup>+</sup> (Pigarevskii, Mal'tseva et al. 2005) και λιγότερα CD8<sup>+</sup> (Milioti, Bermudez-Fajardo et al. 2008)) μεταναστεύουν από το αίμα προς το τοίχωμα των αρτηριών όπου συμβάλλουν στην εισαγωγή (αρχή) και στην εξέλιξη των αθηρωματικών

πλακών. Όταν υπάρχει ενδοθηλιακή βλάβη, τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν την χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1), ιντερλευκίνη 8 (IL-8), μόρια συγκόλλησης όπου προσελκύουν τα μονοκύτταρα, χυμοκίνες (chemokines), και άλλες ουσίες που σκοπό έχουν την στρατολόγηση των T-λεμφοκυττάρων (Wick, 24). Αυτές οι ενέργειες αποδεικνύουν την παρέμβαση του ανοσολογικού μηχανισμού σε όλη την διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.

### **Μακροφάγα**

Τα μακροφάγα προέρχονται από τα μονοκύτταρα. Τα μονοκύτταρα μεταναστεύουν από το αίμα στο συνδετικό ιστό όπου εκεί διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Τα λυσοσώματα των μακροφάγων μαζί με τις επιφανειακές κυτοπλασματικές προεξοχές τους είναι δομές που αναδεικνύουν την ειδική ικανότητα τους να πραγματοποιούν τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Οι φαγοκυτταρικές, οι χωνευτικές (digestive) και οι εκκριτικές λειτουργίες των μακροφάγων υποβοηθούνται από οργανίδια όπως το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο (rough endoplasmic reticulum, rER), το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο (smooth endoplasmic reticulum, sER) και το σύστημα Golgi τα οποία συμμετέχουν στην σύνθεση των απαραίτητων πρωτεϊνών για τις διεργασίες αυτές. Οι ξένες ουσίες (πχ. αντιγόνα) που προσλαμβάνονται μέσω της φαγοκυττάρωσης πυροδοτούν την ενεργοποίηση της ανοσοβιολογικής αντίδρασης (Ross, 167). Επίσης μπορούν να παράγουν IL-1, PDGF, βFGF και TGF-β. Τα μακροφάγα μέσω ειδικών υποδοχέων προσλαμβάνουν οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (ox-LDL) (Kaperonis, Liapis et al. 2006). Τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται μέσα στην αθηρωματική βλάβη και μαζί με το δίκτυο των λείων μυϊκών κυττάρων αποτελούν ίσως την κυριότερη πηγή αφρωδών κυττάρων που υπάρχουν στα αθηρώματα (Shor 2002; Kaperonis, Liapis et al. 2006).

### **Αιμοπετάλια**

Τα αιμοπετάλια εμπεριέχονται στα έμμορφα συστατικά του αίματος. Παίζουν σημαντικό ρόλο στο τελευταίο και ευαίσθητο στάδιο της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας. Όταν γίνει διάρρηξη της πλάκας, τα αιμοπετάλια προσκολλούνται στην εκτεινόμενη εξωκυττάρια θεμελιώδη ουσία η οποία περιέχει προ-φλεγμονώδη παράγοντες. Στη συνέχεια, αυτοί οι παράγοντες ενεργοποιούνται, συγκεντρώνονται και δημιουργούν έναν θρόμβο στην επιφάνεια της διαρρηγνύμενης πλάκας. Η θρομβωτική αγγειακή απόφραξη σχετίζεται με ισχαιμικά επεισόδια, όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αυτό του εγκεφαλικού (Wick, 33).

## **1.2.8 Διαδικασία και Στάδια της Αθηροσκλήρωσης**

Τη δεκαετία του 1970 ενοχοποιήθηκε η αυξημένη συγκέντρωση της χοληστερόλης στο αίμα για την ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης και μεταγενέστερα την αθηρωματική πλάκα. Όμως, στη δεκαετία του 1980 προστέθηκε ένας σημαντικός «κρίκος» ο οποίος συνδέει τη διαδικασία της φλεγμονής της ενδοθηλιακής στιβάδας των μικρών και μεσαίων αρτηριών με αυτήν (Kokkinos, 197). Σήμερα θεωρούμε ότι η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδη νόσο του τοιχώματος των αρτηριών που αναφέρεται ως «θεωρία

ανταπόκρισης της βλάβης του ενδοθηλίου» (Tegos, Kalodiki et al. 2001) που διατυπώθηκε αρχικά από τον Russel Ross (Willerson et al., 2001) στη δεκαετία του 1970 ή την «θεωρία της απάντησης στο τραυματισμό του ενδοθηλίου» (Noll 1998; Lehr, Sagban et al. 2002; Kher and Marsh 2004). Η θεωρία αυτή αναφέρει ότι η αθηροσκλήρωση αναπτύσσεται από την επαναλαμβανόμενη βλάβη και φλεγμονώδη διαδικασία της εσωτερικής ενδοθηλιακής στοιβάδας του τοιχώματος της αρτηρίας, του έσω χιτώνα. Αυτή η φλεγμονή δημιουργείται από διάφορους παράγοντες όπως την υψηλή χοληστερόλη στο αίμα και ιδιαίτερα την LDL-χοληστερόλη, τοξινών από παραπροϊόντα του καπνού μέσω του καπνίσματος, υπεργλυκαιμία, αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία και λοιμώξεις (Rusiecka 2004).

Για τη δημιουργία του αθηρώματος, συμβαίνουν τα ακόλουθα: Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την έναρξη του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας. Ξεκινά με την αλλοίωση των λειτουργιών των ενδοθηλιακών κυττάρων που οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση LDL ή CRP (Vahdat, Jafari et al. 2007) και TNF-α στο πλάσμα (παράγοντες όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και οι λοιμογόνοι παράγοντες συμβάλλουν σε αυτές τις αλλοιώσεις). Το επιθηλιακό κύτταρο επιτρέπει την διείσδυση της οξειδωμένης LDL (η LDL που έχει χάσει ένα ηλεκτρόνιο) ανάμεσα στο υποενδοθηλιακό χώρο. Στο δεύτερο στάδιο, η LDL που έχει παγιδευτεί στον έσω χιτώνα υφίσταται μεταβολές όπως της οξείδωσης ή της γλυκοζυλίωσης μετατρέποντάς τη σε τροποποιημένη λιποπρωτεΐνη (oxidatively modified lipoprotein, mLp) (Gaudio, Carpio et al. 2006). Αυτές οι μεταβολές προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εκφράζεται με την εμφάνιση μορίων προσκόλλησης και χημειοτακτικών παραγόντων. Ακολουθεί με την εμφάνιση της φλεγμονώδους αντίδρασης το τρίτο στάδιο όπου τα μονοκύτταρα του πλάσματος με την βοήθεια των αιμοπεταλίων, των T-λεμφοκυττάρων και των δενδριτικών κυττάρων προσκολλούνται στο έσω χιτώνα των αγγείων. Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε ενεργά μακροφάγα και με τους ειδικούς υποδοχείς που περιέχονται στην επιφάνειά τους προσλαμβάνουν τις mLp. Στη συνέχεια μετατρέπονται σε ενεργά αφρώδη κύτταρα, τα οποία είναι χαρακτηριστικά των λιπωδών γραμμώσεων. Κατά το τέταρτο στάδιο τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταφέρονται από το έσω χιτώνα προς το έσω χιτώνα δημιουργώντας την ινώδη κάψα. Η ινολιπώδη πλάκα η οποία συμπεριλαμβάνει τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα (που έχουν προέλθει από τα ενδοθηλιακά κύτταρα) προσδιορίζει το πέμπτο στάδιο. Δημιουργείται εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, από κρυστάλλους χοληστερόλης (Lehr, Sagban et al. 2002) και ασβεστοποιημένες πυρήνες (Bobryshev, Lord et al. 2006). Αυτή η πολύπλοκη δομημένη πλάκα γίνεται τρωτή με την αραίωση της ινώδους πλάκας και την αύξηση της σε κυτοκίνες (Jha, Srivastava et al. 2009) που οδηγεί στο έκτο και τελευταίο στάδιο το οποίο χαρακτηρίζεται από τη βλάβη και το θάνατο των ενδοθηλιακών κυττάρων που πραγματοποιείται με την έκθεση της θεμελιώδους ουσίας, την συγκόλληση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό θρόμβου. Τα τρία πρώτα στάδια είναι μια συνεχιζόμενη διαδικασία, πρόωρης βλάβης, συνήθως αναστρέψιμη που συναντιέται στις τρεις πρώτες δεκαετίες της ανθρώπινης ζωής. Ο προοδευτικός σχηματισμός αθηροσκληρωτικών πλακών παρουσιάζεται από το τέταρτο στάδιο και εμφανίζεται στον άνθρωπο συνήθως από την τέταρτη δεκαετία της ζωής του.

### 1.2.8.1 Λιπώδης Ράβδωση

Οι λιπώδεις ραβδώσεις χαρακτηρίζονται από κιτρινο-λευκές γραμμώσεις που εμφανίζονται στον έσω χιτώνα των αρτηριών κατά την πρόωρη αθηροσκλήρωση. Οι ραβδώσεις αυτές αποτελούνται από μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η χοληστερόλη συσσωρεύεται εντός των μακροφάγων, δημιουργώντας σε αυτά μια αφρώδης απεικόνιση στην μικροσκοπική παρατήρησή τους (αναφέρονται ως αφρώδη κύτταρα). Οι λιπώδεις ραβδώσεις αναφέρονται και στην ταξινόμηση κατά Stary τύπου I και τύπου II (Stary et al., 1994) ως αυτές που βρίσκονται ανάμεσα των λείων μυϊκών κυττάρων στο έσω χιτώνα των αρτηριών. Οι λιπώδεις ραβδώσεις αρχίζουν και εμφανίζονται σε άτομα μικρής ηλικίας (βρέφη, παιδιά) και σε έφηβους και παρατηρούνται άφθονες σε πληθυσμούς του δυτικού κόσμου (Lehr and Kirkpatrick 2001). Κατά τον Tegos και συν., οι πρόωρες βλάβες που δημιουργούνται κατά τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, τις λεγόμενες λιπώδεις ραβδώσεις χαρακτηρίζονται από τη συσσώρευση ενδοκυττάρων εστέρων της χοληστερόλης εντός των αφρωδών κυττάρων παράλληλα με τη συσσώρευσή τους στο εξωκυττάριο χώρο. Μελέτες θηλαστικών (ανθρώπων και ζώων) κατέδειξαν ότι με την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε χοληστερόλη συσσωρεύονται λιπίδια στον έσω χιτώνα των αρτηριών. Η συσσώρευση, ειδικά της LDL στον έσω χιτώνα μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση της LDL στο πλάσμα, την μεταβλητότητα της διαπερατότητας του έσω χιτώνα των αρτηριών, την αυξημένη κατακράτηση του LDL στον έσω χιτώνα και την αντίσταση της μεταφοράς των LDL από το έσω χιτώνα προς τον μέσω χιτώνα (Tegos, Kalodiki et al. 2001).

### 1.2.9 Ιστοπαθολογική Ταξινόμηση των Αθηρωματικών Βλαβών

Η πρώτη ταξινόμηση της αθηροσκλήρωσης πραγματοποιήθηκε από τον ΠΟΥ το 1958 και συνιστούσε τα ακόλουθα:

- Λιπώδης ράβδωση (fatty streak)
- Αθήρωμα (atheroma)
- Ινώδης κάψα (fibrous cap)
- Προχωρημένη Αθηρωματική Πλάκα (complicated lesion) (Gaudio, Carpino et al. 2006).

Τη δεκαετία του 1990 η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία πρότεινε μια μορφολογική διάκριση που ήταν βασισμένη στην βαθμιαία εξέλιξη της βλάβης γνωστή ως την «ταξινόμηση κατά Stary» σύμφωνα με την οποία οι βλάβες χαρακτηριζόταν με Ρωμαϊκούς Αριθμούς (Stary et al., 1995), (Tegos, Kalodiki et al. 2001). Στη συνέχεια οι Virmani και συν. πρόσθεσαν στη διάκριση αυτή χωρίς την «έγκριση» της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρίας την λεπτή ινώδη κάψα αθήρωμα (thin fibrous cap atheroma, TFCA) που χαρακτηρίστηκε με την ιδιαιτερότητα ότι είχε την μεγαλύτερη πιθανότητα να διαρραγεί και να προκαλέσει ισχαιμικό ή οξύ επεισόδιο (Virmani, 2000).

Έτσι τα αθηρώματα ταξινομούνται ανάλογα με την προοδευτική ακολουθία της βλάβης που υφίστανται στις αρτηρίες με Ρωμαϊκούς αριθμούς όπως αναφέρθηκε προηγουμένως ως εξής:

- **Βλάβη Τύπου I:** Η αρχική αυτή βλάβη περιέχει αρκετές λιποπρωτεΐνες ώστε να προκαλέσουν την ενεργοποίηση και την αύξηση των μακροφάγων και κατ' επέκταση τον σχηματισμό των διασπαρμένων αφρωδών κυττάρων. Οι αλλαγές του έσω χιτώνα εμφανίζονται περισσότερο στα σημεία των αρτηριών με φυσιολογική προσαρμοστικότητα στη πάχυνση του έσω χιτώνα. Τέτοιου τύπου βλάβη αρχικά εμφανίζεται στις παιδικές ηλικίες και είναι ασυμπτωματική.
- **Βλάβη Τύπου II:** Αποτελείται κυρίως από στοιβάδες μακροφάγων αφρωδών κυττάρων και λειών μυϊκών κυττάρων εμπλουτισμένα με οξειδωμένα λιπίδια. Εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές λιπώδες ραβδώσεις. Όπως και του τύπου I βλάβες, εμφανίζονται στην πρώτη δεκαετία της ανθρώπινης ζωής και είναι ασυμπτωματικές.
- **Βλάβη Τύπου III:** Χαρακτηρίζεται από μια ενδιάμεση μορφή μεταξύ των τύπων II και IV όπου εμφανίζεται το αθήρωμα που δυνητικά προκαλεί συμπτώματα. Συνήθως εμπεριέχονται τα εμπλουτισμένα με λιπίδια μυϊκά κύτταρα αλλά και οι διάσπαρτες συλλογές εξωκυττάρων λιποσταγονιδίων και ουσιών που διαταράσσουν τη συνοχή των αρχικών λειών μυϊκών κυττάρων. Οι βλάβες τύπου III συνήθως εμφανίζονται κατά την τρίτη δεκαετία της ανθρώπινης ζωής.
- **Βλάβη Τύπου IV:** Η βλάβη αυτή είναι γνωστή ως αθήρωμα ή αλλιώς ως η παθολογική πάχυνση του έσω χιτώνα. Συνίσταται από μακροφάγα αφρώδη κύτταρα, T-λεμφοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και εξωκυττάρια λιπώδη κύτταρα. Συνήθως δημιουργούνται κατά το τέλος της τρίτης ή της αρχής της τέταρτης δεκαετίας της ανθρώπινης ζωής.
- **Βλάβη Τύπου V:** Χαρακτηριστικό του τύπου V βλάβη είναι το αθήρωμα ινώδους κάψας με λιπώδη πυρήνα και ινώδες ιστό. Εμφανίζεται από την τέταρτη δεκαετία στη ζωή του ανθρώπου.
- **Βλάβη Τύπου VI:** Περιλαμβάνει μορφές όπως την *προχωρημένη αθηρωματική πλάκα* (ραγείσα ή επουλωθείσα αθηρωματική πλάκα) και την *ευάλωτη αθηρωματική πλάκα* (διακρίνεται από την λεπτή ινώδη κάψα). Η κάψα τους, αναλόγως με το είδος τους μπορεί να είναι ευάλωτη, λεπτή ή ασβεστοποιημένη. Μερικά χαρακτηριστικά που μπορούν να εμφανιστούν στην προχωρημένη αθηρωματική βλάβη είναι η σχισμή (fissure), η θρόμβωση, η ρήξη ή το αιμάτωμα. Τέτοιες βλάβες εμφανίζονται από την τέταρτη δεκαετία της ζωής του ανθρώπου και είναι οι πιο επικίνδυνες και απειλητικές μορφές για τη ζωή του (Stary et al., 1995; Virmani et al., 2000).

### 1.3 Στηθάγχη (Angina pectoris)

Η λέξη στηθάγχη, «*angina pectoris*», προέρχεται από την Λατινική λέξη «*angina*», (*angere*, quinsy, choke) που εννοεί οποιαδήποτε νόσημα που χαρακτηρίζεται από ασφυκτικό σπασμοδικό πόνο (Funk and Wagnalls, 56). Η λέξη «*pectoris*» επίσης προέρχεται από τη Λατινική ετυμολογία, «*pectoralis*», «*pectus*» (-oris, the breast) εννοώντας το στήθος (Funk and Wagnalls, 929). Η στηθάγχη, ως κλινική εκδήλωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και ως

σύμπτωμα της, χαρακτηρίζεται ως νόσημα στην κατηγορία των ισχαιμικών καρδιοπαθειών με τον κωδικό I20<sup>1</sup> στο ICD 2010.

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για την στηθάγχη από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (European Society of Cardiology, ESC), 2006 ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) τα χαρακτηριστικά της δυσφορίας ή της ενόχλησης για την ισχαιμία του μυοκαρδίου ή την στηθάγχη μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες. Αυτές είναι η τοποθεσία, ο χαρακτήρας, η διάρκεια και η σχέση της με την προσπάθεια ή άλλοι παράγοντες που έχουν σχέση με την επιδείνωση ή την ανακούφιση αυτής της δυσφορίας. Η στηθάγχη είναι παροξυσμικός θωρακικός πόνος που εντοπίζεται στην προκάρδια περιοχή και αποτελεί την κυριότερη κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου. Συχνά περιγράφεται σαν σφίξιμο, κάψιμο, πίεση ή πνιγμονή ή γενικότερα σαν δυσφορία που εντοπίζεται πίσω από το στέρνο (οπισθοστερνικά), αλλά μπορεί να επεκταθεί από το επιγάστριο μέχρι και την κάτω γνάθο, ανάμεσα τις ωμοπλάτες μέχρι τον καρπό ή τα δάχτυλα. Η βαρύτητα της στηθάγχης διαφέρει αρκετά και δεν έχει σχέση με την βαρύτητα της ΣΝ. Επίσης μπορούν να παρουσιαστούν ταυτόχρονα δύσπνοια ή και ναυτία ή και αίσθηση έντονης ανησυχίας. Η διάρκεια της στηθάγχης είναι από μερικά έως και δέκα λεπτά. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η στηθάγχη μπορεί να προκληθεί από δραστηριότητες όπως το ανέβασμα σκάλας, το συναισθηματικό στρες, ή την έκθεση σε ψυχρό αέρα και συνήθως υποχωρεί μετά την ξεκούραση. Ο πόνος της στηθάγχης είναι αποτέλεσμα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, η οποία συμβαίνει όταν διαταράσσεται η ισορροπία ανάμεσα στις μεταβολικές απαιτήσεις του μυοκαρδίου και στην προσφορά οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών από τις στεφανιαίες αρτηρίες. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν μειώνεται η διάμετρος του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών είτε εξαιτίας στένωσης (λόγω αθηροσκλήρωσης), είτε εξαιτίας σπασμού των αγγείων αυτών (Solomon, 682). Το φαινόμενο επιτείνεται όταν οι ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο είναι αυξημένες και ο αντισταθμιστικός μηχανισμός της καρδιάς (αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών) δεν επαρκεί για να τις καλύψει. Τα αποτελέσματα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι συνήθως αναστρέψιμα, σε περίπτωση όμως παρατεταμένης ή/και απότομης ισχαιμίας μπορεί να προκληθούν μη αναστρέψιμες βλάβες και νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) (Τούτουζας, 2001).

### **1.3.1 Είδη Στηθάγχης**

Οι πιο κοινές μορφές στηθάγχης είναι η σταθερή (stable), η ασταθής (unstable), η variant (Prinzmetal's), και η μικροαγγειακή (microvascular, MV).

#### **1.3.1.1 Σταθερή Στηθάγχη**

Η στηθάγχη η οποία παραμένει σχετικά αμετάβλητη και προβλέψιμη ως προς την βαρύτητά της, την εμφάνισή της, το χαρακτήρα της, τους εκλυτικούς παράγοντές της και την ανταπόκρισή της στην θεραπεία της χαρακτηρίζεται ως σταθερή (Chatterjee, K. in Braunwald, 325). Η ΣΝ συνήθως παρουσιάζεται με σταθερή στηθάγχη. Σε αυτήν η στένωση των αγγείων επιτρέπει σε αρκετό αίμα να ρέει προς το μυοκάρδιο όταν η ζήτηση για οξυγόνο είναι χαμηλή, όπως για παράδειγμα σε κατάσταση ηρεμίας, ή ξεκούρασης. Όταν όμως

<sup>1</sup> Η ταξινόμηση της στηθάγχης απεικονίζεται στο διάγραμμα 1, ενότητα 1.2.1.

επιχειρείται φυσική άσκηση ή προσπάθεια όπως το ανέβασμα μιας ανηφόρας ή το ανέβασμα μιας σκάλας, η καρδιά αναγκάζεται να «δουλεύει» περισσότερο διότι η ανάγκη ή ζήτηση σε οξυγόνο είναι αυξημένη. Μερικοί παράγοντες που μπορούν να ενεργοποιήσουν τη σταθερή στηθάγχη είναι η συγκίνηση (emotional stress), η έκθεση σε ακραίες υψηλές ή ψυχρές θερμοκρασίες, τα βαριά γεύματα, το κάπνισμα και η χρήση ναρκωτικών.

### **1.3.1.2 Ασταθής Στηθάγχη**

Τα άτομα που εμφανίζουν προοδευτική επιδεινούμενη στηθάγχη, ένα ή περισσότερα επεισόδια στηθάγχη ηρεμίας ή στηθάγχη πρόσφατης έναρξης, θεωρείται ότι πάσχουν από ασταθή στηθάγχη (Chatterjee in Braunwald, 325). Η ασταθής στηθάγχη παρουσιάζει ετερογένεια και για το λόγο αυτό ταξινομείται με βάση τη βαρύτητα της σε τρεις κατηγορίες, I, II, και III. Οι κυριότερες εκδηλώσεις της ασταθής στηθάγχης είναι η στηθάγχη ηρεμίας, η στηθάγχη πρόσφατης έναρξης και η επιδεινούμενη στηθάγχη. Η πλειοψηφία ασθενών με ασταθής στηθάγχη παρουσιάζουν αποφρακτική ΣΝ. Η ασταθής στηθάγχη ως κλινική εκδήλωση οφείλεται στην επιδείνωση της απόφραξης με αποτέλεσμα της μείωσης της παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Όμως η ασταθής στηθάγχη μπορεί να συμβεί σε ασθενής που δεν παρουσιάζουν σημαντικές αθηρωματικές πλάκες, όπως για παράδειγμα μικροαγγειακή στηθάγχη (Sessa, Di Pietro et al. 2001). Τέτοια μορφή στηθάγχης μπορεί να είναι σύμπτωμα του στεφανιαίου μικροαγγειακού νοσήματος (coronary microvascular disease, MVD) που επηρεάζει τις μικρότερες στεφανιαίες αρτηρίες της καρδιάς. Συνήθως η αθηρωματική πλάκα δεν δημιουργεί πλήρη φράγμα της ροής του αίματος στην καρδιά όπως συμβαίνει με τη ΣΝ.

### **1.3.1.3 Στηθάγχη Παραλλαγής Prinzmetal (Variant)**

Η στηθάγχη Prinzmetal είναι από τις πιο σπάνιες μορφές στηθάγχης και προκαλείται από σπασμό των στεφανιαίων αγγείων. Ο σπασμός αυτός συστέλλει τα τοιχώματα των αγγείων δημιουργώντας μειωμένη ροή αίματος προς την καρδιά. Συμβαίνει συνήθως όταν ο ασθενής είναι σε ηρεμία και ο ισχαιμικός πόνος μπορεί να είναι αρκετά έντονος. Οι σπασμοί τέτοιου τύπου μπορούν να προκληθούν από την έκθεση του ατόμου σε χαμηλές θερμοκρασίες (ψύχους), την συγκίνηση, τη χρήση φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν συστολή των αγγείων, το κάπνισμα και τη χρήση ναρκωτικών ουσιών (π.χ. κοκαΐνη). Τα επεισόδια τέτοιου θωρακικού πόνου συμβαίνουν ανάμεσα τα μεσάνυχτα και τις πρώτες πρωινές ώρες και συνήθως αφορά ηλικίες μεταξύ 40 – 50 ετών για περίπου 2% των περιπτώσεων στηθάγχης.

### **1.3.1.4 Μικροαγγειακή Στηθάγχη ή Καρδιακό Σύνδρομο X**

Η μικροαγγειακή στηθάγχη ή καρδιακό σύνδρομο X χαρακτηρίζεται από στηθαγικό πόνο της δυσλειτουργίας των μικροαγγείων της καρδιάς και όχι από την απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών που σχετίζεται με την ΣΝ.



### 1.3.2 Παθοφυσιολογία της Στηθάγχης

Το αποτέλεσμα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι η στηθάγχη, όπου διαταράσσεται η ισορροπία προσφοράς και ζήτησης του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Αυτή η διαταραχή προκαλεί την αλλαγή από αερόβιο σε αναερόβιο μεταβολισμό των κυττάρων του μυοκαρδίου με προοδευτική βλάβη στις μεταβολικές, μηχανικές και ηλεκτρικές διεργασίες τους. Η στηθάγχη είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Προκαλείται από τη χημική και μηχανική διέγερση των αισθητήριων προσαγωγών νευρικών απολήξεων που βρίσκονται στα στεφανιαία αγγεία και το μυοκάρδιο.

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η αδενοσίνη μπορεί να είναι ο χημικός ρυθμιστής του στηθαγχικού πόνου. Κατά την ισχαιμία, το ATP υποβιβάζεται σε αδενοσίνη. Η αδενοσίνη διαχέεται στο εξωκυττάριο χώρο των ενδοθηλιακών κυττάρων, προκαλώντας διαστολή και στηθαγχικό πόνο. Η αδενοσίνη επιφέρει στηθάγχη κυρίως με την διέγερση των A1 υποδοχέων των καρδιακών προσαγωγών νευρικών απολήξεων (Gaspardone et al., 1995).

Ο καρδιακός ρυθμός, η μυοκαρδιακή ινότροπη φάση και η πίεση του τοιχώματος του μυοκαρδίου είναι οι κυριότεροι παράγοντες που προσδιορίζουν τις μεταβολικές δραστηριότητες και τη ζήτηση σε οξυγόνο του μυοκαρδίου. Αύξηση στο καρδιακό ρυθμό και στη μυοκαρδιακή ινότροπη φάση καταλήγουν σε αυξημένη ζήτηση μυοκαρδιακού οξυγόνου (Detry, 1996). Η αύξηση και σε μεταφορτίο π.χ. αορτική πίεση και σε προφορτίο όπως σε κοιλιακό τελοδιαστολικό όγκο καταλήγουν σε ανάλογη αύξηση της έντασης, του τοιχώματος του μυοκαρδίου, και αύξηση της ζήτησης του μυοκαρδιακού οξυγόνου. Το οξυγόνο που διοχετεύεται σε ένα όργανο προσδιορίζεται από την αιματική ροή και την εξαγωγή του οξυγόνου. Το μυοκάρδιο έχει μια περιορισμένη ικανότητα να αυξήσει την εξαγωγή του οξυγόνου κατά τη διάρκεια επεισοδίων αυξημένης ζήτησης διότι το κορεσμένο οξυγόνο των στεφανιαίων αγγείων (είδη) βρίσκεται σε χαμηλό επίπεδο (30%). Έτσι, μια αύξηση στη ζήτηση μυοκαρδιακού οξυγόνου για παράδειγμα λόγω της φυσικής άσκησης, πρέπει να ταυτιστεί με την ανάλογη αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής.

Η στεφανιαία εφεδρεία (Coronary Flow Reserve, CFR, που «εκφράζεται ως ο λόγος της ροής του αίματος στο μυοκάρδιο στη μέγιστη υπεραίμια προς τον λόγο της ροής του αίματος στο μυοκάρδιο στην ανάπαυση» (Βάρδας, 2011)), είναι η ικανότητα των στεφανιαίων αρτηριών να αυξήσουν την αιματική ροή ως ανταπόκριση στην αύξηση της ζήτησης του καρδιακού μεταβολισμού. Στους υγιείς ανθρώπους, το ανώτερο όριο της στεφανιαίας αιματικής ροής μετά την πλήρη διαστολή των στεφανιαίων αρτηριών είναι περίπου 4-6 φορές της στεφανιαίας αιματικής ροής κατά την ηρεμία. Η στεφανιαία εφεδρεία εξαρτάται από κάποιους παράγοντες όπως την μεγάλη και μικρή αντίσταση των στεφανιαίων αρτηριών, την εξωαγγειακή μυοκαρδιακή αντίσταση και τη σύσταση του αίματος. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκύψει από την μείωση της στεφανιαίας αιματικής ροής εξ' αιτίας σταθερής και/ή δυναμικής στένωσης επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας (Falk et al., 32), τη μη φυσιολογική συστολή ή ανεπαρκής χαλάρωσης της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας (Falk et al., 32) ή την μειωμένη ικανότητα από του αίματος μεταφοράς οξυγόνου ή τη μειωμένη ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο (reduced oxygen carrying capacity of blood) π.χ. αναιμία (Falk et al., 64). Η αναιμία αποτελεί αποτέλεσμα των παραγόντων που επηρεάζουν τη σύσταση του αίματος όπως τη μειωμένη ικανότητα

μεταφοράς του αίματος πλούσιο σε οξυγόνο, όπως υπάρχει και σε παρατεταμένη αναιμία (αιμοσφαιρίνη <8 g/dL) ή την αυξημένη συγκέντρωση μεθαιμοσφαιρίνης (carboxyhemoglobin, COHb) στο αιμα.

Για της ανάγκες της μετα-ανάλυσης, θα δοθεί έμφαση στην αιτία της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών.

### **1.3.3 Παράγοντες Κινδύνου της Στηθάγχης**

Τα αιτία της στηθάγχης είναι σε γενικές γραμμές ίδια με αυτά της ΣΝ. Πολλές έρευνες προτείνουν ότι η ΣΝ ξεκινά όταν προκαλούνται βλάβες στον εσωτερικό χιτώνα των στεφανιαίων αρτηριών από κάποιους παράγοντες. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη συσχέτιση ανάμεσα σε διάφορους παράγοντες κινδύνου και την πιθανή εμφάνιση στηθάγχης. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται επίσης με την εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης. Μερικοί παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο διαβήτης και το κάπνισμα σχετίζονται με την υπερπαραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) ή το αυξημένο οξειδωτικό στρες (Bierl C. et al. in Bourassa, 87).

Οι παράγοντες κινδύνου διακρίνονται σε τροποποιήσιμους, (αυτοί που μπορούν να μεταβληθούν) και σε μη τροποποιήσιμους (αυτοί που δεν μπορούν να μεταβληθούν). Υπάρχουν αρκετοί μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ισχαιμικής καρδιοπάθειας όπως το οικογενειακό ιστορικό, το φύλο και η ηλικία. Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν το κάπνισμα, η διατροφή (κυρίως οι τροφές πλούσιες σε λίπη), η έλλειψη σωματικής άσκησης, η υψηλή αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και το στρες, όπως και η υψηλή συγκέντρωση LDL, η χαμηλή συγκέντρωση HDL, η υψηλή συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης και η υψηλή συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στον ορό του αίματος. Από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου το κάπνισμα, η κατανάλωση αυξημένων λιπιδίων και η μειωμένη σωματική άσκηση πυροδοτούν την εμφάνιση υψηλής συγκέντρωσης χοληστερόλης στον ορό του αίματος, την παχυσαρκία, την αυξημένη αρτηριακή πίεση και την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου προκύπτουν από ένα σύμπλεγμα αλληλεπιδράσεων προσωπικών συμπεριφοριστικών παραγόντων, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τη γενετική ευαισθησία, όπου επηρεάζουν την αλληλεπίδραση αυτών μεταξύ τους.

#### **1.3.3.1 Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου**

##### **1.3.3.1α Κάπνισμα**

Το κάπνισμα σχεδόν διπλασιάζει την πιθανότητα θνησιμότητας και θνητότητας από ισχαιμική καρδιοπάθεια σε σχέση με αυτή των μη καπνιστών. Επίσης, η πιθανότητα αυτή σχετίζεται και με τη διάρκεια και με την ποσότητα του καπνίσματος (Campbell et al., 1998). Ενήλικοι καπνιστές παρουσιάζουν μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργικότητα αρτηριών σε σχέση με μη καπνιστές και σε σχέση με άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα (Celermajor et al.,

1993). Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται από το κάπνισμα επηρεάζουν την διαθεσιμότητα του NO (Church et al., 1985).

### **1.3.3.1β Υψηλές Συγκεντρώσεις Τριγλυκεριδίων**

Μια προοπτική μελέτη πληθυσμού, ανδρών και γυναικών με ελεύθερο διαιτολόγιο, συσχέτισε τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων με την πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας (Nordestgaard et al., 2007). Τα τριγλυκερίδια υδρολύονται σε μικρά, συμπαγή, αθηρογόνα, πλούσια σε χοληστερίνη σωματίδια. Ο ακριβός ρόλος αυτών δεν έχει εξακριβωθεί αλλά η υπερτριγλυκεριδαιμία συσχετίστηκε με τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, με την θρομβογένεση και με την επίδρασή της στην ελάττωση της HDL (Adelmann, 27).

### **1.3.3.1γ Αυξημένη Συγκέντρωση Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνών, LDL**

Οι Gorog και συν., αναφέρουν πως η χαμηλή πυκνότητα λιποπρωτεΐνη πιθανόν να συμμετέχει στην αθηρογένεση παρατηρώντας ότι αυτή βρίσκεται σε αυξημένη συγκέντρωση σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη σε σχέση με τους μάρτυρες (Gorog et al., 2002). Η φλεγμονώδης αντίδραση, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η έκκριση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων προκαλούνται από την αυξημένη συγκέντρωση της οξειδωμένης LDL στο αίμα.

### **1.3.3.1δ Χαμηλή Συγκέντρωση Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνών, HDL**

Σε μια προοπτική μελέτη με 2103 ανδρών, οι Deprés και συν., έδειξαν ότι η χαμηλή συγκέντρωση HDL έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στον αθηρωματικό δείκτη  $[(\frac{\text{ολική χοληστερόλη}}{\text{HDL χοληστερόλη}})]$  ή  $[\log(\frac{\text{τριγλυκερίδια}}{\text{HDL χοληστερόλη}})]$  και είναι ένας παράγοντας που αυξάνει την εμφάνιση ΣΝ από την πρόκληση στηθάγχης προσπάθειας (Deprés et al., 2000). Η αυξημένη συγκέντρωση της HDL στο αίμα δημιουργεί προστατευτική δράση έναντι της αθηροσκλήρωσης. Λειτουργεί ως αντίστροφος μεταφορέας της χοληστερόλης από το τοίχωμα των αρτηριών και αναστέλλει την οξείδωση της LDL.

### **1.3.3.1ε Υψηλή Συγκέντρωση Χοληστερόλης**

Παγκοσμίως, το ένα τρίτο των ισχαιμικών καρδιοπαθειών οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση της χοληστερόλης στο αίμα (Alwan et al., 25). Η υπερχοληστερολαιμία, οδηγεί σε μειωμένη λειτουργία του ενδοθηλίου τόσο στην περιφερειακή κυκλοφορία όσο και στην στεφανιαία κυκλοφορία. Οι Hadi και συν., βάση άλλων μελετών, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μείωση της χοληστερόλης σε άτομα που έχουν φυσιολογικές ή υψηλές συγκεντρώσεις της στο αίμα ενισχύει την λειτουργία της ενδοθηλιακής εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και βελτιώνει την παραγωγή και απελευθέρωση του ενδοθηλιακού εξαρτώμενου NO (Hadi et al., 2005).

### **1.3.3.1 στ Υψηλή Αρτηριακή Πίεση**

Αρτηριακή πίεση >140/90 mmHg χαρακτηρίζεται ως υψηλή. Η αρτηριακή υπέρταση (συστολική και διαστολική) πιθανόν προκαλεί μικροτραυματισμούς στο ενδοθήλιο, προδιαθέτοντας για τα πρώιμα στάδια της αθηρογένεσης, ευνοεί την είσοδο των λιπιδίων και αυξάνει το αιμοδυναμικό τοιχωματικό στρες που σε ορισμένες περιπτώσεις καταλήγει στη

ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Η υπέρταση (όπως και η υπερχοληστερολαιμία, ο ΣΔ και το κάπνισμα) αυξάνει την παραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ειδικά αυτών των υπεροξειδίων μέσω του οξειδωτικού στρες. Το υπεροξείδιο αντιδρά με το NO με αποτέλεσμα να μειωθεί η αγγειοπροστατευτική του δράση. Τα ROS, ειδικά το υπεροξείδιο του υδρογόνου (hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της πρόωρης φλεγμονής (αντιδρώντας επίσης με το NO) προάγοντας την κυτταρική βλάβη προκαλώντας ισχαιμία του μυοκαρδίου και στηθάγχη (Bonetti, 2003). Η αυξημένη αρτηριακή πίεση προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, καταλήγοντας στην αύξηση της διαπερατότητας των λιποπρωτεϊνών (Landmesser U. and Drexler H. in Bourassa, 3).

### **1.3.3.1η Αυξημένη Συγκέντρωση Σακχάρων στο Αίμα λόγω Αντοχής της Ινσουλίνης (insulin resistance) ή Σακχαρώδη Διαβήτη**

Η νόσος αυτή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της ΣΝ που οδηγεί στη στηθάγχη επιτυγχάνοντας τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, μέσω της βλάβης του ενδοθηλίου και της αύξησης της συγκέντρωσης της χοληστερόλης. Η νόσος αυτή αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης της ΣΝ 1,5 φορές στις ηλικίες 40-49 ετών και 1,7 φορές στις ηλικίες 50-59 στους άνδρες ενώ αντίστοιχα για τις γυναίκες είναι 3,7 φορές στις ηλικίες 40-45 ετών και 2,4 φορές στις ηλικίες 50-59 (Yusuf et al., 2004). Η υπερινσουλιναιμία και η υπεργλυκαιμία (νηστείας και μεταγευματική) πιθανόν να προωθούν την πρόκληση της αθηροσκλήρωσης. Στη ΣΝ δημιουργείται βλάβη στην ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιασταλτική δράση του NO. Οι μεταβολές της ρύθμισης του NO είναι πολύπλοκες και περιλαμβάνουν αυξημένες ROS, μείωση της διαθεσιμότητας του ενεργού NO μέσω της γλυκόζης και επηρεάζουν την ενεργοποίηση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) (Ευθυμίου et al., 2006).

### **1.3.3.1ζ Παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία δρα άμεσα στην ΣΝ με την απελευθέρωση της αδιπονεκτίνης (adiponectin) από το λιπώδη ιστό, μιας πρωτεΐνης (ορμόνης) που σχετίζεται με τη ρύθμιση της γλυκόζης και τον καταβολισμό των λιπαρών οξέων. Έμμεσα, αυξάνει τα επίπεδα της LDL και των τριγλυκεριδίων όπως και μειώνει τα επίπεδα της HDL, προκαλώντας αντοχή στην ινσουλίνη και διέγερση της φλεγμονής (Adelmann, 31). Το διάγραμμα 3 απεικονίζει έναν μηχανισμό που ανέδειξαν οι Wang και συν. ο οποίος αναπαράστα τη σχέση της φλεγμονής μέσω της παχυσαρκίας και την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσο (Wang et al., 2010).

### **1.3.3.1θ Αυξημένη Κατανάλωση Οινοπνεύματος**

Η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος αυξάνει τη θνησιμότητα των ανθρώπων από καρδιαγγειακή προσβολή. Αντίθετα, η αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος μπορεί να επηρεάσει την οξειδωση της LDL διότι η εθανόλη, σε μεγάλες ποσότητες λειτουργεί ως προοξειδωτικό (Bau et al., 2007). Μελέτες έχουν αναδείξει την προστατευτική δράση της ήπιας κατανάλωσής του έναντι της ισχαιμίας του μυοκαρδίου διότι αυξάνει την συγκέντρωση της HDL αναστέλλοντας έτσι την οξειδωση της LDL μειώνοντας ταυτόχρονα και την αθηρογεννητική της δράση (Tegos, Kalodiki et al. 2001), (Bau et al. 2007). Πλεονέκτημα

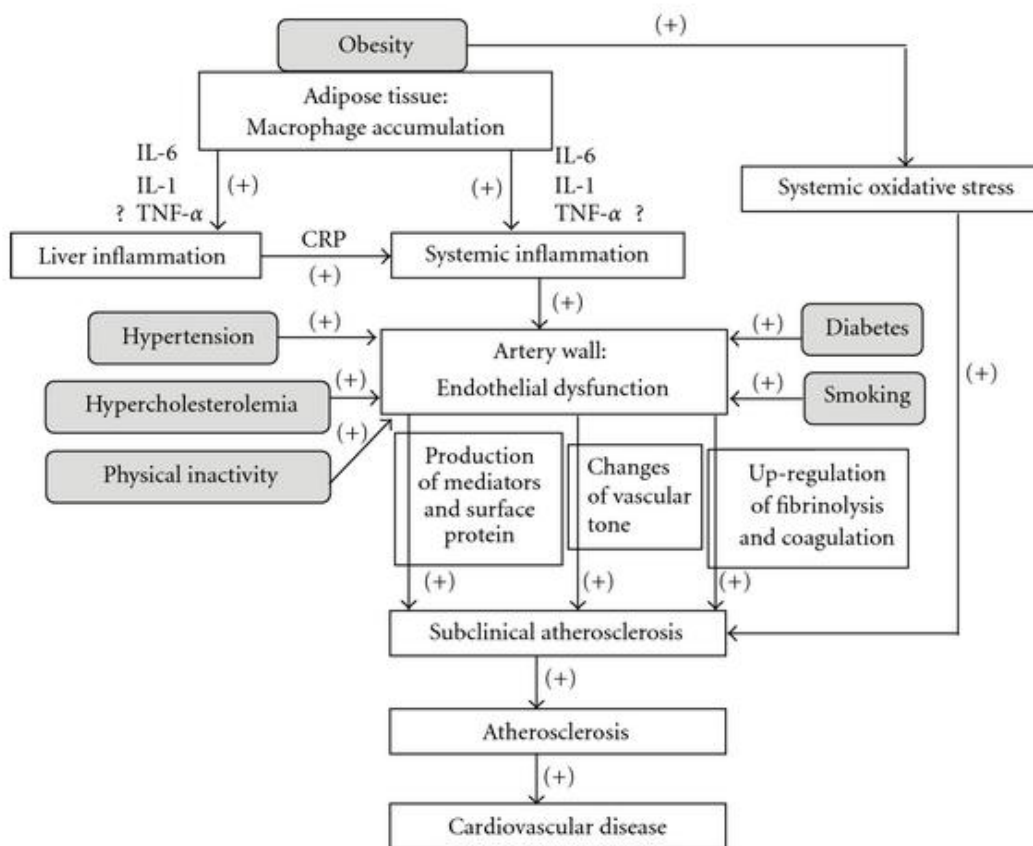
επίσης της κατανάλωσης μικρής ποσότητας αλκοόλης είναι η αύξηση της αγγειοχαλαρωτικής δράσης του NO στο ενδοθήλιο (Bau et al., 2007).

### 1.3.3.1ι Έλλειψη Σωματικής Άσκησης

Έλλειψη της σωματικής δραστηριότητας συμβάλλει στην αύξηση του σωματικού βάρους και στην αλλοίωση της λειτουργίας του καρδιοαναπνευστικού συστήματος. Η φυσική άσκηση έχει την τάση να προάγει την ενδοθηλιακή λειτουργικότητα και προτείνεται για την πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μειώνεται η αντοχή στην ινσουλίνη, μειώνεται ο TNFα, μειώνεται η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), αυξάνεται το NO και μειώνεται το οξειδωτικό στρες (Walsh et al., 2003). Επίσης αυτή βοηθάει στη μείωση της φλεγμονής.

### 1.3.3.1κ Άγχος (στρες)

Έχει αποδειχθεί ότι άτομα με έντονη δραστηριότητα, με στρες, με κατάθλιψη ή με μειωμένη κοινωνικοοικονομική κατάσταση είναι πιο επιρρεπή στην εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου (Hjemdahl et al., 117).



**Διάγραμμα 3:** Ο μηχανισμός που απεικονίζει τη σχέση μεταξύ της φλεγμονής (η οποία έχει προκληθεί από την παχυσαρκία) και την καρδιαγγειακή νόσο. Αναφέρονται οι συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου, και η συμμετοχή αυτών στην πρόκληση της ενδοθηλιακής βλάβης των αρτηριών (Wang et al., 2010).

### **1.3.3.2 Μη Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου**

#### **1.3.3.2α Οικογενειακό Ιστορικό (Κληρονομικότητα)**

Αρκετές μελέτες εμφανίζουν μια κληρονομική προδιάθεση σε άτομα που πάσχουν από στεφανιαία νόσου. Αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης της στηθάγχης σε άτομα με πρώτο βαθμό συγγένειας που παρουσιάζουν ιστορικό ισχαιμίας του μυοκαρδίου ή στηθάγχη. Οικογενειακό ιστορικό με πρόωρη ΣΝ σχετίζεται με αυξημένη επιβάρυνση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών (Roger V. L. et al., 2012). Με το οικογενειακό ιστορικό, μπορεί να προσδιοριστεί η οικογενειακή υπερχοληστερολαιμία. Υπό μελέτη είναι οι γενετικοί παράγοντες ή και οι πολυμορφισμοί που μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό ατόμων με αυξημένη επικινδυνότητα εμφάνισης ισχαιμίας του μυοκαρδίου (Roger V. L. et al., 2012).

#### **1.3.3.2β Φύλο**

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα οιστρογόνα παρουσιάζουν προστατευτική επίδραση στην καρδιά μειώνοντας τη χοληστερόλη. Σημειώνεται ότι οι άντρες παρουσιάζουν στηθάγχη σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τις γυναίκες αλλά στις γυναίκες αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης της μετά την κλιμακτήριο, λόγω της μείωσης της παραγωγής των οιστρογόνων (Shaw, 2010). Η διαφορά μεταξύ των φύλων μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι προβλέψεις για το φύλο μπορούν να μεταβληθούν. Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Hemingway και συν., αναφέρεται ότι οι γυναίκες έχουν παρόμοια ή ελάχιστα αυξημένο επιπολασμό στηθάγχης σε σχέση με τους άνδρες ανεξαρτήτως ηλικίας και σε σχέση με ευρέως διαφορετική συχνότητα θνησιμότητας λόγω του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (Hemingway et al., 2008).

#### **1.3.3.2γ Φυλή**

Η μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study) υπέδειξε ότι η επίπτωση της στηθάγχης είναι υψηλότερη στις Αφρο-Αμερικάνες γυναίκες σε σχέση με τους καυκάσιους<sup>2</sup> άντρες και γυναίκες και Αφρο-Αμερικανούς άνδρες στις ηλικίες 45-74. Επίσης, ο επιπολασμός της στηθάγχης στις ηλικίες 45-64 είναι αυξημένος στις γυναίκες και των δύο φυλών σε σχέση με τους άνδρες και των δύο φυλών (Roger V. L. et al., 2011, 2012).

#### **1.3.3.2δ Ηλικία**

Η αθηροσκλήρωση εμφανίζεται προοδευτικά στους νέους, αλλά επηρεάζει τη λειτουργία του ιστού ή του οργάνου σε μεγαλύτερη ηλικία. Η πιθανότητα εκδήλωσης της στηθάγχης αυξάνεται στους άνδρες μετά τα 45 έτη και στις γυναίκες μετά τα 55 (www.nhlbi.nih.gov). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι έχει παρατηρηθεί κυτταρική γήρανση στα αγγειακά κύτταρα των ανθρώπινων αθηρωματικών βλαβών. Αυτά τα κύτταρα εκδηλώνουν αυξημένα επίπεδα ουσιών που σχετίζονται με την προφλεγμονώδη φάση και με

---

<sup>2</sup> Η φυλετική διάκριση βασισμένη στο χρώμα του «λευκού» δέρματος.

μειωμένα επίπεδα της συνθάσης του NO, υποδηλώνοντας ότι η κυτταρική γήρανση in vivo συμβάλλει στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης (Hadi et al., 2005).

### **1.3.4 Διάγνωση της Στηθάγχης**

Σημαντική προϋπόθεση για τον καλύτερο προσανατολισμό της διάγνωσης της στηθάγχης είναι η έγκαιρη λήψη ιστορικού. Κατευθυντήριες οδηγίες έχουν εκπονηθεί από διάφορους οργανισμούς για την διάγνωση της στηθάγχης όπως το Εθνικό Ινστιτούτο Κλινικής Αριστείας (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE, 2010 (CG CG 95)) ([www.nice.org.uk/CG95](http://www.nice.org.uk/CG95)), την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (Gibbons et al., 1999), την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (2006) ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)), κτλ. Με βάση τις προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες της NICE, 2010, η κλινική αξιολόγηση περιλαμβάνει λήψη αναλυτικού ιστορικού του ασθενούς και φυσική εξέταση μετά από κάθε αναφορά των εξής χαρακτηριστικών: θωρακικό πόνο που έχει αναφερθεί προηγουμένως, επιδείνωση του πόνου αυτού με φυσική προσπάθεια και την ανακούφιση του πόνου μετά από ηρεμία ή την χρήση νιτρογλυκερίνης. Η τυπική στηθάγχη διαγιγνώσκεται με την εμφάνιση και των τριών χαρακτηριστικών. Η άτυπη στηθάγχη διαγιγνώσκεται με την εμφάνιση δύο από αυτών των χαρακτηριστικών. Ως μη στηθαγγικός θωρακικός πόνος χαρακτηρίζεται όταν εμφανίζεται μόνο ένα από τα προηγούμενα χαρακτηριστικά. Στη συνέχεια θα αναφερθούν τα βασικότερα βήματα που αφορούν στη σωστή αξιολόγηση της διάγνωσης της ασθένειας αυτής.

#### **1.3.4.1 Ιστορικό**

Στο ιστορικό αναφέρονται τα προσωπικά στοιχεία του ασθενή όπως η ηλικία, το φύλο, η εργασία, η έκταση των παραγόντων κινδύνων, οι κληρονομικές ασθένειες, και οι καθημερινές συνήθειες (πχ. το κάπνισμα, φυσική άσκηση, και άλλα). Το ιστορικό πρέπει να είναι εκτεταμένο διότι μπορεί να συμβάλλει στην κατανόηση της επέκτασης της ασθένειας στον ασθενή.

#### **1.3.4.2 Αιματολογικές Εξετάσεις**

Οι αιματολογικές εξετάσεις δίνουν πληροφορίες που αφορούν τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την ισχαιμία του μυοκαρδίου για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης του καρδιαγγειακού νοσήματος. Οι εργαστηριακές εξετάσεις που προτείνονται είναι:

- Γενική αίματος.
- Βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις για γλυκόζη νηστείας, κατανομή των λιπιδίων νηστείας (LDL, HDL, η ολική χοληστερόλη και των τριγλυκεριδίων).
- Καρδιακοί δείκτες όπως η τροπονίνη (troponin, Tn) και η κρεατινική κινάση της κρεατινίνης – μυοσφαιρίνης (Creatine Kinase – Myohemoglobin, CK-MB) που είναι πρωτεΐνες που ελευθερώνονται όταν τραυματίζονται τα καρδιακά μυϊκά κύτταρα. Η συγκέντρωση της τροπονίνης μένει αυξημένη στο αίμα μέχρι και ως δύο εβδομάδες μετά το συμβάν. Η CK-MB αυξάνεται σε συγκέντρωση στο αίμα όταν τα μυοκαρδιακά κύτταρα υφίσταται βλάβη.

### 1.3.4.3 Ηλεκτροκαρδιογράφημα Ηρεμίας

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη χωρίς ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος συνήθως είναι φυσιολογικό (Chatterjee in Braunwald-Goldman, 329). Η ισχαιμία του μυοκαρδίου εκδηλώνεται με μεταβολές του επάρματος S-T. Οι μεταβολές αυτές μπορούν να έχουν μια ποικιλομορφία μεταξύ τους. Για να θεωρηθεί η κατάσπαση του επάρματος S-T ισχαιμική, εκπληρώνονται τα εξής χαρακτηριστικά: το έπαρμα S-T να έχει κατάπτωση άνω των 1.0 mm (χιλιοστόμετρο) κάτω από την ισοηλεκτρική γραμμή, να έχει διάρκεια πτώσεις μεγαλύτερο από 0.08 sec. (δευτερόλεπτα) (κατιούσα, μεγάλης διάρκειας) και να εμφανίζεται στις απαγωγές  $V_2 - V_6$  και η παρατήρηση αυτή να γίνει σε δύο ή τρεις συστολές που βρίσκονται σε σταθερή ισοηλεκτρική γραμμή (Martin, 21). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ασθενής με ασταθή στηθάγχη συνήθως απεικονίζει φυσιολογικό ΗΚΓ αλλά κατά τη στηθαγχική κρίση εμφανίζει τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

### 1.3.4.4 Δοκιμασία Κοπώσεως

Η δοκιμασία κοπώσεως προτιμάται για την επιβεβαίωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και την ανεύρεση του θωρακικού πόνου ειδικά μετά από παθολογικό ΗΚΓ ηρεμίας. Η δοκιμασία πραγματοποιείται με τυποποιημένο πρωτόκολλο όπως του Bruce ή του Naughton (Chatterjee in Braunwald-Goldman, 330) όπου ο ασθενής τοποθετείται σε κυλιόμενο διάδρομο (ή σπανιότερα σε εργομετρικό ποδήλατο) όπου προοδευτικά αυξάνει την ταχύτητα και την κλίση του. Ταυτόχρονα παρατηρούνται οι αλλαγές που εκδηλώνονται στο ΗΚΓ, η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός παλμός και ο ρυθμός του ασθενούς. Οι κύριες ενδείξεις για την επιβεβαίωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι οι κατάσπαση του διαστήματος S-T με  $\geq 2.0$  mm με κατιούσα ή οριζόντια κλίση σε σχέση με την έναρξη, το εύρος, τη μορφολογία και τη διάρκειά της (Lee and Chatterjee in Braunwald-Goldman, 76, 329). Η δοκιμασία κοπώσεως μπορεί να πραγματοποιηθεί και με φαρμακευτικό μέσο ώστε να προκληθεί καρδιακό έργο τεχνητά σε ασθενείς που δεν μπορούν να εξασκηθούν.

### 1.3.4.5 Σπινθηρογράφημα Αιμάτωσης

Το Σπινθηρογράφημα (Høilund-Carlson et al., 2006) πραγματοποιείται κατά την δοκιμασία κοπώσεως με την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων της στηθάγχης, την εμφάνιση ευρημάτων στο ΗΚΓ ή όταν ο ασθενής αδυνατεί να εξασκηθεί χορηγώντας του ραδιενεργή ουσία (π.χ. γλωριούχο Θάλλιο 201,  $Ti201$ ) με την οποία μπορούν να διερευνηθούν τις διαταραχές αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Κατά του Chatterjee «Η πρόσληψη του γλωριούχου θαλλίου-201 από το μυοκάρδιο είναι ανάλογη της τοπικής αιματικής ροής και εξαρτάται από την παρουσία βιώσιμου μυοκαρδίου (Chatterjee in Braunwald, 330). Κατά τη διάρκεια της άσκησης, ο βαθμός αύξησης της αιματικής ροής στις μη ισχαιμικές μυοκαρδιακές περιοχές είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των περιοχών που αρδεύονται από στενωτικές στεφανιαίες αρτηρίες. Εξαιτίας αυτής της ετερογενούς κατανομής της αιματικής ροής, η σχετική πρόσληψη θαλλίου από το μη ισχαιμικό μυοκάρδιο είναι μεγαλύτερη από εκείνη του ισχαιμικού μυοκαρδίου». Το ραδιενεργό θάλλιο εγχέεται ενδοφλεβίως, συσσωρεύεται στο μυοκάρδιο με τη ροή του αίματος και απεικονίζει τις



ισχαιμικές περιοχές του. Όταν χορηγείται το ραδιοϊσότοπο, ο ασθενής τοποθετείται σε ειδικό κρεβάτι όπου κεφαλές μιας γ-κάμερας συλλαμβάνουν σπινθηρισμούς της ουσίας γύρω από το θώρακα. Η λήψη μπορεί να γίνει με τη μέθοδο της επίπεδης (planar) ή της τομογραφικής (single photon emission computed tomograph, SPECT) απεικόνισης, ή άλλης πιο εξελιγμένης μεθοδολογίας (Chatterjee in Braunwald, 330). Επίσης, το σπινθηρογράφημα μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενής που αδυνατούν να εκτελέσουν φυσική άσκηση λόγω αδυναμίας ή άλλων παθήσεων με την χορήγηση φαρμάκου όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Επίσης, χρησιμοποιούνται αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες όπως την διπυριδαμόλη ή την αδενοσίνη ώστε να αυξηθεί η αιμάτωση των μη ισχαιμικών περιοχών του μυοκαρδίου.

#### **1.3.4.6 Αγγειογραφία Στεφανιαίων Αρτηριών**

Η στεφανιογραφία εκτελείται όταν τα συμπεράσματα από την αξιολόγηση των μη επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων (ΗΚΓ, δοκιμασία κοπώσεως) είναι ασαφή ή όταν τα ευρήματα τους δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική στένωση σε κάποια στεφανιαία αρτηρία. Τοποθετείται καθετήρα μέσω της μηριαίας ή κερκιδικής αρτηρίας η οποία προωθείται μέχρι την αορτή. Στη συνέχεια χορηγείται φαρμακευτική σκιαγραφική ουσία που οπτικοποιεί τις στεφανιαίες αρτηρίες μέσω της ακτινοσκόπησης. Αν θεωρηθεί απαραίτητο κατά την διενέργεια της στεφανιογραφίας, μπορεί να γίνει και διάνοιξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας με σημαντική στένωση με την τοποθέτηση ενός stent, μέσω της αγγειοπλαστικής.

Περαιτέρω διευκρίνιση του στηθαγχικού πόνου και κατ' επέκταση της ΣΝ (ισχαιμίας του μυοκαρδίου) μπορεί να γίνει με δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία φόρτισης (stress echocardiography), μαγνητική τομογραφία με απεικόνιση διάχυσης (magnetic resonance perfusion imaging, MRI) και με πολυτομική αξονική τομογραφία (multislice computed tomography, MSCT).

#### **1.3.5 Διαφορική Διάγνωση της Στηθάγχης**

Ο πόνος στο τοίχωμα του στήθους είναι από τις συχνότερες αιτίες προσέλευσης ασθενών στα κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (Walker et al., ch. 9; Liddy, 2009). Η διαφορική διάγνωση αυτού είναι μεγάλη. Ο στηθαγχικός πόνος μπορεί να οφείλεται σε καλοήγη μυοσκελετικά αίτια έως και επικίνδυνα για τη ζωή καρδιακά νοσήματα.

##### **1.3.5.1 Διαφορική Διάγνωση Καρδιακής Αιτιολογίας Στηθαγχικού Άλγους**

Με τη διαφορική διάγνωση μπορούν να αποκλειστούν νοσήματα με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά της στηθάγχης που οφείλονται σε καρδιακά αίτια. Μερικά από αυτά είναι:

- Το *οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου*, το οποίο εκδηλώνεται με πόνο διάρκειας περισσότερο από 5-20 λεπτών, με παρόμοια χαρακτηριστικά και κατανομή του στηθαγχικού πόνου με πιθανόν συνύπαρξη ναυτία και έμετο. Δεν ανακουφίζεται ο ασθενής κατά την ηρεμία.
- *Στηθάγχη Prinzmetal*, μιας μορφής στηθάγχης οφειλόμενη σε αγγειόσπασμο που χαρακτηρίζεται από πόνο που δεν προκαλείται από καρδιακή προσπάθεια. Συνήθως

συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ηρεμίας με κίρκαδικό κύκλο (με τα περισσότερα επεισόδια να γίνονται κατά τις πρώιμες πρωινές ώρες).

- Η *οξεία περικαρδίτιδα*, η οποία εκδηλώνεται με διαρκή πόνο και επηρεάζεται από την αναπνοή και τη στάση του σώματος.

### 1.3.5.2 Διαφορική Διάγνωση Μη-Καρδιακής Αιτιολογίας Στηθαγχικού Άλγους

Περιλαμβάνει νοσήματα μη καρδιακής αιτιολογίας με κοινά χαρακτηριστικά της στηθάγχης όπως:

- Ο *μυοσκελετικός πόνος*, που επιδεινώνεται κατά την κινητικότητα και της βαθείας εισπνοής. Μπορεί να πιθανολογείται σε τραυματισμό του θώρακα ή από πόνο της θωρακικής σπονδυλικής στήλης.
- *Γαστροοισοφαγικής αιτίας*, είναι ο πόνος που συνοδεύεται με κάψιμο στην γαστροοισοφαγική περιοχή συνήθως όταν το άτομο βρίσκεται στην ύπτια θέση κυρίως μετά το γεύμα. Μπορεί να επιδεινωθεί κατά την φυσική άσκηση.
- *Οξεία χολοκυστίτιδα*, είναι ο έντονος πόνος στην περιοχή του επιγαστρίου στο δεξιό υποχόνδριο ή τον έντονο κοιλιακό άλγος που δημιουργείται από την φλεγμονή στην σύστοιχη περιοχή.
- *Ψυχολογικές διαταραχές* όπως το άγχος της κρίσης πανικού και την κατάθλιψη.
- Ο πλευρικός θωρακικός πόνος ο οποίος είναι ένας οξύτατος πόνος που δημιουργείται κατά την βαθεία εισπνοή. Πιθανολογείται σε λοίμωξη, ιδιαίτερα αυτή της πνευμονίας μετά την πνευμονική εμβολή.

### 1.3.6 Αντιστηθαγχικά και Αντισφαιμικά Φάρμακα

Η αντιστηθαγχική θεραπεία έχει ως στόχο την πρόληψη του στηθαγχικού πόνου όπως και την άμεση ανακούφιση του, να περιορίσει την εναπόθεση αθηρωμάτων ή να καθυστερήσει την επιδείνωσή τους. Ο τελικός στόχος είναι να μειωθεί ο κίνδυνος του εμφράγματος.

Υπάρχουν τρεις τάξεις αντισφαιμικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της στηθάγχης. Αυτές είναι οι *β-αναστολείς* (b-blockers), τα *νιτρώδη-βραχείας* και μακρίας διάρκειας και οι *ανταγωνιστές του ασβεστίου*. Και οι τρεις κατηγορίες φαρμάκων παρατείνουν τη διάρκεια εξάσκησης, πριν την έναρξη της στηθάγχης και πτώσης του S-T διαστήματος (S-T segment depression) όπως και την μείωση της συχνότητας της στηθάγχης (Fox et al., 2006). Επίσης, χορηγείται η ασπιρίνη (αντιαμοπεταλιακό φάρμακο), ιδιαίτερα σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη όταν δεν υπάρχει αντένδειξη. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, α-MEA, χορηγούνται στους ασθενείς που εμφανίζουν και υπέρταση, ενώ οι στατίνες σε όσους εμφανίζουν υπερχοληστεριναιμία. Οι στατίνες και η ασπιρίνη περιλαμβάνονται ως μακροχρόνια προληπτικά θεραπευτικά μέτρα. Σε μερικές μελέτες αναφέρεται ότι τα Ω-3 λιπαρά οξέα βοηθούν στη πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Engler et al., 2006).

### **1.3.7 Μη Φαρμακευτική Αγωγή – Επεμβατικές Θεραπείες**

Ακολούθως αναφέρονται μερικές επεμβατικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων που αφορούν την στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, όπως:

- Η αγγειοπλαστική (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) με την εμφύτευση μεταλλικών ελασμάτων ή αλλιώς ενδοστεφανιαίων προσθέσεων (stents) και με την διαδικασία της διαστολής του μπαλονιού (PTCA).
- Η χειρουργική με εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary Artery Bypass Graft, CABG).

### **1.3.8 Ζητήματα Ασθενών και Παρακολούθηση αυτών**

Πρέπει να δίνετε σημαντική έμφαση στη διαχείριση των ασθενών κατά τη διάρκεια της διάγνωσης. Η σωστή πληροφόρηση και ενημέρωση του ασθενούς μπορεί να επιτευχθεί με τυπωμένο υλικό όπως φυλλάδια, μικρά ενημερωτικά βιβλία, με οπτικοακουστικό υλικό (π.χ. βίντεο, CD) και με μικρές συναντήσεις (μορφή σεμιναρίων) με άλλους ασθενείς ίδιας πάθησης και του θεράποντος ιατρού ώστε να απαντηθούν όλες οι ερωτήσεις και απορίες τους. Επίσης, έμφαση πρέπει να δίνετε στη διαχείριση των ανησυχιών τους και στους παράγοντες κινδύνου ώστε να αποφευχθούν οι αρνητικές επιπτώσεις στη ποιότητα ζωής τους. Η δημιουργία ειδικών προγραμμάτων παρακολούθησης ασθενών με στηθάγχη θεωρούνται σημαντικές κατακτήσεις για τη διαχείριση της ασθένειας. Μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Clarke και συν., έδειξε ότι τα προγράμματα δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων με ή χωρίς φυσική άσκηση μπορούν να έχουν μια θετική επίδραση στη διαδικασία της φροντίδας, της ποιότητας ζωής και της μείωσης της συχνότητας της θνησιμότητας τέτοιων παθήσεων (Clarke et al., 2005).

# Κεφάλαιο Δεύτερο

## *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*

### 2.1 Ταξινόμηση του βακτηρίου *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*

Το βακτήριο *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae (Cpn)* αρχικά απομονώθηκε το 1965 από τον επιπεφυκότα ενός παιδιού στη Ταϊβάν όπου οι ερευνητές τότε το είχαν ταξινόμηση ως ένα στέλεχος του *Chlamydia psittaci* (TW-183) (Kuo et al., 1986; (Ostergaard, Andersen et al. 1993). Το 1966 είχε θεωρηθεί ως μια ενδιάμεση μορφή ιού ή προκαρυωτικού μικροοργανισμού λόγω της ιδιαιτερότητας του στον πολλαπλασιασμό του ή στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματός του (Moulder, 1966). Στη μελέτη του Grayston και συν., το 1986 αναφέρεται ότι απομονώθηκε από λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος (Grayston et al., 1986). Στη συνέχεια απομονώθηκε σε αθήρωμα από τον καθηγητή Δρ. Ted Kuo στις ΗΠΑ όταν του στάλθηκε ύποπτο δείγμα βιοψιών από τον Allen Shor στη Νότια Αφρική (Shor, Kuo et al. 1992; Coutinho, Nakamae et al. 2000). Ο Allen Shor ξεκίνησε να στέλνει ηλεκτρονικές μικρογραφίες του βακτηρίου αυτού στον Ted Kuo μιας και είχε περιγράψει αρχικά τις ιδιαιτερότητες του είδους *Chlamydia pneumoniae* (Taiwan Acute Respiratory Agent, TWAR) (Shor, 45).

Στο παρελθόν επικρατούσε το όνομα του γένους *Chlamydia*, ήταν το μοναδικό στην οικογένεια *Chlamydiaceae* στη τάξη *Chlamydiales*. Το νέο είδος *Chlamydia pneumoniae* συστάθηκε το 1989 (Grayston et al., 1989) αυξάνοντας των αριθμών των ειδών σε τέσσερα, το *Chlamydia pneumoniae*, το *Chlamydiae trachomatis*, το *Chlamydia pecorum* και το *Chlamydia psittaci*. Το 1999 που ανακαλύφθηκε ολόκληρη η αλληλουχία του γενετικού του υλικού, προτάθηκε μια καινούργια ταξινόμηση (Everett, K.D., et al., 1999), η οποία περιλάμβανε ένα ακόμα γένος. Αποτέλεσμα αυτής της διευκρίνησης ήταν να τοποθετηθούν έξι είδη στο γένος *Chlamydophila*, εκ των οποίων συμπεριλαμβανόταν και το *Chlamydia pneumoniae* (Kalman, S., et al., 1999). Διαφοροποιούνται δύο γένη με 9 είδη (Ngeow 2000) εκ των οποίων τα 3 είδη είναι παθογόνα στον άνθρωπο (2005). Ο πίνακας 2 απεικονίζει τα είδη, τους ξενιστές τους και την πορεία εισόδου των βακτηρίων σε αυτούς. Για λόγους διευκόλυνσης χρησιμοποιούνται στην παγκόσμια βιβλιογραφία και οι δύο ονομασίες των δύο γενών, με την πιο ορθή να είναι αυτή των *Chlamydophila*.

Το βακτήριο *Chlamydia pneumoniae* ταξινομείται ως εξής: Βασίλειο (Kingdom): Bacteria, Φύλο (Phylum): Chlamydiae, Κλάση (Class): Chlamydia, Τάξη (Order): Chlamydiales, Οικογένεια (Family): Chlamydiaceae, Γένος (Genus): *Chlamydophila* ή *Chlamydia*, Είδος (Species): *Chlamydia pneumoniae* ή *Chlamydophila pneumoniae*. Η οικογένεια Chlamydiaceae περιλαμβάνει δυο γένη, *Chlamydia* ή *Chlamydophila*. Για το *Chlamydophila pneumoniae* προτάθηκε να ονομάζεται πλέον *Chlamydophila pneumoniae* (nlm, 2000), το οποίο είναι υποχρεωτικό ενδοκυττάριο παθογόνο Gram (-) βακτήριο. Τα τρία είδη Χλαμυδίων που μολύνουν τον άνθρωπο είναι:

- *Chlamydia trachomatis* που είναι υποχρεωτικό ενδοκυττάριο βακτήριο που μολύνει το βλεννογόνο των γεννητικών και οφθαλμικών οργάνων προκαλώντας ουρογεννητικές λοιμώξεις, φλεγμονώδη νόσου της πυέλου (Beagley, Huston et al. 2009), τύφλωση από τράχωμα, επιπεφυκίτιδα, πνευμονία, στειρότητα και αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα.
- *Chlamydomphila pneumoniae* που μπορεί να προκαλέσει βρογχίτιδα, ιγμορίτιδα, πνευμονία και ανευρίσκεται στις αθηρωματικές πλάκες των αγγείων (Blasi, Tarsia et al. 2009).
- *Chlamydomphila psittaci* που είναι υπεύθυνο για ζωνοσόους και την ψιττάκωση η οποία είναι μια λοίμωξη που μεταδίδεται στον άνθρωπο από μολυσμένα πτηνά και χαρακτηρίζεται από ενδιάμεση πνευμονία (Bonnet, Morlat et al. 2000).

Ανθρώπινα Στελέχη	Ξενιστή(ές)	Εστία(ες) Εισόδου του Οργανισμού
<i>Chlamydia trachomatis</i>	άνθρωπος	φάρυγγα, οφθαλμό, γεννητικό όργανο, πρωκτό
<i>Chlamydia (Chlamydomphila) pneumoniae</i>	άνθρωπος	φάρυγγα, οφθαλμό
Μη Ανθρώπινα Στελέχη		
<i>Chlamydia muridarum</i>	ποντίκι, ινδικό χοιρίδιο	φάρυγγα, γεννητικό όργανο
<i>Chlamydia suis</i>	χοίρο	φάρυγγα
<i>Chlamydia (Chlamydomphila) psittaci</i>	πτηνό	φάρυγγα, οφθαλμό, γεννητικό όργανο (συστηματική ζωνοσόος σε ανθρώπους)
<i>Chlamydia (Chlamydomphila) abortus</i>	βοοειδή, πρόβατο, θηλαστικά	στόμα, γεννητικό όργανο
<i>Chlamydia (Chlamydomphila) cavie</i>	ινδικό χοιρίδιο	φάρυγγα, οφθαλμό, γεννητικό όργανο, ουρήθρα
<i>Chlamydia (Chlamydomphila) felis</i>	γάτα	φάρυγγα, οφθαλμό, γεννητικό όργανο
<i>Chlamydia (Chlamydomphila) pecorum</i>	θηλαστικά, κοάλα, μηρυκαστικά	στόμα (προκαλεί αρθρίτιδα και συστηματική λοίμωξη)
<i>Chlamydia (Chlamydomphila) pneumoniae</i>	κοάλα, άλογο	φάρυγγα, οφθαλμό

**Πίνακας 2:** Ο πίνακας απεικονίζει τα είδη των Χλαμυδίων, τον/τους ξενιστή/ές τους και την/τις εστία/ες εισόδου τους στον οργανισμό (Everett et al., 2000; Kalayoglu M. V., Byrne G. I., 2006).

### 2.1.1 Δομή *Chlamydia pneumoniae*

Το *Cpn* έχει μέγεθος 0,2-1,0 μικρόμετρα (μm) με σχήμα αποστρογγυλοποιημένο ή ωοειδές. Περιέχει DNA, RNA και ριβοσώματα. Μπορεί να δημιουργήσει τα δικά του ριβοσώματα και νουκλεϊκά οξέα και έχει εσωτερική και εξωτερική μεμβράνη σαν αυτή των Gram (-) βακτηρίων. Το κυτταρικό τοίχωμα περιέχει τετραπεπτίδια, N-ακετυλομουραμικού οξέος, λιπίδια και ελάχιστη ή καθόλου πεπτιδογλυκάνη (χαρακτηριστικό του Gram (-) χαρακτήρα του). Στην επιφάνεια του κυτταρικού τοιχώματος βρίσκονται αντιγόνα ειδικά του γένους και του είδους του. Περιέχει στρώμα λιποπολυσακχαρίτη (LPS) το οποίο είναι κοινό

για το γένος των χλαμυδίων, δεν έχει στρώμα πεπτιδογλυκάνης. Συνθέτει τα περισσότερα μεταβολικά του προϊόντα αλλά δεν συνθέτει δικό του ATP γι' αυτό το λόγο αποκαλείται υποχρεωτικό ενδοκυτταρικό παράσιτο. Τα χλαμύδια πολλαπλασιάζουν σε διάφορα κύτταρα ξενιστές στα οποία περιλαμβάνουν τα μακροφάγα (Airenne, Surcel et al. 2000), τα μονοκύτταρα, τα μονοκύτταρα του περιφερειακού αίματος (peripheral blood monocytes, PBMC) (Maass, Gieffers et al. 2000), τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Gaydos 2000) και τα λεία μυϊκά κύτταρα (Maass, Gieffers et al. 2000), (Grayston 2000).

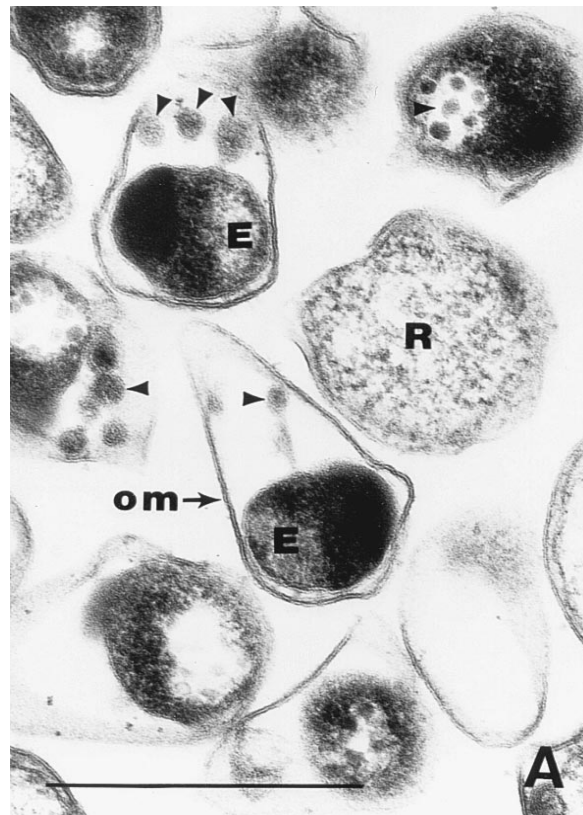
### 2.1.2 Κύκλος Ζωής *Chlamydia pneumoniae*

Το *Cpn* όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 2, έχει διφασικό κύκλο πολλαπλασιασμού (Belland, Ouellette et al. 2004) το οποίο χαρακτηρίζεται από τη μεταβατική μορφή του λοιμογόνου αλλά μη αναπαραγόμενου στοιχειώδους σωματίου σε μη λοιμογόνο αναπαραγόμενο δικτυωτό σωματίο. Ο παθογόνος αυτός μικροοργανισμός μεταφέρεται από άνθρωπο σε άνθρωπο με σταγονίδια.

Ο κύκλος ζωής *Cpn* πραγματοποιείται σε δύο φάσεις. Εξωτερικά του κυττάρου ξενιστή κυκλοφορεί ως στοιχειώδες σωματίο το οποίο είναι λοιμογόνο και μεταβολικά ανενεργό ενώ στο εσωτερικό του μετατρέπεται σε δικτυωτό σωματίο το οποίο είναι μη λοιμογόνο αλλά μεταβολικά ενεργό (Kern, Maass et al. 2009). Βιολογικά, το στοιχειώδες σωματίο είναι ανενεργό, αλλά με αυτή τη μορφή μπορεί να προστατέψει το βακτήριο από τις περιβαλλοντικές συνθήκες και του επιτρέπει να εξαπλωθεί από κύτταρο σε κύτταρο.

Το στοιχειώδη σωματίο εισέρχεται στην αναπνευστική οδού του ανθρώπου με την εισπνοή σταγονιδίων και η μόλυνση ξεκινάει με την προσκόλληση αυτού στην επιφάνεια του κυττάρου ξενιστή. Ακολουθεί η πινοκύτωση και η δημιουργία ενδοσώματος μέσα στο κύτταρο του ξενιστή (Goth and Stephens 2001). Κανονικά τα λυσοσώματα συντήκονται και καταστρέφουν τα διάφορα σωματίδια που βρίσκονται εντός του ενδοσώματος. Τα *Cpn* αντιστέκονται στα λυσοσώματα με την μετατροπή τους σε ενεργά δικτυωτά σωματίδια. Η διαφοροποίηση αυτή αλλάζει τη μορφολογία του στοιχειώδους σωματίου μέσω της γονιδιακής έκφρασης. Ο μετασχηματισμός από το στοιχειώδες σωματίο σε δικτυωτό σωματίο έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της σύνδεσης της δισουλφιδικής «γέφυρας» του συμπλέγματος της εξωτερικής μεμβράνης, την αποσυμπύκνωση (decondensation) του γονιδιώματος και τη σύνθεση RNA και πρωτεϊνών (Belland, Ouellette et al. 2004). Στη συνέχεια το δικτυωτό σωματίο (μέσα στο ενδόσωμα) διαιρείται με διχοτόμηση και σχηματίζονται νέα δικτυωτά σωματίδια. Ο πολλαπλασιασμός του δικτυωτού σωματίου έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρο-αποικιών εντός του κυττάρου ξενιστή. Τα βακτήρια αυτά μένουν εντός των κυστιδίων του κυττάρου ξενιστή (vesicle) και τροποποιούνται κατά τη διάρκεια της ενδοκυττάριας ανάπτυξής τους. Για να ολοκληρώσει το πολλαπλασιασμό του, χρησιμοποιεί τους μηχανισμούς του κυττάρου ξενιστή. Για αυτό το λόγο αρχικά οι ερευνητές πίστευαν ότι το *Cpn* ήταν ιός διότι ο κύκλος ζωής του μοιάζει με αυτό ενός ιού. Τα τελικά στάδια της ανάπτυξης των βακτηρίων κατά τη διάρκεια μιας παραγωγικής μόλυνσης συμπεριλαμβάνει τη μετατροπή του δικτυωτού σωματίου σε στοιχειώδη σωματίο, την λύση του κυττάρου ξενιστή και την άμεση απελευθέρωση του στοιχειώδη σωματίου. Τα ελευθερωμένα στοιχειώδη σωματίδια μπορούν να μολύνουν κι' άλλα κύτταρα της

αναπνευστικής οδού ή να μολύνουν κι' άλλα άτομα μεταφερόμενα με σταγονίδια του βήχα, φτερνίσματος και άλλα (Hammerschlag 2002), (Bonanomi, Dohm et al. 2003).



**Εικόνα 2.** Ηλεκτρονική μικρογραφία των *Chlamydia pneumoniae* (A). E, στοιχειώδη σωματίο; R, δικτυωτό σωματίο; (Om, εξωτερική μεμβράνη). Τα βέλη απεικονίζουν μικρά πυκνά σωματίδια (μικροσώματα). Η γραμμή αντιστοιχεί στους 0.5  $\mu\text{m}$ . (Kuo et al., 1995; Grayston et al., 1989).

### 2.1.3 Επιδημιολογία του *Chlamydia pneumoniae*

Η έκθεση στο βακτήριο *Crpn* είναι συχνή στους ανθρώπους. Υπάρχει αυξημένο επιπολασμό σε λοίμωξη από *Crpn* με επιβεβαιωμένη οροθετικότητα που εκτιμάται σε 50% του πληθυσμού ατόμων ηλικίας μέχρι το 20ο χρόνο της ζωής τους. Ο επιπολασμός αυξάνεται σε πληθυσμούς ενηλίκων, 80% σε άνδρες και 70% σε γυναίκες μέχρι το 65ο χρόνο της ζωής τους (Grayston 2000; Blasi, Tarsia et al. 2009; Deniset and Pierce 2010). Τα νοσήματα που οφείλονται στο *Crpn* είναι συνηθισμένα σε χώρους συνωστισμού (Dal Molin G. et al., 2005; Fatimah S. D., et al., 2011). Μελέτες πληθυσμού για τον επιπολασμό του *Crpn* δείχνουν ότι οι λοιμώξεις αυτές δεν περιορίζονται γεωγραφικά και ότι συχνά εμφανίζονται επαναλοιμώξεις.

### 2.1.4 Λοίμωξη από το *Chlamydia pneumoniae*

Η μόλυνση από *Crpn* προκαλεί πνευμονία κοινότητας ή άτυπη πνευμονία. Πολλές από αυτές τις λοιμώξεις μένουν μη αναγνωρισμένες σε ασθενείς με αποτέλεσμα να δημιουργούνται χρόνιες λοιμώξεις με σοβαρά επακόλουθα. Ο χρόνος επώασης του κυμαίνεται από 3 έως 4 εβδομάδες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η λοίμωξη από το *Crpn* διατρέχει μια υποκλινική φάση με συμπτώματα παρόμοια με αυτά της κοινής γρίπης όπως

είναι ο βήχας, ο πυρετός, και η δύσπνοια. Για να γίνει η διαφοροδιάγνωση από άλλες μορφές πνευμονίας, πρέπει να πραγματοποιηθούν εργαστηριακές εξετάσεις και να χορηγηθεί η κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία. Λοίμωξη από *Cpn* αντιμετωπίζεται με μακροχρόνια αντιμικροβιακή θεραπεία, λόγω του ιδιαίτερου κύκλου ζωής του.

Το βακτήριο αυτό είναι ευαίσθητο σε αντιβακτηριακή θεραπεία όταν είναι στη φάση του δικτυωτού σωματίου. Φαρμακευτικές ουσίες που μπορούν να χορηγηθούν με ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα είναι οι τετρακυκλίνες (tetracyclines), δοξυκυκλίνη (doxycycline), οι μακρολίδες (macrolides) και οι κινολόνες (quinolones) (Hammerschlag 2003; Blasi, Tarsia et al. 2009). Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τη πορεία της νόσου. Μη συμμόρφωση ή παράληψη της συμπλήρωσης της θεραπείας μπορεί να δημιουργήσει μια εμμένουσα λοίμωξη από το παθογόνο αυτό βακτήριο (Kuo et al., 1995).

### **2.1.5 Εργαστηριακές Δοκιμασίες για την Ανίχνευση και Διάγνωση του *Chlamydia pneumoniae***

Ακολούθως θα αναφερθούν μερικές από τις εργαστηριακές μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των *Cpn*.

- Απομόνωση του *Cpn* με κυτταροκαλλιέργεια (Campbell, 2009), όπου χρησιμοποιούνται κύτταρα HeLa 229 (Wanishsawad, Zhou et al. 2000), Hep 2 (Kaukoranta-Tolvanen, Laitinen et al. 1994), McCoy και άλλα.
- Ανίχνευση αντιγόνου με άμεσο ανοσοφθορισμό.
- Ορολογική δοκιμασία με αντίσωμα όπως αυτές των ELISA, EIA, MIF κ.ά.
- Μοριακή διάγνωση με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), πραγματικού χρόνου αλυσιδωτή αντίδρασης πολυμεράσης (real-time PCR) κ.ά.

Γίνεται μια σύντομη περιγραφή των διαγνωστικών δοκιμασιών ELISA, EIA και MIF διότι επιλέχθηκαν μελέτες που χρησιμοποίησαν τέτοιες δοκιμασίες για την μετα-ανάλυση.

#### **2.1.5.1 Ορολογική Δοκιμασία με Αντίσωμα, ELISA**

Η διαγνωστική μεθοδολογία ELISA (enzyme-linked immunoassay, ανοσοπροσοροφητική ανάλυση στερεάς φάσεως με σύνδεση ενζύμου) για το *Cpn* χρησιμοποιεί στο υπόστρωμα ως αντιγόνο το στοιχειώδη σωματίο ή κάποια άλλη χαρακτηριστική πρωτεΐνη του βακτηρίου αυτού. Με την προσθήκη του ορού του ασθενή, οι ειδικές ανοσοσφαιρίνες περιορίζονται στο αντιγόνο και μετά από πλύσιμο, απομακρύνονται οι άχρηστες ουσίες. Στη συνέχεια προστίθεται συζευγμένο ένζυμο στο σύμπλεγμα αντιγόνου-ανοσοσφαιρίνης. Επιάζεται ανάλογα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και γίνεται η μέτρηση των ανοσοσφαιρινών. Γενικά αναφέρεται οροθετικότητα η τιμή απορρόφησης του ενζύμου  $\geq 1.1$  (A.I., Antibody Index ή αλλιώς «cut-off index») για τις ανοσοσφαιρίνες IgG, IgA και IgM (Hoffmeister, Rothenbacher et al. 2000; Song, Kwon et al. 2000; Kalay, Kutukoglu et al. 2008). Οι Jha και συν. αναφέρουν οροθετικές τιμές για τις ανοσοσφαιρίνες IgA ως: 1.1 – 1.6 χαμηλή οροθετικότητα, 1.7 – 2.1 μεσαία οροθετικότητα και  $>2.1$  μεγάλη οροθετικότητα (Jha, Srivastava et al. 2008), και οι οροθετικές τιμές για τις ανοσοσφαιρίνες IgG  $\geq 1.1$  (Jha, Vardhan et al. 2007).



### 2.1.5.2 Ανοσολογική Δοκιμασία με Ένζυμο, EIA

Η διαγνωστική μεθοδολογία EIA (enzyme immunoassay, ενζυματικής ανοσοανίχνευσης) χρησιμοποιείται συχνά για την ανίχνευση αντισώματα-ανοσοσφαιρίνες. Το υπόστρωμα της δοκιμασίας αυτής είναι συνήθως καλυμμένο με το αντιγόνο (Ossewaarde, Feskens et al. 1998), ειδικό για το αντίσωμα που ανιχνεύεται από τον ορό. Στην συγκεκριμένη περίπτωση, «παγιδεύονται» οι ειδικές ανοσοσφαιρίνες και μετά το πλύσιμο με συζευγμένο αντίσωμα-ένζυμο και την απομάκρυνση άχρηστων ουσιών, μπορούν να μετρηθούν οι ειδικές παγιδευμένες ανοσοσφαιρίνες του ενδιαφέροντος. Οροθετικά με τη ποσοτική μεθοδολογία θεωρούνται για συγκεκριμένο EIA τα αποτελέσματα που λαμβάνονται στις ακόλουθες αραιώσεις του ορού (Pieniasek, Karczewska et al. 2001):

- Αραιώσεις  $\geq 1:32$  για ανοσοσφαιρίνη IgG.
- Αραιώσεις  $\geq 1:8$  για ανοσοσφαιρίνη IgA (Ossewaarde, Feskens et al. 1998; Pieniasek, Karczewska et al. 2001).

### 2.1.5.3 Μικροανοσοφθορισμός, MIF

Η διαγνωστική δοκιμασία μικροανοσοφθορισμό (microimmunofluorescence, MIF) έχει αναφερθεί ως το «gold standard» (Hermann et al. 2002; (Vainas, De Graaf et al. 2003; Hoymans, Bosmans et al. 2007) για την ειδικότητα και την ευαισθησία για την ανίχνευση του *Cpn*. Επιτρέπει την διάκριση των ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM, δίνοντάς μας την δυνατότητα να αναγνωρίσουμε τωρινές και προηγούμενες λοιμώξεις. Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται στοιχειώδη σωματίδια του *Cpn* ως αντιγόνο.

Οι Romano και συν. αναφέρουν ότι τα όρια για οξεία λοίμωξη για τη διάγνωση *Cpn* με τη μεθοδολογία MIF είναι τα εξής (Hoymans, Bosmans et al. 2002; Romano, Penco et al. 2004; Hoymans, Bosmans et al. 2007):

- «Τετραπλάσια αύξηση στην αραιώση του τίτλου των ανοσοσφαιρινών IgG
- Αραίωση  $\geq 1:16$  για ανοσοσφαιρίνη IgM
- Αραίωση  $\geq 1:512$  για ανοσοσφαιρίνη IgG,

για επαναμόλυνση:

- Αραίωση  $\geq 1:512$  για ανοσοσφαιρίνη IgG
- Αραίωση  $\geq 1:256$  για ανοσοσφαιρίνη IgA,

για χρόνια λοίμωξη:

- Αραίωση  $32 < \text{IgG} < 512$
- Αραίωση  $32 \leq \text{IgA} < 256$ .

### 2.1.5.4 Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης, PCR

Έγκαιρη και σύντομη δοκιμασία για την ανίχνευση *Cpn* σε αθρώματα γίνεται με την τεχνική της PCR (Polymerase Chain Reaction). Αυτή η τεχνική έχει την ικανότητα να αυξήσει μικρές ποσότητες νουκλεϊκών οξέων (DNA) και να ταυτοποιήσει το είδος του

βακτηρίου. Για την ανίχνευση του DNA του βακτηρίου έχουν περιγραφεί διάφοροι στόχοι με εκκινητές (primers) για το 16S rDNA, για τα γονίδια που κωδικοποιούν τις MOMP (πρωτεΐνες εξωτερικής μεμβράνης), *omp4* και άλλα. Η PCR είναι ιδανική δοκιμασία για την ανίχνευση του βακτηρίου από το αίμα και τον ιστό (π.χ. βιοψία των αθηρωμάτων) (Mygind, Ostergaard et al. 2003).

### **2.1.6 Η Σχέση *Chlamydia pneumoniae* με Καρδιαγγειακά Νοσήματα**

Αρκετές μελέτες στο διάστημα 1992-1999 έχουν αναδείξει την παρουσία του *Cpn* σε στεφανιαίες αρτηρίες με αθηροσκλήρωση (Taylor-Robinson and Thomas 2000). Η πρώτη συσχέτιση μεταξύ του *Cpn* και νοσημάτων με αθηροσκλήρωση πραγματοποιήθηκε στη Φινλανδία (Thom, 1992). Υψηλές συγκεντρώσεις ανοσοσφαιρινών IgG και IgA έναντι *Cpn* απαντούνταν σημαντικά περισσότερο σε άνδρες με έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε άνδρες με σταθερή ΣΝ έναντι αυτών της αντίστοιχης ηλικίας τυχαίων επιλεγόμενων μαρτύρων. Πολλές μελέτες έδειξαν κάποια συσχέτιση ενώ άλλες την αμφισβητούσαν (Ramirez 1996), (Maass, Bartels et al. 1998).

Έρευνες σε ζώα ανέδειξαν ότι επιμολύνσεις με την εισαγωγή *Cpn* σε ποντίκια (Blessing, Campbell et al. 2001) και κουνέλια (Fong, Chiu et al. 2002) επιτύγγανε τη δημιουργία αθηρώματος ειδικά όταν τρέφονταν με τρόφιμα εμπλουτισμένα με χοληστερίνη.

Έρευνητές προτείνουν ότι τα *Cpn* τραυματίζουν τα αιμοφόρα αγγεία ενεργοποιώντας μια φλεγμονώδη αντίδραση με αποτέλεσμα κύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος να προσβάλλουν τα τοιχώματα των αρτηριών και να σχηματίζουν ινώδη βλάβες και πλάκες (Leskov and Zatevakhin 2005; Kern, Maass et al. 2009).

Προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει ότι το *Cpn* παρακινεί στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων μέσω των μακροφάγων (Chen, Sorrentino et al. 2008), παρουσίας της εξωγενής LDL (Kalayoglu and Byrne 1998) ωθώντας τη διερεύνηση αυτού του βακτηρίου ως αιτιολογικό παράγοντα για την αθηρογένεση. Οι Liu και συν. αναφέρουν ότι το *Cpn* συμβάλλει στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων μέσω του μονοπατιού της C-Jun N-τερματικής κινάσης (JNK) που είναι κλάδος της μιτογόνου πρωτεϊνικής κινάσης (Liu, He et al. 2010). Η μελέτη τους ανέδειξε ότι μολύνσεις με ζωντανά και εξασθενημένα βακτήρια *Cpn* συνεισφέρουν στην ενδοκυτταρική συσσώρευση χοληστερόλης στα μακροφάγα δημιουργώντας αφρώδη κύτταρα. Αυτό ανέδειξε το γεγονός ότι δεν είναι απαραίτητη η ανάπτυξη του βακτηρίου αυτή καθ' αυτή για την ενδοκυτταρική συσσώρευση χοληστερόλης αλλά μπορεί να ευθύνεται ένας άλλος ανοσολογικός μεσολαβητής που παρακινείται από το *Cpn*.

Αν και ο ρόλος του βακτηρίου στην πρόκληση αθηρωμάτων μέσω της φλεγμονής δεν έχει διευκρινιστεί, το *Cpn* εμπλέκεται στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης βασισμένη στη παρατήρηση ότι ασθενείς με ΣΝ λόγω αθηροσκλήρωσης είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις ειδικών ανοσοσφαιρινών έναντι των *Cpn* (Saikku, Leinonen et al. 1988; Thom, Grayston et al. 1992). Τα βακτήρια αυτά απομονώθηκαν από καλλιέργειες σε αθηρώματα και έμμεσα μέσω της δοκιμασίας της PCR (Taylor-Robinson and Thomas 2000). Από τους Hortovanyi και συν., μετρήθηκαν το πάχος του έσω και μέσου χιτώνα των στεφανιαίων αρτηριών νεαρών ατόμων 15-34 ετών και βρέθηκε συσχέτιση με τα αντιγόνα των *Cpn*. Η συχνότητα των

βακτηρίων αυτών αυξανόταν θετικά ανάλογα με την σοβαρότητα της βλάβης αναφέροντας ότι η πάχυνση του έσω χιτώνα των στεφανιαίων αρτηριών είναι το κυριότερο σημείο της αθηροσκληρωτικής αλλαγής. Σημειώνεται δε ότι το *Crp* παίζει ρόλο στην πρόκληση της προοδευτικής βλάβης του έσω χιτώνα (Hortovanyi, Illyes et al. 2002; Hortovanyi, Illyes et al. 2003) και αυτό εντοπίζεται περισσότερο στα μακροφάγα (Hortovanyi, Illyes et al. 2002). Σε αντιδιαστολή με τα ανώτερα, υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες δεν προέκυψε συσχέτιση με το *Crp* και στεφανιαία νόσος (Kalay, Kutukoglu et al. 2008). Οι Ferrari και συν. διατύπωσαν ότι μια προηγούμενη λοίμωξη με *Crp* σε ασθενείς με τυπική κλινική εικόνα ισχαιμίας των στεφανιαίων αρτηριών δεν σχετιζόταν με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Ferrari, Werner et al. 2005).

### **2.1.7 Κλινικές Δοκιμές για την Πρόληψη ΣΝ από το *Chlamydia pneumoniae***

Επιδημιολογικές, ιστοπαθολογικές ή και μελέτες με ζώα (animal studies) ανέδειξαν την έμμεση εξελικτική συσχέτιση του βακτηρίου αυτού με την αθηρογένεση (Dunne 1999). Ερευνητές μέσω κλινικών δοκιμών ήθελαν να εκτιμήσουν εάν η παρέμβαση με αντιβιοτικά έναντι των *Crp* θα μπορούσε να θεραπεύσει την ισχαιμική καρδιοπάθεια για να δημιουργήσουν το έδαφος για δευτερογενή πρόληψη. Οι κλινικές δοκιμές όπως το WIZARD (O'Connor, Dunne et al. 2003), AZACS (Cercek, Shah et al. 2003), PROVE-IT (Cannon, Braunwald et al. 2005) και ACES (Grayston, Kronmal et al. 2005) απέδειξαν ότι η αντιμικροβιακή θεραπεία δεν είχε αποτελεσματική επίδραση σε ασθενείς με ΣΝ ή άλλων καρδιολογικών παθήσεων (Deniset and Pierce 2010).

# Κεφάλαιο Τρίτο

## Ανοσοσφαιρίνες

### 3.1 Ανοσοσφαιρίνες

Ανοσοσφαιρίνες ή αντισώματα είναι «γλυκοπρωτεΐνες ορού που παράγονται από ορισμένα λεμφοκύτταρα. Τα αντισώματα αποτελούνται από δύο βαριές και δύο ελαφριές αλυσίδες οι οποίες παρουσιάζουν ειδικότητα σε συγκεκριμένο αντιγόνο» (Coleman, 592). Οι ανοσοσφαιρίνες παράγονται από τα πλασματοκύτταρα μετά την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων. Τα πλασματοκύτταρα έχουν την δυνατότητα να παράγουν χιλιάδες μόρια ανοσοσφαιρινών. Παρουσιάζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση του ανθρώπινου οργανισμού και γενικά των θηλαστικών.

Η βασική δομή των ανοσοσφαιρινών αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Οι αλυσίδες αυτές διαχωρίζονται σε δύο βαριές (H, heavy) και σε δύο ελαφριές (L, light) οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Σε κάθε μόριο ανοσοσφαιρίνης διακρίνεται μια σταθερή περιοχή στην οποία συμμετέχει τμήμα των ελαφριών και των βαριών αλυσίδων και μια μεταβλητή περιοχή. Η μεταβλητή περιοχή είναι αυτή που δίνει την εξειδίκευση στο αντίσωμα να συνδέεται με συγκεκριμένο αντιγόνο.

Η ανοσοσφαιρίνη συμβολίζεται με «Ig» (Immunoglobulin). Ταξινομείται σε 5 διαφορετικά ισότοπα που απεικονίζονται με τα γράμματα «G», «A», «M», «D» και «E» και χαρακτηρίζονται ως: IgG, IgA, IgM, IgD και IgE. Η διαφοροποίηση μεταξύ τους είναι βασισμένη στη δομή των σταθερών περιοχών των βαριών αλυσίδων και από μια κ ή λ ελαφριά αλυσίδα. Οι συνδυασμοί των ελαφριών και των βαριών αλυσίδων δίνουν πολλούς υπότυπους και μπορεί να είναι απεριόριστοι προσφέροντας έτσι πολύ μεγάλη ειδικότητα στην ανοσοσφαιρίνη σαν σύνολο.

#### 3.1.1 Ταξινόμηση των Ανοσοσφαιρινών

Με την ταξινόμηση των ανοσοσφαιρινών αναφέρονται μερικά χαρακτηριστικά τους.

**Ανοσοσφαιρίνη G, IgG:** Η IgG έχει μοριακό βάρος 150 - 170 kD, είναι η πιο μικρή και άφθονη σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες ανοσοσφαιρινών στον ανθρώπινο οργανισμό (Coleman, 80). Απαρτίζει περίπου το 75% του συνόλου των ανοσοσφαιρινών και διανέμεται σε ίσες ποσότητες ενδαγγειακά και εξωαγγειακά. Αποτελεί περίπου το 10 – 20% των πρωτεϊνών του ορού του αίματος και είναι μονομερή. Μικρή ποσότητα IgG παράγεται στα πρόωρα στάδια της πρωτογενούς ανοσολογικής απόκρισης ενώ είναι η κυριότερη ανοσοσφαιρίνη που παράγεται κατά τη δευτερογενή ανοσολογική απόκριση. Η κατηγορία αυτή των ανοσοσφαιρινών είναι η μόνη που περνάει τον πλακούντα στο έμβryo και είναι αυτή που προστατεύει το νεογνό κατά τους πρώτους μήνες της ζωής του. Βρίσκεται επίσης και στο μητρικό γάλα μαζί με την ανοσοσφαιρίνη IgA. Ο κύριος ρόλος των IgG είναι:

- Η εξουδετέρωση τοξινών και καταστροφή ή απομάκρυνση λοιμογόνων παραγόντων μέσω της ενεργοποίησης της φαγοκυττάρωσης.
- Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Υπολογίζεται ότι στο 24ωρο συντίθεται από τον οργανισμό 23000 μόρια/kg βάρους και ο χρόνος υποδιπλασιασμού της είναι 23 ημέρες (Παπαπαναγιώτου, 260). Η φυσιολογική τιμή στους ενήλικους είναι 700 – 1600 mg/dL.

**Ανοσοσφαιρίνη A, IgA:** Η IgA απαρτίζει περίπου 10 – 15% των ανοσοσφαιρινών του ορού του ανθρώπου κατά κύριο λόγο με τη μονομερή της μορφή έχοντας μοριακό βάρος 160 kD. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της είναι περίπου 6 ημέρες. Η πιο σημαντική της μορφή είναι η *εκκριτική* (secretory IgA, sIgA) με μοριακό βάρος 365 kD (Coleman, 78) η οποία είναι διμερής και απαντάτε στις εκκρίσεις όπως το μητρικό γάλα, τα δάκρυα, τη σίελο, τον ιδρώτα, στις εκκρίσεις του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού και του ουρογεννητικού συστήματος. Λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας των εκτεθειμένων επιφανειακών κυττάρων από παθογόνους μικροοργανισμούς και παράσιτα. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της IgA ενδείκνυται σε επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις ιδιαίτερα του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος. Η φυσιολογική τιμή της στους ενήλικους είναι 70 – 400 mg/dL και κατά το 24ωρο συντίθεται 35000 μόρια/kg βάρους σώματος με χρόνο υποδιπλασιασμού 5 – 8 ημέρες (Παπαπαναγιώτου, 260).

**Ανοσοσφαιρίνη M, IgM:** Η IgM (το «M» προέρχεται από μακροσφαιρίνη) αποτελεί περίπου το 10% του συνόλου των ανοσοσφαιρινών του φυσιολογικού ορού. Το μοριακό βάρος της κυμαίνεται από 146 – 970 kD (Coleman, 78). Σε σχέση με την IgG, η μεγαλύτερη σε μοριακό βάρος IgM μένει εξ' ολοκλήρου στον ορό του αίματος και σπανίως βρίσκεται εξωαγγειακά ή σε άλλες σωματικές εκκρίσεις. Η IgM είναι η πρώτη ανοσοσφαιρίνη η οποία συντίθεται ως αποτέλεσμα της επίδρασης ενός αντιγόνου. Η παρουσία της σε αυξημένες ποσότητες ερμηνεύεται ως πρόσφατη λοίμωξη. Στο 24ωρο συντίθεται 8000 μόρια/kg βάρους και ο χρόνος υποδιπλασιασμού είναι 5 ημέρες (Παπαπαναγιώτου, 261). Η φυσιολογική τιμή της σε ενήλικους είναι 60 – 300 mg/dL.

**Ανοσοσφαιρίνη D, IgD:** Η IgD αποτελεί περίπου το 1% των ανοσοσφαιρινών στον ορό του αίματος, με μοριακό βάρος 160 – 184 kD. Κυριαρχεί ως αντίσωμα στην επιφάνεια των B-λεμφοκυττάρων και ουσιαστικά χρησιμοποιείται ως υποδοχέας για αντιγόνα. Δεν διαπερνά τον πλακούντα. Έχει βρεθεί ότι συμμετέχει στον έλεγχο για την ενεργοποίηση και την καταστολή των λεμφοκυττάρων (Roitt, 49). Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της είναι περίπου 3 ημέρες (Παπαπαναγιώτου, 262).

**Ανοσοσφαιρίνη E, IgE:** Σημαντική ανοσοσφαιρίνη με μοριακό βάρος 160 – 200 kD, βρίσκεται σε αρκετά χαμηλή συγκέντρωση στον ορό του αίματος. Αυξάνεται στις αλλεργικές αντιδράσεις και σε ορισμένα παρασιτικά νοσήματα. Οι αλλεργικές αντιδράσεις εκδηλώνονται από το σύμπλεγμα της σύνδεσης αντιγόνου – αντισώματος προκαλώντας υπερευαισθησία αναφυλακτικού τύπου και απελευθέρωση ισταμίνης. Τα συμπτώματα που

εμφανίζονται στον άνθρωπο μπορεί να είναι ερυθρότητα, κνησμός, σύσπαση λειών μυών, οίδημα, και άλλα. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της είναι 2 - 3 ημέρες (Παπαπαναγιώτου, 262).

Οι διαγνωστικοί μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ποιοτική και ποσοτική εύρεση ανοσοσφαιρινών περιλαμβάνουν αναλύσεις του ορού του αίματος και πραγματοποιούνται με τις ακόλουθες δοκιμασίες: MIF, ELISA, EIA, PCR, και άλλα. Τέτοιες δοκιμασίες προσφέρουν ευκολίες στην διάγνωση όπως το να διαβάζονται με το γυμνό μάτι και να πραγματοποιούνται με ευκολία (Satpathy G. et al., 2005), να έχουν ταχύτερη απόδοση, ειδικά για την EIA και την ELISA (Hoymans, Bosmans et al. 2003) και την καλύτερη αποτελεσματικότητα σε κόστος.

# Κεφάλαιο Τέταρτο

## Μετα-ανάλυση

### 4.1 Ο Ορισμός και η Μέθοδος της Μετα-ανάλυσης

«Η μετα-ανάλυση είναι μια ποσοτικού χαρακτήρα προσέγγιση για την συστηματική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων προηγούμενων μελετών που έχει ως σκοπό στην κατάληξη των συμπερασμάτων που σχετίζονται με μια κοινή ερευνητική υπόθεση» (Pettiti, 2).

Η μετα-ανάλυση συνδυάζει τα αποτελέσματα διαφόρων ανεξάρτητων μελετών που έχουν μια κοινή ερευνητική υπόθεση και έχει ως στόχο να δώσει ακριβή εκτίμηση του αποτελέσματος. Αυτό γίνεται με τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων των μελετών αυτών και την ποσοτική τεκμηρίωση που βασίζεται σε συγκεκριμένη επιστημονική μεθοδολογία. Όπως ανεξάρτητες μελέτες συνοψίζουν δεδομένα από τους συμμετέχοντες στις μελέτες αυτές με αποτέλεσμα να απαντήσουν σε συγκεκριμένη ερευνητική υπόθεση ή ερώτηση (ο κάθε συμμετέχοντας είναι ένα ξεχωριστό σημείο δεδομένων στην ανάλυση), η μετα-ανάλυση συνοψίζει τα δεδομένα από κάθε μελέτη που αφορά μια συγκεκριμένη ερευνητική υπόθεση ή ερώτηση (η κάθε μελέτη είναι ένα ξεχωριστό σημείο δεδομένο στην ανάλυση). Η μετα-ανάλυση είναι μια διαδικασία που απαιτεί σωστή εκπαίδευση και πειθαρχία. Αυτό το σημαντικό εργαλείο συνεισφέρει επιστημονικά τεκμηριωμένα αποτελέσματα. Συνηθισμένο λάθος είναι να θεωρηθεί αυτή ως μια απλή στατιστική δοκιμασία. Είναι από μόνη της ένα πεδίο μελέτης, που πρέπει να δοθεί σπουδαιότητα στην κατανόηση της μεθοδολογίας της και στα απαραίτητα βήματα για την αποφυγή προκαταλήψεων. Η ισχύ της εξαρτάται από το μέγεθος του δείγματος (πληθυσμός) που χρησιμοποιείται. Για την διεξαγωγή της απαιτούνται τουλάχιστον δύο ανεξάρτητες μελέτες (Little, 5).

### 4.2 Ιστορική Αναδρομή

Υπάρχουν αναφορές που αναδεικνύουν ότι το «ξεκίνημα» της μετα-ανάλυσης άρχισε το 1904 με τον Βρετανό στατιστικό Karl Pearson που συνδύασε τα αποτελέσματα πολλών μελετών που αφορούσαν τον εμβολιασμό ατόμων κατά του τύφου (O'Rourke, 2007). Άλλος Βρετανός στατιστικός, ο Ronald Fisher το 1935, πραγματοποίησε έναν συνδυασμό των αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών με ερευνητική υπόθεση τη χρήση λιπασμάτων στην τότε γεωργική πρακτική και την επίδρασή της στο χρόνο και στο τόπο. Για αρκετά χρόνια, αυτή η μεθοδολογική προσέγγιση έμεινε σιωπηλή, μέχρι τη μέση της δεκαετίας του 1970, όπου ο ψυχολόγος-στατιστικός Gene V. Glass δημοσίευσε το πρώτο άρθρο για μετα-ανάλυση «*Primary, secondary and meta-analysis of research*» (Glass, 1976) υιοθετώντας και τον όρο αυτό για πρώτη φορά. Στο άρθρο αυτό, διευκρίνισε βασικά χαρακτηριστικά της μετα-ανάλυσης, όπως την γνωρίζουμε σήμερα.

### 4.3 Προβλήματα της Βιβλιογραφίας

Η Γκριζα βιβλιογραφία (Grey Literature) αναφέρεται σε βιβλιογραφίες που παράγονται από κυβερνήσεις, ακαδημαϊκούς, επιχειρήσεις και βιομηχανίες είτε σε γραπτή είτε σε ηλεκτρονική μορφή οι οποίες δεν ελέγχονται ή εξουσιοδοτούνται από εμπορικούς εκδότες («commercial publishers») (The Fourth IC on Grey Literature, 1999, [www.nyam.org](http://www.nyam.org)). Επίσης, περιλαμβάνονται αναφορές, εκθέσεις, διατριβές, πρωταρχικές μελέτες, προοδευτικές έρευνες, κλινικές δοκιμές κ.ά. Το «αδημοσίευτο υλικό» στο οποίο πολλές φορές περιλαμβάνονται και οι πρωταρχικές μελέτες μπορούν να δημιουργήσουν σφάλματα και να επηρεάσουν τα τελικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης. Μερικά προβλήματα και προκαταλήψεις που μπορούν να προκύψουν και να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης είναι το ακόλουθα:

- **Συστηματικό σφάλμα:** Το συστηματικό σφάλμα αναφέρεται ως ένα συστηματικό λάθος που διαστρέφει την πραγματικότητα, οδηγώντας σε εσφαλμένα αποτελέσματα. Είναι πολύ δύσκολο να αποκαλυφθούν δεδομένα που έχουν υποστεί προκατάληψη μόνο με την ανάγνωση αποτελεσμάτων μιας μελέτης. Μεροληψία στη συλλογή δεδομένων (από τον ερευνητή) μπορεί να προκύψει από:
  - την επιλογή δεδομένων σε μελέτες που ανταποκρίνονται πιο «θετικά» και να επικρατούνται σε σχέση με αυτές που δίνουν πιο «αρνητικά» δεδομένα.
  - την επιλογή μελετών που δημοσιεύονται σε διεθνής τεκμηριωμένα περιοδικά θεωρώντας τα υψηλής ποιότητας σε σχέση με άλλες μελέτες (Pettiti, 73) (με το οποίο μπορεί να προκύψει και από προσωπική μεροληψία του μελετητή).
- **Σφάλμα δημοσίευσης (Publication bias):** Ο όρος «σφάλμα δημοσίευσης» αναφέρεται στο γεγονός ότι οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα υποβάλλονται και δημοσιεύονται πιο εύκολα σε σχέση με μελέτες με μη στατιστικά σημαντικά ή και αρνητικά αποτελέσματα. Έτσι η μετα-ανάλυση ενδέχεται να περιλαμβάνει αρκετές υπεράριθμες «θετικές» μελέτες και όχι αρκετές «αρνητικές», δημιουργώντας πιθανά σφάλματα με τις οποίες περιορίζουν την ισχύ των αποτελεσμάτων της (Pettiti, 58). Βέβαια, προτείνεται τα τελευταία χρόνια να ενσωματώνετε η «γκρίζα βιβλιογραφία» στην μεθοδολογία της ανασκόπησης ή της μετα-ανάλυσης για την επίτευξη της μείωσης του σφάλμα δημοσίευσης (Krishnan, 2004; Hopewell et al., 2007).
- **Σφάλμα γλώσσας (Language bias):** περιλαμβάνει την εκλεκτική εύρεση αγγλόφωνων μελετών και την απόκλιση μελετών άλλων γλωσσών (Egger, 1997; Jüni et al, 2002).
- **Σφάλμα διαθεσιμότητας (Availability bias):** ο ερευνητής περιλαμβάνει τις μελέτες που έχουν την ευκολότερη πρόσβαση σε σχέση με αυτές που δυσκολεύονται στην αναζήτησή τους.
- **Σφάλμα κόστους (Cost bias):** την εκλεκτική ένταξη μελετών των οποίων έχουν δωρεάν διαθεσιμότητα ή αποκτούνται με χαμηλό κόστος.
- **Σφάλμα οικειότητας (Familiarity bias):** την εκλεκτική ένταξη των μελετών αποκλειστικά από την προσωπική πειθαρχική εκτίμηση του ερευνητή.



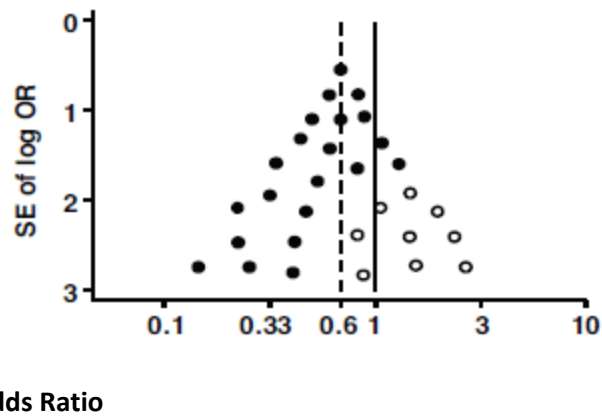
- **Σφάλμα διπλότυπου** (Duplication bias): μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έχουν την ικανότητα να δημοσιεύονται περισσότερο από μια φορά (Tràmer et al., 1997).
- **Σφάλμα παραπομπής** (Citation bias): οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έχουν την δυνατότητα να παραπέμπονται περισσότερο από άλλες μελέτες με αποτέλεσμα να αναγνωρίζονται πιο εύκολα (Gotzsche, 1987).
- Η επιλεκτική κράτηση μελετών με μη σημαντικά στατιστικά αποτελέσματα από τον ερευνητή.
- Μελέτες που δημοσιεύονται λόγω των στατιστικών σημαντικών αποτελεσμάτων τους παρά από την ποιότητά τους (Song et al., 2000).
- **Σφάλμα χρονικής καθυστέρησης** (Time lag bias): προκύπτει όταν οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα δημοσιεύονται πιο γρήγορα από αυτές που προσδίνουν μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Hopewell S.; Clarke M., 2001).

#### 4.3.1 Έλεγχος των Σφαλμάτων που Προκύπτουν από τα Προβλήματα της Βιβλιογραφίας

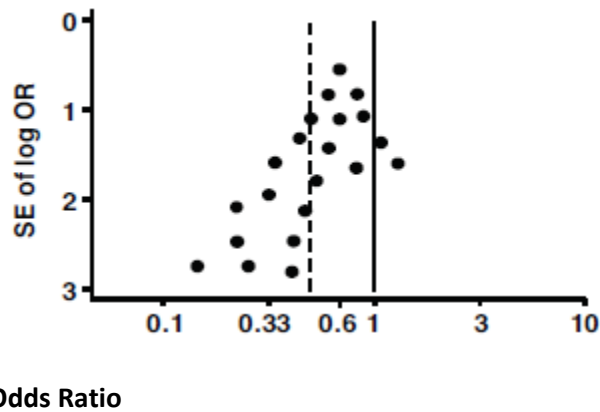
Γενικά, στις μετα-αναλύσεις υπάρχει ανησυχία για το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, από τη μεροληψία δημοσίευσης, των ελλিপών στοιχείων πρωτογενών μελετών ή αλλιώς «γκρίζας βιβλιογραφίας», ξενόγλωσσης βιβλιογραφίας, κ.ά. Χρησιμοποιείτε το γράφημα «funnel plot» το οποίο προτάθηκε αρχικά από τους Light and Pillemar (Light, Pillemar, 1984) και μετά από τους Egger και συν. (Egger et al., 1997).

Το «funnel plot» είναι ένα διάγραμμα σχεδίασης (scatterplot) το οποίο χρησιμοποιείται για την ανίχνευση τυχόν σφαλμάτων δημοσίευσης, όπου απεικονίζονται αυτές οι μελέτες στο διάγραμμα με τη μορφή σημείων. Τα αποτελέσματα των μικρότερων μελετών συνήθως διακυμαίνονται ευρέως στο κάτω μέρος του γραφήματος και η διακύμανση των μελετών σταδιακά στενεύει μεταξύ αυτών των μεγαλύτερων μελετών διαμορφώνοντας ένα χωνί (Sterne, Harbord, 129). Αν δεν υπάρχει σφάλμα, το γράφημα απεικονίζεται με τη μορφή χωνιού, «funnel» από όπου πήρε και το όνομά του. Τα διαγράμματα αυτά ερμηνεύονται με τους εξής τρόπους:

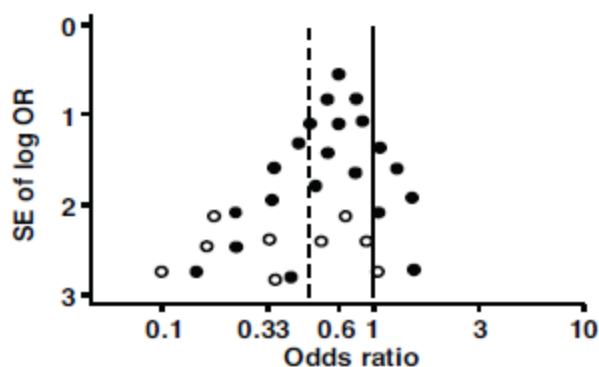
- **Συμμετρικό «funnel plot»:** Όταν υπάρχει συμμετρία μεταξύ των μελετών, τα σημεία (μελέτες) κατανέμονται συμμετρικά στο «χωνί» απεικονίζοντας την μη ύπαρξης σφάλμα δημοσίευσης όπως φαίνεται στο παράδειγμα στην εικόνα 3.
- **Μη Συμμετρικό «funnel plot»:** Όταν υπάρχει ασυμμετρία μεταξύ των μελετών, τα σημεία απεικονίζονται με ασυμμετρία, δηλαδή ανομοιόμορφη κατανομή των μελετών δηλώνοντας με αυτό τον τρόπο την ύπαρξη σφάλμα δημοσίευσης (εικόνα 4) ή κάποια άλλη μορφή σφάλματος όπως στο παράδειγμα στην εικόνα 5.



**Εικόνα 3:** Απεικόνιση παραδείγματος συμμετρικού «funnel plot» του τυπικού σφάλματος έναντι του λογαριθμικού λόγου της πιθανοφάνειας με την απουσία του σφάλματος. Οι ανοιχτοί κύκλοι αναδείχνουν μικρότερες μελέτες π.χ. με μη σημαντικά στατιστικά δεδομένα (Sterne J. A. C.; R. M. Harbord, 129).



**Εικόνα 4:** Απεικόνιση παραδείγματος μη συμμετρικού «funnel plot» του τυπικού σφάλματος έναντι του λογαριθμικού λόγου της πιθανοφάνειας με την παρουσία σφάλματος δημοσίευσης, όπου λείπουν οι μικρότερες μελέτες (Sterne J. A. C.; R. M. Harbord, 129).



**Εικόνα 5:** Απεικόνιση παραδείγματος μη συμμετρικού «funnel plot» με σφάλμα λόγου χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας των μικρότερων μελετών (Sterne J. A. C.; R. M. Harbord, 129).

Αν το αποτέλεσμα που προκύπτει απεικονίζει μη συμμετρικό «funnel plot», πρέπει να διερευνηθούν τα πιθανά αίτια της ασυμμετρίας. Από τις πιο συχνές στατιστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται είναι της δοκιμασίας γραμμικής παλινδρόμησης (meta-regression) του Egger και η δοκιμασία του βαθμού συσχέτισης του Begg (Peters et al., 2006).

#### 4.4 Μοντέλο Σταθερών Επιδράσεων

Η ανάλυση σταθερών επιδράσεων εκτιμάει μια επίδραση που υποτίθεται ότι είναι κοινή σε κάθε μελέτη που αναλύεται. Για να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, πρέπει να ικανοποιηθούν δύο κριτήρια:

- Όλες οι μελέτες οι οποίες θα περιλαμβάνονται στη μετα – ανάλυση πρέπει να είναι όμοιες, δηλαδή να έχουν μια πανομοιότυπη λειτουργικότητα, π.χ. ο πληθυσμός τους να έχουν την ίδια κλινική εικόνα.
- Να έχει ως στόχο, τον υπολογισμό του κοινού μεγέθους επίδρασης για το συγκεκριμένο πληθυσμό και να μην γενικευτεί σε άλλους πληθυσμούς.

Για διχοτομικές μελέτες χρησιμοποιούνται το:

- Mantel Haenszel Odds Ratio, το οποίο χρησιμοποιείται σε μικρά μεγέθη μελετών.
- Peto Odds Ratio (Peto OR ή «μέθοδος O-E»), προτείνεται να χρησιμοποιείται όταν υπάρχει σχεδόν ο ίδιος αριθμός ασθενών σε κάθε μελέτη και εφαρμόζεται στη συγκέντρωση (συνδυασμό) των σχετικών λόγων (Cochrane Handbook for systematic reviews).

Τα μοντέλα σταθερών επιδράσεων βασίζονται στην υπόθεση ότι όλες οι μελέτες στην ανάλυση προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό και παράγουν εκτιμήσεις για ένα πραγματικό κοινό μέγεθος επίδρασης  $\theta$  για τις ανεξάρτητες μελέτες  $i$ , και τη διακύμανση  $\sigma_i^2$  κάθε μελέτης όπως παρομοιάζεται στην εικόνα 6. Αυτό προϋποθέτει ότι «όλοι οι παράγοντες που

μπορούν να επηρεάσουν το μέγεθος της επίδρασης είναι ίδιου» (Bornstein et al., 22). Η εξίσωση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (εξίσωση α) εκφράζεται ως:

$$\theta_i = \theta + \varepsilon_i, i = 1, \dots, k, \varepsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2) \text{ (Ahrens et al., 840) (εξίσωση α)}$$

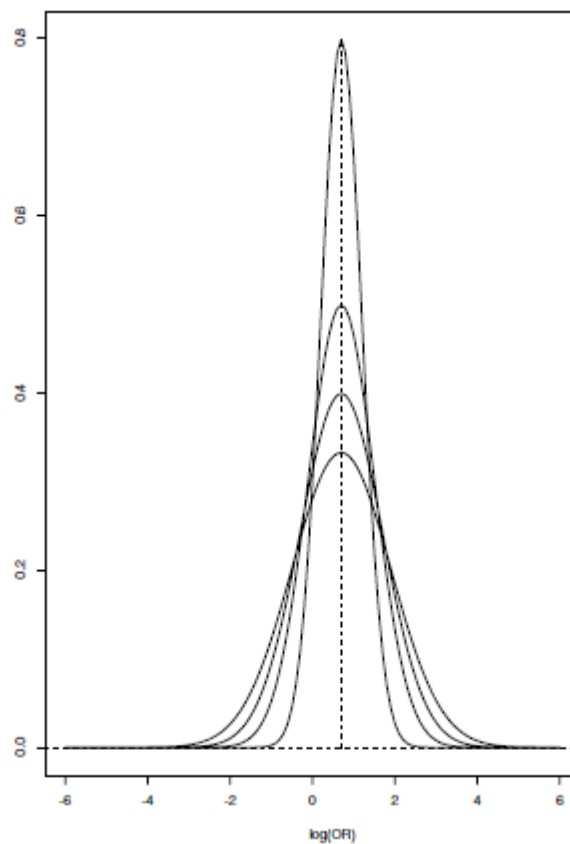
Όπου,  $\theta$  = κοινό μέγεθος επίδρασης

$\varepsilon$  = σφάλμα δειγματοληψίας (sampling error)

$i$  = παρατηρούμενη μελέτη (observed study) (1,2,3,...,  $k$ )

$\sigma$  = διακύμανση (variance)

$N$  = μέγεθος του δείγματος (sample size).



**Εικόνα 6:** Παράδειγμα ενός μοντέλου σταθερών επιδράσεων με την κατανομή τεσσάρων ανεξάρτητων μελετών. Η κάθε μελέτη  $Y_i$  έχει ένα κοινό μέγεθος επίδρασης  $\theta$ . Η διαφορά ανάμεσα στις μελέτες είναι η διαφορετική διακύμανση της κάθε μελέτης  $\sigma_i^2$  (Blettner in Ahrens, 841).

## 4.5 Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων

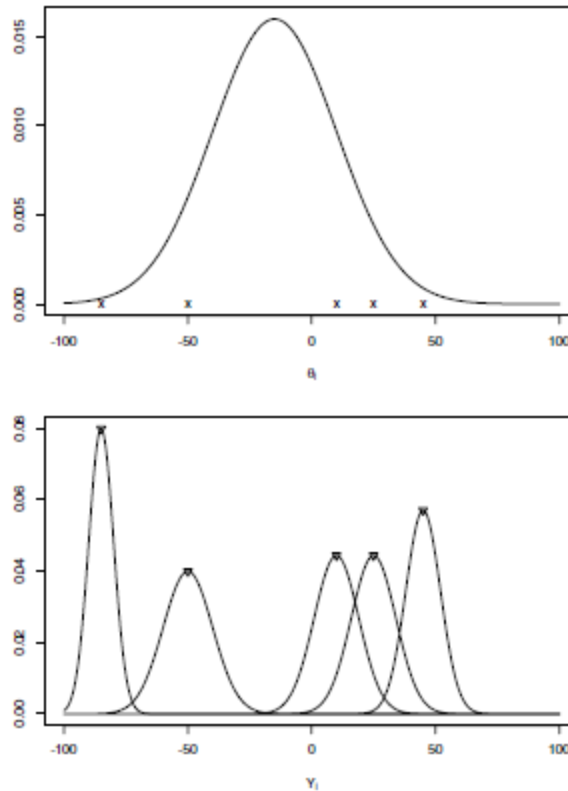
Αντιθέτως με το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων εκτιμά το μέσο της διακύμανσης των επιδράσεων. Η συσσώρευση δεδομένων από μια σειρά ανεξάρτητων μελετών πιο πιθανόν να διαφέρουν από την μεταξύ τους ανεξάρτητη λειτουργικότητά τους και να περιλαμβάνουν διαφορετική κατανομή πληθυσμών. Έτσι

πραγματοποιούνται διαφορετικές διεργασίες στην μεθοδολογία και στην επιλογή του πληθυσμού (δειγμάτων) της κάθε μελέτης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να υπάρχουν διακυμάνσεις στα συμπεράσματα τους και επομένως να μην υποθέτουν ένα κοινό μέγεθος επίδρασης. Σε τέτοιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων όπως απεικονίζεται στην εικόνα 7.

Τα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων βασίζονται στην υπόθεση ότι η πραγματική επίδραση μπορεί να διαφέρει στα δείγματα και επομένως στις μελέτες. Η επίδραση μπορεί να είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη, εξαρτώμενη από τις ιδιαιτερότητες του πληθυσμού που μελετάται (βάρος του νοσήματος, ηλικία, γεωγραφική κατανομή, κ.τ.λ.). Στα μοντέλα αυτά οι μελέτες υποθέτονται να είναι «ένα τυχαίο δείγμα της σχετικής διανομής των επιδράσεων» και ο συνδυασμός της επίδρασης εκτιμάει το μέσο της διανομής των πραγματικών επιδράσεων (Bornstein et al., 4). Έτσι, όπως απεικονίζεται στο παράδειγμα στην εικόνα 7, κάθε μελέτη χρησιμοποιεί διαφορετικό μέγεθος επίδρασης,  $\theta_i$  και διακύμανση  $\sigma_i^2$ , και κάθε δείγμα του πληθυσμού έχει μέγεθος επίδρασης που κατανέμεται με μέση τιμή  $\theta$  (κοινό μέγεθος επίδρασης) και διακύμανση  $\tau^2$  (διακύμανση των μελετών) που αντιπροσωπεύονται με την εξίσωση β.

Βαρύτητα δίνετε και στη διακύμανση των μελετών,  $\tau^2$ . Συγκριτικά με το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων, το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων λαμβάνει περισσότερες πηγές μεταβλητότητας με αποτέλεσμα τα διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals, CI) για τη μέση επίδραση να είναι πιο ευρύ σε σχέση με αυτών των σταθερών επιδράσεων. Το μοντέλο αυτό επιτρέπει την ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ κάθε ανεξάρτητης μελέτης. Όμως, αν δεν υπάρχει σημαντική ετερογένεια, τα μοντέλα σταθερών και τυχαίων επιδράσεων θα δώσουν παρόμοια αποτελέσματα (Littell, J. H., et al., 116).

$$\theta_i = \theta + b_i + \varepsilon_i, \quad i=1, \dots, k, \quad b_i \sim N(0, \tau^2), \quad \varepsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2) \quad (\text{Ahrens et al., 842}) \quad (\text{εξίσωση } \beta)$$



**Εικόνα 7:** Παράδειγμα μοντέλου τυχαίων επιδράσεων. Το πάνω διάγραμμα απεικονίζει την κανονική διανομή της μέσης τιμής  $\theta_i$  όλων των πέντε μελετών με διακύμανση  $\tau^2$  (υπάρχει μια τυχαία διανομή των επιδράσεων γύρω από τη κεντρική επίδραση όλων των μελετών). Το κάτω διάγραμμα απεικονίζει το μέγεθος επίδρασης  $\theta$  των πέντε μελετών ξεχωριστά  $Y_i$ , με τη διακύμανση  $\sigma_i^2$  ανάμεσα των μελετών και με αυτό το μοντέλο επιτρέπεται η ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Στο παράδειγμα, κάθε ένα από τα μεγέθη επίδρασης δημιούργησαν τα πέντε αποτελέσματα των μελετών (Blettner in Ahrens, 842).

Οι DerSimonian and Laird το 1986 (DerSimonian, Laird, 1986) υπόθεσαν ότι οι πιο συνηθισμένες τυχαίες επιδράσεις θεωρούνται ότι διανέμονται φυσιολογικά, και ότι, «η επίδραση της παρέμβασης είναι διαφορετική στον πληθυσμό κάθε μελέτης». Καθ' εαυτό χρησιμοποιείται η μέθοδος αυτή για την εκτίμηση του λόγου των πιθανοτήτων, OR (Higgins, 2006, 2008). Ο μέσος και η σταθερή τυπική απόκλιση των διαφόρων επιδράσεων εκτιμάται με την μετα-ανάλυση.

#### 4.6 Την επιλογή του Λόγου των Πιθανοτήτων (OR) ως Μέγεθος Επίδρασης

Χρησιμοποιείται ο λόγος των πιθανοτήτων ή αλλιώς ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) ως μέγεθος επίδρασης συχνά στις μετα-αναλύσεις. Ο σχετικός λόγος, το πηλίκο των διαγώνιων γινομένων υπολογίζει την πιθανότητα των ατόμων που έχουν τη νόσο που ερευνάται στους εκτεθειμένους και στους μη εκτεθειμένους σε έναν παράγοντα (Τριχόπουλος, 220).

Το διάστημα εμπιστοσύνης μας δίνει «το εύρος της ακρίβειας ή της αβεβαιότητας των τιμών των αποτελεσμάτων της μελέτης με συμπεράσματα του πληθυσμού τέτοιων ασθενών» (Altman in Straus, 263). Το διάστημα εμπιστοσύνης είναι το εύρος των τιμών κατά το οποίο είμαστε «βέβαιοι» ότι η πραγματική τιμή κυμαίνεται για όλο το πληθυσμό των ασθενών που συμμετέχουν στη μελέτη. Μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης δηλώνουν λιγότερο ακριβής εκτίμηση της επίδρασης. Το διάστημα εμπιστοσύνης επηρεάζεται από το μέγεθος του δείγματος (sample size) και τη μεταβλητότητα (διακύμανση, variance) μεταξύ τους. Όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος του δείγματος, περισσότερα είναι τα γεγονότα της επίδρασης και αυξάνεται η εμπιστοσύνη προς την «καθορισμένη» τιμή, με αποτέλεσμα το εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης να περιοριστεί και να αυξηθεί η ακρίβεια της επίδρασης (Webb, et al., 157).

Η τιμή του OR ίσο με 1 εννοεί ότι η πιθανότητα έκθεσης του γεγονός στους ασθενείς είναι ίδια με αυτό των μαρτύρων. Άρα, δεν υπάρχει συσχέτιση έκθεσης του γεγονός με τη νόσο, έχουν δηλαδή, την ίδια πιθανότητα να συμβεί το γεγονός σε ασθενείς και σε μάρτυρες. Η τιμή του  $OR > 1$  δηλώνει μεγαλύτερη πιθανότητα έκθεσης στους ασθενείς από τους μάρτυρες. Άρα, άτομα που έχουν τη νόσο (ασθενείς, cases) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα έκθεσης του γεγονότος στο παρελθόν από τα άτομα (μάρτυρες, controls) που δεν έχουν τη νόσο. Αυτό μπορεί να δηλώσει παράγοντα κινδύνου (risk factor). Με την ίδια λογική, η τιμή  $OR < 1$  δηλώνει μικρότερη πιθανότητα έκθεσης σε άτομα με την ασθένεια (ασθενείς), από τους μάρτυρες, προτείνοντας ή υποδηλώνοντας ότι οι μάρτυρες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα στην έκθεση του γεγονότος. Άρα, αυτό διευκρινίζει ένα «προστατευτικό» παράγοντα (Merrill, Timmreck, 170). Η τιμή που παίρνει το OR δεν πρέπει να είναι αρνητική. Η τιμή του OR μπορεί να μην κρίνεται ως στατιστικά σημαντική και κρίνεται από το 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Οι τιμές του OR που είναι περίπου 1,5 κρίνονται μικτού μεγέθους, τιμές περίπου στο 2,5 θεωρούνται μέτριες και αυτές περίπου 4,3 αρκετά μεγάλες (Bland in Altman, 2000).

## 4.7 Ετερογένεια Μεταξύ των Μελετών

Με τη χρήση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων αυξάνεται ο κίνδυνος να υπάρχει ετερογένεια στην μετα-ανάλυση. Ετερογένεια σημαίνει ότι οι παράμετροι είναι διαφορετικοί μεταξύ των μεμονωμένων μελετών. Η ετερογένεια μπορεί να οφείλεται στην ποικιλομορφία μεταξύ των διαφόρων ανεξάρτητων μελετών και να οφείλεται στην:

- Κλινική ετερογένεια (Clinical Diversity), τα δείγματα (ασθενείς και μάρτυρες) διαφέρουν σε κλινικά χαρακτηριστικά και μπορεί να προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς, παρεμβάσεις που προέκυψαν στους ασθενείς, ξεχωριστές εκβάσεις των κάθε μελετών, κτλ.
- Μεθοδολογική ετερογένεια (Methodological Diversity), που έχει σχέση με το σχεδιασμό, ποιότητα και διεκπεραίωση μιας μελέτης ίσως και το είδος της χρήσης διαγνωστικών δοκιμασιών.

- Στατιστική ετερογένεια (ετερογένεια στα αποτελέσματα) όπου επισημαίνεται στη διακύμανση των αποτελεσμάτων μεγαλύτερη από όση αναμένεται από τύχη και μόνο (Higgins, Green, ch. 9.5).

Μερικοί στατιστικοί παράμετροι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της στατιστικής ετερογένειας είναι το  $Q$  τεστ του Cochran (Cochrane's  $Q$  Statistics), ο δείκτης ασυνέπειας (Inconsistency Index) και ο δείκτης  $\hat{\tau}^2$  (between study variant component).

## 4.8 Αθροιστική Μετα-ανάλυση (Cumulative Meta-analysis)

Η αθροιστική μετα-ανάλυση έχει ως σκοπό να αναδείξει την εξελικτική πορεία των αποτελεσμάτων κατά την διάρκεια του χρόνου από την πρώτη δημοσίευση και πως αυτά έχουν αλλάξει με την πάροδο αυτού. Η αθροιστική μετα-ανάλυση απεικονίζεται με ένα γράφημα «forest plot». Η κάθε μελέτη αναδεικνύεται ξεχωριστά από την χρονολογική σειρά της πρώτης μελέτης μέχρι την τελευταία μελέτη που περιλαμβάνεται στην μετα-ανάλυση. Τα τετραγώνια (ή άλλο σύμβολο) απεικονίζουν το κάθε αποτέλεσμα της κάθε μελέτης και η οριζόντια γραμμή που τα διαπερνά τα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης τους (Littell, 102).

Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης μπορεί να επηρεαστεί από το «Φαινόμενο του Πρωτέα»<sup>3</sup> το οποίο προτάθηκε από τους Ιωαννίδη και Τρικαλινό το 2005, και εμφανίζεται πιο συχνά στην επιδημιολογική γενετική και στις κλινικές δοκιμές (Ioannidis, Trikalinos, 2005). Αυτό το φαινόμενο δημιουργείται όταν ερευνητές προσπαθούν να διαψεύσουν την αρχική μελέτη που δημοσιεύεται υποστηρίζοντας αντίθετες απόψεις (Ioannidis, 2005). Αυτές οι αντίθετες απόψεις έχουν την τάση να δημοσιεύονται συχνότερα με την πάροδο του χρόνου, δημιουργώντας μια ειδική μορφή σφάλματος. Το τελικό αποτέλεσμα μιας μετα-ανάλυσης μπορεί να επηρεαστεί εφ' όσον έχουν εκτιμηθεί αυτές οι μελέτες.

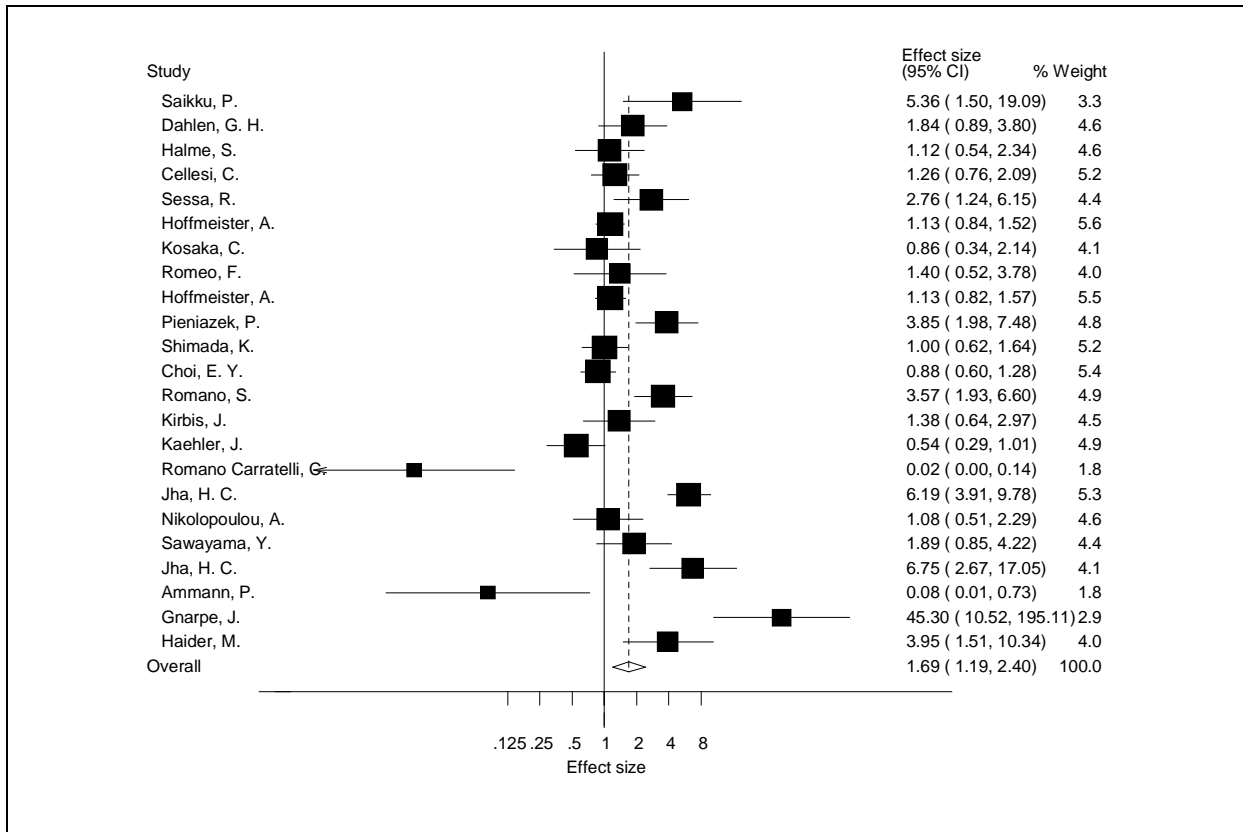
## 4.9 Παρουσίαση των δεδομένων της Μετα-ανάλυσης

Από τους πιο συνηθισμένους τρόπους απεικόνισης των δεδομένων που προκύπτουν από μια μετα-ανάλυση είναι με τη μορφή γραφήματος, ιδιαίτερα το γράφημα δάσους, «forest plot» με την εξαίρεση ότι δεν είναι απαραίτητο η τοποθέτηση της κάθε μελέτης σε χρονολογική σειρά. Το μέγεθος του τετράγωνου ή άλλο σύμβολο είναι ανάλογο με την ακρίβεια της μελέτης δηλαδή, το δείγμα της και η κάθε γραμμή το εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης. Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα παρουσιάζεται με άλλο σύμβολο με διακεκομμένη γραμμή όπως απεικονίζεται στην εικόνα 8.

<sup>3</sup> Το φαινόμενο αυτό πήρε το όνομά του από τον θεό Πρωτέα, ένας πρωτόγονος θεός της θάλασσας και αναφέρεται ως γιος του Ποσειδώνα, ο οποίος ήταν εύστροφος και έπαιρνε πολλές μορφές στην Ελληνική μυθολογία (Littleton, 1185).



## Μετα-ανάλυση της Ανοσοσφαιρίνης IgA του *Cpn* και Ισχαιμία του Μυοκαρδίου



**Εικόνα 8:** Παράδειγμα γραφήματος «forest plot» το οποίο απεικονίζει το μέγεθος επίδρασης ως αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης και το διάστημα εμπιστοσύνης κάθε μελέτης ξεχωριστά και το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα (σελ. 75 στην παρούσα εργασία).

# Ειδικό Μέρος

# Κεφάλαιο Πέμπτο

## Μεθοδολογία

Πολλές μελέτες έχοντας αντικροούμενα αποτελέσματα σχετίζουν θετικά ή αρνητικά την παρουσία ή όχι της ισχαιμίας του μυοκαρδίου με το βακτήριο *Cpn*. Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι να διερευνήσει αυτές της συσχετίσεις με την μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης.

### 5.1 Σχεδιασμός Μελέτης και Συλλογή των Δεδομένων

Το «Pubmed» ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) είναι ένα σύστημα διαχείρισης βιβλιογραφίας που αναπτύχθηκε από το Εθνικό Κέντρο Πληροφοριών για τη Βιοτεχνολογία (National Center for Biotechnology Information, NCBI) της Εθνικής Βιβλιοθήκης της Υγείας (National Library of Health, NLH) η οποία ανήκει στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (National Institutes of Health, NIH) των ΗΠΑ. Στη βάση δεδομένων του «Pubmed» χρησιμοποιήθηκαν λέξεις – κλειδιά ή όροι που ονομάζονται «MeSH terms» (Medical Subject Headings) οι οποίοι αποτελούν ένα ελεγχόμενο λεξιλόγιο προκαθορισμένων ορών που χρησιμοποιούνται για την κατάταξη και εύρεση αναφορών της Pubmed (υπάρχουν κι' άλλες ηλεκτρονικές βάσεις όπως το Medline, Scopus κ.ά.) ([en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)). Η εκτεταμένη αναζήτηση περιλήψεων άρθρων στη βάση δεδομένων PUBMED έγινε με τη χρήση λογικής *Boolean*<sup>4</sup> και λέξεων – κλειδιών. Η διαδικασία αυτή εξελίχθηκε και χρησιμοποιείται ευρέως σε πολλούς κλάδους της τεχνολογίας, της πληροφορικής και σε μηχανές αναζήτησης διαφόρων επιστημονικών κλαδών που περιλαμβάνει συγκεκριμένες εντολές με διευκρίνιση στη λογική σχέση μεταξύ λέξεων κλειδιών με τη χρήση τριών λογικών τελεστών: του συνδέσμου «AND» (conjunction), του διαχωρισμού «OR» (disjunction) και της άρνησης «NOT» (negation). Οι λογικοί τελεστές *Boolean* χρησιμοποιήθηκαν στη μηχανή σύνθετης αναζήτησης προκειμένου να γίνει συνδυασμός δύο ή περισσότερων ορών ή φράσεων στην αναζήτησή μας. Ο τελεστής «AND» (και) χρησιμοποιήθηκε με σκοπό να περιοριστούν τα αποτελέσματα της αναζήτησης, για να είναι πιο ακριβή (Rubin et al., 55). Η αναζήτηση και το ανακτώμενο αποτέλεσμα περιλαμβάνει όλους του όρους της αναζήτησης. Ο λογικός τελεστής «OR» (ή) διευρύνει τα αποτελέσματα της αναζήτησης καθώς τα ανακτώμενα αποτελέσματα περιλαμβάνουν μία από τις λέξεις-κλειδιά (Rubin et al., 55). Εδώ χρησιμοποιήθηκε για να συνδέσει λέξεις-κλειδιά που σχετίζονται νοηματικά και ως συνώνυμα (Nadkarni, 2000). Η κλειστή παρένθεση χρησιμοποιήθηκε για τον συνδυασμό των λέξεων – κλειδιών και φράσεων ώστε να αναδεικνύεται την προτεινόμενη «συντακτική» τους σειρά (Rubin et al., 55).

Αρχικά, συλλέχτηκαν όλα τα άρθρα που αναφέρονται στο συγκεκριμένο θέμα με εκτεταμένη αναζήτηση περιλήψεων άρθρων στη βάση δεδομένων «PubMed». Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την συλλογή της βιβλιογραφίας ήταν: ("Chlamydia

---

<sup>4</sup> Η λογική *Boolean* πήρε το όνομά της από τον μαθηματικό George Boole (1815-1864) ο οποίος ανέπτυξε αυτή τη μορφή της άλγεβρας.

pneumoniae" OR "Chlamydoiphila" 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 "endocardial fibroelastosis" OR "endomyocardial fibrosis" OR "myocarditis and endocarditis" OR "heart failure"). Αφού εντοπίστηκαν οι περιλήψεις που μας ενδιέφεραν, προχωρήσαμε στην εύρεση ολόκληρων των άρθρων είτε μέσω του διαδικτύου είτε απευθυνόμενοι στο Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης (ΕΚΤ) το οποίο έχει έδρα το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (ΕΙΕ) (<http://www.ekt.org.gr>). Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε τον Απρίλιο του 2011 προέκυψαν 1453 άρθρα και μέχρι τις 21 Νοεμβρίου, 2011 προστέθηκαν άλλες 7 φτάνοντας τελικά στα 1460 δημοσιευμένα άρθρα. Για την διαχείριση αυτής της βιβλιογραφίας, δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων με την βοήθεια του προγράμματος διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών «ENDNOTE X4 Thomson Reuters, 2010».

Η αναζήτηση ήταν αρκετά εκτεταμένη, γιατί όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το *Cpn* εντοπίζεται στην βιβλιογραφία με διαφορετικές ονομασίες. Ομοίως, το νόσημα «ισχαιμία του μυοκαρδίου» περιλαμβάνει πολλές ταξινομήσεις. Έτσι προκειμένου να μην συμπεριληφθεί μια μελέτη στην μετα-ανάλυση, ο στόχος ήταν διευρυμένος.

### 5.1.1 Επιλογή των Μελετών για την Μετα-Ανάλυση

Κατά την ανασκόπηση, συλλέχθηκαν μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Τα πλεονεκτήματα τέτοιων μελετών είναι:

- Τα άτομα που συλλέγονται ως ασθενείς (cases) έχουν προσβληθεί από το υπό μελέτη νόσημα ενώ αυτά των μαρτύρων (control) δεν έχουν προσβληθεί. Η διάκριση των ατόμων σε ομάδες διευκολύνει την μεθοδολογία της έρευνας.
- Η ομάδα των ασθενών και των μαρτύρων συγκρίνεται ως προς τη συχνότητα ή κάποιων άλλων χαρακτηριστικών που παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του νοσήματος που μελετάται (Τριχόπουλος, 196).
- Γίνονται με σχετικό χαμηλό κόστος και σύντομο χρονικό διάστημα σε σχέση με άλλες μελέτες.
- Προσφέρουν απαντήσεις σε επιδημιολογικά και βιοστατιστικά δεδομένα στην επιστημονική κοινότητα και για το γενικό πληθυσμό (Breslow, 312).

Με βάση τα πλεονεκτήματα αυτά, τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την άντληση των μελετών ασθενών-μαρτύρων ήταν:

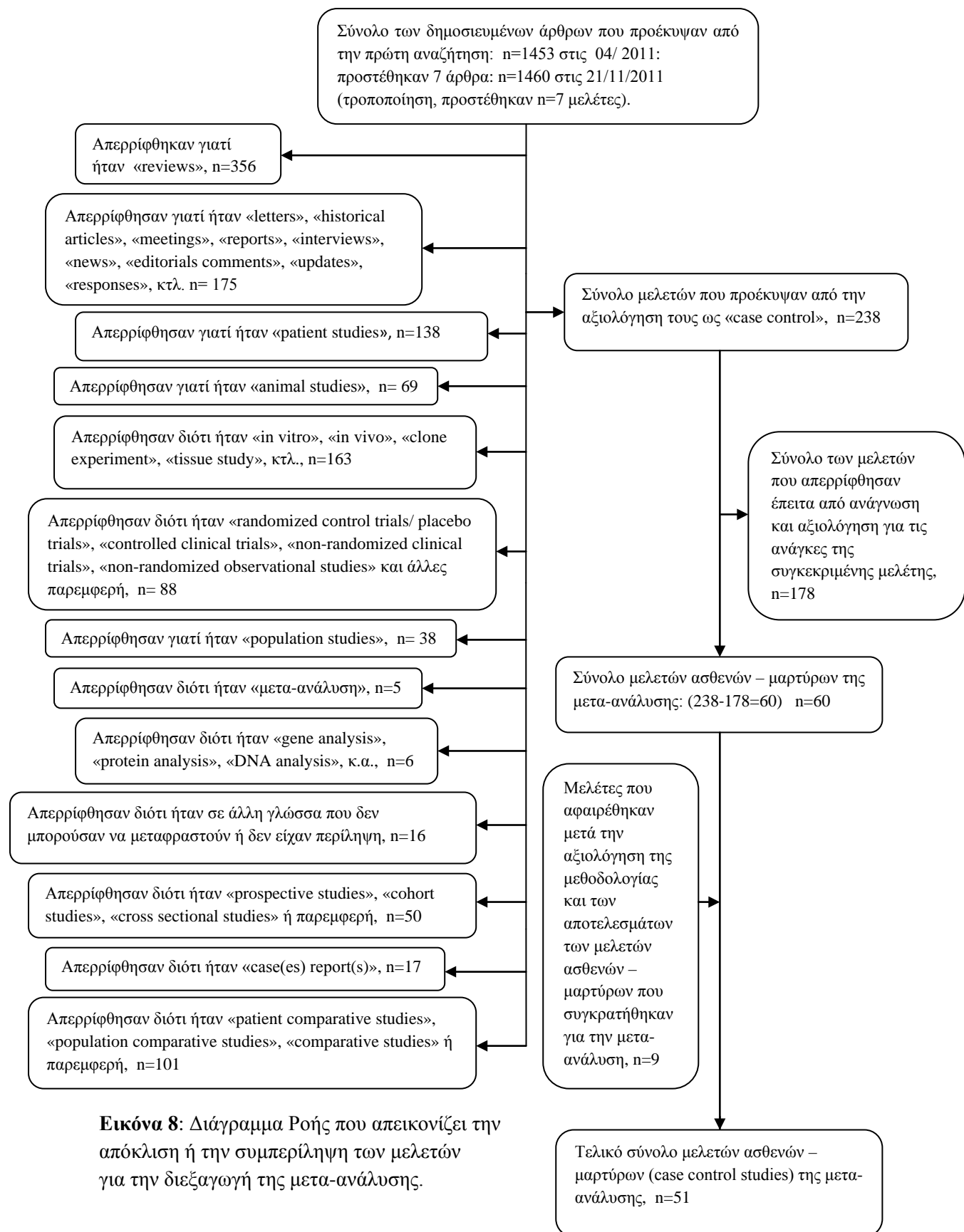
- οι ασθενείς κάθε μελέτης νοσούσαν από ισχαιμία του μυοκαρδίου ( $\geq 50\%$  τεκμηριωμένη στένωση ενός ή περισσότερων στεφανιαίων αρτηριών),
- η κάθε μελέτη να είχε περιγράψει ξεκάθαρα τη σχέση του νοσήματος της ισχαιμίας του μυοκαρδίου (εκτός του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και του ανευρύσματος) με τις ειδικές ανοσοσφαιρίνες IgG, IgA και IgM για το *Cpn*,

- την χρήση της κατάλληλης διαγνωστικής δοκιμασίας για την εύρεση και των τίτλων αραιώσεων των ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM για το *Cpn*,
- η κάθε μελέτη είχε αρκετά δεδομένα ώστε να μπορεί να υπολογιστεί το OR, για το προσδιορισμό του μεγέθους επίδρασης (effect size) και των διαστημάτων εμπιστοσύνης.

Στη συνέχεια, δημιουργήθηκε ένα υπολογιστικό φύλλο εργασίας στο οποίο καταχωρήθηκαν όλα τα άρθρα για τα εξής δεδομένα: Ο αριθμός δημοσίευσης στη βιβλιογραφική βάση «Pubmed» («Pubmed» ID number), την χώρα στην οποία διεξήχθη η μελέτη, το έτος δημοσίευσης (publication year), το όνομα του συγγραφέα, το είδος της μελέτης, τη φυλή των ασθενών και των μαρτύρων, το αρσενικό φύλο και ο αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη, το είδος της καρδιαγγειακής νόσο (AMI, ACS, CAD, CHD, CCHD, IHD, MI, endocardial fibroelastosis, atherosclerosis, CVD, heart failure, angina pectoris, unstable angina pectoris, stable angina pectoris, effort angina pectoris, stable effort angina pectoris, vasospastic angina pectoris, syndrome X, ectasia, aortic aneurism, atrial fibrillation), εγκεφαλικό επεισόδιο, διάφοροι παθογόνοι παράγοντες (CMV, Cocksackie virus B, HAV, HBV, HIV, HSV, Enterovirus, *Toxoplasma gondii*, *Rickettsia* spp., *Helicobacter pylorii*, *Mycoplasma pneumoniae*), λιποπρωτεΐνες (LP(a), cLPS), διάφορες πρωτεΐνες (antiHSP60, HSP60, *Cpn* OMP, IL-6, IL-8, CRP, TNF, SAA, HLA, MHC), συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης, υπερλιπιδαιμία, HDL, LDL, τριγλυκεριδίων, PBMC, atheroma, coronary artery lesion, carotid endarterectomy, αραιώσεις ανοσοσφαιρινών IgG, IgA, IgM, είδος διαγνωστικών δοκιμασιών (ELISA, EIA, MIF, PCR, ICC) και τα στοιχεία των παραγόντων κινδύνου (το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η υπέρταση, το άγχος, η παχυσαρκία). Η καταχώρηση αυτών των στοιχείων είχε ως αποτέλεσμα την επιλογή κάποιων μελετών ασθενών-μαρτύρων για την περαιτέρω αξιολόγησή τους.

Έτσι δημιουργήθηκε ένα δεύτερο υπολογιστικό φύλλο εργασίας (20/10/2011) από τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control studies) του ενδιαφέροντός μας. Σε αυτές τις μελέτες καταχωρήθηκαν τα εξής: τον αύξων αριθμό, το «Pubmed» ID number, ο τίτλος της μελέτης, ο συγγραφέας, το έτος δημοσίευσης της μελέτης, την χώρα που διεξήχθη η μελέτη, τον αριθμό ασθενών και τον αριθμό μαρτύρων που συμμετείχαν σε κάθε μελέτη, τον αριθμό των αντρών ασθενών και μαρτύρων από κάθε μελέτη, τη φυλή, το είδος της μελέτης, τον αριθμό ασθενών και μαρτύρων που αντιστοιχούσαν με τις διάφορες μορφές καρδιαγγειακών νοσημάτων (όπως αναφέρθηκαν προηγουμένως), με τις διάφορες πρωτεΐνες, με τις διαγνωστικές δοκιμασίες ανίχνευσης ανοσοσφαιρινών για το *Cpn*, τους τίτλους αραιώσεων των ανοσοσφαιρινών (titer levels,  $\geq 8$ ,  $\geq 16$ ,  $\geq 32$ ,  $\geq 64$ ,  $\geq 128$  έως και  $\geq 1024$ ) IgG, IgA και IgM για το *Cpn*, των ασθενών και των μαρτύρων που ήταν οροθετικοί σε αυτές και τα στοιχεία των παραγόντων κινδύνου.

Μετά από ανάγνωση και αξιολόγηση των καταχωρημένων μελετών, επιλέχθηκαν αυτές στις οποίες θα πραγματοποιούνταν η μετα-ανάλυση, όπως απεικονίζονται στο πίνακα 3. Αποκλείστηκαν όλες οι μελέτες που δεν ήταν ασθενών-μαρτύρων όπως απεικονίζονται στο διάγραμμα ροής (εικόνα 8).



**Εικόνα 8:** Διάγραμμα Ροής που απεικονίζει την απόκλιση ή την συμπερίληψη των μελετών για την διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης.

A/A	Συγγραφέα και Έτος Δημοσίευσης	Αριθμός Ασθενών	Αριθμός Μαρτύρων	Είδος Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου	Cpn IgA	Cpn IgG
1	(Saikku, Leinonen et al. 1988)	30	41	CCHD	+	+
2	(Thom, Wang et al. 1991)	461	95	CAD		+
3	(Thom, Grayston et al. 1992)	171	120	CAD		+
4	(Dahlen, Boman et al. 1995)	60	60	CAD	+	+
5	(Halme, Syrjala et al. 1997)	93	115	CHD	+	+
6	(Anderson, Carlquist et al. 1998)	124	97	CAD, pr MI		+
7	(Ossewaarde, Feskens et al. 1998)	15	108	CHD		+
8	(Cellesi, Sansoni et al. 1999)	150	105	CAD	+	+
9	(Sessa, Di Pietro et al. 1999)	80	50	CHD	+	+
10	(Ammann, Marschall et al. 2000)	21	21	CHD	+	+
11	(Gnarpe, Sparr et al. 2000)	35	206	CAD	+	
12	(Hoffmeister, Rothenbacher et al. 2000)	312	479	CAD	+	+
13	(Kaftan and Kaftan 2000)	100	60	CAD		+
14	(Kaul, Uphoff et al. 2000)	30	19	CAD		+
15	(Kosaka, Hara et al. 2000)	99	60	eAP, VSA	+	+
16	(Romeo, Martuscelli et al. 2000)	110	49	CAD	+	+
17	(Ashkenazi, Rudensky et al. 2001)	48	44	CIHD, pr MI		+
18	(Bermejo Garcia, Martinez Martinez et al. 2001)	40	40	Stable CAD		+
19	(Burian, Kis et al. 2001)	248	53	CAD		+
20	(Hoffmeister, Rothenbacher et al. 2001)	238	470	CHD	+	+
21	(Mendis, Arseculeratne et al. 2001)	30	30	Stable CHD		+
22	(Pieniazek, Karczewska et al. 2001)	76	81	CAD, pr MI, UA	+	+
23	(Shimada, Daida et al. 2001)	238	200	CAD, CCHD	+	+
24	(Tutuncu, Guvener et al. 2001)	56	29	CAD		+
25	(Choi, Kim et al. 2002)	254	234	CAD	+	+
26	(Ciervo, Visca et al. 2002)	179	100	CHD		+
27	(De Backer, Mak et al. 2002)	446	892	CAD, pr MI		+
28	(Fernandez-Miranda, Paz et al. 2002)	173	55	CHD, pr MI		+
29	(Koenig, Khuseyinova et al. 2002)	312	476	CAD		+
30	(Rajasekhar, Subramanyam et al. 2002)	133	16	UA, CSA		+
31	(Rugonfalvi-Kiss, Endresz et al. 2002)	210	257	CAD		+
32	(Badiaga, Paganelli et al. 2003)	296	170	CHD		+
33	(Biasucci, Liuzzo et al. 2003)	219	100	UA, SA		+
34	(Chmiela, Kowalewicz-Kulbat et al. 2003)	60	30	CHD		+
35	(Rothenbacher, Brenner et al. 2003)	312	479	CAD		+
36	(Heltai, Kis et al. 2004)	43	46	Stable eAP		+
37	(Lanza, Sestito et al. 2004)	104	60	CAD, SX		+
38	(Romano, Penco et al. 2004)	120	74	SA, UA	+	+
39	(Sun, Pei et al. 2004)	1422	297	CAD		+
40	(Adiloglu, Can et al. 2005)	153	91	Atherosclerosis		+

41	(Kirbis, Kese et al. 2005)	64	52	SA	+	+
42	(Kaehler, Tuleweit et al. 2006)	136	83	SA	+	+
43	(Romano Carratelli, Nuzzo et al. 2006)	60	20	CHD	+	+
44	(Goyal, Kalek et al. 2007)	30	30	CAD		+
45	(Jha, Prasad et al. 2008)	192	192	CAD	+	+
46	(Nikolopoulou, Tousoulis et al. 2008)	150	49	Stable CHD	+	+
47	(Sarrafzadegan, Rezaporian et al. 2008)	125	44	SA, UA		+
48	(Sawayama, Tatsukawa et al. 2008)	31	119	CAD	+	+
49	(Jha, Srivastava et al. 2009)	40	52	CAD	+	+
50	(West, Kohlhepp et al. 2009)	86	91	CAD		+
51	(Haider, Rizvi et al. 2011)	35	40	SA, UA	+	

**Πίνακας 3:** Απεικονίζονται οι συγγραφείς, τον αριθμό των ασθενών και μαρτύρων, το είδος της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και το είδος της ανοσοσφαιρίνης για το *Crp* που ανιχνεύτηκε στις δημοσιευμένες μελέτες που περιλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση.

Ο αποκλεισμός κάποιων μελετών ασθενών–μαρτύρων έγινε για τους εξής λόγους:

- Την χρήση διαγνωστικής δοκιμασίας PCR για την ύπαρξη του *Crp* (Aso, Tamura et al. 2004).
- Περιλάμβαναν άτομα με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και στηθάγχη ή άλλη μορφή ΙΚ μαζί ως ασθενείς (Sessa, Di Pietro et al. 2001), (Weiss, Roblin et al. 1996).
- Τα ορολογικά αποτελέσματα ερμηνεύονταν με «οπτική πυκνότητα» (Pesonen, Andsberg et al. 2007).
- Παρουσία *Crp* μέσω cHsp60 διότι τέτοιες μελέτες ήταν ελάχιστες (Mahdi, Horne et al. 2002).
- Οι ασθενείς (cases) ήταν άτομα με στένωση των καρωτιδικών αρτηριών (Maeda, Sawayama et al. 2003).
- Μελέτες οι οποίες ήταν γραμμένες σε ξένη γλώσσα που δεν μπορούσαν να ανευρεθούν (διερμηνευτούν) (Πολωνικά (Banach, Markuszewski et al. 2004), Ρώσικα (Sumarokov, Pankratova et al. 1999; Nagornev, Mal'tseva et al. 2004; Reshetnikov, Maliutina et al. 2008); Sumarokov, Pankratova et al. 1999), Γαλλικά (Renou 2002), Γερμανικά (Neye 2001), Ιταλικά (Gattone 2000), Κινέζικα (Cai, Cai et al. 2003; Tian, Hu et al. 2004; Kern, Maass et al. 2009), κ.ά.).

Στη συνέχεια, δημιουργήθηκε τρίτο υπολογιστικό φύλλο εργασίας, στο οποίο αποθηκεύθηκαν τα δεδομένα των τελικών μελετών ασθενών–μαρτύρων καταχωρώντας τα εξής δεδομένα: Το «Pubmed» accession number της μελέτης, το τίτλο της μελέτης, το έτος δημοσίευσης, τον συγγραφέα, την χώρα που διεξάχθηκε η μελέτη, τον αριθμό των ασθενών και μαρτύρων, τον αριθμό και ποσοστό ανδρών ασθενών και μαρτύρων, το είδος διαγνωστικής δοκιμασίας για την ανίχνευση των ανοσοσφαιρινών (ELISA, EIA, MIF) για το *Crp*, τους τίτλους αραιώσεων των ανοσοσφαιρινών IgG, IgA, και IgM (titer levels,  $\geq 8$ ,  $\geq 16$ ,  $\geq 32$ ,  $\geq 64$ ,  $\geq 128$  έως και  $\geq 1024$ ) ασθενών και μαρτύρων, τις τιμές της συγκεντρώσεως ολικής χοληστερόλης, LDL, HDL, τριγλυκεριδίων, τους παράγοντες κινδύνου και τις τιμές σε



ποσοστά ασθενών και μαρτύρων, αν υπήρχαν (το κάπνισμα, ο ΣΔ, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και το στρες).

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι έγινε μια μετατροπή στον υπολογισμό των ασθενών με τις διάφορες μορφές ισχαιμίας του μυοκαρδίου για τις ανάγκες της μετα-ανάλυσης. Ενοποιήθηκαν όλες οι κατηγορίες των ασθενών με ισχαιμία σε μια γιατί από μόνες τους δεν είχαν αρκετά δεδομένα για την μετα-ανάλυση. Αυτή η διαδικασία δυνάμωσε την ισχύ της μετα-ανάλυσης. Επίσης, μετατράπηκαν σε ποσοστό όσοι άντρες ασθενών και μαρτύρων δεν είχαν προστεθεί αρχικά σε ποσοστό, με τους εξής τρόπους:

- $(N) \text{ αντρών ασθενών} / (\Sigma) \text{ ασθενών} \times 100 = \% \text{ ασθενών αντρών}$
- $(N) \text{ αντρών μαρτύρων} / (\Sigma) \text{ μαρτύρων} \times 100 = \% \text{ μαρτύρων αντρών.}$

Επίσης, μετατράπηκαν σε ποσοστό τα δεδομένα των παραγόντων κινδύνων (Π.Κ.) σε όσα άτομα ήταν καταχωρημένοι με ολικούς αριθμούς με τους εξής τρόπους:

- $(N) \text{ ασθενών με Π.Κ.} / (\Sigma) \text{ ασθενών} \times 100 = \% \text{ ασθενών με Π.Κ.}$
- $(N) \text{ μαρτύρων με Π.Κ.} / (\Sigma) \text{ μαρτύρων} \times 100 = \% \text{ μαρτύρων με Π.Κ.}$

Τέλος ολοκληρώθηκε η μετα-ανάλυση κάνοντας χρήση του προγράμματος «STATA 10».

## 5.2 Στατιστική Ανάλυση

Πριν την εισαγωγή των δεδομένων στο πρόγραμμα του STATA 10<sup>5</sup>, έπρεπε να επιλεγεί το είδος του μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί για την μετα-ανάλυση. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, υπάρχουν δύο μοντέλα, αυτό των σταθερών και αυτό των τυχαίων επιδράσεων. Αυτά τα μοντέλα χρησιμοποιούν διαφορετικές διαδικασίες για την ανάλυση του μεγέθους επίδρασης, τον υπολογισμό των επιδράσεων και την δημιουργία των διαστημάτων εμπιστοσύνης των επιδράσεων αυτών (Bornstein, et al., 2007). Επιλέχθηκε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων λόγω της διαφορετικότητας που υπάρχει μεταξύ των μελετών που κατ' επέκταση μπορεί να συμβάλλει στην ετερογένεια αν υπάρχει.

### 5.2.1 Ο Υπολογισμός του Λόγου των Πιθανοτήτων (OR) ως Μέγεθος Επίδρασης

Επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί ο λόγος OR ως μέγεθος επίδρασης. Ο υπολογισμός του OR, όπως φαίνεται στον πίνακα 4 έγινε με την δημιουργία ενός πίνακα 2 x 2 για να βρεθούν οι πιθανότητες έκθεσης ασθενών με στηθάγχη (ισχαιμία του μυοκαρδίου) στο βακτήριο *Cpn* προς μαρτύρων στο *Cpn*.

---

<sup>5</sup> Οι εντολές που χρησιμοποιήθηκαν από το πρόγραμμα STATA 10 είναι γραμμένες με γραμματοσειρά «Courier New.»

	Ύπαρξη παράγοντα (+) <i>Cpn</i>	Απουσία παράγοντα (-) <i>Cpn</i>
Ασθενείς (στηθάγχη)	$\alpha$	$\beta$
Μάρτυρες (υγιείς)	$\gamma$	$\delta$

**Πίνακας 4:** Πίνακα 2x2 για τον υπολογισμό του OR των ασθενών και μαρτύρων στον παθογόνο παράγοντα.

Η εξίσωση που δίνει τον λόγο OR είναι η εξής:

$$OR = \frac{(\text{ασθενείς (+)Cpn})/1-(\text{ασθενείς (+)Cpn} + \text{ασθενείς (-)Cpn})}{(\text{μάρτυρες (+)Cpn})/(1-(\text{μάρτυρες (+)Cpn}) + \text{μάρτυρες (-)Cpn})} =$$

$$\frac{\frac{\alpha}{1-\alpha+\beta}}{\frac{\gamma}{1-\gamma+\delta}} = \frac{\frac{\alpha}{\beta}}{\frac{\gamma}{\delta}} = \frac{\alpha \times \delta}{\beta \times \gamma} \quad (\text{εξίσωση 1}).$$

Μετά την ετοιμασία του πίνακα 2x2, υπολογίζεται ο λόγος του OR ο οποίος αποδίδεται από κάθε μελέτη στο παθογόνο παράγοντα (*Cpn*), και σταθμίζεται σύμφωνα με το μέγεθος της μελέτης το οποίο εκφράζεται με το τυπικό σφάλμα (standard error, se) του log odds-ratio και το διάστημα εμπιστοσύνης, Δ. Ε. (Confidence Interval, C.I.) των παραμέτρων. Οι μικρότερες μελέτες συνήθως συμβάλλουν λιγότερο στο μέγεθος επίδρασης από τις μεγαλύτερες μελέτες επειδή είναι πιθανό να δώσουν λιγότερο ακριβείς εκτιμήσεις για το μέγεθος της επίδρασης (*di*) (“small study effects”) (Sterne, J. A., et al., 2000). Για τον υπολογισμό του OR χρησιμοποιήθηκε η εντολή `log (or)` για τις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG. Η εντολή αυτή υλοποιεί τον τύπο του OR με την εξής εξίσωση (επακόλουθο από την εξίσωση 1):

$$Y_i = \log OR = \log \frac{\alpha\delta}{\beta\gamma}, \quad (\text{σύμφωνα με τον πίνακα 2}) \quad (\text{εξίσωση 2})$$

όπου  $Y_i$  είναι η παρατηρούμενη επίδραση για την  $i$  μελέτη, όπου  $i = 1, 2, 3, \dots, k$  μελέτες. Έτσι ο λογάριθμος του λόγου των πιθανοτήτων (log OR) ακολουθεί σχετικά κανονική κατανομή και μπορεί να πάρει οποιαδήποτε τιμή.

Στη συνέχεια υπολογίστηκε το τυπικό σφάλμα (standard error, s.e.) του log OR με την εξίσωση:

$$se(\log OR) = \sqrt{\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta} + \frac{1}{\gamma} + \frac{1}{\delta}} \quad (\text{εξίσωση 3}).$$

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (C.I.) του λογάριθμου του OR αντιστοιχεί σε 1.96 τυπικά σφάλματα, περισσότερα ή λιγότερα από τον λογάριθμο του OR και δίνεται από την εξίσωση:

$$95\% \text{ CI}(\log OR) = \log OR \pm [1.96 \times \text{se}(\log OR)] \quad (\text{εξίσωση 4}).$$

Τέλος, πραγματοποιείται η μετα-ανάλυση με την εντολή `metan`, η οποία ορίζεται ως εξής για το μέγεθος επίδρασης για τις μελέτες για την ανοσοσφαιρίνη IgA (`logor1`) και IgG (`logor2`) για το *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου:

- `metan logor1 se1 if inputiga==1,randomi eform label(namevar=author, yearid=publicationyear) xlabel(0.125, 0.25, 0.5, 1 > , 2, 4, 8)`
- `metan logor2 se2 if inputigg==1,randomi eform label(namevar=author, yearid=publicationyear) xlabel(0.125, 0.25, 0.5, 1 > , 2, 4, 8).`

Τα αποτελέσματα τα οποία αποτελούνται από το μέγεθος επίδρασης και το βάρος (`weight`) κάθε μελέτης, το συνολικό μέγεθος επίδρασης όλων των μελετών και το διάστημα εμπιστοσύνης τους απεικονίζονται σε γράφημα «forest plot».

### 5.2.2 Έλεγχος της Ετερογένειας μεταξύ των Μελετών

Η εντολή `metan` υπολόγισε επίσης τους δείκτες ετερογένειας. Για την εξέταση της ύπαρξης ή μη ύπαρξης της ετερογένειας πρέπει να ικανοποιηθούν μια από της παρακάτω υποθέσεις:

- αν τα δείγματα είναι ομοιογενή,  $H_0$  (όταν μεταξύ των δύο τιμών π.χ. ( $x_1 = x_2$ ), δεν υπάρχει πραγματική διαφορά),
- αν τα δείγματα δεν είναι ομοιογενή,  $H_1$  (όταν μεταξύ των δύο τιμών π. χ. ( $x_1 > x_2$ ) ή ( $x_1 < x_2$ ) που προκύπτουν μετά την στατιστική δοκιμασία, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, τότε θεωρείται απορριπτέα). Αν όμως μετά από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας δεν τεκμηριωθεί ότι ο συντελεστής  $x_1$  διαφέρει με τον  $x_2$ , τότε η μηδενική υπόθεση ( $x_1 = x_2$ ) γίνεται αποδεκτή.

Υπάρχουν δύο τρόποι που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του μέσου των δεδομένων. Τα αποτελέσματά τους μπορούν να καταλήξουν για το συνδυασμό των εκτιμήσεων των επιδράσεων (Combining Effect Estimates). Οι τρόποι αυτοί είναι:

- Ο απλός μέσος (simple average) με την εξίσωση:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^k x_i}{n}$$

Όπου,  $i = 1, \dots, k$

$k =$  ο αριθμός των μελετών

(εξίσωση 5).

Ο απλός μέσος σταθμεύει την εισφορά κάθε μελέτης ίσα. Συνήθως, οι μεγαλύτερες μελέτες είναι πιο εμπιστευτικές σε σχέση με τις μικρότερες.

- Ο σταθμισμένος μέσος (weighted average) με την εξίσωση:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i x_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (\text{εξίσωση 6}).$$

Η γενική εξίσωση για την εκτίμηση του μεγέθους της σταθμισμένης μέσης επίδρασης (weighted average effect size),  $d_+$  είναι:

$$d_+ = \frac{\sum_{i=1}^k w_i d_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (\text{εξίσωση 7})$$

όπου,  $d_i$  = επίδραση του μεγέθους της μελέτης  $i$   
 $w_i$  = σταθμισμένη μελέτη  $i$   
 $k$  = αριθμός των μελετών.

Η γενική εξίσωση για την τυποποιημένη διαφορά μέσων τιμών (standardized mean difference)  $d_i$  είναι:

$$d_i = \frac{\bar{x}_{1i} - \bar{x}_{2i}}{sd_i} \quad (\text{εξίσωση 8}).$$

Να σημειωθεί όμως ότι η στάθμιση του μεγέθους επιτρέπει μια «πρόχειρη» προσέγγιση της ακρίβειας της εκτίμησης. Όταν το αποτέλεσμα είναι συνεχόμενο, είναι καλύτερο να χρησιμοποιηθεί η εξίσωση :

$$w_i = \frac{1}{var(d_i)} \quad (\text{εξίσωση 9}).$$

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών μπορεί να προσδιοριστεί από το  $Q$  τεστ του Cochran που δίνεται με την εξίσωση:

$$Q = x_{(k-1)df}^2 \cong \sum_{i=1}^k w_i (d_i - d_+)^2 \quad (\text{εξίσωση 10})$$

όπου,  $d_i$  = μέγεθος της επίδρασης (εξίσωση 8)  
 $d_+$  = σταθμισμένο μέσο (εξίσωση 7).

Ο εκτιμητής  $Q$  ακολουθεί την κατανομή  $\chi^2$  με  $k - 1$  βαθμούς ελευθερίας όπου  $k$  είναι ο αριθμός των μελετών που επεξεργαζόμαστε, και μπορεί να εφαρμοστεί για τον έλεγχο της ετερογένειας (ή ομοιογένειας) τόσο σε συνεχή όσο και σε διακριτά δεδομένα. Το  $Q$  test του Cochran αποδίδει καλύτερα όταν η μετα-ανάλυση περιλαμβάνει πολλές μελέτες. Βέβαια, κάτω από την μηδενική υπόθεση της ομοιογένειας ( $H_0$ , null hypothesis of homogeneity) το  $Q$  ακολουθεί την κατανομή  $\chi^2$  με  $k - 1$  βαθμοί ελευθερίας. Όταν η τιμή του  $Q$  είναι πολύ υψηλή ( $Q > x_{(k-1)df}^2$ ), η μηδενική υπόθεση της ομοιογένειας απορρίπτεται. Ο έλεγχος του  $\chi^2$  έχει

χαμηλή ευαισθησία για την ανίχνευση της ετερογένειας. Συνίσταται το επίπεδο σημαντικότητας (significance level) 0,1 έναντι του 0,05.

Ο δείκτης ασυνέπειας ( $I^2$  Index, Inconsistency Index) (Higgins, Thompson, 2002; Higgins, Thompson, 2003) διερμηνεύεται με:

$$H^2 = \max \left[ \frac{Q}{k-1}, 1 \right] \quad (\text{εξίσωση 11})$$

$$I^2 = \frac{H^2-1}{H^2} \quad (\text{εξίσωση 12})$$

ή 
$$I^2 = \max \left[ 0, \frac{Q-(k-1)}{Q} \right] \quad (\text{εξίσωση 13}).$$

Ο δείκτης αυτός εξηγεί το ποσοστό του συνόλου της διαφοράς (διακύμανσης) των εκτιμήσεων των μελετών που οφείλονται στην ετερογένεια αντί αυτή της τύχης μόνο. Η τιμές κυμαίνονται από μηδέν (0) έως εκατό (100) τις εκατό. Η τιμή κάτω από 25 τις εκατό φανερώνει μικρή ή αμελητέα ετερογένεια. Η τιμή 50 τις εκατό υποδηλώνει μέτρια ετερογένεια και η τιμή 75 τις εκατό και άνω μεγάλη ετερογένεια με αποτέλεσμα να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Ο δείκτης ασυνέπειας είναι ανεξάρτητος από τον αριθμό των μελετών στην μετα-ανάλυση, μπορεί να συγκριθεί απ' ευθείας ανάμεσα εκτιμήσεων άλλων μετα-αναλύσεων διαφορετικών μεγεθών (Higgins, Thompson, 2003).

Ο τελευταίος δείκτης που θα αναφερθεί είναι ο δείκτης  $\hat{t}^2$  (between study variance component) του DerSimonian – Laird (Ahrens et al., 843; DerSimonian, Laird, 1986) που δίνετε με την εξίσωση:

$$\hat{t}^2 = \frac{[x_{het}^2 - (k-1)]}{\left( \sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i} \right)} \quad (\text{εξίσωση 14}).$$

Ο δείκτης  $\hat{t}^2$  εξηγεί τη μεταβλητότητα δηλαδή, την ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Το τετράγωνο του  $t$  μετριέται με τις ίδιες μονάδες μέτρησης του αποτελέσματός του. Οι εκτιμήσεις του συνήθως δεν αυξάνονται είτε με τον αριθμό ή το μέγεθος των μελετών στην μετα-ανάλυση (Rücker et al., 2008). Η Pigott αναφέρει ότι ο δείκτης  $\hat{t}^2$  ίσο με 0,033 αντιστοιχεί με μικρό βαθμό ετερογένειας και αυτός ίσο με 0,3 ως μεγάλο βαθμό ετερογένειας μεταξύ των μελετών (Pigott, 50-52). Συμπεραίνεται ότι όταν οι τιμές του δείκτη  $\hat{t}^2$  είναι ίσοι με μηδέν (0) αντιστοιχούν στην μη ύπαρξη της ετερογένειας (δηλαδή, ομοιογένεια) ενώ οι υψηλές τιμές του στην ύπαρξη της ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

### 5.2.3 Έλεγχος του Τυπικού Σφάλματος λόγου των Προβλημάτων Δημοσίευσης

Για την πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης απαιτείται να διερευνηθεί η εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης. Το σφάλμα δημοσίευσης μπορεί να οφείλεται στους λόγους που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 4.3. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Egger and Begg για τον έλεγχο της ύπαρξης ή μη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Η εντολή που καταχωρήθηκε για την δοκιμασία του Egger (Egger's Test) (Egger et al., 1997) και το γράφημα του Begg (Begg's Test) (Begg et al., 1994) για τις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG για το *Crp* αντίστοιχα είναι οι εξής:

- `metabias logor1 se1, gr(b)`
- `metabias logor2 se2, gr(b)`.

Ως αποτέλεσμα, η εντολή αυτή δίνει την στατιστική ανάλυση και ταυτόχρονα εμφανίζεται η γραφική παράσταση του Begg (Begg's funnel plot) σε μορφή «funnel plot.» Η γραφική παράσταση αυτή αξιολογεί το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης των συνόλων των δεδομένων των μελετών της μετα-ανάλυσης. Έτσι παριστάνεται στον άξονα «y» η κατανομή του μεγέθους επίδρασης των μελετών, δηλαδή το λογάριθμο του OR σε συνάρτηση με το τυπικό σφάλμα (s.e.) στον άξονα «x».

Χρησιμοποιήθηκε για τον στατιστικό έλεγχο η ανάλυση παλινδρόμησης (meta-analysis regression). Οι εντολές που καταχωρήθηκαν για τις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG για το *Crp* αντίστοιχα είναι οι εξής:

- `metareg logor1 se1 if inputiga==1, wsse(se1)`
- `metareg logor2 se2 if inputigg==1, wsse(se2)`.

Συγκεκριμένα, ο έλεγχος για την διακύμανση (variance) ή διαφορά που υπάρχει μεταξύ των μελετών πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο REML (restricted or residual maximum likelihood, περιορισμό μέγιστης πιθανοφάνειας) (Thompson and Sharp, 1999; Harbord and Higgins, 2008). Ο σκοπός της μέθοδο αυτής είναι την εύρεση των τιμών των παραμέτρων των οποίων μεγιστοποιούν την συνάρτηση της πιθανοφάνειας των μελετών (δεδομένων). Η εκτίμηση γίνεται με την πραγματοποίηση των επαναληπτικών διαδικασιών μέχρι την επίτευξη της σύγκλισης. Η μέθοδος αυτή αποτελεί ισχυρό εργαλείο στην εκτίμηση της στατιστικής διακύμανσης με στόχο την εύρεση εκείνων των παραμέτρων που μεγιστοποιούν την πιθανότητα της ύπαρξης των δεδομένων της μελέτης.

### 5.2.4 Επίδοση της Αθροιστικής Μετα-ανάλυσης των Μελετών

Η διεξαγωγή της αθροιστικής μετα-ανάλυσης πραγματοποιήθηκε με την εντολή `metacum` για τις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG για το *Crp* αντίστοιχα, που ορίστηκαν ως εξής:

- `metacum logor1 sel if inputiga==1,effect(r) graph id(author ) xlab eform`
- `metacum logor2 se2 if inputigg==1,effect(r) graph id(author ) xlab eform.`

Η αθροιστική μετα-ανάλυση δείχνει το πώς επηρεάζει η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη την δεύτερη και μετά την τρίτη, κ.τ.λ. ώστε να φανεί το μέγεθος επίδρασης που είναι βασισμένο στα συναθροιστικά δεδομένα με την πάροδο του χρόνου. Το σημείο στην αθροιστική γραφική παράσταση «forest plot» απεικονίζει το μέγεθος επίδρασης και η γραμμή δείχνει το πόσο επηρεάζεται το μέγεθος επίδρασης της συγκεκριμένης μελέτης από τις προηγούμενες μελέτες. Όταν σταθεροποιείται το σημείο με την ενσωμάτωση των μεγαλύτερων μελετών και δεν μετατοπίζεται με την προσθήκη των μικρότερων μελετών, τότε δεν υπάρχει το φαινόμενο του Πρωτέα. Αντιθέτως, αν μετατοπιστεί το σημείο με την προσθήκη των μικρότερων μελετών, συμπεραίνεται ότι υπάρχει το φαινόμενο του Πρωτέα. Σημασία δίνετε επίσης και στην εξελικτική πορεία των υποθέσεων και των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών με την πάροδο του χρόνου.

### 5.2.5 Την Τάση που Παρουσιάζουν οι Μελέτες της Αθροιστικής Μετα-ανάλυσης

Με την εντολή `metatrend` (Bagos, 2007) πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία που εξετάζει την τάση που συνεπάγεται στα αποτελέσματα των μελετών στην αθροιστική μετα-ανάλυση, χρησιμοποιώντας μεθόδους παλινδρόμησης. Εφαρμόστηκε η προσέγγιση «πρώτη έναντι την επακόλουθη» (“first vs. subsequent”) (Ioannidis and Trikalinos, 2005) για να αξιολογηθεί την ύπαρξη ή μη ύπαρξης του φαινομένου του Πρωτέα. Οι εντολές που καταχωρήθηκαν για τις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG για το *Cpn* αντίστοιχα είναι οι εξής:

- `metatrend logor1 sel`
- `metatrend logor2 se2.`

Η δοκιμασία αυτή ολοκληρώνεται με την παρουσίαση των αποτελεσμάτων σε ένα γράφημα «bubble» το οποίο εμφανίζει την τάση που επικρατεί χρονολογικά στις μελέτες με την καταχώρηση και με τον αποκλεισμό της πρώτης μελέτης.

### 5.2.6 Ανάλυση των Επιδραστικών Μελετών

Η εντολή `metaninf` πραγματοποιεί την δοκιμασία της ανάλυσης των επιδραστικών μελετών (influence analysis) (Steichen, 2001) που διερευνά την επιρροή (τον επηρεασμό) της κάθε μεμονωμένης μελέτης στη συνολική συνοπτική εκτίμηση της μετα-ανάλυσης. Οι εντολές που καταχωρήθηκαν για τις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG για το *Cpn* αντίστοιχα είναι οι εξής:

- `metaninf logor1 sel if inputiga==1,randomi graph eform label(namevar=author,yearvar=publicationyear)`

- `metaninf logor2 se2 if inputigg==1,randomi graph eform label(namevar=author,yearvar=publicationyear).`

Τα αποτελέσματα εμφανίζονται σε πίνακα και παρουσιάζονται οπτικά σε γράφημα όπου εκτός των μεμονωμένων και των συνοπτικών εκτιμήσεων, εμφανίζονται οι κατώτερες, οι ανώτερες και οι φυσιολογικές τιμές των διαστημάτων εμπιστοσύνης των μελετών.

### 5.2.7 Δοκιμασία κατά Ζεύγη (t-test)

Η δοκιμασία κατά ζεύγη t-test (paired t-test) (Τριχόπουλος, 45) ή εξαρτώμενη δοκιμασία (dependent t-test) χρησιμοποιεί την εντολή `ttest` και εκτελείται όταν οι παρατηρήσεις δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους, δηλαδή δύο μεταβλητές στην ίδια ερευνητική υπόθεση. Η ανάλυση αυτή πραγματοποιήθηκε για να εκτιμηθούν οι σχέσεις μεταξύ των ασθενών και μαρτύρων και των παραγόντων κινδύνων με την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Οι εντολές που καταχωρήθηκαν είναι οι εξής για τους καπνιστές, διαβητικούς, υπερλιπιδαιμικούς, υπέρτασικούς και αρσενικούς ασθενών (1) και μαρτύρων (0):

- `ttest smoking1=smoking0`
- `ttest diabetes1=diabetes0`
- `ttest hyperlipidemia1=hyperlipidemia0`
- `ttest hypertension1=hypertension0`
- `ttest males1=males0.`

Τα αποτελέσματα εμφανίζονται σε έναν πίνακα. Αν δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο μέσων τιμών των μεταβλητών  $\text{mean}(\text{diff}) = \text{mean}(\chi_1 - \chi_0)$ , δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση  $H_0: \text{mean}(\text{diff}) = 0$  και η εκτίμηση ερμηνεύεται στατιστικά σημαντικό. Σημασία δίνεται στο αποτέλεσμα που εμφανίζει η τιμή του P (P-value) η οποία μπορεί να ερμηνευτεί στατιστικά σημαντική αν είναι  $<0.05$  (Τριχόπουλος, 33).

Στη συνέχεια καταχωρήθηκε η εντολή `pwcorr *diff` η οποία εκτελεί την κατά ζεύγη συσχέτιση (pairwise correlation) μεταξύ των διαφορών των παραγόντων κινδύνου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε ένα πλέγμα συσχέτισης όπου η πρώτη τιμή (r) αντιπροσωπεύει την συσχέτιση μεταξύ των δύο συντελεστών των παραγόντων κινδύνου και η δεύτερη τιμή το επίπεδο σημαντικότητας (significance level) με τη τιμή του P (Acock, 171) και αν συμβάλλουν στην εμφάνιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου όσον αφορά τις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG για το *Cpn*.

### 5.2.8 Δοκιμασία της Μετα-παλινδρόμησης

Η δοκιμασία της μετα-παλινδρόμησης διερευνά την επιρροή ενός ή περισσότερων συμμεταβλητών (covariates) στο συμπέρασμα της επίδρασης. Οι εντολές που καταχωρήθηκαν για την ανοσοσφαιρίνη IgA (`metareg logor1`) και την IgG (`metareg logor2`) για το *Cpn* με τους παράγοντες κινδύνου και το τυπικό σφάλμα αντίστοιχα είναι:



- `metareg logor1 smokdiff,wsse(se1)`
- `metareg logor1 diabdiff,wsse(se1)`
- `metareg logor1 hypertdiff,wsse(se1)`
- `metareg logor1 hyperlipdiff,wsse(se1)`
- `metareg logor1 malediff,wsse(se1)`
- `metareg logor2 smokdiff,wsse(se2)`
- `metareg logor2 diabdiff,wsse(se2)`
- `metareg logor2 hypertdiff,wsse(se2)`
- `metareg logor2 hyperlipdiff,wsse(se2)`
- `metareg logor2 malediff,wsse(se2).`

Η δοκιμασία αυτή έχει σκοπό να εξετάσει την συμβολή των παραγόντων κινδύνου και την οροθετικότητα των ανοσοσφαιρινών IgA και IgG για το *Cpn* στο μέγεθος επίδρασης και την εμφάνιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε πίνακα με την μέθοδο REML όπως αναφέρθηκε προηγουμένως.

# Κεφάλαιο Έκτο

## Αποτελέσματα

Το σύνολο των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για την μετα-ανάλυση είναι 51. Από τις μελέτες αυτές, 23 διακρίθηκαν για την ενσωμάτωσή τους στην ανάλυση για την οροθετικότητα των ασθενών και μαρτύρων στην ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crp* και 49 από αυτές για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Crp*. Συνολικά συμπεριλήφθησαν 2624 ασθενείς και 2852 μάρτυρες στην μετα-ανάλυση για την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crp* και 8180 ασθενείς και 6535 μάρτυρες για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Crp*.

### 6.1 Μετα-ανάλυση για την Ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crp* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

Όπως φαίνεται στον πίνακα 6.1, η εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης που υπολογίστηκε, δηλαδή ο λογάριθμος του λόγου του OR είναι 1.690 με 95% C.I. από 1.190 έως 2.400 με σταθμισμένη βαρύτητα 100% (n=23μελέτες) αποδεικνύοντας ισχυρή συσχέτιση.

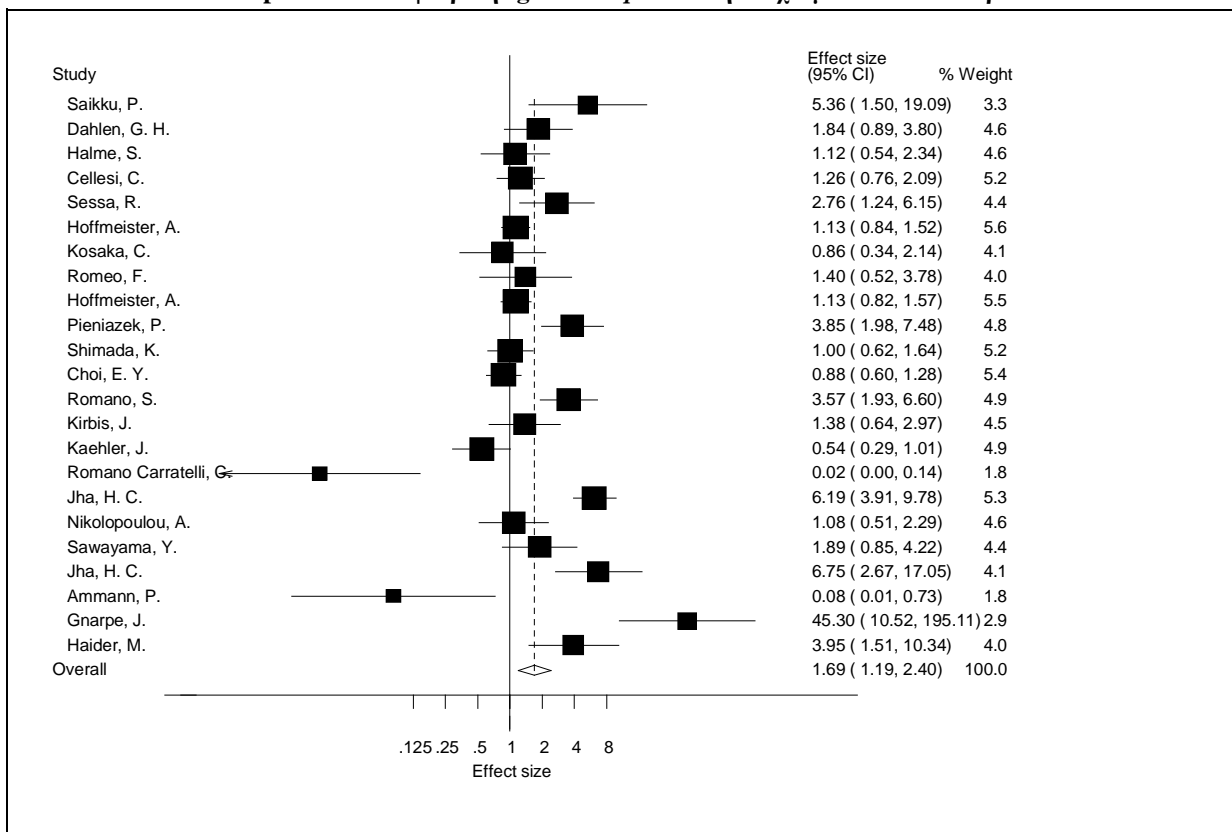
Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Saikku, P.	5.355	1.502	19.090	3.29
Dahlen, G. H.	1.839	0.889	3.802	4.64
Halme, S.	1.120	0.536	2.340	4.61
Cellesi, C.	1.262	0.762	2.089	5.17
Sessa, R.	2.758	1.237	6.148	4.44
Hoffmeister, A.	1.131	0.842	1.520	5.56
Kosaka, C.	0.857	0.342	2.145	4.14
Romeo, F.	1.402	0.520	3.782	3.95
Hoffmeister, A.	1.134	0.821	1.565	5.52
Pieniazek, P.	3.849	1.980	7.481	4.79
Shimada, K.	1.005	0.616	1.638	5.20
Choi, E. Y.	0.877	0.602	1.276	5.43
Romano, S.	3.567	1.929	6.595	4.91
Kirbis, J.	1.375	0.637	2.967	4.53
Kaehler, J.	0.544	0.292	1.013	4.90
Romano Carratelli, C	0.017	0.002	0.145	1.81
Jha, H. C.	6.186	3.913	9.778	5.27
Nikolopoulou, A.	1.083	0.514	2.285	4.59
Sawayama, Y.	1.894	0.850	4.220	4.44
Jha, H. C.	6.750	2.672	17.054	4.12
Ammann, P.	0.081	0.009	0.728	1.77
Gnarpe, J.	45.300	10.517	195.115	2.89

Haider, M.	3.949	1.507	10.344	4.03
-----				
D+L pooled ES	1.690	1.190	2.400	100.00
-----				

**Πίνακας 6.1:** Ο πίνακας δείχνει το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα του μεγέθους επίδρασης, το λογάριθμο του λόγου του OR και το διάστημα εμπιστοσύνης που υπολογίστηκε από 23 μελέτες (n=23) για την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crp* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η γραφική παράσταση forest plot του γραφήματος 6.1 ενσωμάτωσε τα δεδομένα των μεγεθών επιδράσεων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης της κάθε μελέτης και το συγκεντρωτικό μέγεθος επίδρασης και το διάστημα εμπιστοσύνης αυτών απεικονίζοντας την ισχυρή συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της οροθετικότητας στην ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crp* και την εμφάνιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Φαίνεται λοιπόν ότι οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται δεξιά από το «1» δηλώνοντας 1.69 φορές περισσότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ισχαιμία του μυοκαρδίου σε σχέση με τα άτομα που δεν εμφανίζουν οροθετικότητα στην ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crp*.

**Forest plot: Ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crp* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου**



**Γράφημα 6.1:** Απεικόνιση της μετα-ανάλυσης με το γράφημα δάσος «forest plot» για την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crp* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου αναδείχνοντας το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα του μεγέθους επίδρασης που είναι ο λογάριθμος του λόγου του OR με τιμή 1.69 και C. I. 1.190 έως 2.400 (που συμβολίζεται με το διαμάντι), όπου συμπεριλήφθησαν τα δεδομένα και από τις 23 μελέτες. Χαρακτηριστικό είναι την απεικόνιση των μικρότερων μελετών που συμβολίζονται με μικρότερα τετράγωνα και μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης, ενώ οι μεγαλύτερες μελέτες συμβολίζονται με μεγαλύτερα τετράγωνα και μικρότερα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Η εκτίμηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών αυτών πραγματοποιήθηκε και με τους τρεις συντελεστές. Έτσι, όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 6.2, ο συντελεστής  $\chi^2$  είναι 147.23, με 22 βαθμοί ελευθερίας και η τιμή του  $P=0.000$  δηλώνοντας μεγάλη ετερογένεια. Επίσης, οι συντελεστές  $I^2$ <sup>6</sup> και  $\tau^2$  έδειξαν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών με τιμές 85.1% και 0.553 αντίστοιχα.

**Heterogeneity chi-squared** = 147.53 (d.f. = 22) **p** = 0.000  
**I-squared** (variation in ES attributable to heterogeneity) = **85.1%**  
 Estimate of between-study variance **Tau-squared** = **0.5530**

Test of ES=1 : z= 2.93 p = 0.003

**Πίνακας 6.2:** Απεικόνιση των τιμών που υπολογίστηκαν για τον έλεγχο της ετερογένειας μεταξύ των μελετών για την ανοσοσφαιρίνη IgA για το *Cpn*. Χρησιμοποιήθηκαν και οι τρεις συντελεστές όπου ανέδειξαν μεγάλη ετερογένεια.

Η δοκιμασία του Begg (Begg's Test) (Begg, 1994) ανέδειξε για την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, όπως φαίνεται στον πίνακα 6.3. Η τιμή του P είναι 0.101 και μετά από την μετατροπή και διόρθωση της συνέχειας υπολογίστηκε με τιμή 0.105. Με την δοκιμασία του Egger (πίνακας 6.3) η τιμή του είναι 0.081 (95% C.I. -0.206 - 3.358). Συμπεραίνεται ότι η μηδενική υπόθεση ( $H_0$ ) δεν απορρίπτεται γιατί και στις δύο δοκιμασίες, οι τιμές του P είναι  $>0.05$ .

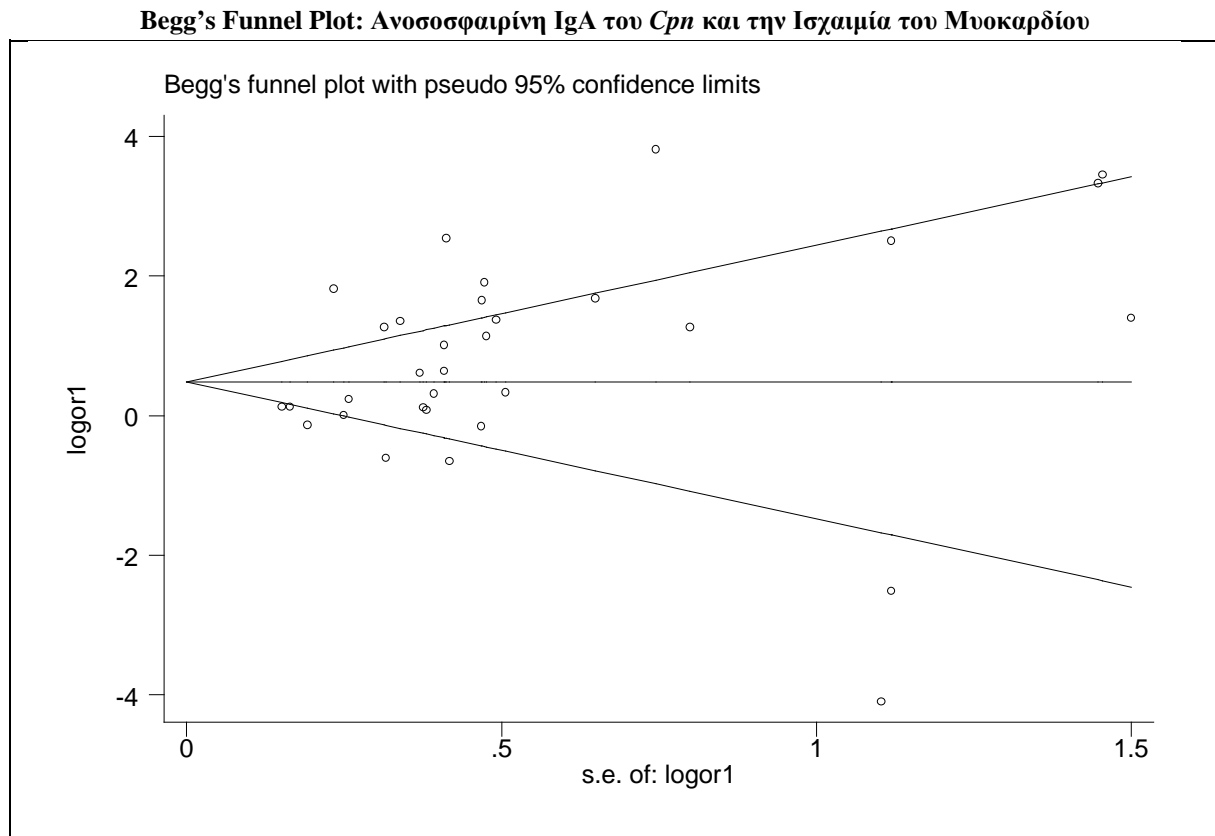
#### Begg and Egger's Test: Ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

Tests for Publication Bias						
Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.						
<b>Begg's Test</b>						
adj. Kendall's Score (P-Q) =	101					
Std. Dev. of Score =	61.66	(corrected for ties)				
Number of Studies =	32					
z =	1.64					
<b>Pr &gt;  z  =</b>	<b>0.101</b>					
z =	1.62	(continuity corrected)				
<b>Pr &gt;  z  =</b>	<b>0.105</b>	(continuity corrected)				
<b>Egger's test</b>						
Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.0150077	.298528	0.05	0.960	-.5946679	.6246833
bias	1.576055	.8726067	1.81	<b>0.081</b>	-.2060453	3.358156

**Πίνακας 6.3:** Απεικονίζονται τα αποτελέσματα των δοκιμασιών Begg και Egger για τον έλεγχο του συστηματικού σφάλμα δημοσίευσης για την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

<sup>6</sup> Όπως αναφέρθηκε από τους Higgins και συν., ο δείκτης ασυνέπειας  $I^2 < 25\%$  υποδηλώνει μικρή ή αμελητέα ετερογένεια,  $\sim 50\%$  μέτρια ετερογένεια και  $\geq 75\%$  μεγάλη ετερογένεια (Higgins, Thompson, 2003).

Η γραφική παράσταση του διαγράμματος χωνιού του Begg, όπως απεικονίζεται στο γράφημα 6.2 κατανέμει αρκετές μελέτες της ανοσοσφαιρίνης IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου συμμετρικά με 95% «ψευδό» διαστήματα εμπιστοσύνης. Το διάγραμμα αυτό παρουσιάζει το μέγεθος επίδρασης (logOR1) των μελετών έναντι του συστηματικού σφάλματος του μεγέθους επίδρασης (S.E. of logOR1). Η κατανομή των περισσότερων μελετών αυτών διανέμεται γύρω από το συγκεντρωτικό μέγεθος επίδρασης δηλώνοντας ότι δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.



**Γράφημα 6.2:** Διάγραμμα χωνιού (funnel plot) του Begg για το μέγεθος επίδρασης της ανοσοσφαιρίνης IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με συμμετρική μορφή υποδηλώνοντας την απουσία σφάλματος δημοσίευσης.

Πραγματοποιήθηκε η ανάλυση παλινδρόμησης (meta-analysis regression) με την χρήση της μεθόδου REML με την οποία έγινε ο έλεγχος για την διακύμανση που υπάρχει μεταξύ των μελετών, όπως φαίνεται στον πίνακα 6.4. Η τιμή του  $P=0.189$  (95% C.I. -3.753-0.739), επίσης  $>0.05$  ενισχύοντας τα προηγούμενα αποτελέσματα του  $P$  ότι δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση. Η τελική εκτίμηση του  $\hat{\tau}^2$  υπολογίστηκε μετά από έντεκα (11) επαναληπτικές διαδικασίες (iterations) μέχρι την επίτευξη της σύγκλισης (convergence) που είναι 1.159 για τις 23 μελέτες με την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

```

. metareg logor1 sel if inputiga==1,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .23107556
Iteration 3: tau^2 = .6282888
Iteration 4: tau^2 = .92525855
Iteration 5: tau^2 = 1.0725045
Iteration 6: tau^2 = 1.1295272
Iteration 7: tau^2 = 1.1493852
Iteration 8: tau^2 = 1.1560385
Iteration 9: tau^2 = 1.1582385
Iteration 10: tau^2 = 1.1589627
Iteration 11: tau^2 = 1.1592008

Meta-analysis regression
No of studies = 23
tau^2 method = reml
tau^2 estimate = 1.159

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
    sel |   -1.506735    1.145963   -1.31   0.189   -3.752782    .739311
    _cons |    1.107235    .5193477    2.13   0.033    .0893323    2.125138
-----

```

**Πίνακας 6.4:** Μετα-ανάλυση παλινδρόμηση για το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης για τις 23 μελέτες για την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* αναδεικνύοντας τις επαναληπτικές διαδικασίες μέχρι την επίτευξη της σύγκλισης του  $\hat{\tau}^2$  και το αποτέλεσμα του P.

Με τον έλεγχο της αθροιστικής μετα-ανάλυσης (cumulative meta-analysis) όπως φαίνεται στον πίνακα 6.5, διαπιστώθηκε η εξέλιξη των αποτελεσμάτων των μελετών σε σχέση με το χρόνο από την πρώτη δημοσίευση μέχρι την τελευταία που συμπεριλαμβάνονται στην μετα-ανάλυση που αφορούν την οροθετικότητα στην ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την συσχέτιση αυτών με την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Φαίνεται ότι οι αποκλίσεις μεταξύ των μελετών συνολικά δεν είναι σημαντικές. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι δεν υπάρχει το φαινόμενο του Πρωτέα όπου εμφανίζεται οπτικά με το γράφημα 6.3, ιδιαίτερα από την τρίτη μελέτη (Halme, Syyjala et al. 1997) και μετά όπου οι μελέτες διακυμαίνονται σε στενότερες αποκλίσεις μεταξύ τους.

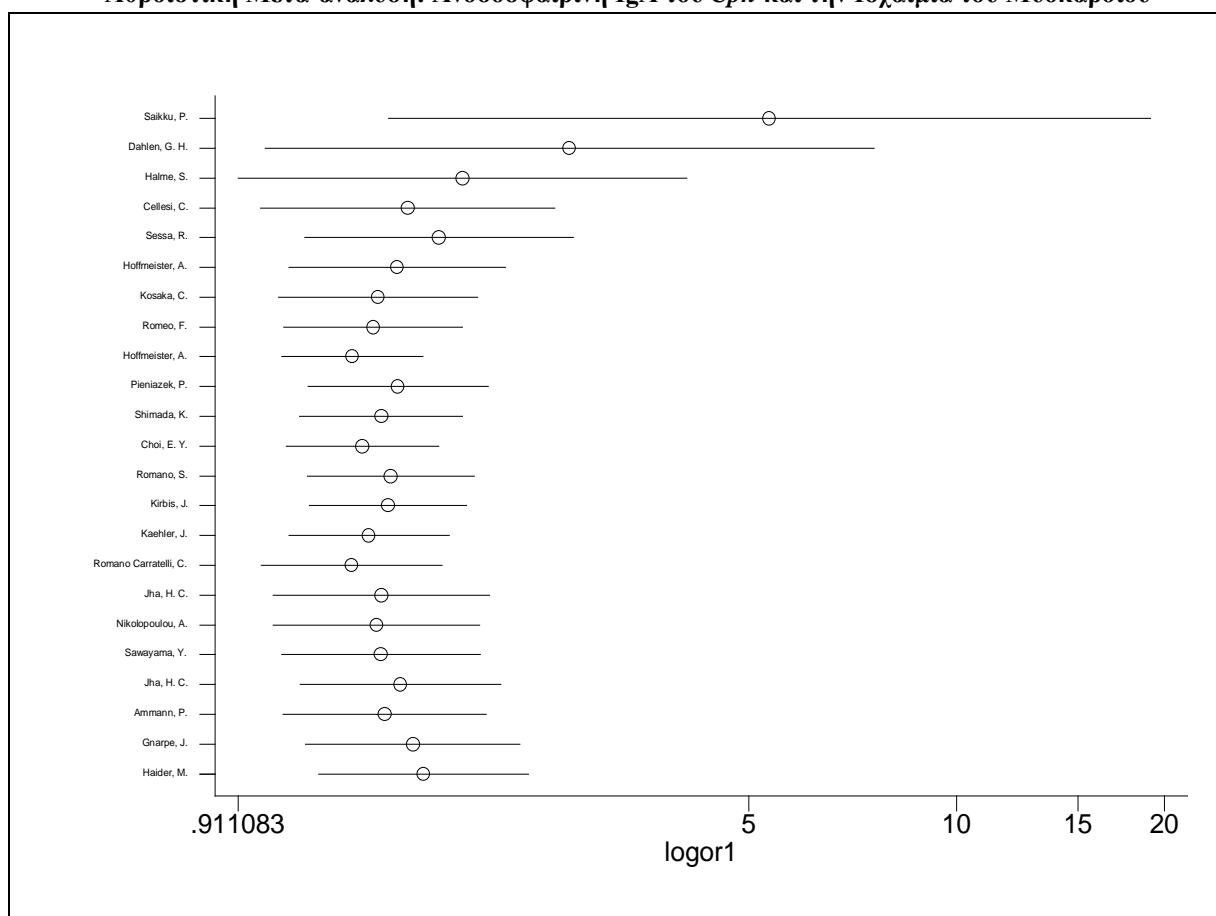
```
. metacum logor1 sel if inputiga==1,effect(r) graph id(author ) xlab eform
```

Cumulative random-effects meta-analysis of 23 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Saikku, P.	5.355	1.502	19.090	2.588	0.010
Dahlen, G. H.	2.749	0.996	7.585	1.952	0.051
Halme, S.	1.924	0.911	4.064	1.716	0.086
Cellesi, C.	1.603	0.982	2.616	1.887	0.059
Sessa, R.	1.780	1.136	2.787	2.519	0.012
Hoffmeister, A.	1.547	1.078	2.221	2.368	0.018
Kosaka, C.	1.451	1.041	2.023	2.197	0.028
Romeo, F.	1.429	1.061	1.924	2.349	0.019
Hoffmeister, A.	1.332	1.053	1.686	2.387	0.017
Pieniazek, P.	1.553	1.151	2.095	2.879	0.004
Shimada, K.	1.468	1.119	1.926	2.769	0.006
Choi, E. Y.	1.379	1.069	1.778	2.473	0.013
Romano, S.	1.515	1.148	2.001	2.931	0.003
Kirbis, J.	1.501	1.155	1.952	3.033	0.002
Kaehler, J.	1.409	1.079	1.841	2.517	0.012
Romano Carratelli, C.	1.330	0.983	1.798	1.851	0.064
Jha, H. C.	1.467	1.023	2.104	2.084	0.037
Nikolopoulou, A.	1.445	1.024	2.039	2.093	0.036
Sawayama, Y.	1.466	1.053	2.041	2.263	0.024
Jha, H. C.	1.564	1.119	2.186	2.619	0.009
Ammann, P.	1.484	1.058	2.083	2.284	0.022
Gnarpe, J.	1.631	1.141	2.332	2.684	0.007
Haider, M.	1.690	1.190	2.400	2.934	0.003

**Πίνακας 6.5:** Ο έλεγχος της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου όπου αριστερά απεικονίζονται οι εκτιμητές του μεγέθους επίδρασης και κεντρικά το διάστημα εμπιστοσύνης τους.

### Αθροιστική Μετα-ανάλυση: Ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου



**Γράφημα 6.3:** Οπτική παρουσίαση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης των αποτελεσμάτων του πίνακα 6.5 με 23 μελέτες. Από την τρίτη μελέτη και μετά οι αποκλίσεις μεταξύ των μελετών φαίνονται ότι δεν είναι πολύ μεγάλες και συμπεραίνεται ότι δεν υπάρχει το φαινόμενο του Πρωτέα.

Πραγματοποιήθηκε επέκταση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για να εντοπιστεί η τάση (trend) που εκδηλώνεται με το πέρασμα του χρόνου με τις μελέτες που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Ο πίνακας 6.6 παρουσιάζει το μέγεθος επίδρασης με τιμή 5.355, την τιμή του P που είναι 0.000 συμπεριλαμβάνοντας τη πρώτη μελέτη με 95% C.I. 1.502 - 19.090 και τις επακόλουθες μελέτες με το μέγεθος επίδρασης να είναι 2.017, το P επίσης με τιμή 0.000 και στένωση του διαστήματος εμπιστοσύνης με τιμή 1.431 έως 2.842. Επομένως, για όλες τις μελέτες, οι τιμές των παραμέτρων αυτών δεν διαφοροποιούνται πολύ όπως φαίνεται στον πίνακα 6.6 και η τιμή του P είναι <0.05 και στις τρεις περιπτώσεις, δηλώνοντας ότι υπάρχει διαχρονική τάση, δηλαδή το φαινόμενο του Πρωτέα.



```
. metatrend logor1 sel
Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis
-----
Number of studies: 32
'First vs. Subsequent' method
-----
```

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]
First study	5.3553	0.010	1.5023 19.0900
Subsequent studies	2.0166	<b>0.000</b>	1.4309 2.8420
All Studies	2.0712	<b>0.000</b>	1.4757 2.9069

```
-----
```

**Πίνακας 6.6:** Τα αποτελέσματα της τάσης της αθροιστικής μετα-ανάλυσης σε μελέτες που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgA για το *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Ο έλεγχος της στατιστικής ανάλυσης για την τάση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης βασίστηκε στην παλινδρόμηση, όπως φαίνεται στο πίνακα 6.7. Με την ενσωμάτωση της πρώτης μελέτης, δεν υπάρχει διαχρονική τάση διότι η τιμή του P είναι 0.157, δηλαδή  $>0.05$  ενώ όταν αφαιρεθεί η πρώτη μελέτη η τιμή του P είναι 0.006,  $<0.05$  δηλώνοντας την ύπαρξη της διαχρονικής τάσης.

```
-----
Ho: ES(first) = ES(subsequent)
z-value = 1.454
P-value = 0.146
Test for the equality of the ESs (log-scale)

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test
-----
```

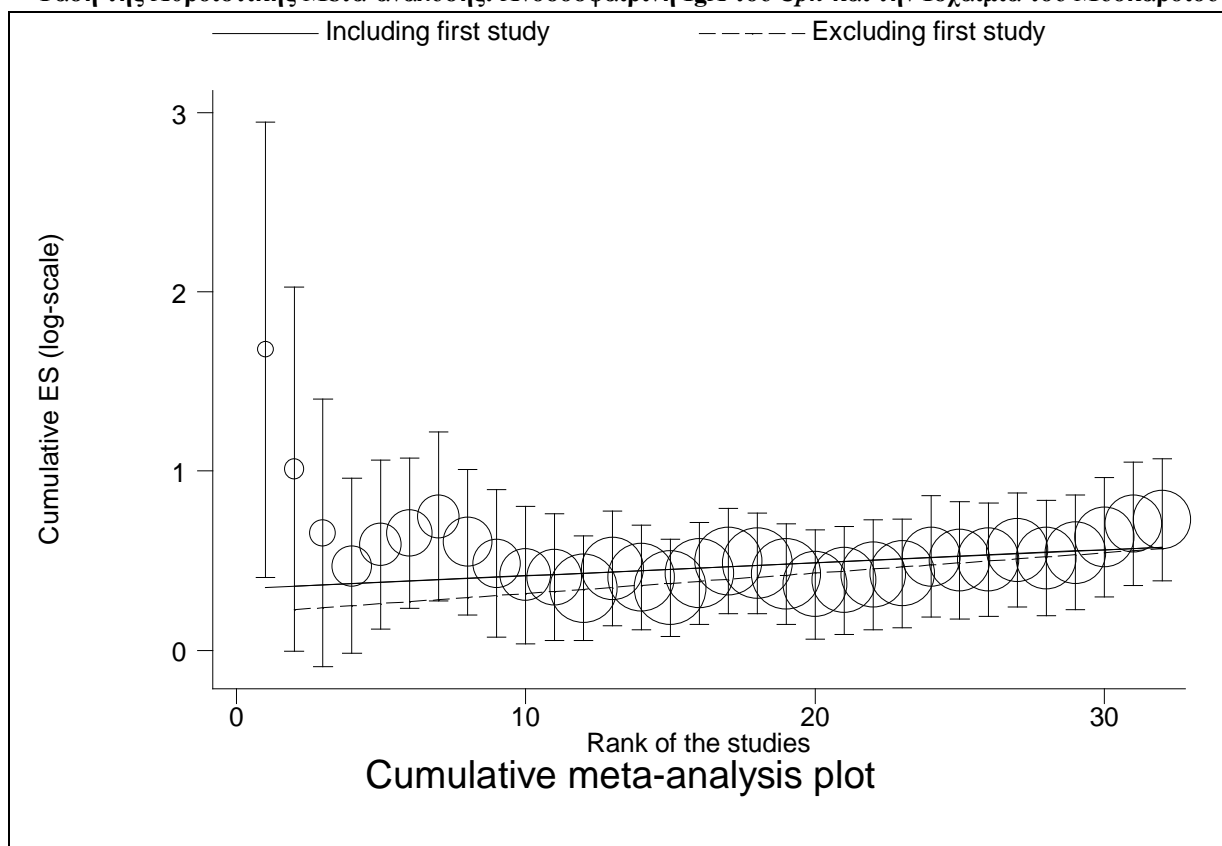
	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]	rho
Including all studies	0.00728	0.00514	<b>0.157</b>	-0.00280 0.01736	0.724
Excluding first study	0.01137	0.00414	<b>0.006</b>	0.00325 0.01949	0.716

```
-----
```

**Πίνακας 6.7:** Τα αποτελέσματα του στατιστικού ελέγχου της τάσης της αθροιστικής μετα-ανάλυσης στις μελέτες που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgA για το *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η γραφική παράσταση του αποτελέσματος για την τάση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που υπάρχει για τις μελέτες που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου φαίνεται στο γράφημα 6.4. Ταξινομούνται οι μελέτες με χρονολογική σειρά από την αρχική μελέτη (1988) έως την πιο πρόσφατη που συμπεριλαμβάνεται στην μετα-ανάλυση (2011). Η διαφορά που εμφανίζεται μεταξύ την ενσωμάτωση της πρώτης μελέτης (ίσα γραμμή) και αυτή με την εξαίρεση της πρώτης μελέτης (διακεκομμένη γραμμή) είναι ελάχιστη και με την πάροδο του χρόνου συγχωνεύεται παρουσιάζοντας την ύπαρξη της διαχρονικής τάσης.

### Τάση της Αθροιστικής Μετα-ανάλυσης: Ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου



**Γράφημα 6.4:** Γραφική παράσταση με τη μορφή «bubble plot» για την τάση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που αφορά το μέγεθος επίδρασης και την χρονολογική ταξινόμηση των μελετών που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgA για το *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση επίδρασης (influence analysis) η οποία διερεύνησε την επιρροή της κάθε μελέτης ξεχωριστά στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης της μετα-ανάλυσης. Στον πίνακα 6.8 φαίνονται τα αποτελέσματα των εκτιμήσεων του μεγέθους επίδρασης της επιδραστικής ανάλυσης των μελετών για την ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η συνδυασμένη εκτίμηση (combined estimate) όλων των μελετών αυτών είναι 1.69 (95% C.I. 1.19 - 2.40). Το συμπέρασμα από αυτό είναι ότι καμία μελέτη αν αφαιρεθεί δεν επηρεάζει σημαντικά το αποτέλεσμα.

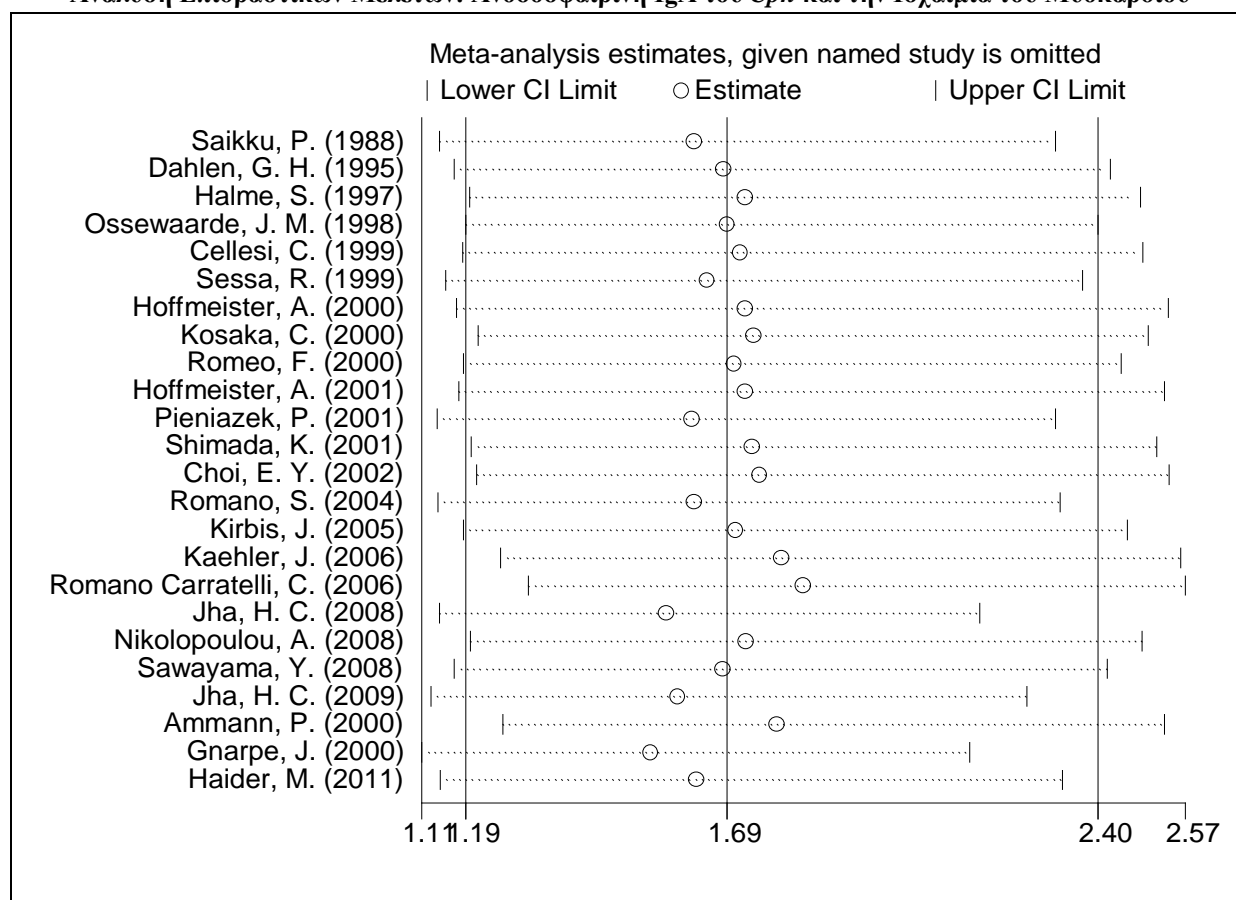
```
. metaninf logor1 sel if inputiga==1,randomi graph eform label(namevar=author ,
yearvar=publicationyear )
```

Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Saikku, P. (1988)	1.6257335	1.1401036	2.3182187
Dahlen, G. H. (1995)	1.6821381	1.1679455	2.4227061
Halme, S. (1997)	1.723063	1.1969759	2.4803724
Ossewaarde, J. M. (1998)	1.6902115	1.1903007	2.4000783
Cellesi, C. (1999)	1.714792	1.183314	2.4849799
Sessa, R. (1999)	1.6516471	1.1508241	2.3704216
Hoffmeister, A. (2000)	1.7238338	1.1727929	2.5337832
Kosaka, C. (2000)	1.7401494	1.2131352	2.4961107
Romeo, F. (2000)	1.70253	1.1859262	2.4441729
Hoffmeister, A. (2001)	1.7242088	1.1766214	2.5266376
Pieniazek, P. (2001)	1.6220379	1.1350473	2.317971
Shimada, K. (2001)	1.736895	1.2009073	2.5121038
Choi, E. Y. (2002)	1.7525723	1.2113125	2.5356872
Romano, S. (2004)	1.6264334	1.1366968	2.3271687
Kirbis, J. (2005)	1.7056929	1.1847962	2.4556022
Kaehler, J. (2006)	1.7929168	1.2571121	2.557091
Romano Carratelli, C. (2006)	1.8339254	1.3103566	2.5666924
Jha, H. C. (2008)	1.5733751	1.1391723	2.1730771
Nikolopoulou, A. (2008)	1.7256796	1.19917	2.4833596
Sawayama, Y. (2008)	1.6802907	1.1681383	2.4169886
Jha, H. C. (2009)	1.5943991	1.1232913	2.2630894
Ammann, P. (2000)	1.7845193	1.2604078	2.5265706
Gnarpe, J. (2000)	1.5437336	1.1062709	2.154186
Haider, M. (2011)	1.6312014	1.1410909	2.3318195
<b>Combined</b>	<b>1.6902115</b>	<b>1.1903007</b>	<b>2.4000783</b>

**Πίνακας 6.8:** Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μεγέθους επίδρασης και των διαστημάτων εμπιστοσύνης της ανάλυσης επιδραστικών μελετών για την ανοσοσφαιρίνη IgA για το *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Το γράφημα 6.5 παρουσιάζει το αποτέλεσμα της ανάλυσης των επιδραστικών μελετών της IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Οι εκτιμήσεις των μεγεθών επιδράσεων των μελετών αυτών απεικονίζονται με ένα κενό κύκλο γύρω από την συνδυασμένη τιμή του μεγέθους επίδρασης όλων των μελετών που έχει τιμή 1.690 (95% C.I. 1.190 - 2.400).

### Ανάλυση Επιδραστικών Μελετών: Ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου



**Γράφημα 6.5:** Γραφική παράσταση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης επιδραστικών μελετών της ανοσοσφαιρίνης IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου όπου φαίνονται το μέγεθος επίδρασης της κάθε μελέτης ξεχωριστά όπως και η συνδυασμένη τιμή και των ορίων των διαστημάτων εμπιστοσύνης τους.

## 6.2 Μετα-ανάλυση για την Ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου

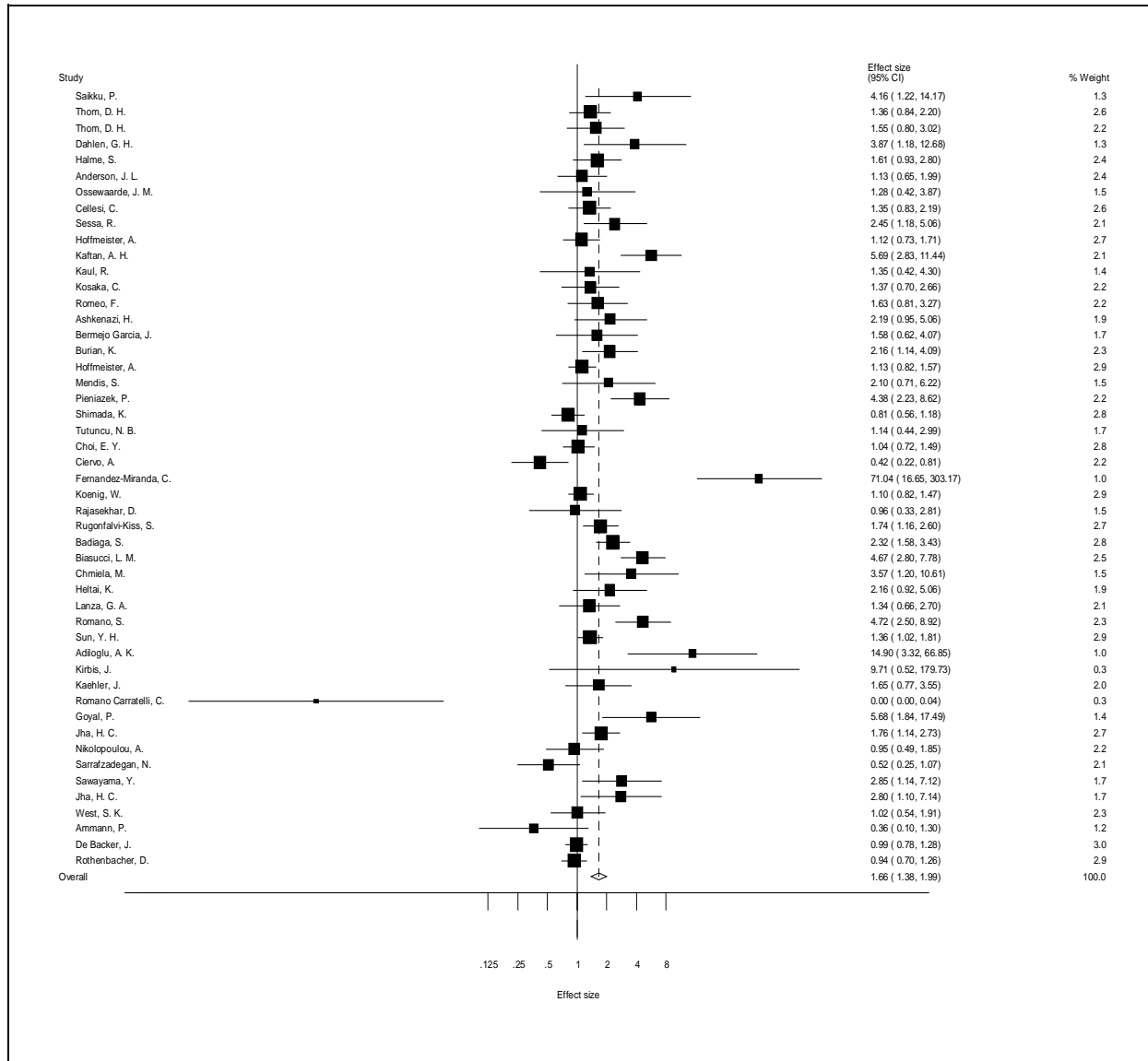
Ο πίνακας 6.9 απεικονίζει την εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης του λογάριθμου του λόγου OR που υπολογίστηκε για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η τιμή του είναι 1.657 με 95% C.I. από 1.382 έως 1.987 και συμπεριλήφθησαν n=49 μελέτες με 100% σταθμισμένη βαρύτητα (weight).

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Saikku, P.	4.160	1.221	14.168	1.29
Thom, D. H.	1.359	0.841	2.197	2.58
Thom, D. H.	1.550	0.796	3.018	2.21
Dahlen, G. H.	3.872	1.183	12.676	1.35
Halme, S.	1.611	0.928	2.796	2.44
Anderson, J. L.	1.133	0.646	1.988	2.42
Ossewaarde, J. M.	1.279	0.423	3.869	1.45
Cellesi, C.	1.349	0.833	2.185	2.58
Sessa, R.	2.447	1.185	5.055	2.10
Hoffmeister, A.	1.119	0.732	1.710	2.69
Kaftan, A. H.	5.692	2.831	11.445	2.15
Kaul, R.	1.350	0.423	4.304	1.38
Kosaka, C.	1.368	0.705	2.657	2.22
Romeo, F.	1.627	0.810	3.268	2.15
Ashkenazi, H.	2.188	0.947	5.058	1.89
Bermejo Garcia, J.	1.582	0.615	4.066	1.70
Burian, K.	2.159	1.138	4.095	2.26
Hoffmeister, A.	1.134	0.821	1.565	2.87
Mendis, S.	2.103	0.711	6.221	1.48
Pieniazek, P.	4.381	2.226	8.623	2.19
Shimada, K.	0.812	0.557	1.183	2.77
Tutuncu, N. B.	1.141	0.436	2.985	1.67
Choi, E. Y.	1.037	0.722	1.488	2.80
Ciervo, A.	0.421	0.218	0.813	2.23
Fernandez-Miranda, C	71.043	16.648	303.169	1.05
Koenig, W.	1.100	0.822	1.472	2.91
Rajasekhar, D.	0.965	0.331	2.815	1.50
Rugonfalvi-Kiss, S.	1.737	1.163	2.595	2.73
Badiaga, S.	2.324	1.576	3.428	2.75
Biasucci, L. M.	4.667	2.797	7.785	2.52
Chmiela, M.	3.571	1.202	10.609	1.48
Heltai, K.	2.156	0.919	5.059	1.86
Lanza, G. A.	1.336	0.661	2.700	2.14
Romano, S.	4.721	2.500	8.916	2.27
Sun, Y. H.	1.359	1.021	1.809	2.92
Adiloglu, A. K.	14.901	3.322	66.846	1.00
Kirbis, J.	9.706	0.524	179.735	0.35
Kaehler, J.	1.654	0.770	3.554	2.02
Romano Carratelli, C	0.002	0.000	0.044	0.33
Goyal, P.	5.675	1.841	17.494	1.43
Jha, H. C.	1.760	1.135	2.730	2.66
Nikolopoulou, A.	0.947	0.486	1.847	2.21
Sarrafadegan, N.	0.518	0.252	1.065	2.11
Sawayama, Y.	2.848	1.140	7.119	1.75
Jha, H. C.	2.800	1.098	7.138	1.72
West, S. K.	1.019	0.544	1.909	2.29
Ammann, P.	0.364	0.101	1.303	1.23
De Backer, J.	0.995	0.775	1.276	2.97
Rothenbacher, D.	0.938	0.699	1.257	2.91
D+L pooled ES	<b>1.657</b>	1.382	1.987	100.00

**Πίνακας 6.9:** Ο πίνακας απεικονίζει το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα του μεγέθους επίδρασης του λογάριθμου του OR και το C.I. που υπολογίστηκε με 49 μελέτες για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η γραφική παράσταση forest plot που απεικονίζεται στο γράφημα 6.6 εμφανίζει ως αποτέλεσμα την επίσης ισχυρή συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ των ατόμων με οροθετικότητα στην ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την εμφάνιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται δεξιά από το «1» δηλώνοντας ότι τα άτομα με οροθετικότητα στην ανοσοσφαιρίνη IgG έχουν 1.66 φορές αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ισχαιμία του μυοκαρδίου σε σχέση με τα άτομα που δεν παρουσιάζουν οροθετικότητα στην ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn*.

**Forest plot: Ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου**



**Γράφημα 6.6:** Παρουσίαση της μετα-ανάλυσης με το γράφημα «forest plot» που απεικονίζει το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα του μεγέθους επίδρασης, ο λογάριθμος του λόγου του OR με τιμή 1.657 με C.I. 1.382-1.987 (που συμβολίζεται με το διαμάντι) για n=49 μελέτες για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Οι μικρότερες μελέτες συμβολίζονται με μικρά τετραγώνια και μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης, ενώ οι μεγαλύτερες μελέτες συμβολίζονται με μεγαλύτερα τετράγωνα και μικρότερα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Για την εκτίμηση της ύπαρξης ή μη ετερογένειας μεταξύ των μελετών, υπολογίστηκαν και οι τρεις εκτιμητές. Όπως φαίνεται στον πίνακα 6.10, η τιμή του συντελεστή  $\chi^2$  είναι 212.69 με 48 βαθμοί ελευθερίας και  $P=0.000$ . Οι συντελεστές  $I^2$  και  $\tau^2$  υπολογίστηκαν με τιμές 77.4% (>75%, μεγάλη ετερογένεια) και 0.273 (<0.3 σχετικά μεγάλη ετερογένεια) αντίστοιχα. Συνολικά, και οι τρεις εμφάνισαν ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

```
Heterogeneity chi-squared = 212.69 (d.f. = 48) p = 0.000
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 77.4%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.2728

Test of ES=1 : z= 5.45 p = 0.000
```

**Πίνακας 6.10:** Απεικονίζονται οι τιμές που υπολογίστηκαν για τον έλεγχο της ετερογένειας, με αποτέλεσμα την ύπαρξη μεγάλης ετερογένειας μεταξύ των μελετών της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου, χρησιμοποιώντας και τους τρεις συντελεστές  $\chi^2$ ,  $I^2$  και  $\tau^2$ .

Η δοκιμασία του Begg ανέδειξε για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου ότι υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Στον πίνακα 6.11 η τιμή του  $P=0.000$  και μετά από διορθωτική μετατροπή επίσης υπολογίστηκε με 0.000, ενώ και με τη δοκιμασία του Egger ο υπολογισμός του είναι 0.000 με 95% C.I. 0.892 - 2.421. Επομένως και στις δύο δοκιμασίες, η τιμή του  $P$  είναι <0.05 με συμπέρασμα ότι η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται.

**Begg and Egger's Test: Ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου**

```
Tests for Publication Bias
Note: default data input format (theta, se_theta) assumed.

Begg's Test (IgG)

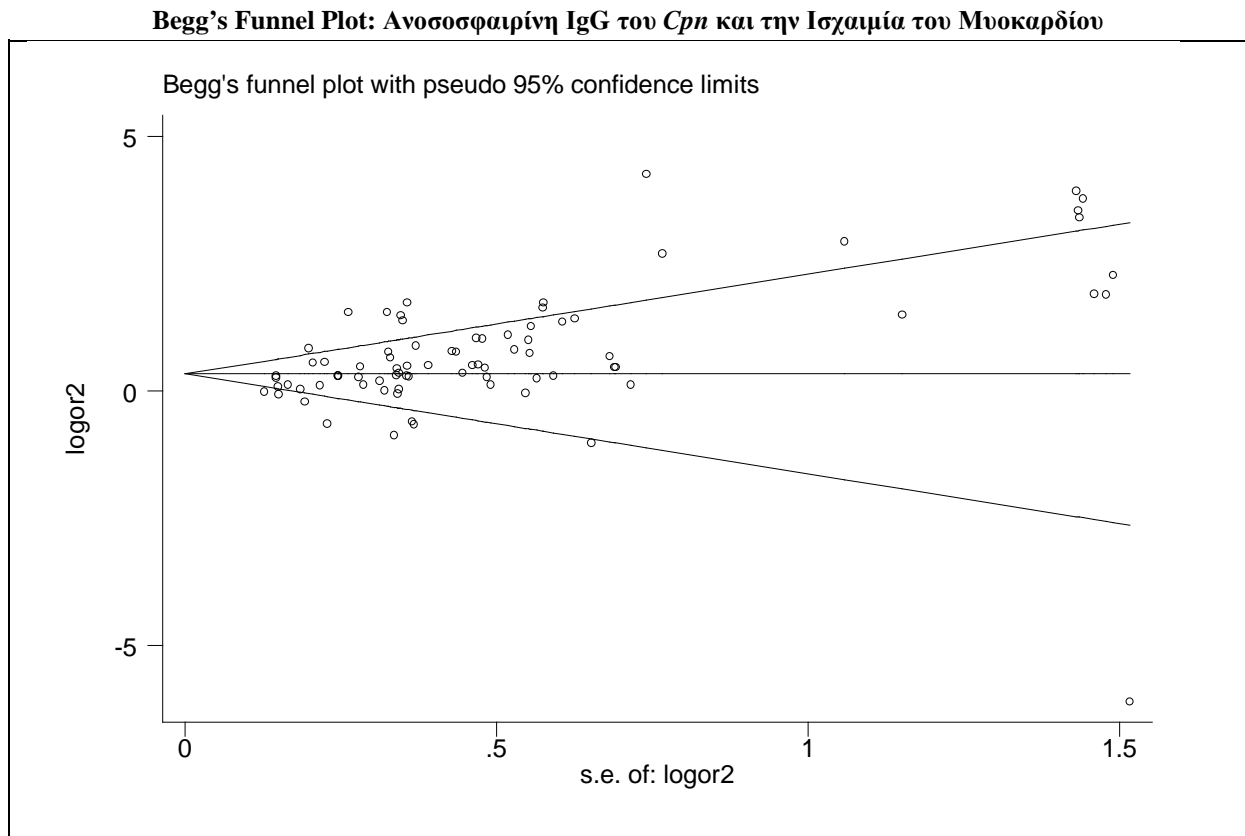
  adj. Kendall's Score (P-Q) =      957
    Std. Dev. of Score = 240.69 (corrected for ties)
    Number of Studies =      80
              z =      3.98
    Pr > |z| = 0.000
              z =      3.97 (continuity corrected)
    Pr > |z| = 0.000 (continuity corrected)

Egger's test
-----
Std_Eff |      Coef.  Std. Err.    t    P>|t|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
slope | - .1073544  .1190579   -0.90  0.370   - .3443804   .1296716
bias  |  1.656747   .3839935    4.31  0.000   .8922745   2.421219
-----
```

**Πίνακας 6.11:** Απεικονίζονται τα αποτελέσματα των δοκιμασιών του Begg και Egger για τον έλεγχο του συστηματικού σφάλμα δημοσίευσης για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

<sup>7</sup> Η Pigott (Pigott, 50) αναφέρει ότι η τιμή του  $\tau^2$  ορίζεται =0 μη ετερογένεια (ομογένεια), ~0.033 ως μικρό βαθμό ετερογένειας και ~ 0.3 ως μεγάλο βαθμό ετερογένειας.

Το διάγραμμα χωνιού του Begg που απεικονίζεται στο γράφημα 6.7 παριστάνει την κατανομή των μελετών για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου δηλώνοντας ότι υπάρχει ασυμμετρία. Παρουσιάζεται το μέγεθος επίδρασης ( $\log OR_2$ ) των μελετών έναντι του συστηματικού σφάλματος του μεγέθους επίδρασης (S.E. of  $\log OR_2$ ). Παρατηρείται ότι οι περισσότερες μελέτες κατανέμονται γύρω από το συγκεντρωτικό μέγεθος επίδρασης αλλά μερικές διασκορπίζονται γύρω από την πάνω γραμμή του χωνιού δείχνοντας την ύπαρξη του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης.



**Γράφημα 6.7:** Διάγραμμα χωνιού (funnel plot) του Begg για το μέγεθος επίδρασης της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου που εξελίσσεται σε ασυμμετρική μορφή υποδηλώνοντας την παρουσία του σφάλματος δημοσίευσης.

Ο πίνακας 6.12 παρουσιάζει την ανάλυση παλινδρόμησης (meta-analysis regression) με την χρήση της μεθόδου REML με την οποία έγινε πιο αξιόπιστος ο έλεγχος του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης μιας και το τεστ του Begg επηρεάζεται από την ετερογένεια. Η τιμή του  $P=0.126$  που είναι  $>0.05$  δηλώνοντας τελικά ότι αυτή δεν υφίσταται.



```

. metareg logor2 se2 if inputigg==1,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .06793794
Iteration 3: tau^2 = .18546354
Iteration 4: tau^2 = .26649167
Iteration 5: tau^2 = .30640189
Iteration 6: tau^2 = .32425903
Iteration 7: tau^2 = .33197357
Iteration 8: tau^2 = .33525954
Iteration 9: tau^2 = .336651
Iteration 10: tau^2 = .33723876
Iteration 11: tau^2 = .33748679
Iteration 12: tau^2 = .3375914

Meta-analysis regression                                No of studies =    49
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate =  .3376

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
      se2 |   .8445677   .5515184    1.53   0.126   -.2363886   1.925524
      _cons |   .2191779   .2165271    1.01   0.311   -.2052074   .6435631
-----

```

**Πίνακας 6.12:** Μετα-ανάλυση παλινδρόμηση για το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης για τις 49 μελέτες για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* αναδεικνύοντας τις επαναληπτικές διαδικασίες μέχρι την επίτευξη της σύγκλισης του  $\hat{\tau}^2$  και το αποτέλεσμα του P.

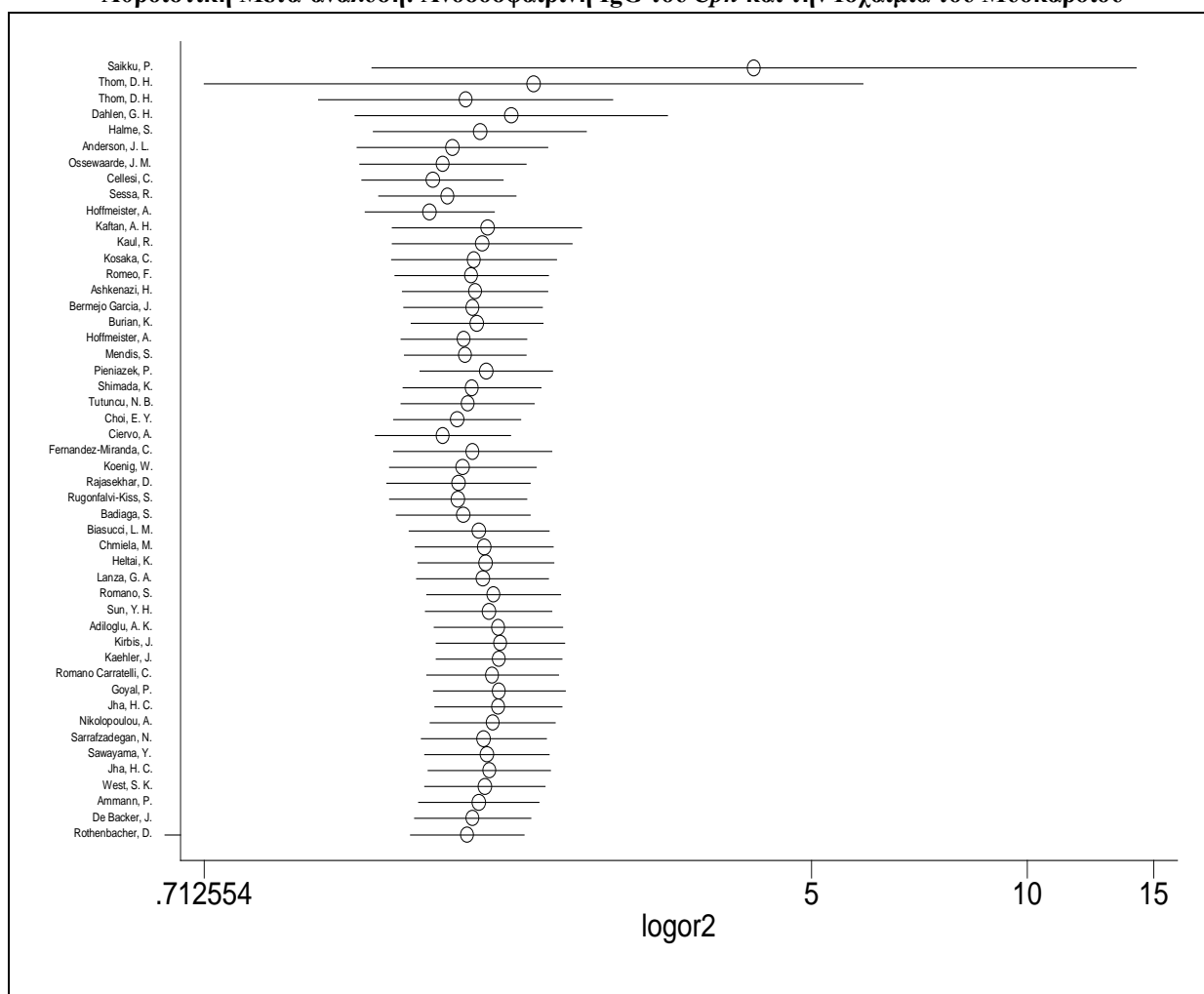
Η αθροιστική μετα-ανάλυση για την ανάδειξη της εξελικτικής πορείας των μελετών σε σχέση με το χρόνο που αφορά την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την συσχέτιση με την ισχαιμία του μυοκαρδίου στις 49 μελέτες έδειξε ότι υπάρχει το φαινόμενο του Πρωτέα. Όπως φαίνεται στον πίνακα 6.13, οι εκτιμητές του μεγέθους επίδρασης (αριστερά) και το διάστημα εμπιστοσύνης της κάθε μελέτης μέχρι την  $10^{11}$  (Hoffmeister, Rothenbacher et al. 2000) παρουσιάζουν διακυμάνσεις μεταξύ τους, ενώ από την  $11^{11}$  (Kaftan and Kaftan 2000) αυτή μειώνεται. Καλύτερη οπτική εικόνα παρουσιάζει το γράφημα 6.8 όπου φαίνεται η ύπαρξη του φαινομένου και οι εκτιμητές σταθεροποιούνται κατά το έτος 2000.

```
. metacum logor2 se2 if inputigg==1,effect(r) graph id(author ) xlab eform
Cumulative random-effects meta-analysis of 49 studies (exponential form)
```

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Saikku, P.	4.160	1.221	14.168	2.280	0.023
Thom, D. H.	2.051	0.713	5.903	1.332	0.183
Thom, D. H.	1.648	1.027	2.645	2.071	0.038
Dahlen, G. H.	1.907	1.155	3.148	2.522	0.012
Halme, S.	1.726	1.227	2.429	3.133	0.002
Anderson, J. L.	1.579	1.163	2.143	2.927	0.003
Ossewaarde, J. M.	1.532	1.172	2.003	3.123	0.002
Cellesi, C.	1.482	1.182	1.858	3.408	0.001
Sessa, R.	1.554	1.247	1.937	3.921	0.000
Hoffmeister, A.	1.468	1.193	1.806	3.628	0.000
Kaftan, A. H.	1.766	1.304	2.393	3.672	0.000
Kaul, R.	1.737	1.302	2.318	3.755	0.000
Kosaka, C.	1.694	1.299	2.208	3.895	0.000
Romeo, F.	1.680	1.314	2.147	4.139	0.000
Ashkenazi, H.	1.699	1.344	2.147	4.437	0.000
Bermejo Garcia, J.	1.687	1.350	2.107	4.606	0.000
Burian, K.	1.710	1.385	2.111	4.985	0.000
Hoffmeister, A.	1.639	1.340	2.005	4.802	0.000
Mendis, S.	1.645	1.353	2.001	4.987	0.000
Pieniazek, P.	1.762	1.424	2.180	5.214	0.000
Shimada, K.	1.683	1.349	2.099	4.618	0.000
Tutuncu, N. B.	1.659	1.339	2.056	4.625	0.000
Choi, E. Y.	1.604	1.308	1.967	4.538	0.000
Ciervo, A.	1.532	1.233	1.903	3.850	0.000
Fernandez-Miranda, C.	1.686	1.309	2.172	4.041	0.000
Koenig, W.	1.634	1.292	2.067	4.094	0.000
Rajasekhar, D.	1.610	1.279	2.026	4.051	0.000
Rugonfalvi-Kiss, S.	1.609	1.292	2.004	4.248	0.000
Badiaga, S.	1.637	1.321	2.028	4.501	0.000
Biasucci, L. M.	1.721	1.375	2.153	4.747	0.000
Chmiela, M.	1.749	1.401	2.184	4.937	0.000
Heltai, K.	1.758	1.414	2.185	5.082	0.000
Lanza, G. A.	1.741	1.408	2.152	5.127	0.000
Romano, S.	1.803	1.455	2.236	5.376	0.000
Sun, Y. H.	1.775	1.449	2.173	5.551	0.000
Adiloglu, A. K.	1.830	1.489	2.249	5.748	0.000
Kirbis, J.	1.844	1.501	2.265	5.826	0.000
Kaehler, J.	1.836	1.501	2.246	5.911	0.000
Romano Carratelli, C.	1.797	1.454	2.220	5.430	0.000
Goyal, P.	1.836	1.487	2.269	5.636	0.000
Jha, H. C.	1.830	1.492	2.245	5.797	0.000
Nikolopoulou, A.	1.798	1.471	2.198	5.726	0.000
Sarrafadegan, N.	1.747	1.429	2.137	5.439	0.000
Sawayama, Y.	1.764	1.446	2.152	5.596	0.000
Jha, H. C.	1.780	1.462	2.166	5.747	0.000
West, S. K.	1.754	1.446	2.128	5.707	0.000
Ammann, P.	1.719	1.417	2.085	5.497	0.000
De Backer, J.	1.688	1.400	2.034	5.497	0.000

**Πίνακας 6.13:** Αθροιστική μετα-ανάλυση για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Αριστερά απεικονίζονται οι εκτιμητές του μεγέθους επίδρασης και το διάστημα εμπιστοσύνης της κάθε μελέτης για n=49 μελέτες.

### Αθροιστική Μετα-ανάλυση: Ανοσοσφαιρίνη IgG του *Crp* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου



**Γράφημα 6.8:** Γραφική παράσταση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Crp* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου όπου υπάρχει το φαινόμενο του Πρωτέα.

Ο πίνακας 6.14 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της επέκτασης της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τον εντοπισμό της τάσης που εκδηλώνεται με την πάροδο του χρόνου για τις μελέτες που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Crp* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η τιμή του P με την ενσωμάτωση της πρώτης μελέτης είναι 0.025 με μέγεθος επίδρασης 3.872 και ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης (1.183 - 12.676) ενώ με τις επακόλουθες μελέτες, η τιμή του P είναι 0.000 με μείωση του μεγέθους επίδρασης και αρκετή σμίκρυνση του διαστήματος εμπιστοσύνης (1.445 έως 1.943). Η τιμή του P της αθροιστικής μετα-ανάλυσης είναι <0.05 δηλώνοντας μια διαχρονική τάση και την ύπαρξη του φαινομένου του Πρωτέα.

```
. metatrend logor2 se2
Tests for detecting trends in cumulative meta-analysis
-----
Number of studies: 80
'First vs. Subsequent' method
-----
```

	Effect Size (ES)	P-value	[95% Conf. Interval]	
First study	3.8723	<b>0.025</b>	1.1829	12.6760
Subsequent studies	1.6752	<b>0.000</b>	1.4445	1.9427
All Studies	1.6885	<b>0.000</b>	1.4565	1.9574

```
-----
```

**Πίνακας 6.14:** Τα αποτελέσματα της τάσης της αθροιστικής μετα-ανάλυσης σε μελέτες που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την τάση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης για τις μελέτες που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου η οποία απεικονίζεται στο διάγραμμα 6.9. Όπως φαίνεται από τον πίνακα 6.15, η τιμή του P είναι στατιστικά σημαντική (<0.05) δηλώνοντας την ύπαρξη του φαινόμενο του Πρωτέα και την ύπαρξη διαχρονικής τάσης.

```
Test for the equality of the ESs (log-scale)
-----
Ho: ES(first) = ES(subsequent)

z-value = 1.374
P-value = 0.169

Generalized Least Squares (GLS) Regression-based test
-----
```

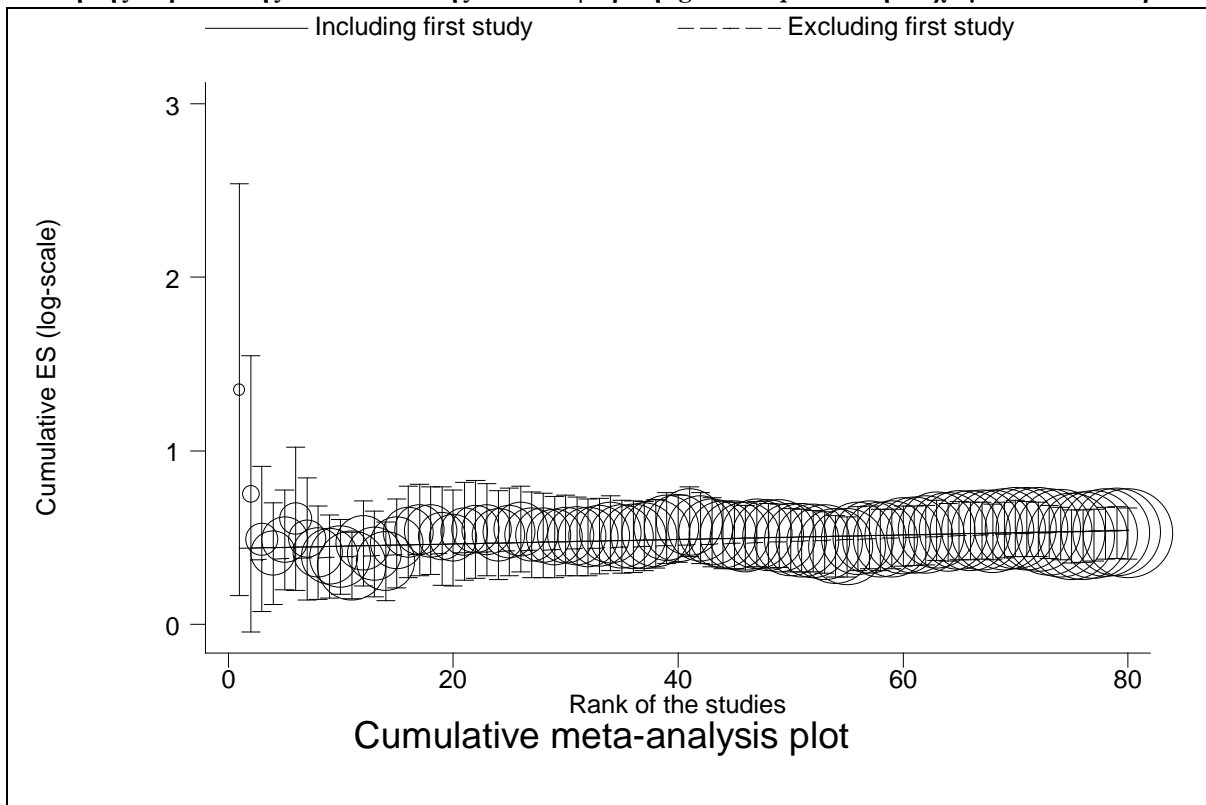
	Coef.	Std. Err.	P-value	[95% Conf. Interval]		rho
Including all studies	0.00129	0.00041	0.002	0.00049	0.00209	0.642
Excluding first study	0.00221	0.00046	0.000	0.00131	0.00310	0.727

```
-----
```

**Πίνακας 6.15:** Τα αποτελέσματα του στατιστικού ελέγχου της τάσης της αθροιστικής μετα-ανάλυσης στις μελέτες που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Στο διάγραμμα 6.9 οι μελέτες ταξινομούνται με χρονολογική σειρά από την αρχική μελέτη (1988) έως την πιο πρόσφατη (2009). Η διαφορά που εμφανίζεται μεταξύ της ενσωμάτωσης της πρώτης μελέτης (ίσα γραμμή) και αυτή με την εξαίρεση της (διακεκομμένη γραμμή) είναι ελάχιστη και με την πάροδο του χρόνου συγχωνεύεται εμφανίζοντας έτσι διαχρονική τάση. Φαίνεται ότι οι μελέτες είναι αξιόπιστες και γρήγορα σταθεροποιούνται.

### Τάση της Αθροιστικής Μετα-ανάλυσης: Ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου



**Διάγραμμα 6.9:** Γραφική παράσταση με τη μορφή «bubble plot» για την τάση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που αφορά το μέγεθος επίδρασης και την χρονολογική ταξινόμηση των μελετών που σχετίζονται με την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Το αποτέλεσμα των τιμών της στατιστικής ανάλυσης των επιδραστικών μελετών που πραγματοποιήθηκε για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου απεικονίζεται στον πίνακα 6.16. Η συνδυασμένη εκτίμηση της τιμής όλων των μελετών αυτών είναι 1.657 με C.I. 1.382 - 1.987 δηλώνοντας ότι καμία μελέτη αν αφαιρεθεί δεν επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης.

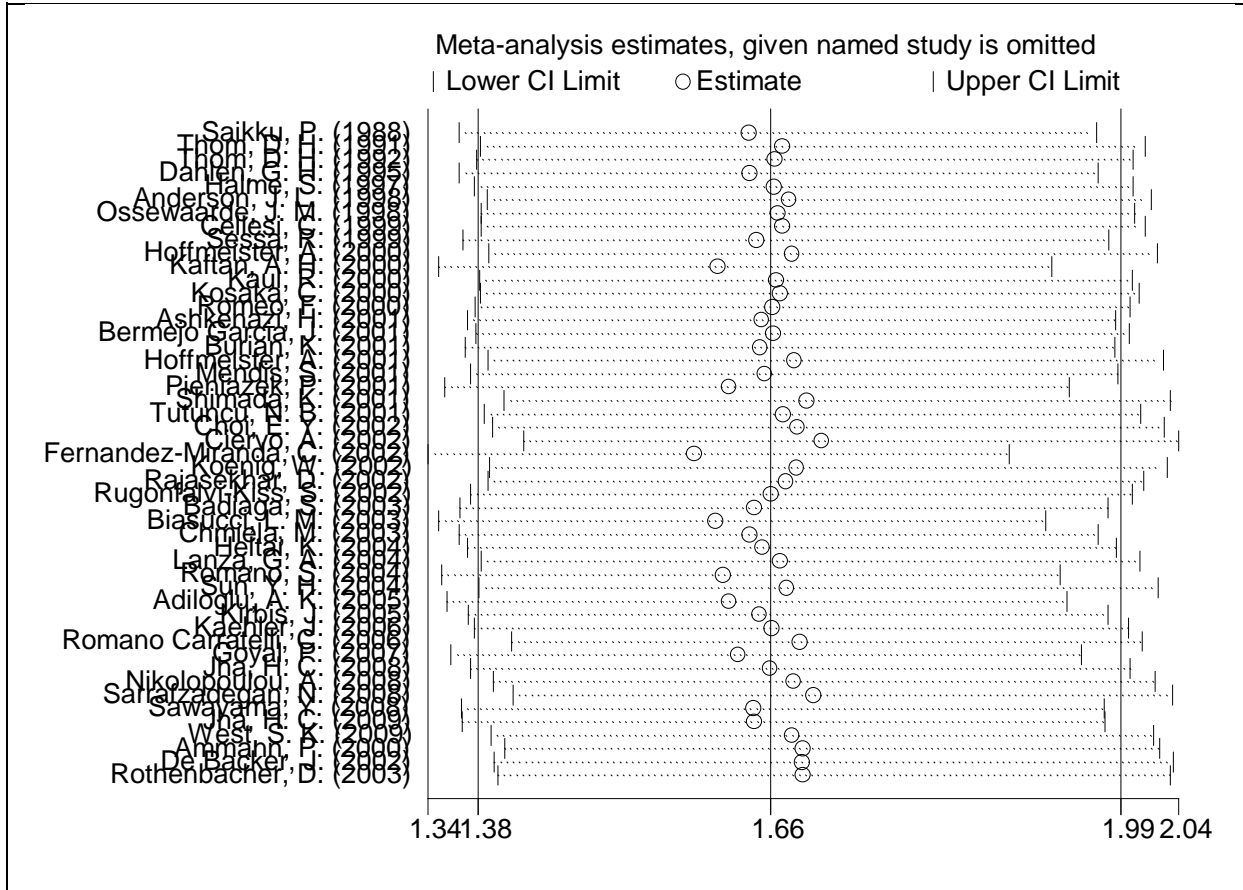
```
. metaninf logor2 se2 if inputigg==1,randomi graph eform label(namevar=author ,
yearvar=publicationyear )
```

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]
-----+-----		
Saikkku, P. (1988)	1.6366545	1.3638332 1.9640509
Thom, D. H. (1991)	1.6680453	1.3844272 2.0097661
Thom, D. H. (1992)	1.6609018	1.3802648 1.9985983
Dahlen, G. H. (1995)	1.637563	1.3643872 1.9654337
Halme, S. (1997)	1.6599464	1.3786472 1.998642
Anderson, J. L. (1998)	1.6742995	1.3908252 2.0155509
Ossewaarde, J. M. (1998)	1.6641353	1.3847599 1.9998748
Cellesi, C. (1999)	1.6683329	1.384696 2.0100694
Sessa, R. (1999)	1.6435417	1.3674146 1.9754281
Hoffmeister, A. (2000)	1.6774497	1.3919709 2.0214775
Kaftan, A. H. (2000)	1.6075175	1.3446623 1.9217558
Kaul, R. (2000)	1.662534	1.3835529 1.9977691
Kosaka, C. (2000)	1.6656556	1.3841461 2.0044188
Romeo, F. (2000)	1.6589348	1.3788769 1.9958742
Ashkenazi, H. (2001)	1.6487676	1.3716497 1.9818723
Bermejo Garcia, J. (2001)	1.65924	1.3802048 1.9946876
Burian, K. (2001)	1.6476597	1.3700202 1.9815639
Hoffmeister, A. (2001)	1.6793827	1.3913047 2.0271089
Mendis, S. (2001)	1.6516346	1.3745844 1.9845248
Pieniazek, P. (2001)	1.6181222	1.350799 1.9383488
Shimada, K. (2001)	1.6911374	1.406495 2.033385
Tutuncu, N. B. (2001)	1.6684235	1.3879633 2.0055554
Choi, E. Y. (2002)	1.6820774	1.3953596 2.02771
Ciervo, A. (2002)	1.7053722	1.4245902 2.0414956
Fernandez-Miranda, C. (2002)	1.5850111	1.3350862 1.881721
Koenig, W. (2002)	1.6816331	1.392473 2.0308399
Rajasekhar, D. (2002)	1.6714147	1.3909584 2.0084188
Rugonfalvi-Kiss, S. (2002)	1.6574961	1.3750238 1.9979968
Badiaga, S. (2003)	1.6417111	1.3648345 1.9747561
Biasucci, L. M. (2003)	1.6054717	1.3449671 1.916433
Chmiela, M. (2003)	1.6376895	1.3642561 1.9659262
Heltai, K. (2004)	1.6493767	1.3721609 1.9825983
Lanza, G. A. (2004)	1.6661601	1.3848259 2.0046487
Romano, S. (2004)	1.6126311	1.3477398 1.9295852
Sun, Y. H. (2004)	1.6724057	1.3829839 2.0223958
Adiloglu, A. K. (2005)	1.6180755	1.3524023 1.9359388
Kirbis, J. (2005)	1.6467122	1.3729889 1.9750057
Kaehler, J. (2006)	1.6581695	1.3786168 1.9944092
Romano Carratelli, C. (2006)	1.6843284	1.4136597 2.0068212
Goyal, P. (2007)	1.6262983	1.3565661 1.9496627
Jha, H. C. (2008)	1.6565454	1.3748782 1.9959171
Nikolopoulou, A. (2008)	1.6789745	1.3959765 2.0193429
Sarrafadegan, N. (2008)	1.6971066	1.4148359 2.0356925
Sawayama, Y. (2008)	1.6411055	1.3662606 1.9712398
Jha, H. C. (2009)	1.6419624	1.3669336 1.9723274
West, S. K. (2009)	1.6771553	1.3939987 2.017828
Ammann, P. (2000)	1.6874392	1.4069571 2.0238364
De Backer, J. (2002)	1.6867771	1.3972276 2.0363302
Rothenbacher, D. (2003)	1.6876515	1.4003705 2.0338671
-----+-----		
Combined	1.6570298	1.3817158 1.9872016

**Πίνακας 6.16:** Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μεγέθους επίδρασης και των διαστημάτων εμπιστοσύνης της ανάλυσης επιδραστικών μελετών για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η γραφική παράσταση των αποτελεσμάτων των τιμών της ανάλυσης των επιδραστικών μελετών φαίνεται στο διάγραμμα 6.10 όπου οι εκτιμήσεις των τιμών αυτών κυμαίνονται γύρω από το 1.66 με όριο εμπιστοσύνης 1.38 έως 1.99. Έτσι καμία μελέτη αν αφαιρεθεί δεν επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα.

**Ανάλυση Επιδραστικών Μελετών: Ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και την Ισχαιμία του Μυοκαρδίου**



**Διάγραμμα 6.10:** Γραφική παράσταση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης επιδραστικών μελετών της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου όπου φαίνονται το μέγεθος επίδρασης της κάθε μελέτης ξεχωριστά όπως και η συνδυασμένη τιμή και των ορίων των διαστημάτων εμπιστοσύνης τους.

### 6.3 Δοκιμασία Κατά Ζεύγη για την Ύπαρξη ή μη Συσχέτισης της Ισχαιμίας του Μυοκαρδίου και των Παραγόντων Κινδύνου στους Ασθενείς και στους Μάρτυρες

Χρησιμοποιώντας την δοκιμασία κατά ζεύγη «t-test» μεταξύ των ασθενών και μαρτύρων αναζητήθηκε η πιθανή ύπαρξη συσχέτισης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και των παραγόντων κινδύνου. Στους πίνακες 6.17 έως 6.21 παρατίθενται τα αποτελέσματα που ανέδειξαν θετική συσχέτιση.

Ο πίνακας 6.17 απεικονίζει τη διαφορά μεταξύ των καπνιστών ασθενών (smoking1) με τους καπνιστές μάρτυρες (smoking0). Η εκτίμηση της διαφοράς των

μέσων τιμών του P είναι  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$ , που είναι  $<0.05$  δηλώνοντας την θετική συσχέτιση.

```

. ttest smoking1=smoking0

Paired t test
-----+-----
Variable |      Obs      Mean   Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
smoking1 |       40     42.8195   4.06075    25.68244    34.60586    51.03314
smoking0 |       40     29.89625   2.996032   18.94857    23.8362    35.9563
-----+-----
diff |       40     12.92325   2.586324   16.35735    7.691917    18.15458
-----+-----

mean(diff) = mean(smoking1 - smoking0)           t = 4.9968
Ho: mean(diff) = 0                               degrees of freedom = 39

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 6.17:** Δοκιμασία «t test» με τη διαφορά των μέσων τιμών μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων με παράγοντα κινδύνου το κάπνισμα.

Ο πίνακας 6.18 απεικονίζει τη διαφορά μεταξύ των διαβητικών ασθενών (diabetes1) με τους διαβητικούς μάρτυρες (diabetes0). Η εκτίμηση της διαφοράς των μέσων τιμών του P είναι  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$ , που είναι  $<0.05$  δηλώνοντας την θετική συσχέτιση.

```

. ttest diabetes1=diabetes0

Paired t test
-----+-----
Variable |      Obs      Mean   Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
diabet~1 |       32     19.96094   1.712073   9.684946    16.46914    23.45273
diabet~0 |       32      5.744375   1.067605   6.039284     3.566981     7.921769
-----+-----
diff |       32     14.21656   1.735236   9.815978    10.67753    17.7556
-----+-----

mean(diff) = mean(diabetes1 - diabetes0)           t = 8.1929
Ho: mean(diff) = 0                               degrees of freedom = 31

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 6.18:** Δοκιμασία «t test» με τη διαφορά των μέσων τιμών μεταξύ των ασθενών και μαρτύρων με παράγοντα κινδύνου τον σακχαρώδη διαβήτη.

Ο πίνακας 6.19 απεικονίζει τη διαφορά μεταξύ των υπερλιπιδαιμικών ασθενών (hyperlipidemia1) με τους υπερλιπιδαιμικούς μάρτυρες (hyperlipidemia0). Η εκτίμηση της διαφοράς των μέσων τιμών του P είναι  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0006$ , που είναι  $<0.05$  δηλώνοντας την θετική συσχέτιση.



```

. ttest hyperlipidemia1=hyperlipidemia0

Paired t test
-----
Variable |      Obs      Mean   Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
hyperl~1 |       26   47.88077   4.288227   21.86575    39.049   56.71254
hyperl~0 |       26   26.68654   3.476654   17.72753    19.52624   33.84684
-----+-----
diff |       26   21.19423   5.383825   27.45223    10.10604   32.28243
-----+-----
mean(diff) = mean(hyperlipidemia1 - hyperlipidemia0)      t =    3.9366
Ho: mean(diff) = 0                                         degrees of freedom =    25

Ha: mean(diff) < 0           Ha: mean(diff) != 0           Ha: mean(diff) > 0
Pr(T < t) = 0.9997         Pr(|T| > |t|) = 0.0006         Pr(T > t) = 0.0003

```

**Πίνακας 6.19:** Δοκιμασία «t test» με τη διαφορά των μέσων τιμών μεταξύ των συντελεστών ασθενών και μαρτύρων με παράγοντα κινδύνου την υπερλιπιδαιμία.

Ο πίνακας 6.20 απεικονίζει τη διαφορά μεταξύ υπερτασικών ασθενών (hypertension1) με τους υπερτασικούς μάρτυρες (hypertension0). Η εκτίμηση της διαφοράς των μέσων τιμών του P είναι  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$ , που είναι  $<0.05$  δηλώνοντας την θετική συσχέτιση.

```

. ttest hypertension1=hypertension0

Paired t test
-----
Variable |      Obs      Mean   Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
hypert~1 |       39   52.81385   2.002095   12.50308    48.76082   56.86687
hypert~0 |       39   23.85154   2.627927   16.4114    18.53158   29.1715
-----+-----
diff |       39   28.96231   3.168349   19.78633    22.54832   35.37629
-----+-----
mean(diff) = mean(hypertension1 - hypertension0)      t =    9.1411
Ho: mean(diff) = 0                                         degrees of freedom =    38

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 6.20:** Δοκιμασία «t test» με τη διαφορά των μέσων τιμών μεταξύ των συντελεστών των ασθενών και μαρτύρων με παράγοντα κινδύνου την υπέρταση.

Ακολουθεί ο πίνακας 6.21 που απεικονίζει τη διαφορά μεταξύ των ανδρών ασθενών (males1) με τους άνδρες μάρτυρες (males0). Η εκτίμηση της διαφοράς των μέσων τιμών του P είναι  $\Pr(|T| > |t|) = 0.0000$ , που επίσης είναι  $<0.05$  δηλώνοντας την θετική συσχέτιση.

```

. ttest males1=males0
Paired t test
-----
Variable |      Obs      Mean   Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf. Interval]
-----+-----
  males1 |         62   74.89048   1.739701   13.69842   71.41174   78.36923
  males0 |         62   64.61435   2.377471   18.72023   59.86031   69.3684
-----+-----
      diff |         62   10.27613   1.739833   13.69946   6.797118   13.75514
-----+-----
      mean(diff) = mean(males1 - males0)                                t =      5.9064
  Ho: mean(diff) = 0                                                    degrees of freedom =      61

  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 6.21:** Δοκιμασία «t test» με τη διαφορά των μέσων τιμών μεταξύ των συντελεστών των ασθενών και μαρτύρων με παράγοντα κινδύνου το αρσενικό φύλο.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε η κατά ζεύγη δοκιμασία συσχέτισης των συντελεστών (pairwise correlation among coefficients) για την εκτίμηση των διαφορών των παραγόντων κινδύνου και η σχέση που υπάρχει μεταξύ τους. Όπως παρατηρείται στον πίνακα συσχετίσεων 6.22 διακρίνεται η συσχέτιση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και την εμφάνιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου με την οροθετικότητα των ατόμων με το *Cpn*. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει αμυδρή τάση συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος με τον σακχαρώδη διαβήτη με τιμή  $P=0.0875$ , όπως και του καπνίσματος με την υπερλιπιδαιμία με τιμή του  $P=0.0752$ . Ισχυρή συσχέτιση υπάρχει μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη με την υπέρταση με τιμή του  $P=0.0000$  και αμυδρή τάση με την υπερλιπιδαιμία με τιμή του  $P=0.0821$ . Επίσης, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υπέρτασης και την υπερλιπιδαιμία με τιμή του  $P=0.0000$ . Ενώ η υπερλιπιδαιμία με το αρσενικό φύλο δείχνει αμυδρή τάση συσχέτισης με τιμή του  $P=0.0680$ .

**Κατά Ζεύγη Δοκιμασία Συσχέτισης**

```

. pwcorr *diff,sig
-----+-----
      | smokdiff  diabdiff  hypert~f  hyperl~f  malediff
-----+-----
smokdiff | 1.0000
      |
diabdiff | 0.3174    1.0000
      | 0.0875
      |
hypertdiff | 0.2107    0.6599    1.0000
      | 0.2106    0.0000
      |
hyperlipdiff | -0.3550    0.3881    0.7286    1.0000
      | 0.0752    0.0821    0.0000
      |
malediff | 0.1767    0.2158    0.0269   -0.3787    1.0000
      | 0.3025    0.2701    0.8782    0.0680

```

**Πίνακας 6.22:** Απεικόνιση των εκτιμήσεων της κατά ζεύγη δοκιμασίας για την συσχέτιση των συντελεστών και των διαφορών που υπάρχει μεταξύ των παραγόντων κινδύνου.

## 6.4 Μετα-παλινδρόμηση του Μεγέθους Επίδρασης (λογάριθμος του OR) για την Ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crn* και τους Παράγοντες Κινδύνου

Οι πίνακες 6.23 έως 6.27 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης για την επιρροή του μεγέθους επίδρασης από τους παράγοντες κινδύνου στην πρόκληση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgA για το *Crn*. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος REML με την οποία έγινε ο έλεγχος για την διακύμανση που υπάρχει μεταξύ των μελετών κάθε δοκιμασίας ξεχωριστά. Από τα αποτελέσματα συμπεραίνεται ότι το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και το φύλο δεν επηρεάζουν σημαντικά τον λογάριθμο του OR διότι το P σε κάθε περίπτωση είναι >0.05.

```
. metareg logor1 smokdiff,wsse(sel)
```

Iteration 1: tau^2 = 0  
 Iteration 2: tau^2 = .13467728  
 Iteration 3: tau^2 = .72018826  
 Iteration 4: tau^2 = 1.4168575  
 Iteration 5: tau^2 = 1.8177283  
 Iteration 6: tau^2 = 1.9683068  
 Iteration 7: tau^2 = 2.0154344  
 Iteration 8: tau^2 = 2.0293118  
 Iteration 9: tau^2 = 2.0333237  
 Iteration 10: tau^2 = 2.0344774  
 Iteration 11: tau^2 = 2.0348085

Meta-analysis regression

No of studies = 16  
 tau^2 method reml  
 tau^2 estimate = 2.035

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

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
<b>smokdiff</b>	-.0182665	.0278439	-0.66	<b>0.512</b>	-.0728396 .0363066
_cons	.6829457	.4894488	1.40	0.163	-.2763563 1.642248

**Πίνακας 6.23:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgA του *Crn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου το κάπνισμα (P-value=0.512).

```

. metareg logor1 diabdiff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .12414027
Iteration 3: tau^2 = .76048056
Iteration 4: tau^2 = 1.6278341
Iteration 5: tau^2 = 2.1344728
Iteration 6: tau^2 = 2.3109069
Iteration 7: tau^2 = 2.360519
Iteration 8: tau^2 = 2.373588
Iteration 9: tau^2 = 2.3769703
Iteration 10: tau^2 = 2.3778419
Iteration 11: tau^2 = 2.3780662

Meta-analysis regression
No of studies = 15
tau^2 method reml
tau^2 estimate = 2.378

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
  diabdiff |   -.0121369   .0340492   -0.36   0.722   -.0788722   .0545984
    _cons |   .6591157   .6511071    1.01   0.311   -.6170307   1.935262
-----

```

**Πίνακας 6.24:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου τον σακχαρώδη διαβήτη (P-value=0.722).

```

. metareg logor1 hypertdiff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .11951768
Iteration 3: tau^2 = .65817711
Iteration 4: tau^2 = 1.3131734
Iteration 5: tau^2 = 1.7131201
Iteration 6: tau^2 = 1.8758068
Iteration 7: tau^2 = 1.9306939
Iteration 8: tau^2 = 1.9480026
Iteration 9: tau^2 = 1.9533428
Iteration 10: tau^2 = 1.9549794
Iteration 11: tau^2 = 1.9554798
Iteration 12: tau^2 = 1.9556328

Meta-analysis regression
No of studies = 15
tau^2 method reml
tau^2 estimate = 1.956

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
  hypertdiff |  -.0312672   .0226112   -1.38   0.167   -.0755844   .0130501
    _cons |   1.350765   .7457091    1.81   0.070   -.1107975   2.812328
-----

```

**Πίνακας 6.25:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου την υπέρταση (P-value=0.167).

```

. metareg logor1 hyperlipdiff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .02735997
Iteration 3: tau^2 = .09291153
Iteration 4: tau^2 = .18177533
Iteration 5: tau^2 = .26966933
Iteration 6: tau^2 = .35489014
Iteration 7: tau^2 = .43786744
Iteration 8: tau^2 = .51782603
Iteration 9: tau^2 = .59316955
Iteration 10: tau^2 = .66210167
Iteration 11: tau^2 = .72315649
Iteration 12: tau^2 = .7755221
Iteration 13: tau^2 = .81911818
Iteration 14: tau^2 = .85447785
Iteration 15: tau^2 = .8825338
Iteration 16: tau^2 = .90439922
Iteration 17: tau^2 = .92119914
Iteration 18: tau^2 = .93396464
Iteration 19: tau^2 = .94358212
Iteration 20: tau^2 = .95078116
Iteration 21: tau^2 = .95614375
Iteration 22: tau^2 = .96012386
Iteration 23: tau^2 = .96306975
Iteration 24: tau^2 = .96524588
Iteration 25: tau^2 = .96685097
Iteration 26: tau^2 = .96803361
Iteration 27: tau^2 = .96890421
Iteration 28: tau^2 = .96954472
Iteration 29: tau^2 = .97001578
Iteration 30: tau^2 = .97036215
Iteration 31: tau^2 = .97061664
Iteration 32: tau^2 = .97080371
Iteration 33: tau^2 = .97094119
Iteration 34: tau^2 = .97104216

Meta-analysis regression                                No of studies =    11
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate =  .9711

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
          |          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
hyperlipdiff |  -.0081216   .0169468   -0.48   0.632   - .0413368   .0250936
      _cons |   .2253482   .5406063    0.42   0.677   - .8342206   1.284917
-----

```

**Πίνακας 6.26:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου την υπερλιπιδαιμία (P-value=0.632).

```

. metareg logor1 malediff,wsse(sel)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .35120595
Iteration 3: tau^2 = .70970576
Iteration 4: tau^2 = .91335574
Iteration 5: tau^2 = 1.0146799
Iteration 6: tau^2 = 1.0609278
Iteration 7: tau^2 = 1.0811494
Iteration 8: tau^2 = 1.0898208
Iteration 9: tau^2 = 1.0935079
Iteration 10: tau^2 = 1.09507
Iteration 11: tau^2 = 1.0957308
Iteration 12: tau^2 = 1.0960101
Iteration 13: tau^2 = 1.0961282

Meta-analysis regression
No of studies = 24
tau^2 method reml
tau^2 estimate = 1.096

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
      |          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
 malediff | -.0127743   .0235035   -0.54   0.587   -0.0588404   .0332917
   _cons |  .7085147   .3104319    2.28   0.022   .1000794   1.31695
-----

```

**Πίνακας 6.27:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgA του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου το αρσενικό φύλο (P-value=0.587).

## 6.5 Μετα-παλινδρόμηση του Μεγέθους Επίδρασης (λογάριθμος του OR) για την Ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* και τους Παράγοντες Κινδύνου

Στους πίνακες 6.28 έως 6.32 φαίνονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης για την επιρροή του μεγέθους επίδρασης από τους παράγοντες κινδύνου στην πρόκληση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgG για το *Cpn*. Όπως και στις προηγούμενες αναλύσεις, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος REML με την οποία έγινε ο έλεγχος για την διακύμανση που υπάρχει μεταξύ των μελετών κάθε δοκιμασίας ξεχωριστά. Από τα αποτελέσματα, συμπεραίνεται ότι το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και το φύλο δεν επηρεάζουν σημαντικά τον λογάριθμο του OR διότι το P σε κάθε περίπτωση είναι >0.05.

```
. metareg logor2 smokdiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .08949129
Iteration 3: tau^2 = .1950943
Iteration 4: tau^2 = .25842545
Iteration 5: tau^2 = .29299162
Iteration 6: tau^2 = .31114397
Iteration 7: tau^2 = .32048744
Iteration 8: tau^2 = .32524723
Iteration 9: tau^2 = .32765912
Iteration 10: tau^2 = .32887803
Iteration 11: tau^2 = .32949318
Iteration 12: tau^2 = .32980344
Iteration 13: tau^2 = .32995981

Meta-analysis regression                                No of studies =    38
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate =   .33

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

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
smokdiff	.0001913	.0070514	0.03	<b>0.978</b>	-.0136291 .0140117
_cons	.4692353	.1460869	3.21	0.001	.1829103 .7555603

**Πίνακας 6.28:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου το κάπνισμα (P-value=0.978).

```

. metareg logor2 diabdiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .08942104
Iteration 3: tau^2 = .2449379
Iteration 4: tau^2 = .38266134
Iteration 5: tau^2 = .48167571
Iteration 6: tau^2 = .54511843
Iteration 7: tau^2 = .58299788
Iteration 8: tau^2 = .60469505
Iteration 9: tau^2 = .61683335
Iteration 10: tau^2 = .62353529
Iteration 11: tau^2 = .62720892
Iteration 12: tau^2 = .62921464
Iteration 13: tau^2 = .63030735
Iteration 14: tau^2 = .63090195
Iteration 15: tau^2 = .63122527
Iteration 16: tau^2 = .63140106

Meta-analysis regression
No of studies = 30
tau^2 method reml
tau^2 estimate = .6315

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
diabdiff |   .0175631   .017257    1.02   0.309   -.0162601   .0513862
 _cons   |   .2330017   .3169147    0.74   0.462   -.3881396   .8541431
-----

```

**Πίνακας 6.29:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου τον σακχαρώδη διαβήτη (P-value=0.309).



```

. metareg logor2 hypertdiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .066385
Iteration 3: tau^2 = .16820253
Iteration 4: tau^2 = .24335444
Iteration 5: tau^2 = .28938012
Iteration 6: tau^2 = .31577244
Iteration 7: tau^2 = .33040605
Iteration 8: tau^2 = .33837427
Iteration 9: tau^2 = .34267092
Iteration 10: tau^2 = .34497569
Iteration 11: tau^2 = .34620851
Iteration 12: tau^2 = .34686696
Iteration 13: tau^2 = .34721836
Iteration 14: tau^2 = .34740581

Meta-analysis regression
No of studies = 37
tau^2 method reml
tau^2 estimate = .3475

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
hypertdiff | -.0013727   .0059572   -0.23   0.818   - .0130485   .0103031
  _cons    |  .498775   .2207606    2.26   0.024    .0660923   .9314578
-----

```

**Πίνακας 6.30:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου την υπέρταση (P-value=0.818).

```

. metareg logor2 hyperlipdiff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .05139363
Iteration 3: tau^2 = .12970495
Iteration 4: tau^2 = .20620879
Iteration 5: tau^2 = .27339022
Iteration 6: tau^2 = .32933999
Iteration 7: tau^2 = .37390057
Iteration 8: tau^2 = .40809508
Iteration 9: tau^2 = .43357764
Iteration 10: tau^2 = .45215228
Iteration 11: tau^2 = .4654734
Iteration 12: tau^2 = .47491574
Iteration 13: tau^2 = .4815533
Iteration 14: tau^2 = .486192
Iteration 15: tau^2 = .48942059
Iteration 16: tau^2 = .49166126
Iteration 17: tau^2 = .49321329
Iteration 18: tau^2 = .49428681
Iteration 19: tau^2 = .49502866
Iteration 20: tau^2 = .49554097
Iteration 21: tau^2 = .49589461
Iteration 22: tau^2 = .49613863
Iteration 23: tau^2 = .49630702
Iteration 24: tau^2 = .49642317

Meta-analysis regression
No of studies = 26
tau^2 method reml
tau^2 estimate = .4965

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
|          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
hyperlipdiff |  -.0078233   .0057641   -1.36   0.175   - .0191208   .0034742
   _cons     |   .681589   .2134468    3.19   0.001    .2632409   1.099937
-----

```

**Πίνακας 6.31:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου την υπερλιπιδαιμία (P-value=0.175).

```

. metareg logor2   malediff,wsse(se2)
Iteration 1: tau^2 = 0
Iteration 2: tau^2 = .13618222
Iteration 3: tau^2 = .23531605
Iteration 4: tau^2 = .27163607
Iteration 5: tau^2 = .28422884
Iteration 6: tau^2 = .28851566
Iteration 7: tau^2 = .28996583
Iteration 8: tau^2 = .29045536
Iteration 9: tau^2 = .29062049

Meta-analysis regression                               No of studies =    62
                                                         tau^2 method      reml
                                                         tau^2 estimate =  .2907

Successive values of tau^2 differ by less than 10^-4 :convergence achieved
-----
          |          Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
   malediff |  -.0069425   .0064789   -1.07   0.284   - .0196409   .005756
     _cons  |   .6134852   .1144389    5.36   0.000    .3891892   .8377813
-----

```

**Πίνακας 6.32:** Μετα-παλινδρόμηση για τις μελέτες με την οροθετικότητα της ανοσοσφαιρίνης IgG του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου με παράγοντα κινδύνου το αρσενικό φύλο (P-value=0.284).

# Κεφάλαιο 7

## Συζήτηση - Συμπεράσματα

Η ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι η πρώτη νόσος παγκοσμίως σε σειρά επιβαρύνσεις στην δημόσια υγεία με προτίμηση το γυναικείο φύλο (32%) σε σχέση με το ανδρικό (27%) (Global Burden of Disease 8,10, 2008; Hemingway et al., 2008). Η στηθάγχη η οποία είναι η κλινική εκδήλωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου χαρακτηρίζεται ως αιτία αναπηρίας-ανικανότητας επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα της ζωής των ατόμων. Δυνητικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την σοβαρότητα της ΣΝ που μπορεί να εξελιχτεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η αθηρογένεση αρχικά ενεργοποιείται από τον μικροτραυματισμό των αγγείων του έσω χιτώνα πυροδοτώντας μια φλεγμονώδη αντίδραση, που έλκονται μόρια συγκόλλησης και χυμοκίνες (Wick, 24), προσελκύοντας μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα (Pigarevskii, Mal'tseva et al. 2005; Milioti, Bermudez-Fajardo et al. 2008; Sessa, Di Pietro et al. 2009). Οι παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και οι λοιμογόνοι παράγοντες όπως το *Cpn* συμβάλλουν στις αλλοιώσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλώντας αυξημένη συγκέντρωση των LDL, CRP και TNF-α στο πλάσμα του αίματος ατόμων με ισχαιμία του μυοκαρδίου (Yavuz, Yavuz et al. 2006; Vahdat, Jafari et al. 2007; Sessa, Di Pietro et al. 2009).

Το μικρό υποχρεωτικά ενδοκυττάριο αναπνευστικό βακτήριο *Cpn* έχει την δυνατότητα να πολλαπλασιάζεται σε διάφορα κύτταρα-ξενιστές περιλαμβάνοντας τα μακροφάγα (Airenne, Surcel et al. 2000), τα μονοκύτταρα, τα μονοκύτταρα του περιφερειακού αίματος (Maass, Jahn et al. 2000), τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα (Gaydos 2000; Grayston 2000).

Αρκετές οροεπιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου μέσω της οροθετικότητας των ανοσοσφαιρινών (Meza-Junco, Montano-Loza et al. 2004; Jha, Prasad et al. 2008; Maia, Nicolau et al. 2009; Monno, Fumarola et al. 2010). Επίσης, η παρουσία τους επιβεβαιώθηκε σε ιστοπαθολογικά ευρήματα αθηρωματικών πλακών (Dabiri, Rezadehbashi et al. 2009; Hedayat, Jebeli et al. 2009). Βέβαια, υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες που αναιρούν (Bermejo Garcia, Martinez Martinez et al. 2001) ή δεν δείχνουν καμία συσχέτιση (Zibaeenezhad, Amanat et al. 2005).

Οι ανοσοσφαιρίνες είναι μόρια γλυκοπρωτεϊνών που κυκλοφορούν στον ορό του αίματος και παράγονται από τα πλασματοκύτταρα στην απάντηση ενός αντιγόνου. Η ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* δηλώνει χρόνια λοίμωξη και είναι ενδεικτική της ενεργής ανοσοβιολογικής απόκρισης και απόδειξη μιας πιθανής συνεχιζόμενης φλεγμονώδους διαδικασίας. Η ανοσοσφαιρίνη IgA του *Cpn* έχει χαρακτηριστεί ως «σήμανση» της αθηροσκλήρωσης από κάποιους ερευνητές μαζί με τους δείκτες της φλεγμονής όπως της hsCRP (Jha, Prasad et al. 2008) και της IFN-γ (Haider, Rizvi et al. 2011) σε άτομα με σταθερή και ασταθή στηθάγχη. Η ανοσοσφαιρίνη IgG του *Cpn* δίνει πληροφορίες που σχετίζονται με το αν η λοίμωξη ήταν πρωτογενής ή δευτερογενής. Η hsCRP έχει βρεθεί να

είναι αυξημένη σε οροθετικά για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Crn* άτομα με ισχαιμία του μυοκαρδίου (Jha, Prasad et al. 2008) και ιδιαίτερα σ' αυτά που έχουν ασταθή στηθάγχη (Jafarzadeh, Esmaeeli-Nadimi et al. 2008).

Διχογνωμία υπάρχει στην ερμηνεία των τίτλων των αραιώσεων τόσο για την ανοσοσφαιρίνη IgA όσο και για την ανοσοσφαιρίνη IgG του *Crn*. Υπάρχουν μελέτες όσον αφορά την IgA που θεωρούν θετική την ανίχνευση του *Crn* από αραιώσεις  $\geq 1:8$  (Ossewaarde, Feskens et al. 1998; Cellesi, Sansoni et al. 1999; Pieniazek, Karczewska et al. 2001), από αραιώσεις  $\geq 1:16$  (Dahlen, Boman et al. 1995; Romeo, Martuscelli et al. 2000; Romano, Penco et al. 2004) ενώ άλλες από αραιώσεις  $\geq 1:32$  (Ammann, Marschall et al. 2000; Haider, Rizvi et al. 2011) δημιουργώντας μια διαγνωστική ασαφήνεια όσον αφορά το τι θεωρούμε λοίμωξή τους. Ομοίως το ίδιο πρόβλημα εμφανίζεται και για την ανοσοσφαιρίνη IgG με μελέτες που θεωρούν θετική την ανίχνευση του *Crn* από αραιώσεις  $\geq 1:8$  (Thom, Wang et al. 1991; Ossewaarde, Feskens et al. 1998) ή αραιώσεις  $\geq 1:16$  (Ashkenazi, Rudensky et al. 2001; Badiaga, Paganelli et al. 2003; West, Kohlhepp et al. 2009).

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η μετα-ανάλυση και η μέθοδος των τυχαίων επιδράσεων για να εκτιμηθεί το κατά πόσο επηρεάζει η λοίμωξη από το *Crn* την πιθανότητα εμφάνισης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η μετα-ανάλυση είναι μια μαθηματική προσέγγιση υπολογισμού ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος που αφορά ένα μέγεθος επίδρασης, το οποίο εκτιμάται από τα αποτελέσματα διαφορετικών ανεξάρτητων μελετών που διερευνούν μια παρόμοια υπόθεση. Σκοπός είναι να εκτιμηθεί το μέγεθος επίδρασης της υπόθεσης με μεγαλύτερη ακρίβεια συγκριτικά με κάθε μελέτη ξεχωριστά στην πάροδο του χρόνου και να διερευνηθούν οι ομοιότητες και διαφορές των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών.

Από την αξιολόγηση 1460 σχετικών δημοσιευμένων άρθρων, χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 51 μελέτες ασθενών-μαρτύρων για την μετα-ανάλυση. Από αυτές, οι 23 αναφέρονται στην ειδική χλαμυδιακή ανοσοσφαιρίνη IgA με 2624 ασθενείς και 2852 μάρτυρες και οι 49 στην ειδική χλαμυδιακή ανοσοσφαιρίνη IgG με 8180 ασθενείς και 6535 μάρτυρες. Στο σύνολο των μελετών που πραγματοποιήθηκε η μετα-ανάλυση, αξιολογήθηκε και η επίδραση των παραγόντων κινδύνου όπως του καπνίσματος, του σακχαρώδους διαβήτη, της υπερλιπιδαιμίας, της υπέρτασης και του φύλου.

Από την μετα-ανάλυση προέκυψε ότι οι ειδικές αυτές ανοσοσφαιρίνες ήταν αυξημένες στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Το μέγεθος επίδρασης που υπολογίστηκε ήταν 1.69 (95% C.I. 1.19-2.40) για την IgA και 1.66 (95% C.I. 1.38-1.99) για την IgG, αποδεικνύοντας ότι οι οροθετικοί ασθενείς στην ανοσοσφαιρίνη IgG του *Crn* έχουν 1.69 φορές περισσότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ισχαιμία του μυοκαρδίου σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες και ότι οι οροθετικοί ασθενείς στην ανοσοσφαιρίνη IgA του *Crn* έχουν 1.66 φορές περισσότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ισχαιμία του μυοκαρδίου σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Η συσχέτιση αυτή είναι ισχυρή και στις δύο περιπτώσεις και λόγω των στενών διαστημάτων εμπιστοσύνης είναι σταθερή.

Παρά την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των IgA του *Crn* με την στηθάγχη, παρατηρήθηκε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών ( $\chi^2$  (P=0.000),  $I^2$  (85.1%) και  $\hat{\tau}^2$  (0.5530)). Ομοίως, παρατηρήθηκε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών για την IgG του *Crn* με την στηθάγχη ( $\chi^2$  (P=0.000),  $I^2$  (77.4%) και  $\hat{\tau}^2$  (0.2728)). Αυτή μπορεί να οφείλεται

στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετούμενων πληθυσμών (διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές) ή το μεγάλο ηλικιακό φάσμα (Burian, Kis et al. 2001) ή και στην εποχή που πραγματοποιήθηκε η κάθε μελέτη γιατί ως αναπνευστικό παθογόνο βακτήριο, το *Crp* θεωρείται ότι έχει αυξημένο επιπολασμό τους χειμερινούς μήνες σε σχέση με τους θερινούς μήνες (Smieja, Mahony et al. 2002; Aso, Tamura et al. 2004). Υπήρχε διακύμανση μεταξύ του ορισμού της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών των ασθενών από 50% (Fernandez-Miranda, Paz et al. 2002; Badiaga, Paganelli et al. 2003; Lanza, Sestito et al. 2004; West, Kohlhepp et al. 2009) έως και >70% (Kosaka, Hara et al. 2000) για να θεωρείτε κάποιος ισχαιμικός. Επίσης, κάποιοι ασθενείς με στηθάγχη είχαν ήδη υποβληθεί σε επεμβάσεις όπως την αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή την αγγειοπλαστική (Gnarpe, Sparr et al. 2000; De Backer, Mak et al. 2002) ή σ' αυτούς και ορισμένοι με παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου (Anderson, Carlquist et al. 1998; Pieniazek, Karczewska et al. 2001; De Backer, Mak et al. 2002; Fernandez-Miranda, Paz et al. 2002). Άλλη αιτία για την ετερογένεια μπορεί να οφείλεται στην ευαισθησία και ειδικότητα των δοκιμασιών ανίχνευσης των ειδικών ανοσοσφαιρινών (Chmiela, Kowalewicz-Kulbat et al. 2003; Rothenbacher, Brenner et al. 2003).

Στις δοκιμασίες του Begg και Egger, οι οποίες επηρεάζονται από την ετερογένεια, δεν παρατηρήθηκε συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης για τις μελέτες με την ανοσοσφαιρίνη IgA (P=0.101, P=0.081) όπως και με την ανάλυση της μετα-παλινδρόμησης (P=0.189). Ενώ παρατηρήθηκε σε αυτές για την ανοσοσφαιρίνη IgG (P=0.000, P=0.000) όπου όμως η ανάλυση της μετα-παλινδρόμησης ανέδειξε την αναίρεση του σφάλματος με τιμή του P=0.126 (>0.05). Οι λόγοι για την εξήγηση αυτού του σφάλματος μπορεί να οφείλεται στην ετερογένεια που υπάρχει μεταξύ των μελετών, ή στην ευκολία ανίχνευσης των IgG λόγω του μεγαλύτερου χρόνου υποδιπλασιασμού τους σε σχέση με των IgA.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπήρχε περιορισμός στην μετάφραση μη Αγγλόφωνων δημοσιευμένων μελετών και στην ανεύρεση μικρότερων ίσως σημαντικών μελετών που θα μπορούσαν να περιληφθούν στην παρούσα μετα-ανάλυση.

Η αθροιστική μετα-ανάλυση των μελετών για την IgA του *Crp* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου δεν φανέρωσε την ύπαρξη του φαινομένου του Πρωτέα σε αντίθεση με τις μελέτες για την IgG που το εμφάνισαν. Η αρχική μελέτη (Saikku, Leinonen et al. 1988) είχε συγκλονιστική μεγάλη επίδραση με τις επόμενες να έχουν αρκετά μεγάλες αποκλίσεις έως και την  $10^1$  (Hoffmeister, Rothenbacher et al. 2000) όπου η επίδρασή αυτή σταθεροποιήθηκε.

Επίσης στην αθροιστική μετα-ανάλυση εμφανίστηκε και διαχρονική τάση της συσχέτισης των ανοσοσφαιρινών τόσο των IgA όσο και των IgG του *Crp* με την στηθάγχη στην πάροδο του χρόνου (IgA P=0.000, IgG P=0.000). Επισημαίνοντας ότι και με την αφαίρεση της πρώτης μελέτης και στις δύο περιπτώσεις, η σύγκλιση που υπάρχει είναι πολύ στενή (IgA P=0.006, IgG P=0.000).

Σημαντική είναι επίσης η σημασία της ανάλυσης των επιδραστικών μελετών και στις δύο κατηγορίες μελετών, μιας και μας αποδεικνύει ότι καμία μελέτη αν αφαιρεθεί, δεν θα επηρεάσει σημαντικά το μέγεθος επίδρασης της μετα-ανάλυσης.

Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα ( $P=0.000$ ), ο σακχαρώδης διαβήτης ( $P=0.000$ ), η υπερλιπιδαιμία ( $P=0.006$ ), η υπέρταση ( $P=0.000$ ) και το αρσενικό φύλο ( $P=0.000$ ) συσχετίζονται ισχυρά με την παρουσία των ανοσοσφαιρινών του *Cpn* και την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η συσχέτιση των διαφορών μεταξύ των παραγόντων κινδύνου φανέρωσε ιδιαίτερα ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη ( $P=0.000$ ) όπως και της υπερλιπιδαιμίας και της υπέρτασης ( $P=0.000$ ), και της εμφάνισης ισχαιμίας του μυοκαρδίου παρούσα του *Cpn* μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Αρκετά ασθενής συσχέτιση εμφανίστηκε μεταξύ του φύλου και της υπερλιπιδαιμίας ( $P=0.0680$ ).

Η ανάλυση της μετα-παλινδρόμησης φανέρωσε ότι το κάπνισμα (IgA  $P=0.512$ , IgG  $P=0.978$ ), ο σακχαρώδης διαβήτης (IgA  $P=0.722$ , IgG  $P=0.309$ ), η υπέρταση, (IgA  $P=0.167$ , IgG  $P=0.818$ ) η υπερλιπιδαιμία (IgA  $P=0.632$ , IgG  $P=0.175$ ) και το αρσενικό φύλο (IgA  $P=0.587$ , IgG  $P=0.284$ ) δεν επηρεάζουν το μέγεθος επίδρασης (τον λογάριθμο του OR) στους ασθενείς και στους μάρτυρες τόσο για τις μελέτες με οροθετικούς για την ανοσοσφαιρίνη IgA όσο και για τις μελέτες με οροθετικούς για την IgG του *Cpn* και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου ( $P\text{-value}>0.05$ ).

Γενικά, η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε δυνατή συσχέτιση της οροθετικότητας των ανοσοσφαιρινών IgA και IgG του *Cpn* και το κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Για την ανάδειξη αιτιολογικής ή δευτερεύουσας σχέσης θα πρέπει να συνεχιστεί η διερεύνηση αυτή με προοπτικές μελέτες με την παρακολούθηση ατόμων από τη νεαρή ηλικία με θετικές ανοσοσφαιρίνες του *Cpn* και την εμφάνιση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

## Βιβλιογραφία

- (2005). "The latest from the IVD industry December 2004. Chlamydia--pathogens that are still often underestimated." Clin Lab **51**(3-4): 225-229.
- Adiloglu, A. K., R. Can, et al. (2005). "Ectasia and severe atherosclerosis: relationships with chlamydia pneumoniae, helicobacterpylori, and inflammatory markers." Tex Heart Inst J **32**(1): 21-27.
- Airenne, S., H. M. Surcel, et al. (2000). "The resistance of human monocyte-derived macrophages to Chlamydia pneumoniae infection is enhanced by interferon-gamma." APMIS **108**(2): 139-144.
- Ammann, P., S. Marschall, et al. (2000). "Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries." Chest **117**(2): 333-338.
- Anderson, J. L., J. F. Carlquist, et al. (1998). "Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **32**(1): 35-41.
- Andravs, R., J. S. Berger, et al. (2005). "Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials." JAMA **293**(21): 2641-2647.
- Ashkenazi, H., B. Rudensky, et al. (2001). "Incidence of immunoglobulin G antibodies to Chlamydia pneumoniae in acute myocardial infarction patients." Isr Med Assoc J **3**(11): 818-821.
- Aso, N., A. Tamura, et al. (2004). "Association of peripheral mononuclear cells containing Chlamydia pneumoniae DNA with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease in Japanese subjects." Clin Infect Dis **39**(3): 366-372.
- Badiaga, S., F. Paganelli, et al. (2003). "Chlamydia pneumoniae, but not Bartonella quintana, is associated with coronary heart disease: results of a French case-control study." Clin Microbiol Infect **9**(4): 315-318.
- Bagos, Pantelis (2007). "Metatrend: Stata module to implement regression methods for detecting trends in cumulative meta-analysis." ([www.bc.edu/metatrend.ado](http://www.bc.edu/metatrend.ado)).
- Baker, L., R. W. Carlson, et al. (2009). "Chlamydia pneumonia: an innocent bystander or a major mediator of inflammation in the development of coronary artery disease?" Heart Lung **38**(3): 174-175.
- Banach, M., L. Markuszewski, et al. (2004). "[The role of infection in the pathogenesis of atherosclerosis]." Przegl Epidemiol **58**(4): 671-676.
- Bau P. F., C. H Bau, G. A. Rosito, W. C. Manfroi, F. D. Fuchs (2007). "Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers." Alcohol **41**(7): 479-488.
- Beagley, K. W., W. M. Huston, et al. (2009). "Chlamydial infection of immune cells: altered function and implications for disease." Crit Rev Immunol **29**(4): 275-305.
- Begg C. V., M. Mazumdar (1994). "Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias." Biometrics **50**: 1088-1101.
- Belland, R. J., S. P. Ouellette, et al. (2004). "Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis." Cell Microbiol **6**(2): 117-127.
- Bermejo Garcia, J., P. Martinez Martinez, et al. (2001). "[Inflammation and infection in stable coronary disease and acute coronary syndrome]." Rev Esp Cardiol **54**(4): 453-459.
- Biasucci, L. M., G. Liuzzo, et al. (2003). "Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes." Circulation **107**(24): 3015-3017.



- Bland J. M., D. G. Altman (2000). "The odds ratio." *BMJ* 320: 1468.
- Blasi, F., P. Tarsia, et al. (2009). "Chlamydia pneumoniae." *Clin Microbiol Infect* 15(1): 29-35.
- Blessing, E., L. A. Campbell, et al. (2001). "Chlamydia pneumoniae infection accelerates hyperlipidemia induced atherosclerotic lesion development in C57BL/6J mice." *Atherosclerosis* 158(1): 13-17.
- Bobryshev, Y. V., R. S. Lord, et al. (2006). "Chlamydia pneumoniae in foci of "early" calcification of the tunica media in arteriosclerotic arteries: an incidental presence?" *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(4): H1510-1519.
- Bonanomi, A., C. Dohm, et al. (2003). "Monitoring intracellular replication of Chlamydia pneumoniae in cell cultures and comparing clinical samples by real-time PCR." *Diagn Microbiol Infect Dis* 46(1): 39-47.
- Bonetti P. O., L. O. Lerman, A. Lerman (2003). "Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(2): 168-175.
- Burian, K., Z. Kis, et al. (2001). "Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock protein 60 and Chlamydia pneumoniae infection in the development of coronary atherosclerosis." *Circulation* 103(11): 1503-1508.
- Cai, X. J., H. B. Cai, et al. (2003). "[Study on the correlation of between infection, inflammation and coronary artery disease]." *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 24(6): 503-507.
- Campbell N.C., J. Thain, H. G. Deans, et al., (1998). "Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice." *BMJ* 316(7142): 1430-1434.
- Cannon, C. P., E. Braunwald, et al. (2005). "Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome." *N Engl J Med* 352(16): 1646-1654.
- Celermajor D. S., K. E. Sorensen, D. Georgakopoulos, et al., (1993). "Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium - dependent dilation in healthy young adults." *Circ* 88: 2149-2155.
- Cellesi, C., A. Sansoni, et al. (1999). "Chlamydia pneumoniae antibodies and angiographically demonstrated coronary artery disease in a sample population from Italy." *Atherosclerosis* 145(1): 81-85.
- Cercek, B., P. K. Shah, et al. (2003). "Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial." *Lancet* 361(9360): 809-813.
- Chen, S., R. Sorrentino, et al. (2008). "Chlamydia pneumoniae-induced foam cell formation requires MyD88-dependent and -independent signaling and is reciprocally modulated by liver X receptor activation." *J Immunol* 181(10): 7186-7193.
- Chmiela, M., M. Kowalewicz-Kulbat, et al. (2003). "A link between Helicobacter pylori and/or Chlamydia spp. infections and atherosclerosis." *FEMS Immunol Med Microbiol* 36(3): 187-192.
- Choi, E. Y., D. Kim, et al. (2002). "Upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and gelatinases in human atherosclerosis infected with Chlamydia pneumoniae: the potential role of Chlamydia pneumoniae infection in the progression of atherosclerosis." *Exp Mol Med* 34(6): 391-400.
- Church D. F., W. P. Pryor (1985). "Free radical -chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications." *Environ Health Perspec* 64: 111-126.

- Ciervo, A., P. Visca, et al. (2002). "Antibodies to 60-kilodalton heat shock protein and outer membrane protein 2 of *Chlamydia pneumoniae* in patients with coronary heart disease." Clin Diagn Lab Immunol **9**(1): 66-74.
- Clarke A. M., L. Hartling, B. Vandermeer, et al., (2005). "Meta-Analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Artery Disease." Ann Intern Med **143**(9): 659-672.
- Coutinho, M. S., F. J. Nakamae, et al. (2000). "Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. Identification of bacterial DNA in the arterial wall." Arq Bras Cardiol **74**(2): 119-128.
- Dabiri, H., M. Rezadehbashi, et al. (2009). "Detection of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic plaques of patients in Tehran, Iran." Jpn J Infect Dis **62**(3): 195-197.
- Dahlen, G. H., J. Boman, et al. (1995). "Lp(a) lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to Chlamydia pneumoniae and HLA class II genotype in early coronary artery disease." Atherosclerosis **114**(2): 165-174.
- Dal Molin G., B. Longo, T. Not, A. Poli, C. Campello (2005). "A population based seroepidemiological survey of *Chlamydial pneumoniae* infections in schoolchildren." J Clin Pathol **58**(6): 617-620.
- Danesh, J., R. Collins, et al. (1997). "Chronic infections and coronary heart disease: is there a link?" Lancet **350**(9075): 430-436.
- Danesh J., P. Whincup, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, Y. Wong, M. Bernardes-Silva, M. Ward (2000). "*Chlamydia pneumoniae* IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis." BMJ **32**(7255):208-213.
- De Backer, J., R. Mak, et al. (2002). "Parameters of inflammation and infection in a community based case-control study of coronary heart disease." Atherosclerosis **160**(2): 457-463.
- Deniset, J. F. and G. N. Pierce (2010). "Possibilities for therapeutic interventions in disrupting Chlamydia pneumoniae involvement in atherosclerosis." Fundam Clin Pharmacol **24**(5): 607-617.
- Der Simonian R., N. Laird (1986). "Meta -analysis in clinical trials." Control Clin Trials **7**(3): 177-188.
- Després J. P., I. Lemieux, G. R. Dagenais, et al., (2000). "HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study." Atheroscl **153**(2): 263-272.
- Detry J. M. R. (1996). "The pathophysiology of myocardial ischaemia." Eur Heart J **17**(Suppl G): 48-52.
- Dunne, M. (1999). "WIZARD and the design of trials for secondary prevention of atherosclerosis with antibiotics." Am Heart J **138**(5 Pt 2): S542-544.
- Egger M., G. D. Smith, A. N. Phillips (1997). "Meta-analysis: Principles and Procedures." BMJ **315**: 1533-1537.
- Egger M., G. D. Smith, M. Schneider, C. Minder (1997). "Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test." Br Med J **315**: 629-634.
- Engler M.M., M. B. Engler (2006). "Omega-3 fatty acids: role in cardiovascular health and disease." J Cardiovasc Nurs **21**(1): 17-24.
- Ευθυμίου Η., Μ. Μπουγουλιά (2006). «Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2.» Ελληνικά Διαβητολογικά Χρόνια **19**(4): 247-260.

- Everett K. D. E., R. M. Bush, Andersen A. A. (1999). "Emended description of the order *Chlamydiales*, proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms." Int J Syst Bacteriol 49(pt. 2): 415-440.
- Fatimah S. D., J. F. Ambrose, B. P. Russell, A. W. Hawksworth, J. M. Winchell, N. Glass, K. Thurman, M. A. Soltiw, E. McDonough, A. K. Warner, E. Weston, N. S. Clemmons, J. Rosen, S. L. Mitchell, D. J. Faix, P. J. Blair, M. R. Moore, J. Lowery (2011). "Outbreak of Pneumonia in the Setting of Fatal Pneumococcal Meningitis among US Army Tainees: Potential Role of *Chlamydia pneumoniae* infection." BMC Infect Dis 11:157.
- Fernandez-Miranda, C., M. Paz, et al. (2002). "[Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with coronary disease. Relation with increased fibrinogen values]." Med Clin (Barc) 119(15): 561-564.
- Ferrari, M., G. S. Werner, et al. (2005). "Lack of association between *Chlamydia Pneumoniae* serology and endothelial dysfunction of coronary arteries." Cardiovasc Ultrasound 3: 12.
- Fong, I. W., B. Chiu, et al. (1999). "Can an antibiotic (macrolide) prevent *Chlamydia pneumoniae*-induced atherosclerosis in a rabbit model?" Clin Diagn Lab Immunol 6(6): 891-894.
- Fong, I. W., B. Chiu, et al. (1999). "De Novo induction of atherosclerosis by *Chlamydia pneumoniae* in a rabbit model." Infect Immun 67(11): 6048-6055.
- Fong, I. W., B. Chiu, et al. (2002). "Influence of clarithromycin on early atherosclerotic lesions after *Chlamydia pneumoniae* infection in a rabbit model." Antimicrob Agents Chemother 46(8): 2321-2326.
- Fox K., M. A. A. Garcia, D. Ardissino, P. Buszman, P. Camici, et al., (2006). "Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology." Eur Heart J 27(11): 1341-1381.
- Gaspardone A., F. Crea, T. Fabrizio, F. Versaci, M. Lamele, G. Giofrè, L. Chiariello, P. A. Giofrè. (1995). "Muscular and cardiac adenosine-induced pain is mediated by A1 receptors." J Am Coll Cardiol 25(1): 251-257.
- Gattone, M. (2000). "[Association of serology with the endovascular presence of *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus in coronary artery and vein graft disease]." Ital Heart J Suppl 1(6): 832-833.
- Gaudio, E., G. Carpino, et al. (2006). "[Morphological aspects of atherosclerosis lesion: past and present]." Clin Ter 157(2): 135-142.
- Gaydos, C. A. (2000). "Growth in vascular cells and cytokine production by *Chlamydia pneumoniae*." J Infect Dis 181 Suppl 3: S473-478.
- Gieffers, J., W. Solbach, et al. (2001). "In vitro susceptibility and eradication of *Chlamydia pneumoniae* cardiovascular strains from coronary artery endothelium and smooth muscle cells." Cardiovasc Drugs Ther 15(3): 259-262.
- Glass G. (1976). "Primary, secondary and meta-analysis." Educ Researcher 5: 3-8.
- Gnarpe, J., A. Sparr, et al. (2000). "Serological analysis of specific IgA to *Chlamydia pneumoniae*: increased sensitivity of IgA antibody detection using prolonged incubation and high antigen concentration." APMIS 108(5): 357-362.

- Goldstein J. L., S. K. Basu, G. Y. Brunschede, M. S. Brown (1976). "Release of low density lipoprotein from its cell surface receptor by sulfated glycosaminoglycans." Cell **7**(1): 85-95.
- Gomez D., G. K. Owens. (2012). "Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis." Cardiovasc Res **95**(2): 156-164.
- Gorog D. A., N. Ahmed, G. J. Davies. (2002). "Elevated plasma lipid peroxide levels in angina pectoris and myocardial infarction." Cardiovasc Pathol **11**(3): 153-157.
- Goth, S. R. and R. S. Stephens (2001). "Rapid, transient phosphatidylserine externalization induced in host cells by infection with *Chlamydia* spp." Infect Immun **69**(2): 1109-1119.
- Gotzsche P. C. (1987). "Reference bias in reports of drug trials." Br Med J **295**: 654-656.
- Goyal, P., S. C. Kalek, et al. (2007). "Association of common chronic infections with coronary artery disease in patients without any conventional risk factors." Indian J Med Res **125**(2): 129-136.
- Grayston, J. T. (2000). "Background and current knowledge of *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis." J Infect Dis **181** Suppl 3: S402-410.
- Grayston J. T., L. A. Campbell, C. C. Kuo, C. H. Mordhorst, et al., (1990). "A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR." J Infect Dis **161**: 618-625.
- Grayston, J. T., R. A. Kronmal, et al. (2005). "Azithromycin for the secondary prevention of coronary events." N Engl J Med **352**(16): 1637-1645.
- Grayston J.T., C. C. Kuo, S. P. Wang, et al. (1986). "A new *Chlamydia psittaci* strain TWAR, isolated from acute respiratory tract infections." N Engl J Med **315**(3): 161-168.
- Hadi A. R. H., S. C. Carr, J. Al Suwaidi. (2005). "Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome." Vasc Health Risk Manag **1**(3): 183-198.
- Haider, M., M. Rizvi, et al. (2011). "Acute and chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and inflammatory markers in coronary artery disease patients." J Infect Dev Ctries **5**(8): 580-586.
- Halme, S., H. Syrjala, et al. (1997). "Lymphocyte responses to *Chlamydia* antigens in patients with coronary heart disease." Eur Heart J **18**(7): 1095-1101.
- Hammerschlag, M. R. (2002). "The intracellular life of chlamydiae." Semin Pediatr Infect Dis **13**(4): 239-248.
- Hammerschlag, M. R. (2003). "Advances in the management of *Chlamydia pneumoniae* infections." Expert Rev Anti Infect Ther **1**(3): 493-503.
- Harbord R. M., J. P. T. Higgins. (2008). "Meta-regression is Stata." The Stata Journal **8**(4): 493-519.
- Hedayat, D. K., M. Jebeli, et al. (2009). "The association between *Chlamydia pneumoniae* DNA in atherosclerotic plaque and major risk factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting." Kardiol Pol **67**(9): 981-986.
- Heltai, K., Z. Kis, et al. (2004). "Elevated antibody levels against *Chlamydia pneumoniae*, human HSP60 and mycobacterial HSP65 are independent risk factors in myocardial infarction and ischaemic heart disease." Atherosclerosis **173**(2): 339-346.
- Hemingway H., C. Langenberg, J. Damant, C. Frost, et al., (2008). "Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries." Circ **117**(12): 1526-1536.
- Higgins J. P., S. G. Thompson (2002). "Quantifying heterogeneity in a meta-analysis." Stat Med **21**(11): 1539-1558.

- Higgins J. P., S. G. Thompson, J. J. Deeks, D. G. Altman (2003) "Measuring inconsistency in meta-analyses." BMJ 327: 557-560.
- Hoffmeister, A., D. Rothenbacher, et al. (2001). "Current infection with *Helicobacter pylori*, but not seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile." Arterioscler Thromb Vasc Biol 21(3): 427-432.
- Hoffmeister, A., D. Rothenbacher, et al. (2000). "Seropositivity to chlamydial lipopolysaccharide and *Chlamydia pneumoniae*, systemic inflammation and stable coronary artery disease: negative results of a case-control study." J Am Coll Cardiol 35(1): 112-118.
- Høiland-Carlsen P. F., Johansen A., Christensen H. W., W. Vach. (2006). "Potential impact of myocardial perfusion scintigraphy as gatekeeper for invasive examination and treatment in patients with stable angina pectoris: observational study without post-test referral bias." Eur Heart J 27(1): 29-34.
- Hopefull S., M. Clarke (2001). "Methodologists and their methods." Int J Technol Assess in Healthcare 17: 601-603.
- Hopewell S., S. McDonald, M. J. Clark, M. Egger (2007). "Grey literature in meta-analysis of randomized trials of health care intervention." Cochrane Database Syst Rev (2):MR000010.
- Hortovanyi, E., G. Illyes, et al. (2002). "*Chlamydia pneumoniae* in different coronary artery segments in the young." Pathol Res Pract 198(1): 19-23.
- Hortovanyi, E., G. Illyes, et al. (2003). "Early atherosclerosis and *Chlamydia pneumoniae* infection in the coronary arteries." Pathol Oncol Res 9(1): 42-46.
- Hoymans, V., J. Bosmans, et al. (2002). "Systemic inflammation, *Chlamydia pneumoniae* DNA in circulating leukocytes and coronary atherosclerosis." Acta Cardiol 57(3): 213-219.
- Hoymans, V. Y., J. M. Bosmans, et al. (2007). "*Chlamydia pneumoniae*-based atherosclerosis: a smoking gun." Acta Cardiol 62(6): 565-571.
- Hoymans, V. Y., J. M. Bosmans, et al. (2003). "Importance of methodology in determination of *Chlamydia pneumoniae* seropositivity in healthy subjects and in patients with coronary atherosclerosis." J Clin Microbiol 41(9): 4049-4053.
- Hu, C. L., J. Z. Xiang, et al. (2007). "Adventitial inflammation: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque." Med Hypotheses 68(6): 1262-1264.
- Ioannidis, J.P.A. (1998). "Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials." JAMA 279: 281-286.
- Ioannidis, J.P.A. (2005). "Early extreme contradictory estimates may appear in published research: The Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials." J Clin Epidemiol 58: 543-548.
- Ioannidis J. P. (2008). "Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis." J Eval Clin Practice 14(5): 951-957.
- Ioannidis J. P., T. A. Trikalinos (2005). "Early extreme contradictory estimates may appear in published research: The Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials." J Clin Epidemiol 58: 543-549.
- Ismail, A., H. Khosravi, et al. (1999). "The role of infection in atherosclerosis and coronary artery disease: a new therapeutic target." Heart Dis 1(4): 233-240.
- Jafarzadeh, A., A. Esmaeeli-Nadimi, et al. (2008). "High sensitivity C-reactive protein and immunoglobulin G against *Chlamydia pneumoniae* and chlamydial heat shock protein-60 in ischemic heart disease." Iran J Immunol 5(1): 51-56.

- Jha, H. C., J. Prasad, et al. (2008). "High immunoglobulin A seropositivity for combined Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker." Heart Vessels **23**(6): 390-396.
- Jha, H. C., P. Srivastava, et al. (2009). "Prevalence of Chlamydia pneumoniae is higher in aorta and coronary artery than in carotid artery of coronary artery disease patients." APMIS **117**(12): 905-911.
- Jha, H. C., P. Srivastava, et al. (2008). "Chlamydia pneumoniae IgA and elevated level of IL-6 may synergize to accelerate coronary artery disease." J Cardiol **52**(2): 140-145.
- Jha, H. C., P. Srivastava, et al. (2009). "Association of plasma circulatory markers, Chlamydia pneumoniae, and high sensitive C-reactive protein in coronary artery disease patients of India." Mediators Inflamm **2009**: 561532.
- Jha, H. C., H. Vardhan, et al. (2007). "Higher incidence of persistent chronic infection of Chlamydia pneumoniae among coronary artery disease patients in India is a cause of concern." BMC Infect Dis **7**: 48.
- Jüni P., F. Holenstein, J. Sterne, C. Bartlett, M. Egger (2002). "Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study." Int J Epidemiol **31**(1): 115-123.
- Kaehler, J., A. Tuleweit, et al. (2006). "Association between eotaxin (CCL11), C-reactive protein, and antimicrobial antibodies in patients undergoing coronary angioplasty." J Investig Med **54**(8): 446-454.
- Kaftan, A. H. and O. Kaftan (2000). "Coronary artery disease and infection with chlamydia pneumoniae." Jpn Heart J **41**(2): 165-172.
- Kalay, N., I. Kutukoglu, et al. (2008). "The relationship between Chlamydia pneumoniae IgG titer and coronary atherosclerosis." Cardiol J **15**(3): 245-251.
- Kalayoglu, M. V. and G. I. Byrne (1998). "Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae." J Infect Dis **177**(3): 725-729.
- Kaperonis, E. A., C. D. Liapis, et al. (2006). "Inflammation and atherosclerosis." Eur J Vasc Endovasc Surg **31**(4): 386-393.
- Kaukoranta-Tolvanen, S. S., K. Laitinen, et al. (1994). "Chlamydia pneumoniae multiplies in human endothelial cells in vitro." Microb Pathog **16**(4): 313-319.
- Kaul, R., J. Uphoff, et al. (2000). "Detection of Chlamydia pneumoniae DNA in CD3+ lymphocytes from healthy blood donors and patients with coronary artery disease." Circulation **102**(19): 2341-2346.
- Keitel W. (2008). "The Pathologists: Aschoff, Klinge and Gräff." Z Rheumatol **67**(2): 165-171.
- Kern, J. M., V. Maass, et al. (2009). "Chlamydia pneumoniae-induced pathological signaling in the vasculature." FEMS Immunol Med Microbiol **55**(2): 131-139.
- Kern, J. M., V. Maass, et al. (2009). "Chlamydia pneumoniae adversely modulates vascular cell properties by direct interaction with signalling cascades." Thromb Haemost **102**(6): 1064-1070.
- Kern, J. M., V. Maass, et al. (2009). "Molecular pathogenesis of chronic Chlamydia pneumoniae infection: a brief overview." Clin Microbiol Infect **15**(1): 36-41.
- Kher, N. and J. D. Marsh (2004). "Pathobiology of atherosclerosis--a brief review." Semin Thromb Hemost **30**(6): 665-672.
- Kirbis, J., D. Kese, et al. (2005). "Presence of Chlamydia pneumoniae DNA in the artery wall--biomarker of coronary artery disease." Folia Biol (Praha) **51**(5): 145-147.

- Koenig, W., N. Khuseyinova, et al. (2002). "CD14 C(-260)-->T polymorphism, plasma levels of the soluble endotoxin receptor CD14, their association with chronic infections and risk of stable coronary artery disease." J Am Coll Cardiol **40**(1): 34-42.
- Kosaka, C., K. Hara, et al. (2000). "Possible role of chronic infection with Chlamydia pneumoniae in Japanese patients with acute myocardial infarction." Jpn Circ J **64**(11): 819-824.
- Krishnan R. R. (2004). "Evidenced-based practice: how to read what you read." Psycho pharmacology Bull **37**(4): 88-91.
- Kuo C. C., H. H. Chen, S. P. Wang, J. T. Grayston (1986). "Identification of a new group of *Chlamydia psittaci* strains called TWAR." J Clin Microbiol **24**(6): 1035-1037.
- Kuo C. C., L. A. Jackson, L. A. Campbell, J. T. Grayston (1995). "*Chlamydia pneumonia* (TWAR)." Clin Microbiol Rev **8**(4): 451-461.
- Lanza, G. A., A. Sestito, et al. (2004). "Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X." Am J Cardiol **94**(1): 40-44.
- Lehr, H. A. and C. J. Kirkpatrick (2001). "[Atherosclerosis--search for a new entity]." Verh Dtsch Ges Pathol **85**: 132-141.
- Lehr, H. A., T. A. Sagban, et al. (2002). "[Atherosclerosis--progression by nonspecific activation of the immune system]." Med Klin (Munich) **97**(4): 229-235.
- Leskov, V. P. and Zatevakhin, II (2005). "[The role of the immune system in the pathogenesis of atherosclerosis]." Angiol Sosud Khir **11**(2): 9-14.
- Lewis S., Clarke M. (2001). "Forest plots: trying to see the wood and the trees." BMJ **322**(7300): 1479-1480.
- Libby, P., D. Egan, et al. (1997). "Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research." Circulation **96**(11): 4095-4103.
- Liddy C. (2009). "Frequency of in-office emergencies in primary care." Can Fam Physician **55**(10): 1004-1005.e.4.
- Liu, R., M. Yamamoto, et al. (2005). "Chlamydia pneumoniae immunoreactivity in coronary artery plaques of patients with acute coronary syndromes and its relation with serology." Am Heart J **150**(4): 681-688.
- Liu, W., P. He, et al. (2010). "Chlamydia pneumoniae disturbs cholesterol homeostasis in human THP-1 macrophages via JNK-PPARgamma dependent signal transduction pathways." Microbes Infect.
- Maass, M., C. Bartels, et al. (1998). "Endovascular presence of viable Chlamydia pneumoniae is a common phenomenon in coronary artery disease." J Am Coll Cardiol **31**(4): 827-832.
- Maass, M., J. Gieffers, et al. (2000). "Atherogenetically relevant cells support continuous growth of Chlamydia pneumoniae." Herz **25**(2): 68-72.
- Maass, M., J. Jahn, et al. (2000). "Detection of Chlamydia pneumoniae within peripheral blood monocytes of patients with unstable angina or myocardial infarction." J Infect Dis **181 Suppl 3**: S449-451.
- Maeda, N., Y. Sawayama, et al. (2003). "Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in Japanese hemodialysis patients." Atherosclerosis **169**(1): 183-192.
- Mahdi, O. S., B. D. Horne, et al. (2002). "Serum immunoglobulin G antibodies to chlamydial heat shock protein 60 but not to human and bacterial homologs are associated with coronary artery disease." Circulation **106**(13): 1659-1663.

- Maia, I. L., J. C. Nicolau, et al. (2009). "Prevalence of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae in different forms of coronary disease." Arq Bras Cardiol **92**(6): 405-411, 422-408, 439-445.
- Maraha B., M. den Heijer, J. Kluytmans, M. Peeters (2004). "Impact of Serological Methodology on Assessment of the Link between *Chlamydia pneumoniae* and Vascular Diseases." Clin Diagn Lab Immunol **11**(4): 789-791.
- Mendis, S., Y. M. Arseculeratne, et al. (2001). "Chlamydia pneumoniae infection and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a sample South Asian population." Int J Cardiol **79**(2-3): 191-196.
- Meza-Junco, J., A. Montano-Loza, et al. (2004). "High prevalence of Chlamydia pneumoniae seropositivity in Mexican patients with ischemic heart disease." Arch Med Res **35**(4): 318-323.
- Milioti, N., A. Bermudez-Fajardo, et al. (2008). "Antigen-induced immunomodulation in the pathogenesis of atherosclerosis." Clin Dev Immunol **2008**: 723539.
- Monno, R., L. Fumarola, et al. (2010). "Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae in ischaemic heart disease." New Microbiol **33**(4): 381-385.
- Moulder J.W. (1966). "The relation of the psittacosis group (*Chlamydiae*) to bacteria and viruses." Annu Rev Microbiol **20**: 107-30.
- Mygind, T., L. Ostergaard, et al. (2003). "Evaluation of five DNA extraction methods for purification of DNA from atherosclerotic tissue and estimation of prevalence of Chlamydia pneumoniae in tissue from a Danish population undergoing vascular repair." BMC Microbiol **3**: 19.
- Nadkarni P. M. (2000). "Information retrieval in medicine: overview and applications." J Postgrad Med **46**(2): 116-122.
- Nagornev, V. A., S. V. Mal'tseva, et al. (2004). "[Chlamydia pneumoniae as a pathogenetic risk factor in the development of arteriosclerosis and its complications]." Arkh Patol **66**(2): 52-60.
- Neye, H. (2001). "[Chlamydia infections as a cause of arteriosclerosis]." Med Monatsschr Pharm **24**(10): 333-338.
- Ngeow, Y. (2000). "The many faces of chlamydiae." Malays J Pathol **22**(2): 55-64.
- Nikolopoulou, A., D. Tousoulis, et al. (2008). "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." Int J Cardiol **130**(2): 246-250.
- Noll, G. (1998). "Pathogenesis of atherosclerosis: a possible relation to infection." Atherosclerosis **140 Suppl 1**: S3-9.
- Nordestgaard B. G., M. Benn, P. Schnohr, H. A. Tybjaerq (2007). "Nonfasting triglyceride and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women." JAMA **298**(3): 299-308.
- O'Connor, C. M., M. W. Dunne, et al. (2003). "Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial." JAMA **290**(11): 1459-1466.
- O'Rourke K. (2007). "An historical perspective on meta-analysis: dealing with varying study results." J Soc Med **100**(12): 579-582.
- Ossewaarde, J. M., E. J. Feskens, et al. (1998). "Chlamydia pneumoniae is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but Helicobacter pylori and cytomegalovirus are not." Epidemiol Infect **120**(1): 93-99.



- Ostergaard, L. J., S. B. Andersen, et al. (1993). "[Chlamydia pneumoniae]." Ugeskr Laeger **155**(24): 1837-1841.
- Paldanius M., A. Bloigu, M. Alho, M. Leinonen, et al., (2005). "Prevalence and Persistence of Chlamydia pneumonia Antibodies in Healthy Laboratory Personnel in Finland." Clin Diagn Lab Immunol **12**(5): 654-659.
- Pesonen, E., E. Andsberg, et al. (2007). "Dual role of infections as risk factors for coronary heart disease." Atherosclerosis **192**(2): 370-375.
- Peters J. L., A. J. Sutton, D. R. Jones, K. R. Abrams, L. Rushton (2006). "Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis." JAMA **295**: 676-680.
- Pieniazek, P., E. Karczewska, et al. (2001). "Incidence of Chlamydia pneumoniae infection in patients with coronary artery disease subjected to angioplasty or bypass surgery." Med Sci Monit **7**(5): 995-1001.
- Pigarevskii, P. V., S. V. Mal'tseva, et al. (2005). "[The immune system, atherosclerosis and persisting infection]." Vestn Ross Akad Med Nauk(2): 17-22.
- Rajasekhar, D., G. Subramanyam, et al. (2002). "Infectious aetiology in acute coronary syndromes." Indian J Med Microbiol **20**(2): 83-87.
- Ramirez, J. A. (1996). "Isolation of Chlamydia pneumoniae from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. The Chlamydia pneumoniae/Atherosclerosis Study Group." Ann Intern Med **125**(12): 979-982.
- Renou, P. (2002). "[Vascular risk factors]." Presse Med **31**(34): 1624-1628.
- Rensen S. S. M., P. A. F. M. Doemendans, G. J. J. M. van Eys (2007). "Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity." Neth Heart J **15**(3): 100-118.
- Reshetnikov, O. V., S. K. Maliutina, et al. (2008). "[The frequency of some infections in patients with coronary artery disease]." Klin Med (Mosk) **86**(2): 33-37.
- Roger V. L., A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones, R. J. Adams, et al., (2011). "Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update: A Report From the American Heart Association." Circ **123**: e18-e209.
- Roger V. L., A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones, E. J. Benjamin, et al., (2012). "Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update: A Report From the American Heart Association." Circ **125**(1): e2-e220.
- Romano Carratelli, C., I. Nuzzo, et al. (2006). "Relationship between Chlamydia pneumoniae infection, inflammatory markers, and coronary heart diseases." Int Immunopharmacol **6**(5): 848-853.
- Romano, S., M. Penco, et al. (2004). "Chlamydia pneumoniae infection is associated with coronary artery disease but not implicated in inducing plaque instability." Int J Cardiol **95**(1): 95-99.
- Romeo, F., E. Martuscelli, et al. (2000). "Seropositivity against Chlamydia pneumoniae in patients with coronary atherosclerosis." Clin Cardiol **23**(5): 327-330.
- Rothenbacher, D., H. Brenner, et al. (2003). "Relationship between infectious burden, systemic inflammatory response, and risk of stable coronary artery disease: role of confounding and reference group." Atherosclerosis **170**(2): 339-345.
- Rücker, G., G. Schwarzer, J. R. Carpenter, M. Schumacher (2008). "Undue reliance on I<sup>2</sup> in assessing heterogeneity may mislead." BMC Medical Research Methodology, **8**:79.
- Rugonfalvi-Kiss, S., V. Endresz, et al. (2002). "Association of Chlamydia pneumoniae with coronary artery disease and its progression is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin." Circulation **106**(9): 1071-1076.

- Rusiecka, E. (2004). "[Can we be infected with atherosclerosis?]." Pol Merkur Lekarski **17**(99): 284-288.
- Saikku, P., M. Leinonen, et al. (1988). "Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction." Lancet **2**(8618): 983-986.
- Sarrafzadegan, N., P. Rezaporian, et al. (2008). "Prognostic value of infection and inflammation markers for late cardiac events in an Iranian sample." East Mediterr Health J **14**(6): 1246-1256.
- Satpathy G., A. Sharma, S. Vasisht (2005). "Immunocomb Chlamydia bivalent assay to study *Chlamydia* species-specific antibodies in patients with coronary heart disease." Indian J Med Res **121**(3): 171-175.
- Sawayama, Y., M. Tatsukawa, et al. (2008). "Association of hyperhomocysteinemia and Chlamydia pneumoniae infection with carotid atherosclerosis and coronary artery disease in Japanese patients." J Infect Chemother **14**(3): 232-237.
- Sessa, R., M. Di Pietro, et al. (1999). "Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerotic coronary disease." Am Heart J **137**(6): 1116-1119.
- Sessa, R., M. Di Pietro, et al. (2009). "Chlamydia pneumoniae induces T cell apoptosis through glutathione redox imbalance and secretion of TNF-alpha." Int J Immunopathol Pharmacol **22**(3): 659-668.
- Sessa, R., M. Di Pietro, et al. (2001). "Prevalence of Chlamydia pneumoniae in peripheral blood mononuclear cells in Italian patients with acute ischaemic heart disease." Atherosclerosis **159**(2): 521-525.
- Sessa, R., M. Nicoletti, et al. (2009). "Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: current state and future prospectives." Int J Immunopathol Pharmacol **22**(1): 9-14.
- Shaw L. J. (2010). "Sex Differences in CVD Prevalence and Risk Factors" in "Proceedings from the Scientific Symposium: Sex Differences in Cardiovascular Disease and Implications for Therapies." J Womens Health **19**(6): 1059-1072.
- Shimada, K., H. Daida, et al. (2001). "Association of seropositivity for antibody to Chlamydia-specific lipopolysaccharide and coronary artery disease in Japanese men." Jpn Circ J **65**(3): 182-187.
- Shor, A. (2002). "Atherosclerosis: lipid infiltration or Chlamydia pneumoniae infection?" Circulation **106**(18): e135-136; discussion e135-136.
- Shor, A., C. C. Kuo, et al. (1992). "Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques." S Afr Med J **82**(3): 158-161.
- Smieja M., R. Leigh, A. Petrich, S. Chong, et al., (2002). "Smoking, season, and detection of Chlamydia pneumoniae DNA in clinically stable COPD patients." BMC Infect Dis **2**:12.
- Smieja, M., J. Mahony, et al. (2002). "Association of circulating Chlamydia pneumoniae DNA with cardiovascular disease: a systematic review." BMC Infect Dis **2**: 21.
- Song F., A. J. Eastwood, S. Gilbody, L. Duley, A. J. Sutton (2000). "Publication and Related Biases." Health Technol Assess **4**(10): 1-115.
- Song, Y. G., H. M. Kwon, et al. (2000). "Serologic and histopathologic study of Chlamydia pneumoniae infection in atherosclerosis: a possible pathogenetic mechanism of atherosclerosis induced by Chlamydia pneumoniae." Yonsei Med J **41**(3): 319-327.
- Stary H. C., A. B. Chandler, R. E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov (1995). "A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." Circ **92**(5): 1355-1374.

- Stary H. C., A. B. Chandler, S. Glagov, J. R. Guyton, W. Insull Jr, M. E. Rosenfeld, et al., (1994). "A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." *Circ* **89**(5): 2462-2478.
- Stassen, F. R., T. Vainas, et al. (2008). "Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis." *Pharmacol Rep* **60**(1): 85-92.
- Steichen, Thomas J. (2001). "Metaninf: Stata module to evaluate influence of a single study in meta-analysis estimation." <http://fmwww.bc.edu/repec/bocode/m/metaninf.ado>
- Sterne J. A., D. Gavaghan, M. Egger (2000). "Publication and related bias in meta-analysis: Power of statistical tests and prevalence in the literature." *J Clin Epidemiol* **53**(11): 119-129.
- Stroup D. F., J. A. Berlin, S. C. Morton, I. Olkin, et al., (2000). "Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting." *JAMA* **283**: 2008-2012.
- Sumarokov, A. B., V. N. Pankratova, et al. (1999). "[The studying of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis]." *Klin Med (Mosk)* **77**(10): 4-7.
- Sun, Y. H., W. D. Pei, et al. (2004). "Smoking increases the risk of coronary artery disease in Chinese with Chlamydia pneumoniae infection." *Int J Cardiol* **97**(2): 199-203.
- Taylor-Robinson, D. and B. J. Thomas (2000). "Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic tissue." *J Infect Dis* **181 Suppl 3**: S437-440.
- Tegos, T. J., E. Kalodiki, et al. (2001). "The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review." *Angiology* **52**(2): 89-98.
- Thom, D. H., J. T. Grayston, et al. (1992). "Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease." *JAMA* **268**(1): 68-72.
- Thom, D. H., S. P. Wang, et al. (1991). "Chlamydia pneumoniae strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease." *Arterioscler Thromb* **11**(3): 547-551.
- Thompson, S. G., S. J. Sharp (1999). "Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods." *Stat in Med* **18**: 2693-2708.
- Tian, F. S., D. Y. Hu, et al. (2004). "[Intra-arterial microorganism infection in patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris]." *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* **16**(11): 683-684.
- Tràmer M. R., D. J. Reynolds, R. A. Moore, H. J. McQuay (1997). "Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study." *BMJ* **315**(7109): 635-640.
- Tutuncu, N. B., N. Guvener, et al. (2001). "Chlamydia pneumonia seropositivity correlates with serum fibrinogen and lipoprotein a levels: any role in atherosclerosis?" *Endocr J* **48**(2): 269-274.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2004) "The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General." Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- Vahdat, K., S. M. Jafari, et al. (2007). "Concurrent increased high sensitivity C-reactive protein and chronic infections are associated with coronary artery disease: a population-based study." *Indian J Med Sci* **61**(3): 135-143.

- Vainas, T., R. De Graaf, et al. (2003). "Chlamydia pneumoniae serology: comparing a commercial enzyme immunoassay and microimmunofluorescence test in patients with cardiovascular disease." *APMIS* **111**(2): 363-369.
- Videm, V., R. Wiseth, et al. (2007). "Multiple inflammatory markers in patients with significant coronary artery disease." *Int J Cardiol* **118**(1): 81-87.
- Virmani R., F. D. Kolodgie, A. P. Burke, A. Farb, S. M. Schwartz. (2000). "Lessons From Sudden Coronary Death: A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerosis Lesions." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**: 1262-1275.
- Waller B. F., C. M. Orr, J. D. Slack, C. A. Pinkerton, et al., (1992). "Anatomy, Histology, and Pathology of Coronary Arteries: A Review Relevant to New Interventional and Imaging Techniques- Part 1." *Clin Cardiol* **15**: 451-457.
- Walsh J., W. Billsborough, A. Maiorana, M. Best, et al., (2003). "Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease." *J Appl Physiol* **95**: 20-25.
- Wang S. P., J. T. Grayston (1990). "Population prevalence antibody to *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR," in Bowie W. R., H. D. Caldwell, R. P. Jones, et al., *Chlamydial Infections* (402-405), Cambridge University Press: Cambridge, England.
- Wang Z., T. Nakayama, (2010). "Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease." *Mediators Inflamm* **2010**: 535918.
- Wanishawad, C., Y. F. Zhou, et al. (2000). "Chlamydia pneumoniae-induced transactivation of the major immediate early promoter of cytomegalovirus: potential synergy of infectious agents in the pathogenesis of atherosclerosis." *J Infect Dis* **181**(2): 787-790.
- Weiss, S. M., P. M. Roblin, et al. (1996). "Failure to detect Chlamydia pneumoniae in coronary atheromas of patients undergoing atherectomy." *J Infect Dis* **173**(4): 957-962.
- West, S. K., S. J. Kohlhepp, et al. (2009). "Detection of circulating Chlamydia pneumoniae in patients with coronary artery disease and healthy control subjects." *Clin Infect Dis* **48**(5): 560-567.
- Willerson J. T., M. W. Majesky, V. Fuster. (2001). "Visionary Basic Scientist in Cardiovascular Medicine." *Circ* **103**: 478-479.
- Yavuz, M. T., O. Yavuz, et al. (2006). "Interaction between Chlamydia pneumoniae seropositivity, inflammation and risk factors for atherosclerosis in patients with severe coronary stenosis." *Scand J Clin Lab Invest* **66**(6): 523-534.
- Yusuf S., S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans, A. Avezum, et al., (2004) "Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study." *Lancet* **364**(9438): 937-952.
- Zibaenezhad, M. J., A. Amanat, et al. (2005). "Relation of Chlamydia pneumoniae infection to documented coronary artery disease in Shiraz, Southern Iran." *Angiology* **56**(1): 43-48.

## Βιβλιογραφία Βιβλίων

- Abbracchio, M. P., M. Williams, 2001. *Purinergic and Pyrimidinergic Signalling vol.2: Cardiovascular, Respiratory, Immune, Metabolic and Gastrointestinal Tract Function*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, Germany.
- Acock, Alan C., 2008. *A Gentle Introduction to Stata: Second edition*. Stata Press: College Station, Texas, U.S.A.
- Adelmann, Gabriel A., 2011. *Cardiology Essentials in Clinical Practice*. Springer-Verlag: London, England.

- Ahrens, R., Pigeot, I., 2005. *Handbook of Epidemiology*. Springer: Germany.
- Altman D. G. 2005(p. 263-277). Straus S. E., Richardson W. S., Haynes R. B., Glasziou, P. P. *Confidence Intervals in Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM, Third edition*. Elsevier Health Science: Churchill, Livingstone, Edinburgh.
- Alwan A. et al, 2010. *Global Status Report on communicable disease-2010*. WHO Press: Switzerland.
- Bavoil P. M., P. B. Wyrick, 2006. *Chlamydia: genomics and pathogenesis*. Horizon Bioscience: Norfolk, United Kingdom.
- Bornstein, M., Larry, H.V., Higgins, J.P.T., Rothstein, H. R., 2011. *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley and Sons: United Kingdom.
- Bourassa Martial G., Tardif Jean-Claude, 2006. *Antioxidants and Cardiovascular Disease, 2<sup>nd</sup> edition*. Springer Science and Media, Inc.: New York, U.S.A.
- Braunwald Eugene, Goldman Lee, 2003. *Βασική Κλινική Καρδιολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχάλιδης: Αθήνα.
- Bresler N. E., (2005). *Case Control Studies* in Ahrens, R., Pigeot, I., 2005. *Handbook of Epidemiology*. Springer: Germany.
- Campbell, Lee Ann, Kuo, Cho-Chou, 2009. *Cultivation and Laboratory Maintenance of Chlamydia pneumoniae*. Current Protocols in Microbiology. 12:11B.1.1-11B.1.23.
- Coleman, R. M., Lombard, M. F., Sicard, R. E., 1992. *Fundamental Immunology, Second Edition*. William C. Brown Publishers: Dubuque, Iowa, U.S.A.
- Falk E., Shah P. K., De Feyter P. J., 2009. *Ischemic Heart Disease*. Manson Publishing Limited: United Kingdom.
- Félétoú Michael, 2011. *The Endothelium, Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells-Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators*. Morgan and Claypool Life Sciences Publishers: U.S.A.
- Fong, I. W., 2003. *Chlamydia pneumoniae and the Cardiovascular System*. Emerging Infectious Diseases of the 21<sup>st</sup> Century. Vol.1:11, 121-177.
- Gomm Roger, Needham G., Bullman A., 2000. *Evaluating Research in Health and Social Care*. Sage Publications: London, Great Britain.
- Grayston, J. T., Wang S. P., Kuo, C. C., Campbell, I. A., 1989. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*. Vol. 3: 191-202.
- Hartung J., Knapp G., Sinha B., 2008. *Meta Analysis with Applications*. John Wiley and Sons Inc.: Hoboken, New Jersey.
- Higgins, J. P. T. (2006). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews and Interventions*.
- Higgins, J., S. Green (2008). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley and Sons Ltd.: London, United Kingdom.
- Hjemdahl P., Rosengren A., Steptoe A., 2012. *Stress and Cardiovascular Disease*. Springer-Verlag: London, United Kingdom.
- Hunter J. E., Schmidt F. L., 2004. *Methods of Meta-Analysis: Correcting Error and Bias in Research Findings, 2<sup>nd</sup> edition*. Sage Publications: Thousand Oaks, California, U. S. A.
- Kalayoglu M. V., Byrne G. I., *The Genus Chlamydia-Medical* pg. 741 in Dworkin M., Falkow S. (2006). *The Prokaryotes-A Handbook on the Biology of Bacteria, vol. 3*. Springer Science an Business Media, LLC: New York, New York.
- Kalman, S., Mitchell, W., Marathe, R., Lammel, C. et al., 1999. *National Genetics*. Vol. 4: 384-389.
- Kokkinos, P., 2010. *Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention*. Jones and Bartlett Publishers: Sudbury, Ma, U. S. A.

- Κρεμαστινός, Δημήτριος, 2005. *Καρδιολογία: Επίτομη Κλινική Καρδιολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης: Αθήνα.
- Laizzo, Paul A., 2009. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices, 2<sup>nd</sup> edition*. Springer Science and Business: New York, New York, U. S. A.
- Light R. J., Pillemar D. B., 1984. *Summing up: The science of reviewing research*. Harvard University Press: Cambridge, Massachusetts, U. S. A.
- Littell, J. H., Corcoran J., Pillai V., 2008. *Systematic Reviews an Meta-Analysis-Pocket Guides to Social Work and Research Methods*. Oxford University Press: New York, New York, U. S. A.
- Littleton C. S., 2005. *Gods, Goddesses, and Mythology*, volume 11. Marshall Cavendish Corporation: New York, U.S.A.
- Marks, John, 1983. *Science and the Making of the Modern World*. Heinemann Educational: Oxford, Great Britain.
- Martin, Douglas, 2007. *The Complete Study Guide to Learning the Electrocardiogram*. Mind-Forge Publishing: Surprise, Arizona, U. S. A.
- Mathers, S. C., Boerma, T., Ma Fat, D., 2008. *Global Burden of Disease: 2004 update*. WHO Press: Geneva, Switzerland.
- Merrill R. M., Timmreck, T. C., 2006. *Introduction to Epidemiology, Fourth edition*. Jones and Bartlett Publishers Inc.: U. S. A.
- OECD (2010). *Health at a Glance: Europe 2010*, OECD Publishing. ([http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2010-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2010-en)).
- Παπαπαναγιώτου Ιωάννης Κ., Κυριαζοπούλου – Δαλαΐνα Βασιλική, 2005. *Εισαγωγή στην Ιατρική Μικροβιολογία Ιολογία και Ανοσολογία*. University Studio Press: Θεσσαλονίκη.
- Petitti, D. B., 2000. *Meta Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis-Methods for Quantitative Synthesis in Medicine; Second edition*. Oxford University Press: New York, New York.
- Pigott, Terri D., 2012. *Advances in Meta-Analysis*. Springer Science and Business Media, LLC: New York, N.Y., U. S. A.
- Roitt, Ivan M., 1991. *Essential Immunology, Seventh Edition*. Blackwell Scientific Publications: Oxford, England.
- Ross Michael H., Romrell L. J., Gordon I. K., 1995. *Histology: A Text and Atlas, Third Edition*. Williams and Wilkins: Baltimore, Maryland, U.S.A.
- Ross Michael H., Wojcieck P., 2006. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology, Fifth Edition*. Williams and Wilkins: Baltimore, Maryland, U.S.A.
- Rubin, R. B., Rubin, A. M., Haridakis, P., 2010. *Communication Research – strategies and sources, 7<sup>th</sup> edition*. Cengage Learning: Wadsworth, U.S.A.
- Shor Allen, 2007. *Chlamydia Atherosclerosis Lesion: Discovery, Diagnosis and Treatment*. Springer- Verlag: London, England.
- Smith, Stephenson S., Voorhees, R. W., et al., 1993. *Funk and Wagnalls New International Dictionary of the English Language: New Comprehensive Edition*. J. G. Ferguson Publishing Comparny: U.S.A.
- Solomon, E. P., Schmidt, R. R., Adragna, P. J., 1990. *Human Anatomy and Physiology, Second edition*. Saunders College Publishing: U. S. A.
- Sterne Jonathon A. C., 2009. *Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal*. Stata Press: United Kingdom.

- Τούτουζας Π. Κ., Στεφανάδης Χ. Ι., Μπουντούλας Χ., 2001. *Καρδιακές Παθήσεις, Τόμος Β'.* Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε.: Αθήνα.
- Τριχόπουλος Δημήτριος, 2002. *Επιδημιολογία, Αρχές – Μέθοδοι- Εφαρμογές.* Παρισιανού Α. Ε.: Αθήνα.
- Τριχόπουλος Δημήτριος, Α. Τζόνου, Κ. Κατσουγιάννη, 2001. *Βιοστατιστική.* Παρισιανού Α. Ε.: Αθήνα.
- Walker H. K., W. D. Hall, J. W. Hurst, 1990. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations- Third edition.* Butterworths: Boston, U. S. A.
- Webb P., Bain, V., 2011. *Essential Epidemiology: An Introduction for the Students and Health Professionals, 2<sup>nd</sup> edition.* Cambridge University Press: United Kingdom.
- Wick, George, Grundtman C., 2012. *Inflammation and Atherosclerosis.* Springer Wein: New York, U.S.A.

### **Βιβλιογραφία Ιστοσελίδων**

- <http://circ.ahajournals.org/content/121/13/1544.full>
- <http://circ.ahajournals.org/content/123/4/e18/T15.expansion.html>
- <http://circ.ahajournals.org/content/125/1/e2.full>
- [http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/2E\\_Volume1\\_2010acc.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/2E_Volume1_2010acc.pdf)
- <http://www.ekt.org.gr>
- <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-angina-FT.pdf>
- <http://fmwww.bc.edu/repec/bocode/m/metatrend.ado>
- [http://www.meta-analysis.com/pages/features/forest\\_plots.html](http://www.meta-analysis.com/pages/features/forest_plots.html)
- [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
- [http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/06a\\_ip\\_chtbk.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/06a_ip_chtbk.pdf)
- [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)
- [www.nice.org.uk/CG95](http://www.nice.org.uk/CG95)
- <http://www.nyam.org/library/online-resources/grey-literature-report/what-is-grey-literature.html>
- <http://www.oecd.org/dataoecd/6/28/49105858.pdf>
- [http://www.statistics.gr/portal/page/portal/ESYE/BUCKET/A2103/PressReleases/A2103\\_SH E22\\_DT\\_5Y\\_00\\_2009\\_01\\_F\\_GR.pdf](http://www.statistics.gr/portal/page/portal/ESYE/BUCKET/A2103/PressReleases/A2103_SH E22_DT_5Y_00_2009_01_F_GR.pdf)
- [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_part4.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part4.pdf)
- [www.whonamedit.com](http://www.whonamedit.com)
- [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)

### **Ομιλίες**

- Βάρδας Πάνος, 12/12/2011. “The secret of coronary flow reserve increase in coronary patients.” World Society of Arrhythmias ICPES, Athens.

### **Βιβλιογραφία Εικόνων**

- Berry C., K. P. Balachandran, P. L. L’Allier, et al., (2007). “Importance of collateral circulation in coronary heart disease.” *Eur Heart J* 28: 278-291.
- Kuo C. C., L. A. Jackson, L. A. Campbell, J. T. Grayston (1995). “*Chlamydia pneumoniae* (TWAR).” *Clin Microbiol Rev* 8(4): 451-461.

## Παράρτημα

### Κατάλογος των Ακρωνύμων – Συντομογραφιών

A1 = Adenosine 1

ACES = Azithromycin and Coronary Events (trial)

AEE = Ανώτερο εγκεφαλικό επεισόδιο

A. I.= Antibody index

AMA = American Heart Association

ang II = angiotensin II (αγγειοτενσίνη II)

apoE = apolipoprotein E

AR39 = acute respiratory 39 (strain of *Chlamydia pneumoniae*)

ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study

ATP= adenosine triphosphate (τριφωσφορική αδενοσίνη)

AZACS = Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (trial)

βFGF = beta fibroblast growth factor

CABG = Coronary artery bypass graft

CAD = Coronary artery disease

CBC = Complete Blood Count

CCHD = Chronic coronary heart disease (χρόνια στεφανιαία νόσος)

CCU = Coronary Care Unit

CD4+ = cluster of differentiation 4 (molecule on T cells)

CD8+ = cluster of differentiation 8 (molecule on T cells)

CDC = Center for Disease Control

CFR = Coronary Flow Reserve (στεφανιαία εφεδρεία)

CHD = Coronary Heart Disease

CI = Confidence interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)

CK = Creatine kinase (Κινάση της κρεατίνης)

CK-MB = Creatine kinase – myoglobin (κινάση της κρεατίνης – μυοσφαιρίνης)

cLPS = Chlamydial lipopolysaccharide

CMV = Cytomegalovirus (Κυτταρομεγαλοϊός)

CoHb = Carboxyhemoglobin (μεθαιμοσφαιρίνη)

*C. pec.* = *Chlamydia pecorum*

*Cpn* = *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*

*C. psitt.* = *Chlamydia psittaci*

CRP = C-reactive protein (C αντιδρώσα πρωτεΐνη)

*C. trach.* = *Chlamydia trachomatis*

CVD = Cardiovascular Disease

DALY's = Disability adjusted life years

d.f. = degrees of freedom (βαθμός ελευθερίας ή σαφήνισης)

dL = deciliter

dMIF = direct microimmunofluorescence



DNA = deoxyribonucleic acid  
EB = elementary body (στοιχειώδης σωματίο)  
EBV = Epstein Barr virus  
EDRF = endothelium derived relaxing factor (ενδοθήλιο παράγοντα χάλασης)  
EIA = enzyme immunoassay  
EIE = Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών  
EKT = Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης  
ELISA = enzyme- linked immunosorbent assay  
eNOS = endothelial nitric oxide synthase (ενδοθηλιακής συνθέσεως του νιτρικού οξειδίου)  
ESC = European Society of Cardiology  
ET-1 = endothelin-1 (ενδοθηλίνη-1)  
FGF = fibroblast growth factor (παράγοντας ανάπτυξης των ινοβλαστών)  
FBC = Full blood count (γενική αίματος)  
GTN = glycerol nitrate (τρινιτρικής γλυκερίνης)  
H = heavy (βαριά)  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = hydrogen peroxide (υπεροξείδιο του υδρογόνου)  
HAV = hepatitis A virus  
Hb = hemoglobin (αιμοσφαιρίνη)  
HDL = high density lipoprotein (υψηλή πυκνότητα λιποπρωτεΐνη)  
HeLa229 = Henrietta Lacks 229 (cells)  
Hep2 = human epithelial 2 (cells)  
ΗΚΓ = ηλεκτροκαρδιογράφημα  
HLA = human leukocyte antigen  
ΗΠΑ = Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής  
hsCRP = high sensitivity C-reactive protein  
HSP60 = heat shock protein 60  
HSV = herpes simplex virus  
IHD = ischemic heart disease  
IK = ισχαιμική καρδιοπάθεια  
IC = international conference  
ICAM-1 = intercellular adhesion molecule 1 (ενδοκυττάριο μόριο συγκόλλησης-1)  
ICC = Immunocytochemistry  
ICD = International Classification of Disease  
ID = identification  
Ig = immunoglobulin (ανοσοσφαιρίνη)  
IgA = immunoglobulin A (ανοσοσφαιρίνη α)  
IgD = immunoglobulin D (ανοσοσφαιρίνη δ)  
IgE = immunoglobulin E (ανοσοσφαιρίνη ε)  
IgG = immunoglobulin G (ανοσοσφαιρίνη γ)  
IgM = immunoglobulin M (ανοσοσφαιρίνη μ)  
IL1 = interleukin 1 (ιντερλευκίνη 1)  
IL8 = interleukin 8 (ιντερλευκίνη 8)

JNK branch = Jun-N-terminal kinase branch  
κ = kappa (κάππα)  
κ.α. = και άλλα  
kD = kilodalton  
L = light (ελαφριά)  
λ = lamda (λάμδα)  
LDL = low density lipoprotein (χαμηλή πυκνότητα λιποπρωτεΐνη)  
LDLr = low density lipoprotein receptor  
LGV = lymphogranuloma venerum  
log = logarithm (λογάριθμος)  
LPS = lipopolysaccharide  
MARK = mitogen -activated protein kinase (ενεργοποιημένης μιτογόνου πρωτεϊνικής κινάσης)  
mcp-1 = monocyte chemoattractant protein-1 (χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1)  
MeSH = medical subject heading  
mg = milligram  
MHC = major histocompatibility complex  
MHC II = major histocompatibility complex II  
MIF = microimmunofluorescence (μικροανοσοφθορισμός)  
mLp = modified lipoprotein (τροποποιημένη λιποπρωτεΐνη)  
mm = millimeter (χιλιοστόμετρο)  
μm = micrometer (μικρόμετρο)  
MOMP = major outer membrane protein  
MPS = myocardial perfusion scintigraphy (σπινθηρογράφημα αιμάτωσης)  
MRI = magnetic resonance imaging  
MSCT = multislice computed tomography  
MVD = microvascular disease  
NCBI = National Center for Biotechnology Information  
NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence  
NIH = National Institutes of Health  
nlm = National library of medicine  
NO = nitric oxide (μονοξείδιο του αζώτου)  
OECD (ΟΟΣΑ) = Organisation for Economic and Co-operation and Development (Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης)  
OEM = Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου  
Om = outer membrane (εξωτερική μεμβράνη)  
OONO<sup>-</sup> = peroxyxynitrite (περοξυνιτρίτη)  
OR = Odds ratio  
PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1 (αναστολέα του ενεργοποιητού του πλασμινογόνου-1)  
PBMC = peripheral blood monocyte cells (μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος)  
PCI = percutaneous coronary intervention

PCR = polymerase chain reaction (αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης)  
PDGF = platelet derived growth factor (αιμοπεταλιακός παράγοντας ανάπτυξης)  
PECAM-1 = platelet/endothelial adhesion molecule 1 (μόριο συγκόλλησης αιμοπεταλιών και ενδοθηλιακών κυττάρων-1)  
Peto OR = Peto odds ratio  
PGI<sub>2</sub> = Prostacyclin  
PID = pelvic inflammatory disease  
pmp4 = peroxisomal membrane protein 4  
ΠΟΥ = Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας  
PROVE-IT = Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy  
PTCA = Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty  
RB = reticulate body (δικτυωτό σωματίο)  
rER = rough endoplasmic reticulum (αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο)  
RNA = ribonucleic acid  
ROS = reactive oxygen species (δραστικών οξυγονούχων ενώσεων)  
rRNA = ribosomal  
RT PCR = real time polymerase chain reaction  
SAA = serum amyloid A protein  
ΣΔ = σακχαρώδη διαβήτη  
SD = standard deviation,  $\sigma$  (τυπική απόκλιση, τ. α.)  
SE = standard error (τυπικό σφάλμα, τ. σ.)  
sec = second  
sER = smooth endoplasmic reticulum (λείο ενδοπλασματικό δίκτυο)  
ΣΝ = στεφανιαία νόσος  
SPECT = single photon emission computed tomography  
TFCA = thin fibrous cap atheroma  
TGF $\beta$  = transforming growth factor beta  
Ti201 = thallium 201  
Tn = troponin (τροπονίνη)  
t-PA = tissue plasminogen activator (ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου)  
TWAR = Taiwan acute respiratory agent  
TXA<sub>2</sub> = thromboxane A<sub>2</sub> (θρομβοξαζάνη A<sub>2</sub>)  
U.S. DHHS = United States Department of Health and Human Services  
V2-V6 = vector 2 – vector 6  
VCAM1 = vascular cell adhesion molecule 1 (συγκολλητικό μόριο των αγγειακών κυττάρων-1)  
WIZARD = Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders

## Πίνακες

Στη συνέχεια, απεικονίζονται οι πίνακες με τα συγκεκριμένα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την μετα-ανάλυση. Στον πίνακα 1 εμφανίζονται ο αύξων αριθμός, ο αριθμός PUBMED (accession number), ο τίτλος του κάθε δημοσιεύματος, ο/οι συγγραφέας/είς, την χώρα που πραγματοποιήθηκε η κάθε μελέτη και το έτος δημοσίευσης.

Ο πίνακας 2 απεικονίζει τον αύξων αριθμό, ο/οι συγγραφέας/είς, το έτος δημοσίευσης, τον αριθμό ασθενών (1) με ισχαιμία του μυοκαρδίου και υγείων μαρτύρων (0), και τον αριθμό αυτών των ατόμων (δειγμάτων) που σχετίζονται με την καθοριστική τιμή αραίωσης των ειδικών ανοσοσφαιρινών IgA και IgG του *Cpn* της κάθε μελέτης.

Τέλος, ο πίνακας 3 απεικονίζει τον αύξων αριθμό, ο/οι συγγραφέας/είς, το έτος δημοσίευσης, τον αριθμό ασθενών (1) με ισχαιμία του μυοκαρδίου και υγείων μαρτύρων (0) με την παρουσία των παραγόντων κινδύνων (το αρσενικό φύλο, το κάπνισμα, τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία και την υπέρταση). Οι τιμές των παραγόντων κινδύνου εμφανίζονται σε ποσοστιαίες μονάδες.

A/A	PUBMED ID NUMBER	TITLE OF PUBLICATION	AUTHOR	LOCATION (COUNTRY)	PUBLICATION YEAR
1	2902492	“Serological evidence of an association of a novel <i>Chlamydia</i> , TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction”	Saikku, P.	Finland	1988
2	2029495	“ <i>Chlamydia pneumoniae</i> strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease”	Thom, D. H.	United States	1991
3	1608116	“Association of prior infection with <i>Chlamydia pneumoniae</i> and angiographically demonstrated coronary artery disease”	Thom, D H	United States	1992
4	7605385	“Lp(a) lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to <i>Chlamydia pneumoniae</i> and HLA class II genotype in early coronary artery disease”	Dahlen, G. H.	Sweden	1995
5	9243142	“Lymphocyte responses to <i>Chlamydia</i> antigens in patients with coronary heart disease”	Halme, S.	England	1997
6	9669246	“Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction”	Anderson, J. L.	United States	1998
7	9528823	“ <i>Chlamydia pneumoniae</i> is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but <i>Helicobacter pylori</i> and cytomegalovirus are not”	Ossewaarde, J. M.	Netherlands	1998
8	10428298	“ <i>Chlamydia pneumoniae</i> antibodies and angiographically demonstrated coronary artery disease in a sample population from Italy”	Cellesi, C.	Italy	1999
9	10347340	“ <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection and atherosclerotic coronary disease”	Sessa, R.	Italy	1999

10	10636268	“Seropositivity to chlamydial lipopolysaccharide and <i>Chlamydia pneumoniae</i> , systemic inflammation and stable coronary artery disease: negative results of a case-control study”	Hoffmeister, A.	Germany, Sweden	2000
11	10850532	“Coronary artery disease and infection with <i>Chlamydia pneumoniae</i> ”	Kaftan, A. H.	Turkey	2000
12	11067786	“Detection of <i>Chlamydia pneumoniae</i> DNA in CD3+ lymphocytes from healthy blood donors and patients with coronary artery disease”	Kaul, R.	United States	2000
13	11110424	“Possible role of chronic infection with <i>Chlamydia pneumoniae</i> in Japanese patients with acute myocardial infarction”	Kosaka, C.	Japan	2000
14	10803439	“Seropositivity against <i>Chlamydia pneumoniae</i> in patients with coronary atherosclerosis”	Romeo, F.	Italy, U.S.A.	2000
15	11729576	“Incidence of immunoglobulin G antibodies to <i>Chlamydia pneumoniae</i> in acute myocardial infarction patients”	Ashkenazi, H.	Israel	2001
16	11282050	“[Inflammation and infection in stable coronary disease and acute coronary syndrome]”	Bermejo Garcia, J.	Spain	2001
17	11257076	“Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock protein 60 and <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection in the development of coronary atherosclerosis”	Burian, K.	Hungary	2001
18	11231924	“Current infection with <i>Helicobacter pylori</i> , but not seropositivity to <i>Chlamydia pneumoniae</i> or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profil”	Hoffmeister, A.	Germany	2001
19	11461741	“ <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a sample South Asian population”	Mendis, S.	Sri Lanka	2001

20	11535948	“Incidence of <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection in patients with coronary artery disease subjected to angioplasty or bypass surgery”	Pieniasek, P.	Poland	2001
21	11266192	“Association of seropositivity for antibody to <i>Chlamydia</i> -specific lipopolysaccharide and coronary artery disease in Japanese men”	Shimada, K.	Japan	2001
22	11456278	“ <i>Chlamydia pneumoniae</i> seropositivity correlates with serum fibrinogen and lipoprotein a levels: any role in atherosclerosis?”	Tutuncu, N. B.	Turkey	2001
23	12526080	“Upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and gelatinases in human atherosclerosis infected with <i>Chlamydia pneumoniae</i> : the potential role of <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection in the progression of atherosclerosis”	Choi, E. Y.	Korea (South)	2002
24	11777831	“Antibodies to 60-kilodalton heat shock protein and outer membrane protein 2 of <i>Chlamydia pneumoniae</i> in patients with coronary heart disease”	Ciervo, A.	Italy	2002
25	12421506	“[Chronic <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection in patients with coronary disease. Relation with increased fibrinogen values]”	Fernandez-Miranda, C.	Spain	2002
26	12103253	“CD14 C(-260)-->T polymorphism, plasma levels of the soluble endotoxin receptor CD14, their association with chronic infections and risk of stable coronary artery disease”	Koenig, W.	Germany	2002
27	17657038	“Infectious aetiology in acute coronary syndromes”	Rajasekhar, D.	India	2002
28	12196331	“Association of <i>Chlamydia pneumoniae</i> with coronary artery disease and its progression is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin”	Rugonfalvi-Kiss, S.	Hungary	2002

29	12667243	“ <i>Chlamydia pneumoniae</i> , but not <i>Bartonella quintana</i> , is associated with coronary heart disease: results of a French case-control study”	Badiaga, S.	France	2003
30	12796125	“Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes”	Biasucci, L. M.	Italy	2003
31	12738390	“A link between <i>Helicobacter pylori</i> and/or <i>Chlamydia</i> spp. infections and atherosclerosis”	Chmiela, M.	Poland	2003
32	15064111	“Elevated antibody levels against <i>Chlamydia pneumoniae</i> , human HSP60 and mycobacterial HSP65 are independent risk factors in myocardial infarction and ischaemic heart disease”	Heltai, K.	Hungary	2004
33	15219506	“Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X”	Lanza, G. A.	Italy	2004
34	15159045	“ <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection is associated with coronary artery disease but not implicated in inducing plaque instability”	Romano, S.	Italy	2004
35	15458684	“Smoking increases the risk of coronary artery disease in Chinese with <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection”	Sun, Y. H.	China	2004
36	15902817	“Ectasia and severe atherosclerosis: relationships with <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , and inflammatory markers”	Adiloglu, A. K.	Turkey	2005
37	16285208	“Presence of <i>Chlamydia pneumoniae</i> DNA in the artery wall--biomarker of coronary artery disease”	Kirbis, J.	Slovenia	2005
38	17169268	“Association between eotaxin (CCL11), C-reactive protein, and antimicrobial antibodies in patients undergoing coronary angioplasty”	Kaehler, J.	Canada	2006
39	16546716	“Relationship between <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection, inflammatory markers, and coronary heart diseases”	Romano Carratelli, C.	Italy	2006



40	17431281	“Association of common chronic infections with coronary artery disease in patients without any conventional risk factors”	Goyal, P.	India	2007
41	19037586	“High immunoglobulin A seropositivity for combined <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker”	Jha, H. C.	India	2008
42	18063147	“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”	Nikolopoulou, A.	Greece	2008
43	19161100	“Prognostic value of infection and inflammation markers for late cardiac events in an Iranian sample”	Sarrafadegan, N.	Iran	2008
44	18574661	“Association of hyperhomocysteinemia and <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection with carotid atherosclerosis and coronary artery disease in Japanese patients”	Sawayama, Y.	Japan	2008
45	20078556	“Prevalence of <i>Chlamydia pneumoniae</i> is higher in aorta and coronary artery than in carotid artery of coronary artery disease patients”	Jha, H. C.	India	2009
46	19191640	“Detection of circulating <i>Chlamydia pneumoniae</i> in patients with coronary artery disease and healthy control subjects”	West, S. K.	United States	2009
47	10669671	“Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries”	Ammann, P.	Switzerland	2000
48	10937773	“Serological analysis of specific IgA to <i>Chlamydia pneumoniae</i> : increased sensitivity of IgA antibody detection using prolonged incubation and high antigen concentration”	Gnarpe, J.	Sweden, Canada	2000

49	11849671	“Parameters of inflammation and infection in a community based case-control study of coronary heart disease”	De Backer, J.	Belgium	2002
50	14612216	“Relationship between infectious burden, systemic inflammatory response, and risk of stable coronary artery disease: role of confounding and reference group”	Rothenbacher, D.	Germany, Sweden	2003
51	21841301	“Acute and chronic <i>Chlamydia pneumoniae</i> infection and inflammatory markers in coronary artery disease patients”	Haider, M.	India	2011

**Πίνακας 1:** Απεικονίζονται ο αύξων αριθμός κάθε μελέτης, ο αριθμός (accession number) του PUBMED, ο τίτλος της δημοσίευσης, ο/οι συγγραφείς/εις της κάθε μελέτης, την χώρα που πραγματοποιήθηκε η μελέτη, και το έτος δημοσίευσης των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση.

A/A	AUTHOR	PUBLI- CATION YEAR	CAD1	CAD0	MALE1 (%)	MALE0 (%)	IgA11	IgA10	IgA01	IgA00	IgA TITRE	INPUT IgA	IgG11	IgG10	IgG01	IgG00	IgG TITRE	INPUT IgG
1	Saikku, P.	1988	30	41	100	100	11	19	4	37	32	1	26	4	25	16	32	1
1	Saikku, P.	1988											14	16	6	35	128	0
2	Thom, D. H.	1991	461	95	67	50,53							194	267	55	40	8	0
2	Thom, D. H.	1991											167	294	28	67	16	0
2	Thom, D. H.	1991											167	294	28	67	32	1
2	Thom, D. H.	1991											100	361	12	83	64	0
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67							16	155	7	113	8	0
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67							29	142	15	105	16	0
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67							31	140	15	105	32	1
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67							26	145	14	106	64	0
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67							13	158	7	113	128	0
4	Dahlen, G. H.	1995	60	60	50	50	32	28	23	37	16	1	56	4	47	13	32	1
5	Halme, S.	1997	93	115	51,61	38,26	16	77	18	97	10	1	49	44	47	68	32	1
6	Anderson, J. L.	1998	124	97	81	52							84	40	63	34	16	1
7	Ossewaarde, J. M.	1998	15	108	100	100			47	61	8	1	15	0	89	19	8	0
7	Ossewaarde, J. M.	1998	15	108	100	100			22	86	32	0	6	9	37	71	32	1
8	Cellesi, C.	1999	150	105	92	59,05	70	80	43	62	8	1	98	83	49	56	32	1
8	Cellesi, C.	1999	150	105	92	59,05	24	126	6	99	64	0	55	126	26	79	64	0
9	Sessa, R.	1999	80	50	82,5	78	35	45	11	39	16	1	48	32	19	31	32	1
9	Sessa, R.	1999	80	50	82,5	78												0
10	Hoffmeister, A.	2000	312	479	85,6	74,95	119	193	169	310	32	1	273	39	413	66	64	1
10	Hoffmeister, A.	2000	312	479	85,6	74,95	8	304	23	456	128	0	170	142	230	249	512	0
11	Kaftan, A. H.	2000	100	60	75	75							74	26	20	40	64	1

12	Kaul, R.	2000	30	19	63,3	57,89							18	12	10	9	32	1
13	Kosaka, C.	2000	99	60	68,7	51,7	13	86	9	51	32	1	42	57	21	39	32	1
14	Romeo, F.	2000	110	49			18	92	6	43	16	1	51	59	17	32	64	1
15	Ashkenazi, H.	2001	48	44	81,2	40,91							41	7	29	15	16	0
15	Ashkenazi, H.	2001	48	44	81,2	40,91							31	17	20	24	64	1
15	Ashkenazi, H.	2001	48	44	81,2	40,91							18	30	13	31	128	0
15	Ashkenazi, H.	2001	48	44	81,2	40,91							17	31	11	33	256	0
16	Bermejo Garcia, J.	2001	40	40	77,5	85							29	11	25	15	64	1
16	Bermejo Garcia, J.	2001	40	40	77,5	85							6	34	4	36	512	0
17	Burian, K.	2001	248	53	76,6	67,9							197	51	34	19	128	1
18	Hoffmeister, A.	2001	238	470			91	147	166	304	32	1	91	147	166	304	64	1
19	Mendis, S.	2001	30	30									22	8	17	13	32	1
19	Mendis, S.	2001	30	30									22	8	15	15	64	0
19	Mendis, S.	2001	30	30									19	11	13	17	128	0
19	Mendis, S.	2001	30	30									4	26	1	29	256	0
20	Pieniazek, P.	2001	76	81			47	29	24	57	8	1	46	30	21	60	32	1
21	Shimada, K.	2001	238	200	100	100	43	195	36	164	32	1	109	129	102	98	32	1
22	Tutuncu, N. B.	2001	56	29	33,9	41,4							19	37	9	20	100	1
23	Choi, E. Y.	2002	254	234			164	90	158	76	32	1	152	102	138	96	32	1
24	Ciervo, A.	2002	179	100									20	159	23	77	32	1
24	Ciervo, A.	2002	179	100									18	161	17	83	64	0
24	Ciervo, A.	2002	179	100									36	143	0	100	128	0
24	Ciervo, A.	2002	179	100									23	156	0	100	256	0
24	Ciervo, A.	2002	179	100									26	153	0	100	512	0
25	Fernandez-Miranda, C.	2002	173	55	87	71							126	47	2	53	32	1
26	Koenig, W.	2002	312	476									190	122	279	197	100	1

27	Rajasekhar, D.	2002	133	16									82	51	10	6	32	1
28	Rugonfalvi-Kiss, S.	2002	210	257	76,2	63,81							157	53	162	95	128	1
29	Badiaga, S.	2003	296	170	80	60							204	92	83	87	16	1
30	Biasucci, L. M.	2003	219	100	60,3	76							146	73	30	70	32	1
31	Chmiela, M.	2003	60	30									25	35	5	25	32	1
32	Heltai, K.	2004	43	46									23	20	16	30	128	1
33	Lanza, G. A.	2004	104	60	51	60							34	70	16	44	32	1
34	Romano, S.	2004	120	74	58,3	58,11	74	46	23	51	16	1	95	25	33	41	32	1
34	Romano, S.	2004	120	74	58,3	58,11	38	82	6	68	32	0	58	62	14	60	128	0
35	Sun, Y. H.	2004	1422	297	83,6	68,35							442	980	74	223	32	1
36	Adiloglu, A. K.	2005	153	91	71,2	51,65							151	2	76	15	32	1
37	Kirbis, J.	2005	64	52			44	20	32	20	32	1	5	59	0	52	512	1
38	Kaehler, J.	2006	136	83	83	83	88	48	64	19	50	1	120	16	68	15	50	1
39	Romano Carratelli, C.	2006	60	20	75	75	1	60	10	10	32	1	0	60	16	4	32	1
39	Romano Carratelli, C.	2006	60	20	75	75	17	43	2	18	64	0	10	50	3	17	64	0
39	Romano Carratelli, C.	2006	60	20	75	75	26	34	0	20	128	0	30	30	1	19	128	0
39	Romano Carratelli, C.	2006	60	20	75	75	5	55	0	20	256	0	80	52	0	20	256	0
40	Goyal, P.	2007	30	30	86,7	93,33							19	11	7	23	64	1
41	Jha, H. C.	2008	192	192	77,1	73,96	154	38	76	116	32	1	71	121	48	144	32	1
42	Nikolopoulou, A.	2008	150	49	85,3	71,43	39	111	12	37	32	1	93	57	31	18	32	1
43	Sarrafzadegan, N.	2008	125	44	58,4	40,91							33	92	18	26	32	1
44	Sawayama, Y.	2008	31	119	64,5	42,86	15	16	39,4	79,6	32	1	24	7	65	54	32	1
45	Jha, H. C.	2009	40	52	70	69,23	30	10	16	36	32	1	16	24	10	42	32	1
46	West, S. K.	2009	86	91	69,8	65,93							64	22	67	24	16	0

46	West, S. K.	2009	86	91	69,8	65,93							58	28	61	30	32	1
46	West, S. K.	2009	86	91	69,8	65,93							56	30	55	36	64	0
47	Ammann, P.	2000	21	21	71,4	71,43	13	8	20	1	32	1	6	15	11	10	64	1
47	Ammann, P.	2000	21	21	71,4	71,43	8	13	1	20	64	0	7	14	5	16	128	0
47	Ammann, P.	2000	21	21	71,4	71,43							8	13	5	16	256	0
48	Gnarpe, J.	2000	35	206			33	2	55	151	32	1						
48	Gnarpe, J.	2000	35	206			23	12	27	179	128	0						
49	De Backer, J.	2002	446	892	100	100							314	132	629	263	32	1
50	Rothenbacher, D.	2003	312	479	85,6	75							190	122	299	180	100	1
51	Haider, M.	2011	35	40			22	13	12	28	32	1						

**Πίνακας 2:** Παρουσιάζονται ο αύξων αριθμός, ο/οι συγγραφέας/είς, το έτος δημοσίευσης, ο αριθμός των ασθενών (1) και μαρτύρων (0), το ποσοστό των ανδρών ασθενών (1) και μαρτύρων (0) και οι θετικοί τίτλοι αραιώσεων των ειδικών χλαμυδιακών ανοσοσφαιρινών IgA και IgG των ασθενών (1) και μαρτύρων (0) που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση.

A/A	AUTHOR	PUBLICATION YEAR	CAD1	CAD0	MALE1 (%)	MALE0 (%)	SMOK-ING1 (%)	SMOK-ING0 (%)	DIA-BET-ES1 (%)	DIA-BET-ES0 (%)	HYPER-LIPID-EMIA1 (%)	HYPER-LIPID-EMIA0 (%)	HYPER-TENSION1 (%)	HYPER-TENSION0 (%)
1	Saikku, P.	1988	30	41	100	100								
1	Saikku, P.	1988												
2	Thom, D. H.	1991	461	95	67	50,53								
2	Thom, D. H.	1991												
2	Thom, D. H.	1991												
2	Thom, D. H.	1991												
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67	77,78	51,67		3,64	19,3	18,33	54,39	17,5
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67	77,78	51,67		3,64	19,3	18,33	54,39	17,5
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67	77,78	51,67		3,64	19,3	18,33	54,39	17,5
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67	77,78	51,67		3,64	19,3	18,33	54,39	17,5
3	Thom, D H	1992	171	120	63	36,67	77,78	51,67		3,64	19,3	18,33	54,39	17,5
4	Dahlen, G. H.	1995	60	60	50	50	73,3	58,3						
5	Halme, S.	1997	93	115	51,61	38,26	23,68	12,8	18,45	6,32			33,29	18,41
6	Anderson, J. L.	1998	124	97	81	52	28	24	20	11			49	38
7	Ossewaarde, J. M.	1998	15	108	100	100			13	3,7			42,26	33,3
7	Ossewaarde, J. M.	1998	15	108	100	100			13	3,7			42,6	33,3
8	Cellesi, C.	1999	150	105	92	59,05								
8	Cellesi, C.	1999	150	105	92	59,05								
9	Sessa, R.	1999	80	50	82,5	78	32,5		27,5		58,75		56,25	
9	Sessa, R.	1999	80	50	82,5	78	32,5		27,5		58,75		56,25	
10	Hoffmeister, A.	2000	312	479	85,6	74,95	9,6	14,2	13,5	2,7	67,3	20,9	57,7	20,5

10	Hoffmeister, A.	2000	312	479	85,6	74,95	9,6	14,2	13,5	2,7	67,3	20,9	57,7	20,5
11	Kaftan, A. H.	2000	100	60	75	75	42	36	20	0			35	0
12	Kaul, R.	2000	30	19	63,3	57,89								
13	Kosaka, C.	2000	99	60	68,7	51,7	56,6	45	27,3	0	38,4	0	58,6	0
14	Romeo, F.	2000	110	49			90	47	52	4	68	25	72	8
15	Ashkenazi, H.	2001	48	44	81,2	40,91								
15	Ashkenazi, H.	2001	48	44	81,2	40,91								
15	Ashkenazi, H.	2001	48	44	81,2	40,91								
15	Ashkenazi, H.	2001	48	44	81,2	40,91								
16	Bermejo Garcia, J.	2001	40	40	77,5	85	55	0	12,5	0			32,5	0
16	Bermejo Garcia, J.	2001	40	40	77,5	85	55	0	12,5	0			32,5	0
17	Burian, K.	2001	248	53	76,6	67,9	81,1	68,4						
18	Hoffmeister, A.	2001	238	470										
19	Mendis, S.	2001	30	30										
19	Mendis, S.	2001	30	30										
19	Mendis, S.	2001	30	30										
19	Mendis, S.	2001	30	30										
20	Pieniasek, P.	2001	76	81										
21	Shimada, K.	2001	238	200	100	100	78,3	42	27,7	12,5			60,1	22,5
22	Tutuncu, N. B.	2001	56	29	33,9	41,4	21,4	37,9					37,5	27,6
23	Choi, E. Y.	2002	254	234										
24	Ciervo, A.	2002	179	100										
24	Ciervo, A.	2002	179	100										
24	Ciervo, A.	2002	179	100										
24	Ciervo, A.	2002	179	100										



24	Ciervo, A.	2002	179	100										
25	Fernandez-Miranda, C.	2002	173	55	87	71	23	11	22	0	76	62	51	0
26	Koenig, W.	2002	312	476			9,6	14,3	13,5	2,7	67,3	20,9	57,7	20,4
27	Rajasekhar, D.	2002	133	16										
28	Rugonfalvi-Kiss, S.	2002	210	257	76,2	63,81	58,5	23,9					33,3	21,2
29	Badiaga, S.	2003	296	170	80	60	48	32	33,8	21,2	39	36	34	36
30	Biasucci, L. M.	2003	219	100	60,3	76	45,2	59	17,4	0	30,1	19	42	28
31	Chmiela, M.	2003	60	30										
32	Heltai, K.	2004	43	46										
33	Lanza, G. A.	2004	104	60	51	60	17,3	16,7						
34	Romano, S.	2004	120	74	58,3	58,11								
34	Romano, S.	2004	120	74	58,3	58,11								
35	Sun, Y. H.	2004	1422	297	83,6	68,35	49	34,7	14,8	7,1	29,8	33,3	45,7	31,3
36	Adiloglu, A. K.	2005	153	91	71,2	51,65	28,1	13,2	27,5	7,7	24,2	23,1	54,9	36,3
37	Kirbis, J.	2005	64	52										
38	Kaehler, J.	2006	136	83	83	83	10	9	4	7	78	68	78	67
39	Romano Carratelli, C.	2006	60	20	75	75	50	40	15	10	50	40	65	40
39	Romano Carratelli, C.	2006	60	20	75	75	50	40	15	10	50	40	65	40
39	Romano Carratelli, C.	2006	60	20	75	75	50	40	15	10	50	40	65	40
39	Romano Carratelli, C.	2006	60	20	75	75	50	40	15	10	50	40	65	40
40	Goyal, P.	2007	30	30	86,7	93,33								
41	Jha, H. C.	2008	192	192	77,1	73,96								
42	Nikolopoulou, A.	2008	150	49	85,3	71,43	36,9	30,6	30,9	8,2	53,7	24,5	54,4	38,8

43	Sarrafzadegan, N.	2008	125	44	58,4	40,91	29,6	18,2	31,2	25	40	38,6	38,3	40,9
44	Sawayama, Y.	2008	31	119	64,5	42,86	61,3	39,5	35,5	8,4	32,3	50	58,1	29,4
45	Jha, H. C.	2009	40	52	70	69,23								
46	West, S. K.	2009	86	91	69,8	65,93	7	0	24	0	79	0	71	0
46	West, S. K.	2009	86	91	69,8	65,93	7	0	24	0	79	0	71	0
46	West, S. K.	2009	86	91	69,8	65,93	7	0	24	0	79	0	71	0
47	Ammann, P.	2000	21	21	71,4	71,43	67		14,3		86			
47	Ammann, P.	2000	21	21	71,4	71,43	67		14,3		86			
47	Ammann, P.	2000	21	21	71,4	71,43	67		14,3		86		38	
48	Gnarpe, J.	2000	35	206			26,6	30,7	9,6	3,6			49,3	45,4
48	Gnarpe, J.	2000	35	206			26,6	30,7	9,6	3,6			49,3	45,4
49	De Backer, J.	2002	446	892	100	100								
50	Rothenbacher, D.	2003	312	479	85,6	75	9,6	14,2	13,5	2,7			57,7	20,5
51	Haider, M.	2011	35	40										

**Πίνακας 3:** Παρουσιάζονται ο αύξων αριθμός , ο/οι συγγραφέας/είς, το έτος δημοσίευσης, ο αριθμός των ασθενών (1) και μαρτύρων (0) και τους παράγοντες κινδύνου σε ποσοστά για κάθε ομάδα της κάθε μελέτης που συμπεριλήφθηκε στην μετα-ανάλυση.

