



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Α. ΤΣΕΜΠΕΛΗ

ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΙ ΛΑΜΙΑΣ
ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
Msc ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Η ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΔΟΜΥΕΛΙΚΗ ΗΛΩΣΗ ΙΣΧΙΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΡΙΠΟΛΗ 2022

Copyright © 2022 ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Α. ΤΣΕΜΠΕΛΗ

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής “ Η Τροπονίνη ως δείκτης μετεγχειρητικού εμφράγματος σε ασθενείς μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου” στο Τμήμα Νοσηλευτικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου εργασίας 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

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Α. ΤΣΕΜΠΕΛΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πανουτσόπουλος Γεώργιος Αν. Καθηγητής (Επιβλέπων)

Θεοδοσοπούλου Ελένη Καθηγήτρια (Μέλος)

Πολυκανδριώτη Μαρία Αν. Καθηγήτρια (Μέλος)

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πανουτσόπουλος Γεώργιος Αν. Καθηγητής Τμήμα Επιστήμης Διατροφής και Διαιτολογίας
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου (Επιβλέπων)

Ζυγά Σοφία Καθηγήτρια Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Τσιρώνη Μαρία Καθηγήτρια Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Κολοβός Πέτρος Επικ. Καθηγητής Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Θεοδοσοπούλου Ελένη Καθηγήτρια Τμήμα Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ

Πολυκανδριώτη Μαρία Αν. Καθηγήτρια Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Παπαγεωργίου Δημήτριος Επικ. Καθηγητής Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

*Στην οικογένειά μου και τους Καθηγητές μου, που στήριξαν την
προσπάθειά μου.*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	1
Abstract.....	2
1. Εισαγωγή	3
1.1.1 Ανατομία της καρδιάς	9
1.1.2 Ανατομία των στεφανιαίων αγγείων.....	11
1.2 Φυσιολογία συστολής μυοκαρδίου.....	12
1.3 Μεταβολισμός του μυοκαρδίου.....	13
1.4 Φυσιολογία αιματικής ροής στην στεφανιαία κυκλοφορία.....	14
1.5 Στεφανιαία νόσος.....	15
1.5.1 Αιτιοπαθογένεια στεφανιαίας νόσου.....	16
1.5.2 Ταξινόμηση στεφανιαίας νόσου.....	16
1.5.3 Παθολογοανατομία της αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων αγγείων.....	19
1.5.4 Ρήξη αθηρωματικής πλάκας και σχηματισμός θρόμβου.....	22
1.5.5 Υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας.....	24
1.5.6 Προδιαθεσικοί παράγοντες αθηρογένεσης.....	24
1.6 Ορισμός οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου.....	27
1.6.1 Παθολογοανατομία του εμφράγματος.....	29
1.6.2 Κλινική ταξινόμηση οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου.....	30
1.6.3 Διαφορική διάγνωση εμφράγματος τύπου I και τύπου II.....	33
1.6.4 Μηχανισμός περιεγχειρητικού εμφράγματος.....	33
1.6.5 Κλινική εικόνα οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου.....	34
1.6.6 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	35
1.6.7 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το υπερηχοκαρδιογράφημα	37

1.7 Βιοχημικοί δείκτες διάγνωσης περιεγχειρητικού εμφράγματος.....	37
1.7.1 Χαρακτηριστικά βιοδεικτών.....	38
1.7.2 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την Τροπονίνη.....	40
1.7.2.1 Μηχανισμοί απελευθέρωσης τροπονίνης.....	47
1.7.2.2 Η αξία της αύξησης της τροπονίνης ως δείκτης εμφράγματος και πρόγνωσης θνησιμότητας.....	57
1.7.2.3 Καρδιακά αίτια αύξησης τροπονίνης.....	59
1.7.2.4 Μη καρδιακά αίτια αύξησης της τροπονίνης.....	62
1.7.3 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το Β-νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) και το N- αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του β-νατριουρητικού πεπτιδίου(NT-proBNP).....	67
1.7.4 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την καρδιακού τύπου συνδεδεμένη με λιπαρά οξέα πρωτεΐνη (H-FABP).....	69
1.7.5 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την γλουταμινική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού (SGOT).....	70
1.7.6 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την γαλακτική δευδρογενάση (LDH).....	71
1.7.7 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την μυοσφαιρίνη.....	72
1.7.8 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP).....	73
1.7.9 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την μυελουπεροξειδάση (MPO).....	74
1.7.10 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το διαλυτό πρόσδεμα CD40-soluble CD40 ligand (sCD40L).....	74
1.7.11 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την σχετιζόμενη με την κύηση πρωτεΐνη-A (Pregnancy-associated plasma protein-A– PAPP -A).....	74
1.7.12 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την ιντερλευκίνη-6 (IL-6).....	75
1.7.13 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το ισοένζυμο BB της φωσφορυλάσης γλυκογόνου (Glycogen phosphorylase isoenzyme BB).....	75
1.7.14 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την κρετινική φωσφοκινάση και το ισοένζυμο CK-MB.....	76
1.8 Εκτίμηση καρδιολογικού κινδύνου στην περιεγχειρητική περίοδο.....	78

1.8.1 Αναθεωρημένη μορφή του δείκτη καρδιακού κινδύνου (Revised Cardiac Risk Index).....	79
1.8.2 Εκτίμηση γενικής κατάστασης ασθενούς με το ASA score.....	80
1.8.3 Λειτουργική ικανότητα ασθενούς – Μεταβολικό Ισοδύναμο.....	81
1.8.4 Κατηγοριοποίηση επεμβάσεων ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών επιπλοκών.....	82
1.8.5 Συχνότητα εμφάνισης αυξημένων επιπέδων τροπονίνης και εμφράγματος μετά από ορθοπαιδικές χειρουργικές επεμβάσεις.....	83
1.9 Ανατομική της περιοχής του ισχίου.....	85
1.10 Κατάγματα ισχίου.....	87
1.10.1 Ενδομυελική ήλωση ισχίου.....	91
1.10.2.Ειδικές επιπλοκές της ενδομυελικής ήλωσης ισχίου.....	92
1.10.3 Γενικές επιπλοκές των καταγμάτων ισχίου.....	93
1.11 Πρόγνωση περιεγχειρητικής βλάβης του μυοκαρδίου.....	104
1.12 Θεραπευτικές στρατηγικές αποφυγής περιεγχειρητικού εμφράγματος	107
1.13 Σκοπός της μελέτης.....	110
1.14 Σημασία της μελέτης.....	110
1.15 Ερευνητικές υποθέσεις.....	112
2. Υλικό – Μέθοδοι.....	113
2.1 Κριτήρια εισόδου ασθενών στη μελέτη.....	113
2.2 Κριτήρια διάγνωσης μετεγχειρητικού εμφράγματος μυοκαρδίου.....	114
2.3 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος και μέτρηση βιοδεικτών στους χειρουργημένους ασθενείς.....	114
2.4 Διαδικασία καταγραφής διούρησης, ηλεκτροκαρδιογραφικών και υπερηχογραφικών ευρημάτων στους χειρουργημένους ασθενείς.....	115
2.5 Διαχείριση χειρουργημένων ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης.....	116

2.6 Λοιπές παρεμβάσεις στους χειρουργημένους ασθενείς.....	116
2.7 Μέτρηση βιοδεικτών στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ιστορικό κατάγματος ισχίου.....	116
2.8 Στατιστική ανάλυση.....	116
3. Αποτελέσματα.....	118
4. Συζήτηση.....	136
4.1 Περιορισμοί της μελέτης.....	155
4.2 Συμπέρασμα.....	156
5. Βιβλιογραφία.....	158
6. Παράρτημα.....	184

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ/ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Να καταγραφεί η διακύμανση των επιπέδων Τροπονίνης I και η συχνότητα εμφάνισης οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, μετά από ενδομυελική ήλωση περιτροχαντήριου κατάγματος ισχίου. Επιπλέον να αναδειχθούν οι προγνωστικοί δείκτες αύξησης της Τροπονίνης I μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου για περιτροχαντήριο κάταγμα ισχίου. Έ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην προοπτική μελέτη συμμετείχαν 132 ασθενείς (75 γυναίκες, 57 άνδρες, ηλικίας 84.7 ± 4.8) με προδιαθεσικούς παράγοντες για στεφανιαία νόσο, που υπέστησαν περιτροχαντήριο κάταγμα ισχίου και χειρουργήθηκαν με ενδομυελική ήλωση ισχίου.

Καταγράφηκαν τα επίπεδα Τροπονίνης I μετεγχειρητικά και συσχετίστηκαν με δημογραφικά και με το καρδιολογικό ιστορικό. Παράλληλα καταγράφηκε η συχνότητα εκδήλωσης οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου και έγινε ανάλυση των περιστατικών αυτών. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο STATA 8.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Εξήντα δύο ασθενείς παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα Τροπονίνης I μετεγχειρητικά. Από αυτούς μόνο 5 (8.06%) εκδήλωσαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όλοι οι ασθενείς που εκδήλωσαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, είχαν επίπεδα μεγαλύτερα από 230 pg/ml την 1η μετεγχειρητική ημέρα. Επιπλέον βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων Τροπονίνης I και προχωρημένη ηλικία ($p=0.02$), ASA score >2 ($p=0.003$), μετάγγιση αίματος > 2 μονάδες ($p=0.032$), ιστορικό στηθάγχης ($p=0.00001$), ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου III ($p=0.023$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η αύξηση των επιπέδων Τροπονίνης I μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου είναι συνήθης, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα με ιστορικό στηθάγχης ή καρδιακής ανεπάρκειας. Εντούτοις η αύξηση αυτή πολύ σπάνια υποδηλώνει την εμφάνιση οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου.

ABSTRACT

Background: The purpose of the study was to evaluate the trends of Troponin I (cTnI) levels and to determine whether the increased levels of this marker are associated with the presence of perioperative myocardial infarction (MI), in patients following hip intramedullary nailing, for hip fracture treatment. Furthermore to find out parameters that predict the elevation in Troponin I (cTnI) after intramedullary hip nailing.

Methods: One hundred thirty-two patients with risk factors for coronary artery disease, who underwent hip intramedullary nailing for intertrochanteric hip fracture, were participated in this prospective study. Troponin trends observed after hip nailing were recorded in association with demographic and clinical data. Besides, the cases of MI developed in the operated patients were also recorded and analyzed.

Results: Sixty-two (46.96%) patients, who underwent hip surgery, had raised Troponin levels during the postoperative period. However, only 5 (8.06%) patients of them with elevated Troponin levels experienced MI. Significant increase of Troponin levels, more than 300 folds was reported in all patients sustained MI after hip surgery. It was noteworthy that all the patients sustained MI had cTnI levels more than 230 pg/ml on the first postoperative day. Elevated Troponin levels was significantly associated with older age ($p=0.02$), history of angina ($p=0.00001$), more than two units blood transfusion ($p=0.032$), ASA score >2 ($p=0.003$) and heart failure stage C ($p=0.023$).

Discussion: Elevated cTnI levels are common in the early post-operative period after hip intramedullary nailing, in patients with risk factors for MI. So, the routine use of cardiac Troponin assays should be encouraged, especially in older patients with ASA score >2 , transfused with more than 2 units of blood postoperatively and risk factors especially angina or heart failure, in order to detect clinical silent MI and improve the mortality rates postoperatively.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κατάγματα του ισχίου διακρίνονται σε υποκεφαλικά και διατροχαντήρια. Τα υποκεφαλικά κατάγματα αντιμετωπίζονται χειρουργικά με ημιολική αρθροπλαστική ισχίου, επέμβαση που απαιτεί ευρεία προσπέλαση της άρθρωσης του ισχίου με διήνυση μεγάλων μυϊκών μαζών συνεπεία της χειρουργικής τομής [1]. Τα διατροχαντήρια κατάγματα παλαιότερα αντιμετωπίζονταν χειρουργικά με εξωμυελικού τύπου ήλωση, επέμβαση που απαιτούσε επίσης μεγάλες χειρουργικές τομές με σημαντικό τραυματισμό των μυϊκών μαζών του ισχίου [2]. Αντιθέτως τις τελευταίες δεκαετίες για τη χειρουργική θεραπεία των διατροχαντήριων καταγμάτων εφαρμόζεται η ενδομυελική ήλωση που αποτελεί ελάχιστα επεμβατική μέθοδος χωρίς σημαντική καταστροφή των μυϊκών μαζών [3].

Οι χειρουργικές επεμβάσεις στο ισχίο αποτελούν στις μέρες μας εγχειρήσεις ρουτίνας. Παρόλα αυτά, πάντα ελοχεύει ο κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών ιδίως σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας με συνοδά νοσήματα [1]. Μια από τις επιπλοκές κατά την μετεγχειρητική περίοδο μετά από κάταγμα ισχίου είναι η εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [2].

Η οξεία νέκρωση του μυοκαρδίου αποτελεί σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας μετά από χειρουργική επέμβαση στο ισχίο, ιδίως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [4]. Η πτώση της αρτηριακής πίεσης και η αυξημένη καρδιακή συχνότητα λόγω των μετεγχειρητικών απωλειών αίματος, ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τη διαταραχή της οξυγόνωσης του μυοκαρδίου και προδιαθέτουν στην εμφάνιση εμφράγματος [5].

Η συχνότητα ισχαιμίας του μυοκαρδίου μετά από χειρουργική επέμβαση για κάταγμα ισχίου αγγίζει το 43% των περιπτώσεων, ενώ μετά από επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου για οστεοαρθρίτιδα κυμαίνεται από 14-31% [6].

Οι Gupta και συν. σε κλινική μελέτη υποστηρίζουν ότι η συχνότητα εμφράγματος ανέρχεται στο 13.8% κατά τη διάρκεια της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας μετά από κάταγμα ισχίου σε ασθενείς άνω των 80 ετών [7]. Παρόμοια οι Voisard και συν. σε πτωματική μελέτη 256 θανάτων εντός τριάντα ημερών μετά από χειρουργηθέν κάταγμα ισχίου, ανέφεραν συχνότητα εμφράγματος περίπου 10% [8].

Τα κριτήρια που προτείνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για τη διάγνωση του εμφράγματος περιλαμβάνουν το προκάρδιο άλγος, τις αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και τις παθολογικές μεταβολές στα επίπεδα των καρδιολογικών ενζύμων (Κρεατινοφωσφοκινάση CPK και Τροπονίνη) [9]. Μερικά από τα κριτήρια αυτά πιθανόν να μη βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση του περιεγχειρητικού εμφράγματος μετά από χειρουργική επέμβαση στο ισχίο, διότι πολλές φορές απουσιάζει ο πόνος στο προκάρδιο καθώς και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές [4].

Εξαιτίας της μετεγχειρητικής αναλγησίας, των υπνωτικών φαρμάκων που λαμβάνουν οι χειρουργημένοι ασθενείς λόγω της μετεγχειρητικής διέγερσης και του ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να εκδηλώνεται σιωπηλά, χωρίς πόνο στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μετά από χειρουργική επέμβαση στο ισχίο [6]. Σχεδόν το 75% των ασθενών με έμφραγμα δεν εκδηλώνουν συμπτώματα στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, γεγονός που υποδηλώνει την δυσκολία ανίχνευσης εμφράγματος εγκαίρως [7].

Επιπλέον το ηλεκτροκαρδιογράφημα έχει περιορισμένη αξία, επειδή η ευαισθησία του κυμαίνεται από 52% έως 73% στην ανίχνευση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, σύμφωνα με διάφορες μελέτες [4, 7, 9].

Συνάμα στη διάγνωση του εμφράγματος χρησιμοποιείται ευρέως ο δείκτης που εκφράζεται από την συγκέντρωση του ισοενζύμου CK- MB προς την συγκέντρωση της ολικής CPK (CPK-MB index).

Τιμές του δείκτη μεγαλύτερες από 6% είναι ενδεικτικές της διάγνωσης εμφράγματος σε ασθενείς με προκάρδιο άλγος [10]. Όμως τα επίπεδα του δείκτη μπορεί να κυμαίνονται εντός φυσιολογικών ορίων στο 25% με 50% των ασθενών, κατά τις πρώτες 6 ώρες από την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου [11]. Επιπλέον μετά από χειρουργική επέμβαση στο ισχίο παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του CK- MB λόγω της καταστροφής των μυικών μαζών των σκελετικών μυών συνεπεία της χειρουργικής τομής, χωρίς απαραίτητα να συμβαίνει έμφραγμα του μυοκαρδίου [10]. Αυτό παρατηρείται διότι το ισοένζυμο CK- MB απαντάται εκτός από το μυοκάριο και στους σκελετικούς μυς σε μικρή συγκέντρωση που κυμαίνεται από 0.9ng/U έως 44ng/U [12].

Ψευδώς αυξημένα επίπεδα του δείκτη CK- MB αναφέρονται στη βιβλιογραφία μετά από διάφορα είδη επεμβάσεων και μπορεί να περιπλέξουν τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου μετεγχειρητικά [10].

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι αύξηση στον ορό της CK και CK- MB συμβαίνει σχεδόν στο 30% των ασθενών μετά από επέμβαση στο ισχίο, χωρίς όμως να έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου [9]

Οι Μουζοπουλος και συν. μελέτησαν 90 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για κάταγμα ισχίου και διαπίστωσαν την παθολογική αύξηση των επιπέδων της CPK στο 43.3% των ασθενών, χωρίς όμως την εκδήλωση εμφράγματος. Η αύξηση της συγκέντρωσης του ενζύμου αποδόθηκε στην χειρουργική διατομή των μυών του ισχίου και άρχισε λίγες ώρες μετά το χειρουργείο, ενώ επανήλθε στις φυσιολογικές τιμές την 5η μετεγχειρητική ημέρα [13].

Παρόμοια οι Wagman και συν. μελέτησαν τη συγκέντρωση του ενζύμου στον ορό κατόπιν χειρουργείου στο ισχίο και βρήκαν αυξημένες τιμές CPK, χωρίς όμως την εκδήλωση εμφράγματος [14]. Οι αυξημένες τιμές CPK, που επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από 1 εβδομάδα περίπου, θεωρήθηκε ότι προέρχονται από την εκτεταμένη βλάβη των σκελετικών μυών λόγω της

χειρουργικής τομής. [14].

Σε άλλη μελέτη όπου μελετήθηκαν χειρουργημένοι ασθενείς μετά από κάταγμα ισχίου, βρέθηκε ότι το 30% αυτών παρουσίασαν τιμές CK- MB που να υπερβαίνουν το 6% της ολικής CPK [15].

Διατυπώθηκε η άποψη ότι μετά από επέμβαση στο ισχίο παρατηρείται αύξηση του δείκτη CK- MB χωρίς απαραίτητα να συμβαίνει έμφραγμα. Παράλληλα επισημάνθηκε ότι αύξηση των επιπέδων της CK- MB > 50 iu/L μετά από χειρουργική επέμβαση στο ισχίο, θα πρέπει να αποδίδονται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου [15]

Οι Akesson και συν. στη μελέτη τους σύγκριναν τις τιμές του δείκτη CK- MB / CPK σε 30 ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου καθώς και σε 30 ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε επέμβαση αλλά εκδήλωσαν έμφραγμα [16]. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι η υψηλότερη τιμή του δείκτη CK- MB / CPK που καταγράφηκε μετεγχειρητικά μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου δεν ξεπέρασε την αντίστοιχη κατώτερη τιμή που καταγράφηκε στους εμφραγματίες [16].

Οι περιορισμοί της αξίας του CK- MB για τη διάγνωση εμφράγματος στη μετεγχειρητική περίοδο, έχουν στρέψει το ενδιαφέρον σε εναλλακτικούς βιοχημικούς δείκτες, όπως η Τροπονίνη για τον αποκλεισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου [17].

Η τροπονίνη έχει 3 ισομερή (TnC, TnT και TnI) που απαντώνται στα μυοκαρδιακά κύτταρα και στους σκελετικούς μυς [18]. Όσον αφορά την Τροπονίνη C, η ισομορφή που απαντάται στο μυοκάρδιο είναι ίδια με αυτή των σκελετικών μυών και επομένως δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως καρδιακός δείκτης [17]. Η ισομορφή της Τροπονίνης T, η cTnT απαντάται κυρίως στο μυοκάρδιο, αλλά παράγεται και από τους σκελετικούς μυς κατά την εμβρυική περίοδο και κατόπιν ανάπτυξης του μυϊκού ιστού ή σε νοσήματα των μυών [9]. Η ισομορφή της Τροπονίνης I, η cTnI απαντάται

μόνο στο μυοκάρδιο και δεν αυξάνεται σε νοσήματα των μυών ή κατά την ανάπλαση του μυϊκού ιστού μετά από τραυματισμό [18].

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία η Τροπονίνη αποτελεί περισσότερο αξιόπιστο δείκτη εμφράγματος του μυοκαρδίου στη μετεγχειρητική περίοδο σε σχέση με τη CK-MB [9].

Οι Jules-Elysee και συν. μελέτησαν τα επίπεδα των CK- MB και της τροπονίνης I μετά από χειρουργική επέμβαση όπως ολική αρθροπλαστική γόνατος, ολική αρθροπλαστική ισχίου και οπίσθια σπονδυλοδεσία [19]. Βρήκαν ότι 6 από τους 85 (7%) ασθενείς παρουσίασαν ψευδώς θετικό δείκτη CK- MB κατά την διάρκεια των πρώτων 24 ωρών στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Επιπλέον συμπέραναν ότι η τροπονίνη I παρουσιάζει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια απ'ότι η CK- MB κατά τη μετεγχειρητική περίοδο για την πρόωμη διάγνωση του εμφράγματος [19].

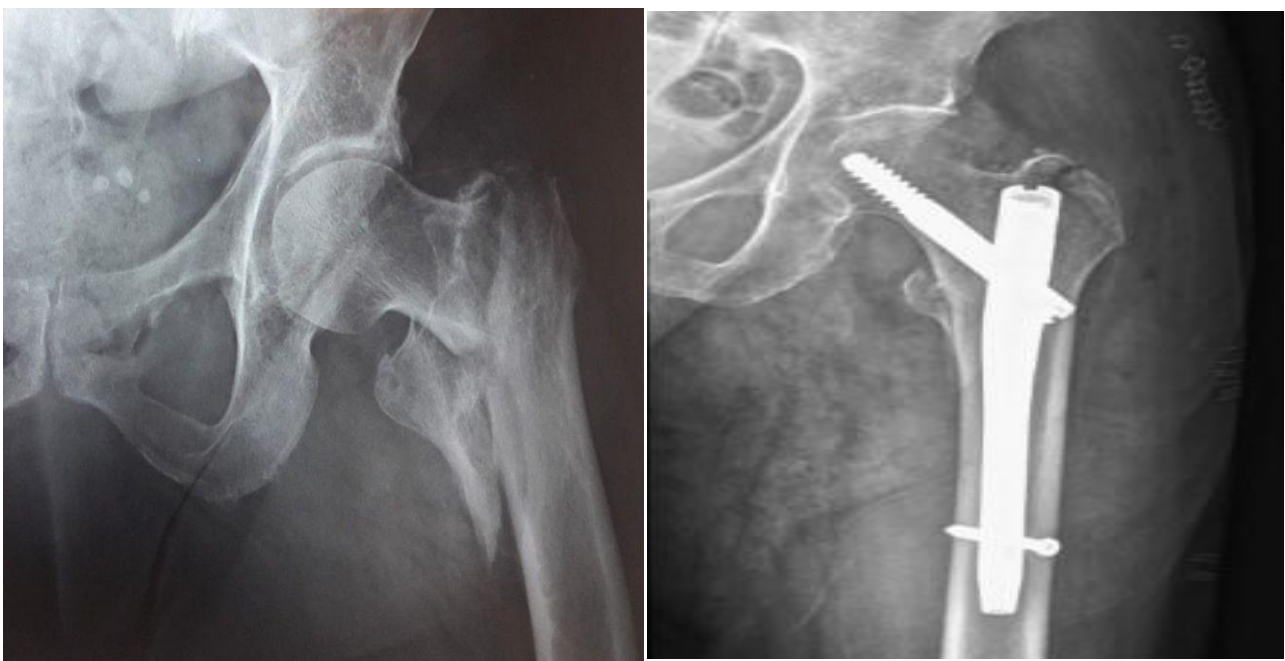
Στην εργασία τους οι Adams και συν μελέτησαν τα επίπεδα CK- MB και της τροπονίνης I τις πρώτες 36 ώρες, σε 96 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση και σε 12 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης [20]. Οκτώ ασθενείς εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου μετεγχειρητικά και σε όλους σημειώθηκαν αυξημένα επίπεδα της Τροπονίνης I. Αντίθετα τα επίπεδα της CK- MB βρέθηκαν αυξημένα μόνο σε έξι ασθενείς. Επιπλέον είναι αξιοσημείωτο ότι στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκαν ψευδώς αυξημένα επίπεδα Τροπονίνης I χωρίς εκδήλωση εμφράγματος, καθώς και ψευδώς αυξημένα επίπεδα CK- MB σε 19 ασθενείς.

Οι Sandhu και συν. σε μια ενδιαφέρουσα μετανάλυση παρατήρησαν ότι το 39% των ασθενών μετά από χειρουργηθέν κάταγμα ισχίου παρουσιάζει αύξηση των επιπέδων Τροπονίνης T [21]. Όμως από τους ασθενείς αυτούς μόνο το 35% εμφάνισε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όμοια οι Hietala και συν. παρατήρησαν ότι η Τροπονίνη T μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 5 φορές περισσότερο από τη φυσιολογική της τιμή μετά από χειρουργηθέν κάταγμα ισχίου, αλλά μόνο στο 35% των

περιπτώσεων συνυπάρχει έμφραγμα του μυοκαρδίου [22].

Οι μελέτες αυτές καταγράφουν τη διακύμανση των επιπέδων της Τροπονίνης μετά από μεγάλες επεμβάσεις όπως η ημιαρθροπλαστική υποκεφαλικού κατάγματος ισχίου ή η εξωμυελική ήλωση διατροχαντήριου κατάγματος ισχίου. Είναι πιθανό η αύξηση της Τροπονίνης σε τέτοιες μεγάλες επεμβάσεις να αντικατοπτρίζει την ισχαιμία συνεπεία των μεγάλων απωλειών αίματος και του πόνου λόγω των εκτεταμένων τομών και μυικών τραυματισμών ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες της μεγάλης διάρκειας αναισθησίας [6, 23].

Στη διεθνή βιβλιογραφία όμως δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν τα μετεγχειρητικά επίπεδα της Τροπονίνης μετά από ενδομυελική ήλωση διατροχαντήριου κατάγματος ισχίου, όπου οι χειρουργικές τομές είναι μικρές, η καταστροφή των μυικών μαζών είναι ελάχιστη, ο χειρουργικός χρόνος εκτέλεσης και η αναισθησία διαρκούν λίγο και οι απώλειες αίματος μετεγχειρητικά είναι μικρότερες [4]. Συνεπώς αποτελεί ερευνητικό κενό η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας της Τροπονίνης στην διάγνωση του εμφράγματος μετά από διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου [1].



Εικόνα 1. Διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου και ενδομυελική ήλωση ισχίου.

1.1.1 Ανατομία της καρδιάς

Η καρδιά είναι ένα μυώδες και κοίλο όργανο που τοποθετείται εντός του θωρακικού κλωβού, ανάμεσα στους δύο πνεύμονες [24]. Έχει σχήμα ανεστραμμένης πυραμίδας με την κορυφή να στρέφεται προς τα κάτω και αριστερά και την βάση να στρέφεται προς τα πάνω και το μέγεθος της αντιστοιχεί στο μέγεθος της γροθιάς του ενήλικα [25]. Βρίσκεται άνωθεν του διαφράγματος και οπισθίως του στέρνου και των πλευρικών χόνδρων της 3ης και 6ης πλευράς [26]. Η οπίσθια επιφάνεια της αντιστοιχεί στο ύψος μεταξύ του 6ου και 9ου θωρακικού σπονδύλου. Τα 2/3 της καρδιάς βρίσκονται αριστερά της μέσης γραμμής και το 1/3 δεξιά [24]. Η βάση της καρδιάς αντιστοιχεί στο επίπεδο της 3ης στερνοπλευρικής διάρθρωσης [25]. Η κορυφή της καρδιάς αντιστοιχεί στην θέση της καρδιακής ώσης, δηλαδή στο 5ο αριστερό μεσοπλεύριο διάστημα αντίστοιχα επί της μεσοκλειδικής γραμμής [27].

Η καρδιά περιβάλλεται από ένα υμένα το περικάρδιο, ενώ οι εσωτερικές της κοιλότητες καλύπτονται από μια λεπτή μεμβράνη, το ενδοκάρδιο [24]. Ανάμεσα στο περικάρδιο και το ενδοκάρδιο βρίσκεται το μυοκάρδιο που αποτελείται μυϊκές ίνες και είναι το παχύτερο τοίχωμα της καρδιάς [27].

Η καρδιά με το μεσοκοιλιακό διάφραγμα διαιρείται σε αριστερό και δεξιό τμήμα. Κάθε τμήμα αποτελείται από δυο κοιλότητες [26]. Τους κόλπους που βρίσκονται στο άνω μέρος της καρδιάς και τις κοιλίες που βρίσκονται στο κάτω μέρος της καρδιάς [25]. Οι κόλποι και οι κοιλίες επικοινωνούν μεταξύ τους με το κολποκοιλιακό στόμιο [28]. Κάθε κόλπος και κάθε κοιλιά της ίδιας πλευράς επικοινωνούν μεταξύ τους, ενώ δεν υπάρχει καμιά επικοινωνία με τις κοιλότητες της άλλης πλευράς [24]. Επομένως το αίμα του αριστερού τμήματος της καρδιάς δεν αναμειγνύεται με το αίμα του δεξιού τμήματος [27]. Οι καρδιακές κοιλότητες καλύπτονται από μία μεμβράνη, το ενδοκάρδιο, το οποίο αναδιπλώνεται ανάμεσα στον κόλπο και την κοιλιά και σχηματίζει τις

κολποκοιλιακές βαλβίδες [24]. Επίσης με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις κοιλίες και τις αρτηρίες (πνευμονικό στέλεχος και αορτή) το ενδοκάρδιο αναδιπλώνεται για να σχηματίσει αντίστοιχα την πνευμονική και την αορτική βαλβίδα [27].

Ο δεξιός κόλπος δέχεται την άνω και κάτω κοίλη φλέβα που μεταφέρουν στη καρδιά το αίμα από ολόκληρο το σώμα [28]. Ο δεξιός κόλπος επικοινωνεί με τη δεξιά κοιλία μέσω του δεξιού κολποκοιλιακού στομίου, την τριγλώχινα βαλβίδα [26]. Η λειτουργία της βαλβίδας είναι να επιτρέπει τη διόδο του αίματος από τον κόλπο στην κοιλία και να εμποδίζει το αντίστροφο [25]. Η δεξιά κοιλία έχει σχήμα τρίπλευρης πυραμίδας και δέχεται το αίμα από τον δεξιό κόλπο μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας [28]. Από την δεξιά κοιλία αρχίζει το πνευμονικό στέλεχος που διαχωρίζεται στις δυο πνευμονικές αρτηρίες, οι οποίες μεταφέρουν το αίμα στους πνεύμονες προκειμένου να εμπλουτιστεί με οξυγόνο [26]. Η δεξιά κοιλία και το πνευμονικό στέλεχος επικοινωνούν μέσω της πνευμονικής βαλβίδας η οποία εμποδίζει το αίμα να επιστρέψει από την πνευμονική αρτηρία στην δεξιά κοιλία [24].

Ο αριστερός κόλπος δέχεται το αίμα από τις τέσσερις πνευμονικές φλέβες και επικοινωνεί με την αριστερά κοιλία μέσω του αριστερού κολποκοιλιακού στομίου, της μιτροειδούς βαλβίδας [28]. Η αριστερά κοιλία έχει σχήμα κώνου και δέχεται το αίμα από τον αριστερό κόλπο μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας [24]. Από την αριστερά κοιλία αρχίζει η αορτή, που είναι το μεγαλύτερο αρτηριακό στέλεχος του ανθρώπινου σώματος [27]. Το στόμιο της αορτής κλείνει με την αορτική βαλβίδα και εμποδίζει την επιστροφή του αίματος από την αορτή στην αριστερή κοιλία [24].

Κάθε κοιλία εμφανίζει στην εσωτερική της επιφάνεια τις μυικές δοκίδες και τους θηλοειδείς μύες [25]. Οι τελευταίοι είναι κωνοειδείς προσεκβολές του κοιλιακού μυοκαρδίου που περιβάλλονται από το ενδοκάρδιο [27]. Φέρουν τις τενόντιες χορδές που προσφύονται στις κολποκοιλιακές βαλβίδες. Η κάθε βαλβίδα έχει σχήμα χωνιού όπου το φαρδύ τμήμα προσφύεται στην περιφέρεια του κολποκοιλιακού στομίου, ενώ το στενό μέρος αυτού κρέμεται μέσα στην κοιλία [24]. Το

τοίχωμα του χωνιού είναι σχισμένο σε δύο ή τρία τριγωνικά τμήματα, τις γλωχίνες [28].

1.1.2 Ανατομία των στεφανιαίων αγγείων

Η αιμάτωση της καρδιάς εξυπηρετείται από τα στεφανιαία αγγεία. Η δεξιά και η αριστερή στεφανιαία αρτηρία εκφύονται από την αρχή της ανιούσας αορτής, άνωθεν των αντίστοιχων πτυχών της αορτικής βαλβίδας [29-33]. Έχουν αναφερθεί αρκετές ανατομικές παραλλαγές στην θέση των στομίων των στεφανιαίων αρτηριών [32].

Το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας διέρχεται μεταξύ της πνευμονικής αρτηρίας και του αριστερού κόλπου εντός της κολποκοιλιακής αύλακας, όπου διχάζεται στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και στην περισπωμένη αρτηρία [30].

Ο πρόσθιος κατιών κλάδος διελαύνει εντός της πρόσθιας μεσοκοιλιακής αύλακας και χορηγεί τους διαφραγματικούς και διαγώνιους κλάδους, που αιματώνουν το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το πρόσθιο-πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, αντίστοιχα [29].

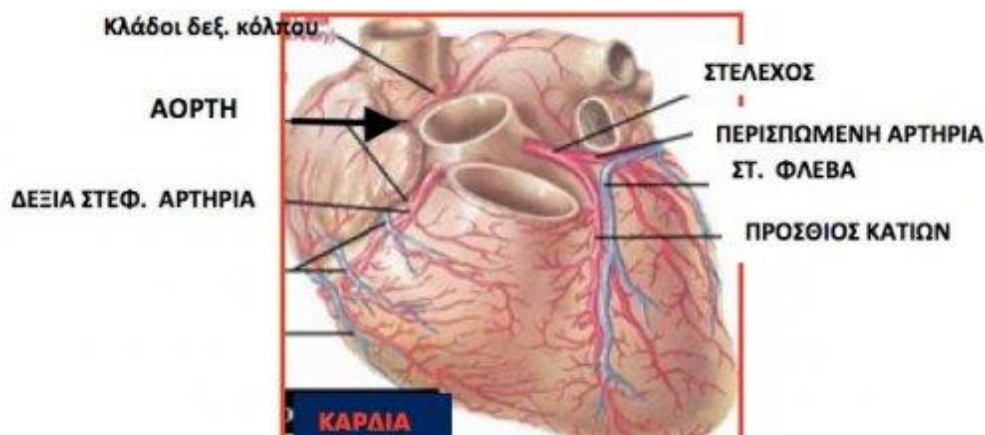
Το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας αιματώνεται από τους επιχείλιους κλάδους της περισπώμενης αρτηρίας που διέρχεται εντός της αριστερής κολποκοιλιακής αύλακας [29, 31].

Η δεξιά κοιλία αιματώνεται από κλάδους της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας που διέρχεται εντός της δεξιάς κολποκοιλιακής αύλακας [32]. Ο οπίσθιος κατιών κλάδος πορεύεται προς την κορυφή και αιματώνει το οπίσθιο τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το κατώτερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας [30, 32]. Ο οπίσθιος κατιών κλάδος εκφύεται (συνήθως) από την δεξιά στεφανιαία αρτηρία ή (λιγότερο συχνά) από την περισπωμένη αρτηρία [32]. Η στεφανιαία αρτηρία, από την οποία εκφύεται ο οπίσθιος κατιών κλάδος, ονομάζεται επικρατούσα με, αντίστοιχα, δεξιό ή αριστερό επικρατούντα τύπο στεφανιαίας κυκλοφορίας [33].

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου το οπίσθιο τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το κατώτερο

τοίχωμα της αριστερής κοιλίας αιματώνονται και από τις δύο στεφανιαίες αρτηρίες (δεξιά στεφανιαία και περισπωμένη), οι οποίες τότε ονομάζονται συν-επικρατούσες [29].

Ο φλεβόκομβος και ο κολποκοιλιακός κόμβος, δύο δομές με πολύ σημαντικό ρόλο στην ηλεκτρική λειτουργία της καρδιάς, αιματώνονται από τις αντίστοιχες στεφανιαίες αρτηρίες [31]. Ο φλεβόκομβος αιματώνεται στο 60% των περιπτώσεων από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία και στο 40% από τη περισπωμένη, ενώ ο κολποκοιλιακός κόμβος αιματώνεται στο 90% των περιπτώσεων από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία και στο 10% από τη περισπωμένη [30].



Εικόνα 2. Αγγείωση της καρδιάς.

1.2 Φυσιολογία συστολής μυοκαρδίου

Η σύσπαση του μυοκαρδιακού κυττάρου πραγματοποιείται με την ολίσθηση των λεπτών νηματίων της ακτίνης πάνω στις εγκάρσιες γέφυρες της μυοσίνης [34]. Στο σημείο αυτό η τροπονίνη διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο. Έτσι σε συνθήκες ηρεμίας του μυοκαρδιακού κυττάρου, όπου η τροπονίνη C δεν συνδέεται με το ασβέστιο, το σύμπλεγμα τροπονίνης και τροπομυοσίνης αποτρέπει την ολίσθηση μεταξύ της ακτίνης και των εγκάρσιων γεφυρών της μυοσίνης [35].

Στα υπό διέγερση μυοκαρδιακά κύτταρα, η τροπονίνη C συνδέεται με το ασβέστιο, ενεργοποιώντας το σύμπλεγμα τροπονίνης και τροπομυοσίνης, γεγονός που με τη σειρά του επιτρέπει την

αλληλεπίδραση της ακτίνης με τις εγκάρσιες γέφυρες της μυοσίνης [36]. Η απελευθέρωση ενέργειας από την υδρόλυση του ATP επιτρέπει στις εγκάρσιες γέφυρες να έλκουν τα λεπτά νημάτια της ακτίνης προς το κέντρο του σαρκομερίου [34]. Οι ρυθμιστικοί παράγοντες για να συνεχιστεί η συστολή είναι τα ιόντα Ca^{+2} και το ATP. Εφόσον σταματήσει η νευρική διέγερση της μυϊκής μεμβράνης, τα ιόντα Ca^{+2} απομακρύνονται από το σαρκόπλάσμα και αποθηκεύονται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο [36]. Σε μια τέτοια περίπτωση, τερματίζεται η πρόσδεση της μυοσίνης επάνω στα νημάτια της ακτίνης και τα σαρκομέρια και κατ' επέκταση οι μυϊκές ίνες, επιστρέφουν στο αρχικό τους μήκος [37].

1.3 Μεταβολισμός του μυοκαρδίου

Ο μεταβολισμός της καρδιάς για την παραγωγή ενέργειας στηρίζεται αποκλειστικά στην οξειδωτική φωσφορυλίωση [38-42]. Για το λόγο αυτό το μυοκάρδιο είναι ιδιαίτερο ανθεκτικό στην κόπωση αφού περιέχει μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων, αυξημένη συγκέντρωση μυοσφαιρίνης (αποθήκη οξυγόνου) και διαθέτει πλούσια παροχή αίματος με τη στεφανιαία κυκλοφορία [40]. Μόνο το 5% των ενεργειακών αναγκών της καρδιάς εξυπηρετείται από τον αναερόβιο μεταβολισμό, ενώ σε συνθήκες ισχαιμίας μπορεί να φτάσει το 10% [42]. Επιπλέον, η καρδιά παρουσιάζει υψηλό βασικό μεταβολισμό, σχεδόν 20πλάσιο από αυτόν των σκελετικών μυών [38]. Ο μεταβολισμός στην ηρεμία διαφέρει στις δύο κοιλίες. Είναι σαφώς χαμηλότερος στην δεξιά κοιλία [38, 41].

Η καρδιακή συχνότητα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει τις ενεργειακές ανάγκες του μυοκαρδίου [40]. Η αυξημένη καρδιακή συχνότητα είναι υπεύθυνη περίπου για το 50% της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο [42].

Η στεφανιαία ροή αυξάνεται σε συνθήκες αυξημένων μυοκαρδιακών ενεργειακών αναγκών, και

επανέρχεται στην βασική κατάσταση, στην ηρεμία [39]. Περίπου το 60%της ενέργειας προέρχεται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα τριγλυκερίδια, το 35% απο τους υδατάνθρακες και το 5% από τα αμινοξέα [39].

1.4 Φυσιολογία αιματικής ροής στην στεφανιαία κυκλοφορία

Η άρδευση των ιστών μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, καθώς και η ροή στα πνευμονικά τριχοειδή μέσω της πνευμονικής κυκλοφορίας, εξυπηρετείται κυρίως κατά την συστολή του μυοκαρδίου [40]. Αντίθετα η στεφανιαία ροή εξυπηρετείται κατά κύριο λόγο με την διαστολή και όχι την συστολή του μυοκαρδίου [41-43]. Οι στεφανιαίες αρτηρίες συμπιέζονται από την συστολή του μυοκαρδίου των κοιλιών, με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι αντιστάσεις των στεφανιαίων αρτηριών και να ελαττώνεται η στεφανιαία ροή κατά την συστολή [40]. Επιπλέον η ανοικτή αορτή εμποδίζει μερικώς τα ανοίγματα των στεφανιαίων αρτηριών γιατί Επιπλέον, όταν οι γλωχίνες της αορτής είναι ανοικτές καλύπτουν μερικώς το άνοιγμα των στεφανιαίων αρτηριών με αποτέλεσμα την μειωμένη αιματική ροή σε αυτές [42]. Η συμπίεση του μυοκαρδίου είναι μεγαλύτερη στην αριστερή κοιλία λόγω του αυξημένου πάχους των τοιχωμάτων της και λόγω των υψηλότερων πιέσεων που αναπτύσσονται στην αριστερή κοιλότητα [43]. Συνάμα η συμπίεση του μυοκαρδίου, είναι μεγαλύτερη στο υπενδοκάρδιο [42, 44].

Η στεφανιαία ροή είναι μέγιστη κατά την πρώιμη διαστολική φάση και προοδευτικά μειώνεται καθώς ελαττώνεται η πίεση στην ανιούσα αορτή [40]. Επιπλέον η αυξημένη καρδιακή συχνότητα επηρεάζει σημαντικά την στεφανιαία ροή, διότι ελαττώνει την διαστολική περίοδο [41, 45].

Επομένως η χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων που ελαττώνει την καρδιακή συχνότητα είναι χρήσιμη στις περιπτώσεις στένωσης των στεφανιαίων αγγείων, βελτιώνοντας την αιμάτωση του μυοκαρδίου [43, 46]. Στις φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες η αιματική ροή εξασφαλίζεται με τους μηχανισμούς αυτορύθμισης δηλαδή τη μεταβολή των αγγειακών αντιστάσεων με τη δράση

του ΚΝΣ, των νεφρών και του μυοκαρδίου [42].

Ταυτόχρονα η στεφανιαία κυκλοφορία επηρεάζεται από την παραγωγή τοπικών μεταβολιτών όπως η αδενosίνη και η υποξία [40]. Σε περίπτωση αύξησης της συστολής του μυοκαρδίου, αυξάνονται οι απαιτήσεις σε οξυγόνο και παράλληλα αυξάνεται η κατανάλωση του οξυγόνου [41]. Έτσι δημιουργούνται συνθήκες υποξίας που πυροδοτούν την αγγειοδιαστολή, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την παροχή αίματος και την παροχή οξυγόνου [43,45].

1.5 Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί νόσημα του καρδιαγγειακού συστήματος και αναφέρεται στην στένωση ή την απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών, που προκαλείται λόγω της αθηροσκλήρωσης [46]. Αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου, ιδιαίτερα στις δυτικές χώρες. Ενδεικτικά ο ετήσιος αριθμός θανάτων στις ΗΠΑ από στεφανιαία νόσο, ξεπερνά τους 700000 [47].

Η αθηροσκλήρωση οφείλεται στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών που επενδύουν το εσωτερικό τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών, προκαλώντας την στένωση του αυλού τους [44]. Πρόκειται για μια προοδευτική και λιπώδη εκφυλιστική νόσο του έσω χιτώνα των αρτηριών [48]. Η στένωση του αυλού των στεφανιαίων αγγείων έχει ως επακόλουθο τη μείωση παροχής αίματος και οξυγόνου στο μυοκάρδιο [42].

Γενικά οι παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στους τροποποιήσιμους και στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου [48]. Στους πρώτους ανήκουν αυτοί που μπορούν να αλλάξουν και περιλαμβάνουν την υπερχοληστερολαιμία, την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα, την παχυσαρκία (ιδίως η ανδρικού τύπου κοιλιακή παχυσαρκία), την περιορισμένη φυσική δραστηριότητα και την προσωπικότητα του ατόμου [45]. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες

κινδύνου, δηλαδή σε αυτούς που δεν αλλάζουν, συμπεριλαμβάνονται το φύλο, η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε νεαρή ηλικία [50, 51].

1.5.1 Αιτιοπαθογένεια στεφανιαίας νόσου

Η αιτιοπαθογένεια της στεφανιαίας νόσου αναφέρεται στην βλάβη του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αγγείων, με το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, υπό την επίδραση φλεγμονωδών και αγγειακών παραγόντων και την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού με το σχηματισμό θρόμβου, με τελικό αποτέλεσμα την στένωση του αυλού των στεφανιαίων αγγείων [52].

Η αθηρωματική πλάκα μπορεί να υποστεί διάβρωση ή ρήξη οδηγώντας στην πλήρη απόφραξη του αυλού και την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [53]. Το γεγονός αυτό, επί απουσίας παράπλευρης κυκλοφορίας, οδηγεί σε νέκρωση του μυοκαρδίου που εκδηλώνεται είτε ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), είτε ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) [54]. Παροδική ή μερική απόφραξη της στεφανιαίας κυκλοφορίας εξαιτίας του θρόμβου ή των συστατικών της ραγείσας αθηρωματικής πλάκας σε συνδυασμό με αγγειόσπασμο, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή νέκρωση [55].

1.5.2 Ταξινόμηση στεφανιαίας νόσου

Η στεφανιαία νόσος διαιρείται κλινικά σε δύο κατηγορίες, τη χρόνια στεφανιαία νόσο και τα οξέα στεφανιαία (ΟΣΣ) ή ισχαιμικά σύνδρομα [56-60].

Στη χρόνια στεφανιαία νόσο ανήκει η στηθάγχη προσπάθειας ή αλλιώς σταθερή στηθάγχη [56]. Η κυρίαρχη βλάβη στην σταθερή στηθάγχη είναι η σταθερή αθηρωματική πλάκα, η οποία σχηματίζεται με αργό ρυθμό και επαλείφει το εσωτερικό τουλάχιστον μίας στεφανιαίας αρτηρίας [57]. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου εμφανίζεται όταν η στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας είναι της τάξης του 60%, ενώ η σταθερή στηθάγχη παρουσιάζεται όταν η στένωση φτάσει το 75% [61].

Χαρακτηρίζεται από οπισθοστερνικό αίσθημα δυσφορίας ή σφιξίματος που μπορεί να αντανακλά στους ώμους, τους βραχίονες (κυρίως αριστερά), τον τράχηλο, την κάτω γνάθο και την ράχη [55]. Άλλα συνοδά συμπτώματα αποτελούν η δύσπνοια, η ναυτία, τα δυσπεπτικά ενοχλήματα, η εφίδρωση, η κόπωση και η κακουχία [51]. Διαρκεί για λίγα λεπτά και σχετίζεται με την εκτέλεση διαφόρων δραστηριοτήτων όπως η άσκηση, η σεξουαλική επαφή ή η λήψη τροφής [53]. Επίσης μπορεί να σχετίζεται με τη συναισθηματική φόρτιση ή τις αλλαγές της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος (ψυχρό περιβάλλον) [62]. Υφίεται είτε με τη διακοπή του εκλυτικού παράγοντα, είτε με τη λήψη νιτρογλυκερίνης υπογλωσσίως [57].

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα προκαλούνται από μείωση της ροής του αίματος στα στεφανιαία αγγεία έτσι ώστε η παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο να μην εξυπηρετεί τις αυξημένες ανάγκες του [59]. Συνήθως η μείωση της ροής του αίματος είναι απότοκος της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών, που οφείλεται στις αθηρωματικές πλάκες που διαβρώνονται ή ρύγηνται [56].

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα περιλαμβάνουν [61]:

την ασταθή στηθάγχη,

το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI – ST elevation myocardial infarction)

το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI – non ST elevation myocardial infarction) και

τον αιφνίδιο θάνατο.

Η ασταθής στηθάγχη είναι το αποτέλεσμα της ελαττωμένης αιμάτωσης του μυοκαρδίου λόγω απόφραξης της στεφανιαίας κυκλοφορίας [62]. Στην παθοφυσιολογία της δεν συμμετέχει η τυχόν ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου από το μυοκάρδιο, όπως συμβαίνει μετεγχειρητικά ή στην σταθερή στηθάγχη, αλλά η μερική απόφραξη του αυλού των στεφανιαίων αγγείων [63].

Πολλές φορές δύσκολα διαχωρίζεται η ασταθής στηθάγχη από το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος [64]. Χαρακτηρίζεται από αυξανόμενης έντασης οπισθοστερνικό άλγος, μεγαλύτερης διάρκειας σε σχέση με εκείνον της σταθερής στηθάγχης [65]. Μπορεί να εκλύεται στην ηρεμία ή μετά από ήπια κόπωση και δεν βελτιώνεται με την λήψη φαρμάκων [66]. Στην ασταθή στηθάγχη, χαρακτηριστικά αυξάνεται η τροπονίνη [67].

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) χαρακτηρίζεται από νέκρωση όλου του πάχους του τοιχώματος του μυοκαρδίου [68]. Υπάρχει οξύς οπισθοστερνικός πόνος που συχνά δεν είναι έντονος και περιγράφεται ως σφίξιμο, κάψιμο ή πίεση στο στήθος [64]. Εντοπίζεται κυρίως στο θώρακα και μπορεί να αντανακλά στην πλάτη, στους βραχίονες, στους ώμους, στην κάτω γνάθο και στους καρπούς κυρίως αριστερά και στο επιγάστριο [68]. Χαρακτηρίζεται από προθανάτια αγωνία και εφίδρωση [66]. Άλλοτε μπορεί να συνοδεύεται από ναυτία και έμετο [67]. Διαρκεί περισσότερο από 30 λεπτά και δεν υφίεται με τη χρήση σκευασμάτων νιτρογλυκερίνης [64]. Οι ηλικιωμένοι, οι διαβητικοί και οι γυναίκες μπορεί να παρουσιάζουν άτυπα συμπτώματα όπως κόπωση ή αίσθημα παλμών [69]. Αυτά μπορεί να προηγούνται του έντονου πόνου μέχρι και 4 εβδομάδες, αλλά συνήθως εμφανίζονται περίπου μία εβδομάδα πριν [68].

Σε αυτό τον τύπο του εμφράγματος η ρήξη των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών συνοδεύεται από σχηματισμό θρόμβου εντός του αυλού του αγγείου με αποτέλεσμα τη διακοπή της αιματικής ροής στη στεφανιαία κυκλοφορία [65]. Ηλεκτροκαρδιογραφικά παρατηρείται εμμένουσα ανάσπαση του διαστήματος ST και εμφάνιση του παθολογικού κύματος Q [67].

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) χαρακτηρίζεται από νέκρωση του μυοκαρδίου που δεν εκτείνεται σε όλο το πάχος του τοιχώματος του [68]. Υπάρχει οπισθοστερνικός πόνος που μοιάζει με αυτόν της στηθάγχης (δηλαδή σφίξιμο ή κάψιμο

στο στήθος που αντανακλά στην πλάτη, τους βραχίονες, στην κάτω γνάθο και συνοδεύεται από εφίδρωση, ναυτία και επιγαστραλγία) [65]. Χαρακτηριστικά επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου. Ο πόνος είναι διαλείπων και παρουσιάζει αυξομειώσεις [67]. Η διάρκειά του δεν ξεπερνά τα 20 – 30 λεπτά και συχνά υποχωρεί με τη διακοπή του εκλυτικού παράγοντα [69]. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν παρατηρείται ανάσπαση του ST διαστήματος, ούτε κύματα Q [68].

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι αποτέλεσμα σοβαρής αρρυθμίας, συνήθως κοιλιακής μαρμαρυγής ή ταχυκαρδίας, λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [70].

Οφείλεται σε ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας, που συνοδεύεται από καταιγισμό μικροεμβόλων, τα οποία δημιουργούν ασταθή ηλεκτρικά πεδία στο μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα την εκδήλωση κοιλιακής μαρμαρυγής, πριν ακόμα ολοκληρωθεί η πλήρης απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας και εμφανιστεί πόνος ισχαιμίας [71]. Επομένως μπορεί να εκδηλώνεται αιφνίδιος θάνατος ακόμα και σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ποτέ συμπτώματα ισχαιμίας [70]. Περίπου το 50% των αιφνιδίων θανάτων από στεφανιαία νόσο, παρατηρείται σε ασθενείς που ήταν προηγουμένως ασυμπτωματικοί και δεν γνώριζαν ότι έπασχαν από στεφανιαία νόσο [72].

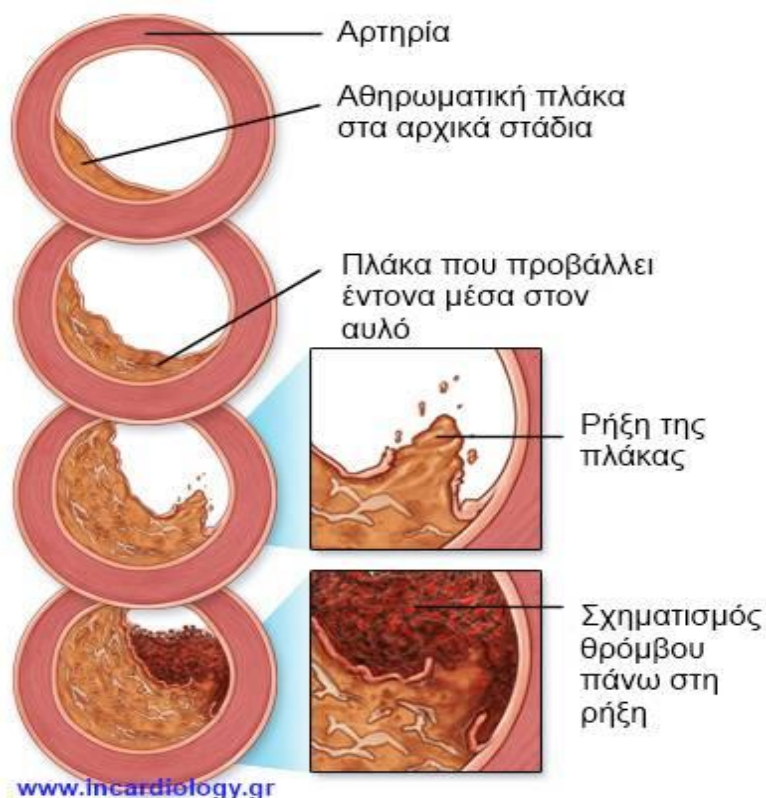
1.5.3 Παθολογοανατομία της αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων αγγείων

Η αθηροσκλήρωση είναι μία χρόνια και πολυεστιακή διεργασία, που οφείλεται κυρίως στη συσσώρευση λιπιδίων στον έσω χιτώνα του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριών, σχηματίζοντας τις λεγόμενες αθηρωματικές πλάκες [73]. Προσβάλλει συνήθως τις μεσαίου και μεγάλου μεγέθους στεφανιαίες αρτηρίες [74]. Αρχίζει πολύ νωρίς από την παιδική ηλικία και εξελίσσεται διαρκώς, άλλοτε αργά και άλλοτε γρήγορα, ανάλογα με την παρουσία ή όχι παραγόντων κινδύνου, μέχρι να εκδηλωθεί ένα οξύ ισχαιμικό επεισόδιο, μετά από παρέλευση συνήθως πολλών δεκαετιών [75]. Η παρουσία τους αυξάνει σε συχνότητα και αριθμό μετά την ηλικία των 35 ετών για τους άνδρες και των 55 ετών για τις γυναίκες [76].

Η εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου σχετίζεται είτε με τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, είτε με την εγκατάσταση θρόμβου στον αυλό των στεφανιαίων αγγείων ή με τον αγγειόσπασμο των στεφανιαίων αγγείων [77]. Η δημιουργία αθηρωματικής πλάκας είναι μια διαδικασία αργή και μη αναστρέψιμη, ενώ η εγκατάσταση του θρόμβου ή ο αγγειόσπασμος αποτελούν ταχείες διαδικασίες που μπορεί να αναστραφούν [72]. Άρα λοιπόν η απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων προκύπτει από το συνδυασμό μιας χρόνιας διαδικασίας σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας και μιας ταχείας διαδικασίας σχηματισμού θρόμβου [74].

Στην εγκατάσταση της αθηροσκλήρωσης συμμετέχει μια πλειάδα κυττάρων που περιλαμβάνουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τον έσω χιτώνα της αρτηρίας, τα μονοκύτταρα του αίματος που εισβάλλουν στην περιοχή της βλάβης, τα T-λεμφοκύτταρα που εισέρχονται και παραμένουν στη βλάβη καθώς και τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα της αρτηρίας [75]. Τα τελευταία μεταναστεύουν κάτω από το ενδοθήλιο, πολλαπλασιάζονται εκεί και διαφοροποιούνται

συμμετέχοντας
στην δημιουργία
της πλάκας [77].



Εικόνα 3. Αθηρωματώδης πλάκα.

Η έναρξη της βλάβης του ενδοθηλίου για το σχηματισμό της αθηρωματικής βλάβης, λαμβάνει χώρα όταν η LDL κατακρατείται υπενδοθηλιακά, αντί να διέρχεται μέσα από το αρτηριακό τοίχωμα, οπότε οξειδώνεται από τις κυτταρικές οξυγονάσες [76]. Η οξειδωμένη μορφή της LDL διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα να εκφράσουν στην επιφάνειά τους μόρια προσκόλλησης, τα οποία συνδέονται με λευκοκύτταρα όπως μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα [74]. Τα σύμπλοκα αυτά μόρια αποτελούμενα από μόρια προσκόλλησης και λευκοκύτταρα, αρχικά βρίσκονται στο ενδοθήλιο, αλλά στη συνέχεια μεταναστεύουν υπενδοθηλιακά [76]. Εκεί τα λεμφοκύτταρα, ιδίως τα μονοπύρρηνα μετατρέπονται σε μακροφάγα και προκαλούν περαιτέρω οξείδωση της LDL, ενώ ταυτόχρονα παράγονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου [77]. Η πλήρως οξειδωμένη μορφή της LDL αναγνωρίζεται από ειδικούς υποδοχείς των μακροφάγων, τα οποία φαγοκυττώνουν σταγονίδια χοληστερόλης, εστέρες χοληστερόλης και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα [78]. Επίσης τα μακροφάγα εκκρίνουν ουσίες που ευθύνονται και για την μετατροπή των λείων μυϊκών κυττάρων σε αφρώδη κύτταρα [72]. Η συγκέντρωση των αφρωδών κυττάρων ευθύνεται για τις λιπώδεις γραμμώσεις, που αποτελούν τις πρώιμες βλάβες του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αγγείων, που ξεκινούν ήδη από την παιδική ηλικία [74].

Σιγά-σιγά οι λιπώδεις γραμμώσεις μετατρέπονται σε αθηρωματικές βλάβες με το σχηματισμό της ινώδους κάψας [77]. Τα λιπίδια από το πλάσμα ξεκινούν να συσσωρεύονται στο κέντρο της βλάβης του ενδοθηλίου δημιουργώντας τον λιπώδη πυρήνα [71]. Μεταξύ του λιπώδους πυρήνα και του έσω χιτώνα του αγγείου περιέχονται άφθονα μακροφάγα, λεία μυϊκά κύτταρα, λεμφοκύτταρα και τριχοειδή [76]. Τα μακροφάγα παράγουν σημαντικές ποσότητες αυξητικών και χημειοτακτικών

παραγόντων που προσελκύουν τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα στην περιοχή της βλάβης στον έσω χιτώνα, την οποία σταθεροποιούν [78]. Εκεί πολλαπλασιάζονται, αλλάζουν φαινότυπο και αρχίζουν να συνθέτουν συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [79]. Η συνάθροιση των λείων μυϊκών κυττάρων κάτω από το ενδοθήλιο και η αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου δημιουργεί την ινώδη κάψα της αθηρωματικής πλάκας που προβάλλει εντός του αυλού [80]. Η βλάβη μεγεθύνεται προοδευτικά με την είσοδο και πολλαπλασιασμό περισσότερων μονοκυττάρων, λείων μυϊκών κυττάρων και παραγωγή υπερβολικών ποσοτήτων εξωκυττάριας ουσίας [71]. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται ασβεστοποίηση στο λιπώδη πυρήνα και σε άλλα σημεία της βλάβης, που προσδίδει σταθερότητα στην αθηρωματική πλάκα [76].

1.5.4 Ρήξη αθηρωματικής πλάκας και σχηματισμός θρόμβου

Συνήθως οι αθηρωματικές πλάκες είναι σταθερές, αλλά κάποιες αλλάζουν σύσταση και δομή με το πέρασμα των χρόνων και καθίστανται ευάλωτες, με αποτέλεσμα να ρήγνυνται και να σχηματίζεται θρόμβος [74].

Όταν συμβεί διάρρηξη ή διάβρωση του έσω χιτώνα του αγγείου λόγω επίδρασης κάποιου επιβαρυντικού παράγοντα π.χ. αρτηριακή υπέρταση, καθώς και στα πλαίσια μιας γενικότερης φλεγμονώδους αντίδρασης όπου συμβαίνει λέπτυνση της ινώδους κάψας με απώλεια των λείων μυϊκών κυττάρων και αποδιοργάνωση του κολλαγόνου, σχηματίζονται ρωγμές και εξελκώσεις [78]. Συνάμα σε αυτό βοηθά και η αιμορραγία στο εσωτερικό της πλάκας [74].

Η δημιουργία ρωγμών συνήθως πυροδοτεί τον σχηματισμό θρόμβου, μέσω της απελευθέρωσης του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου από τα συστατικά της πλάκας [77]. Καθώς η βλάβη εξελίσσεται, τα μακροφάγα απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα, τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (κολλαγενάσες, ζελατινάσες, στρομελυσίνες) που επιδρούν στην ινώδη κάψα της πλάκας και την κάνουν ευάλωτη και μη σταθερή, με την βοήθεια της πλασμίνης [76]. Επιπλέον οι πρωτεάσες χαλαρώνουν την

προσκόλληση του ενδοθηλίου στο αγγειακό τοίχωμα. Συνάμα τα μακροφάγα παράγουν προθρομβωτικούς παράγοντες και προκαλούν τον θάνατο και την απόπτωση του ενδοθηλίου, ευοδώνουν ιδίως την απόπτωση των λείων μυικών κυττάρων [75, 80]. Παράλληλα τα μακροφάγα φαγοκυττώνουν την ινώδη κάψα και δημιουργούν τις προϋποθέσεις για την αποκόλληση της πλάκας [76, 77]. Ο εκτεθειμένος συνδετικός ιστός από την απουσία του ενδοθηλίου, πυροδοτεί τον σχηματισμό του θρόμβου χωρίς την ρήξη της πλάκας [73].

Αν η ινώδης κάψα της πλάκας ραγεί τότε φράσει μερικώς τον αυλό και εκεί ο στροβιλισμός του αίματος προκαλεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου [77, 78]. Δηλαδή η ρήξη της πλάκας επιτρέπει την απευθείας επαφή του αίματος με τον λιπώδη πυρήνα της πλάκας που περιέχει ιστικό παράγοντα και σωματίδια κολλαγόνου που ευοδώνουν την πήξη. Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στην εκτεθειμένη υπενδοθηλιακή στιβάδα, παράγεται η θρομβίνη που μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, οι ίνες του οποίου σχηματίζουν τον ενδοτοιχωματικό θρόμβο, ωθώντας το ενδοθήλιο να προβάλλει περισσότερο στον αυλό και να τον φράσει [[80]. Σε περίπτωση που ο ινωδολυτικός μηχανισμός ανεπαρκεί, τότε ο σχηματισμός του θρόμβου συνοδεύεται από απόφραξη του αγγείου [74].

Οι ευάλωτες πλάκες που υπόκεινται σε ρήξη είναι μικρού μεγέθους και πλούσιες σε λίπος. Χαρακτηρίζονται από συσσώρευση λιπιδίων, λεπτή ινώδη κάψα και μεγάλο μαλακό πυρήνα [77]. Αποσταθεροποιούνται με την επίδραση φλεγμονωδών κυττάρων όπως μακροφάγων, μαστοκυττάρων και ουδετερόφιλων [76, 80]. Αντίθετα οι σταθερές πλάκες είναι περισσότερο ινώδεις, αλλά προκαλούν σοβαρότερη στένωση του αυλού. Η ρήξη της πλάκας γίνεται στο σημείο όπου η ινώδης κάψα είναι περισσότερο λεπτή και λιγότερο ανθεκτική [74]. Τα 2/3 των αθηροσκληρωτικών πλακών ανήκουν στις ευάλωτες πλάκες [72].

Η αθηροσκλήρωση στη χρόνια φάση της είναι συνήθως ασυμπτωματική ή μπορεί να εκδηλώνεται

κλινικά ως στηθάγχη κατά την προσπάθεια [79]. Αντίθετα η ρήξη της πλάκας εκδηλώνεται πάντα ως οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (π.χ. ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου STEMI ή NSTEMI, αιφνίδιος θάνατος) [68].

1.5.5 Υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας

Η διαδικασία υποστροφής της πλάκας, ταυτίζεται με την συρρίκνωση της πλάκας λόγω σημαντικής ελαττώσεως των συστατικών της και αυτό κλινικά συνδυάζεται με την αύξηση της διαβατότητας του προηγούμενως στενού αγγείου [80]. Παράλληλα η διεύρυνση του αυλού του αγγείου, μπορεί να προκύψει από τη λύση του θρόμβου ή από την επούλωση και αναδιοργάνωση της ραγείσας πλάκας [77].

Η ελάττωση των συσσωρευμένων στην πλάκα λιπιδίων που αποτυπώνεται με μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα και συνοδεύεται από μείωση των αποθηκευμένων εστέρων χοληστερόλης στα αφρώδη κύτταρα, των λιποπρωτεϊνών και των εξωκυττάρων εστέρων χοληστερόλης της πλάκας, ευθύνεται για την υποστροφή της πλάκας [73]. Η ελάττωση της LDL-χοληστερόλης αντιτίθεται στον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων από τον μέσω στο έσω χιτώνα του αγγείου, καθώς στην απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων και στην οξειδωση των LDL, που είναι οι πυροδοτικοί μηχανισμός της αθηρογένεσης [76].

1.5.6 Προδιαθεσικοί παράγοντες αθηρογένεσης

Όταν το μεγαλύτερο ποσοστό της συγκέντρωσης της χοληστερίνης στο πλάσμα βρίσκεται με τη μορφή της LDL τότε προκαλεί σκλήρυνση του τοιχώματος των αρτηριών και δημιουργία αθηροσκληρωτικών πλακών [81]. Αντίθετα η μορφή της χοληστερίνης HDL δρα ευεργετικά, διότι

συμβάλλει στην απομάκρυνση των λιπών από το τοίχωμα των αρτηριών, ευοδώνοντας την αποδόμηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας [82]. Παράλληλα η HDL αναστέλλει την οξειδωση της LDL εμποδίζοντας την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης [83, 84].

Αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερίνης, παρατηρείται σε άτομα με διατροφή πλούσια σε λιπαρά, τα οποία δεν ασκούνται ή έχουν οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστεριναιμίας (ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες υπερχοληστεριναιμικοί) [85, 86]. Μάλιστα η οικογενής υπερχοληστεριναιμία είναι κληρονομική νόσος, που μεταδίδεται με τον επικρατούντα χαρακτήρα [87]. Η ετερόζυγος μορφή της εμφανίζει συχνότητα 1: 500 στο γενικό πληθυσμό [88]. Τα ετεροζυγωτικά άτομα διαθέτουν τους μισούς υποδοχείς LDL στα κύτταρά τους με αποτέλεσμα να δυσχαιρένεται η πρόσληψη της LDL, να παρεμποδίζεται μερικώς η απομάκρυνση της από το πλάσμα και να αναπτύσσεται η αθηροσκληρωτική νόσος στη μέση ηλικία [85]. Αντίθετα η ομόζυγος μορφή εμφανίζεται αρκετά σπάνια [81]. Τα ομοζυγωτικά άτομα στερούνται πλήρως υποδοχέων LDL στα κύτταρά τους με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται ολοσχερώς η απομάκρυνση της από το πλάσμα και να αναπτύσσεται η αθηροσκληρωτική νόσος σε νεαρή ηλικία [83].

Η HDL είναι ελαττωμένη στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, στους διαβητικούς ασθενείς, στους βαρείς καπνιστές και στα άτομα με καθιστική ζωή [88].

Η μελέτη Framingham ανέδειξε ότι αν η σχέση ολικής χοληστερίνης/ HDL χοληστερίνης είναι μεγαλύτερη από 5 τότε αυξάνεται η πιθανότητα ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης ιδιαίτερα των στεφανιαίων αρτηριών [89].

Συνάμα τα αυξημένα τριγλυκερίδια συνδυάζονται με αύξηση των επιπέδων της LDL σχηματίζοντας πυκνά μόρια LDL που διαθέτουν πιο έντονη αθηρογόνο δράση [85]. Αυξημένα επίπεδα τριγλυκερίδιων βρίσκονται σε παχύσαρκα άτομα με καθιστική ζωή και σε διαβητικούς [83].

Επιπλέον στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ή στον μη ρυθμιζόμενο διαβήτη τύπου I παρατηρείται

υπερινσουλιναιμία και αύξηση της συγκέντρωσης του αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης I, λόγω ινσουλινοαντοχής και επακόλουθης υπερινσουλιναιμίας [90]. Ο αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης I διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και των κυττάρων του συνδετικού ιστού της αθηροματώδους πλάκας [91]. Παράλληλα ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης συνοδεύεται από υπερτριγλυκεριδαμία και ελαττωμένη HDL, επιταχύνοντας την προϋπάρχουσα αθηροσκλήρωση [85, 89].

Παράλληλα η υπέρταση σχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου λόγω τραυματικής βλάβης και πυροδοτεί την αθηροσκλήρωση [92]. Συγκεκριμένα αυξάνει την διαπερατότητα του ενδοθηλίου στα μόρια της LDL [83]. Επίσης η υπέρταση, ευοδώνει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και προάγει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων [86].

Το κάπνισμα προκαλεί επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης, λόγω κυρίως της αύξησης της LDL και ελάττωσης της HDL χοληστερίνης, αύξησης του ινωδογόνου, της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και της αύξησης της γλοιότητας του αίματος λόγω πολυκυτταραιμίας [93]. Επικουρικά προκαλεί αγγειόσπασμο που επιτείνει τις συνθήκες ισχαιμίας [94].

Η παχυσαρκία προδιαθέτει στην εμφάνιση υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και υπερχοληστεριναιμίας και ως εκ τούτου σχετίζεται, με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Αντίθετα η φυσική δραστηριότητα λόγω απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών και αντιθρομβωτικών ουσιών προστατεύει το ενδοθήλιο από την αθηροσκλήρωση [95].

Οι διάφορες καταστάσεις υπερπηκτικότητας του αίματος όχι μόνο αυξάνουν την πιθανότητα θρόμβωσης, αλλά συμμετέχουν και στην αύξηση του μεγέθους της αθηρωματώδους πλάκας με την απόφραξη άλλοτε άλλου βαθμού του αγγείου [96].

Αιμοστατικοί παράγοντες όπως το ινωδογόνο, ο παράγων Von Willebrand, ο παράγων VII

ενεργοποιούνται κατά την εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων [97]. Ανάλογη είναι η συμπεριφορά του αναστολέα του ενεργοποιητού του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) [98]. Αντίθετα, η αυξημένη ενεργοποίηση του ιστικού πλασμινογόνου συσχετίζεται με ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων [99]. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων με παράλληλη αύξηση του ιστικού παράγοντα αυξάνουν την πιθανότητα θρόμβωσης [100]. Οι μηχανισμοί της θρόμβωσης δεν συμβάλλουν μόνο στην απόφραξη της αρτηρίας μετά από τη ρήξη της πλάκας αλλά συμμετέχουν και στην αύξηση του μεγέθους της αθηροσκληρωτικής πλάκας [97]. Η κάλυψη από το ενδοθήλιο του θρόμβου που σχηματίζεται στο τοίχωμα της αρτηρίας οδηγεί στην περαιτέρω στένωση του αυλού της αρτηρίας [98]. Τέλος οι λοιμώξεις με χλαμύδια πνευμονίας ή μεγαλοκυτταροϊό μπορεί να ενεργοποιήσουν τα μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα του αίματος και να οδηγήσουν σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας [101].

1.6 Ορισμός οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου

Ο ορισμός του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM), σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (4th Universal definition), περιλαμβάνει την νέκρωση των κυττάρων του μυοκαρδίου σε συνδυασμό με την μεταβολή των επιπέδων της τροπονίνης, καθώς και την ταυτόχρονη ύπαρξη κλινικών συμπτωμάτων ισχαιμίας, ή ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων ή ανίχνευσης μη βιώσιμου μυοκαρδίου ή ανώμαλης κινητικότητας του τοιχώματος του μυοκαρδίου, με απεικονιστικές μεθόδους [102, 103].

Συγκεκριμένα η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία ορίζει ως έμφραγμα, την νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων που συνοδεύεται πρωτίστως από αύξηση των τιμών της τροπονίνης, σε επίπεδα που ξεπερνούν το 99^ο εκατοστημόριο των φυσιολογικών τιμών αναφοράς [104]. Βέβαια η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης, προκειμένου να μπορεί να αποδοθεί σε έμφραγμα, θα πρέπει μετά την κορύφωση των τιμών της, να ακολουθείται από ελάττωση αυτών σε φυσιολογικά επίπεδα [102, 105]. Αυτό βοηθά στο διαχωρισμό των οξέων από τις χρόνιες αυξήσεις της τροπονίνης, που

παρατηρούνται σε ασθενείς με δομικές ανωμαλίες της καρδιάς όπως είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η καρδιακή ανεπάρκεια, ή σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια [105].

Τονίζεται ότι η αναγκαία συνθήκη αύξησης της τροπονίνης στο πλάσμα, για τον ορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου, θα πρέπει να συνοδεύεται από την ταυτόχρονη ύπαρξη ενός κριτηρίου από τα παρακάτω [102 – 106]:

- α) συμπτωματολογία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, όπως προκάρδιο άλγος, δύσπνοια ή κλινικά σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας (π.χ. ταχυκαρδία, υπόταση)
- β) νεοεμφανιζόμενες διαταραχές του διαστήματος ST (ανάσπαση ή κατάσπαση) ή του κύματος T (αναστροφή επάρματος) ή νεοεμφανιζόμενος αποκλεισμός AP σκέλους, ή εμφάνιση παθολογικών κυμάτων Q
- γ) ανίχνευση μη βιώσιμων περιοχών του μυοκαρδίου (π.χ. με μαγνητική τομογραφία καρδιάς) ή απώλειας κινητικότητας του τοιχώματος του μυοκαρδίου με το υπερηχογράφημα
- δ) τεκμηρίωση ύπαρξης θρόμβου ή άλλης παθολογικής στένωσης των στεφανιαίων αγγείων με την αγγειογραφία ή μακροσκοπικά με την νεκροτομή και νεκροψία.

Το OEM είναι απότοκος της αιφνίδιας ελάττωσης της αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία συνήθως λόγω απόφραξης που προκύπτει από τη ρήξη μιας προϋπάρχουσας αθηρωματικής πλάκας και τον επακόλουθο σχηματισμό θρόμβου [73]. Εκτός της αθηρωματικής πλάκας για την παρακώλυση της στεφανιαίας κυκλοφορίας, μπορεί να ευθύνεται ο σπασμός των στεφανιαίων αγγείων, η θλάση του μυοκαρδίου, οι διαταραχές της πηκτικότητας του αίματος, η πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος και οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων [80]. Είναι γεγονός ότι το 6% των ασθενών με OEM δεν παρουσιάζει αθηρωματικές πλάκες στα στεφανιαία αγγεία, σύμφωνα με στεφανιογραφικές ή νεκροτομικές μελέτες [67]. Φαίνεται ότι σε νέους και ιδίως καπνιστές χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου στο ιστορικό τους για στεφανιαία νόσο (π.χ. χωρίς ιστορικό στηθάγχης), την πιθανή αιτία μυοκαρδιακής νέκρωσης αποτελεί ο σπασμός των

στεφανιαίων αγγείων που ακολουθείται από σχηματισμό θρόμβου και στη συνέχεια από αυτόματη λύση αυτού [74].

Σε άλλες περιπτώσεις το OEM σχετίζεται με την αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο που δεν μπορούν να εξυπηρετηθούν λόγω υπότασης ή ταχυκαρδίας ή υποξυγοναιμίας ή αναιμίας σε έδαφος αποφραγμένης ή μη, στεφανιαίας αρτηρίας (π.χ. αγγειόσπασμος) [102]. Ο μηχανισμός αυτός του εμφράγματος παρατηρείται συνήθως κατά την μετεγχειρητική περίοδο, όπου τα παραπάνω σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας ή χαμηλής προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο είναι συνήθη [104].

Παράταση της ισχαιμίας περισσότερο από 20-60 min, είτε στα πλαίσια ύπαρξης αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία που υπόκειται σε ρήξη, σε συνδυασμό με την αυξημένη αιμοπεταλιακή δραστηριότητα και τον σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου, είτε στα πλαίσια διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ προσφοράς και ζήτησης σε οξυγόνο από το μυοκάρδιο, παρακωλύει την στεφανιαία κυκλοφορία, που καταλήγει σε μη αναστρέψιμη βλάβη του μυοκαρδίου και τελικά σε νέκρωση του μυοκαρδίου [77, 102, 103, 104].

1.6.1 Παθολογοανατομία του εμφράγματος

Παθολογοανατομικά τα εμφράγματα διακρίνονται σε διατοιχωματικά με την νέκρωση να επεκτείνεται σε όλο το πάχος των κοιλιών και σε μη διατοιχωματικά με την νέκρωση να περιορίζεται στο υπενδοκάρδιο ή στο τοιχωματικό μυοκάρδιο ή και στα δύο, χωρίς να επεκτείνεται στο επικάρδιο [107]. Τα πιο πολλά εμφράγματα εντοπίζονται στο ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα [108]. Πιο σπάνια είναι η εντόπιση στους κόλπους [91]. Η απόφραξη της αριστερής πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας προκαλεί έμφραγμα στο πρόσθιο και προσθιο-πλάγιο τοίχωμα και την κορυφή (κάτω κορυφαίο τοίχωμα) της αριστερής

κοιλίας, στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, τους θηλοειδείς μύες [107]. Η απόφραξη της περισπώμενης στεφανιαίας αρτηρίας προκαλεί έμφραγμα του πλάγιου ή του οπίσθιου κάτω τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (εφόσον η αριστερή στεφανιαία αρτηρία είναι επικρατούσα, δηλαδή εκφύεται από αυτήν ο οπίσθιος κατιών κλάδος) [109]. Η απόφραξη της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, προκαλεί έμφραγμα του οπίσθιου κάτω τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, αλλά και της δεξιάς κοιλίας (εφόσον η δεξιά στεφανιαία αρτηρία είναι επικρατούσα), καθώς και του κατώτερου και οπίσθιου τμήματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος [107].

Η έκταση και η εντόπιση της νέκρωσης του μυοκαρδίου σχετίζεται με την συσταλτική ικανότητα της αριστερής κοιλίας και κατ' επέκταση με την θνητότητα μετά από OEM [106]. Τα εμφράγματα του πρόσθιου τοιχώματος καταλαμβάνουν συνήθως μεγάλη έκταση, προκαλούν σημαντικό βαθμού δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας,, μόνιμο πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και δημιουργία τοιχωματικών θρόμβων ή ανευρυσμάτων [108]. Αντίθετα τα εμφράγματα του κατώτερου και πλάγιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας δεν συνοδεύονται από αιμοδυναμική αστάθεια, εκτός και αν έχει συμβεί ρήξη θηλοειδούς μύος [109].

Αρχικά μετά τις πρώτες 6 ώρες από το OEM, το τοίχωμα του μυοκαρδίου έχει ωχρή και υποκύανη όψη, ενώ μετά από 18-36 ώρες αποκτά σκούρα φαιά ή ερυθροκύανη όψη και μετά 48 ώρες το νεκρωτικό μυοκάρδιο γίνεται σταχτόχρουν με κιτρινωπές γραμμώσεις από τη διήθηση των ουδετερόφιλων [103]. Αργότερα, μετά από 8-10 ημέρες το τοίχωμα του μυοκαρδίου λεπταίνει σημαντικά [107].

1.6.2 Κλινική ταξινόμηση οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου

Η κλινική ταξινόμηση των εμφραγμάτων σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 1 [102, 103].

Πίνακας 1 . Κλινική ταξινόμηση οξέως εμφράγματος μυοκαρδίου

<p>ΤΥΠΟΣ I</p>	<p>Αιφνίδια εμφάνιση εμφράγματος στα πλαίσια ρήξης ή εξέλκωσης ή διαχωρισμού της αθηρωματικής πλάκας και σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου σε ένα ή περισσότερα στεφανιαία αγγεία που παρακωλύει ή αποφράσει την αιματική ροή οδηγώντας σε νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων. Στον ασθενή μπορεί να προϋπάρχει σοβαρή στεφανιαία νόσος ή όχι.</p>
<p>ΤΥΠΟΣ II</p>	<p>Έμφραγμα που οφείλεται στην μη εξυπηρέτηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο λόγω χαμηλής αιματικής ροής στα πλαίσια αγγειόσπασμου, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, εμβολή των στεφανιαίων αγγείων ή σε ύπαρξη ταχυκαρδίας-βραδυκαρδίας, αρρυθμιών, αναιμίας, αναπνευστικής ανεπάρκειας και υπότασης ή υπέρτασης.</p>
<p>ΤΥΠΟΣ III</p>	<p>Έμφραγμα με συμπτώματα ισχαιμίας και νέες αλλαγές ενδεικτικές ισχαιμίας στο ΗΚΓ ή νέο αποκλεισμό αριστερού σκέλους, που καταλήγει σε θάνατο πριν την αιμοληψία για την ανίχνευση των επιπέδων τροπονίνης ή αν έχει γίνει λήψη αίματος πριν την ανύψωση των επιπέδων τροπονίνης.</p>
<p>ΤΥΠΟΣ IVA</p>	<p>Έμφραγμα που παρουσιάζεται μετά από διαδερμική PCI, με συνοδό αύξηση της</p>

	<p>τροπονίνης σε επίπεδα πενταπλάσια από το 99^ο τεταρτημόριο των τιμών αναφοράς όταν αρχικά η τροπονίνη είναι φυσιολογική ή αύξηση της τροπονίνης μεγαλύτερη από 20% σε σχέση με την αρχική τιμή εφόσον αυτή είναι παθολογική. Τα επίπεδα της τροπονίνης παραμένουν σταθερά ή ελαττώνονται με το χρόνο. Συνάμα απαιτείται ένα από τα παρακάτω κριτήρια: συμπτώματα ενδεικτικά ισχαιμίας ή νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ή αγγειογραφικές ενδείξεις παρακώλυσης αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία ή ενδείξεις νέων τμημάτων υποκινησίας ή ακινησίας του μυοκαρδιακού τοιχώματος που αναδεικνύονται με το υπερηχοκαρδιογράφημα.</p>
ΤΥΠΟΣ IVB	<p>Έμφραγμα μετά από θρόμβωση stent που αναδεικνύεται με αγγειογραφία και συνοδεύεται από αύξηση της τροπονίνης. Τουλάχιστον μία μέτρηση αυτής θα πρέπει να ξεπερνά το 99^ο εκατοστημόριο των φυσιολογικών τιμών αναφοράς.</p>
ΤΥΠΟΣ IVC	<p>Έμφραγμα που σχετίζεται με επαναστένωση > 50% μετά από αγγειοπλαστική ή επιτυχή τοποθέτηση stent, με αύξηση των επιπέδων τροπονίνης περισσότερο από το 99^ο εκατοστημόριο των φυσιολογικών τιμών αναφοράς.</p>
ΤΥΠΟΣ V	<p>Έμφραγμα μετά από by pass στεφανιαίων αγγείων με αύξηση της τροπονίνης 10 φορές περισσότερο από το 99^ο εκατοστημόριο των φυσιολογικών τιμών αναφοράς με την ύπαρξη ταυτόχρονα ενός από τα παρακάτω: νέα κύματα Q ή νέος αποκλεισμός αριστερού σκέλους ή αγγειογραφικό εύρημα απόφραξης μοσχεύματος ή νέου στεφανιαίου αγγείου ή ενδείξεις νέων τμημάτων υποκινησίας ή ακινησίας του μυοκαρδιακού τοιχώματος που αναδεικνύονται με το υπερηχοκαρδιογράφημα.</p>

1.6.3 Διαφορική διάγνωση εμφράγματος τύπου I και τύπου II

Η διαφορική διάγνωση του εμφράγματος τύπου I και II είναι ιδιαίτερα δύσκολη και απαιτεί προσεκτική κλινική αξιολόγηση. Ο διαχωρισμός του τύπου I (που προκαλείται από την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και την παρακώλυση της στεφανιαίας κυκλοφορίας) από τον τύπο II (που οφείλεται στην ανισορροπία μεταξύ των αναγκών και της παροχής οξυγόνου), είναι καθοριστικής σημασίας, γιατί η θεραπεία στις δυο αυτές καταστάσεις, είναι διαφορετική [102].

Συγκεκριμένα ο τύπος I απαιτεί την έγκαιρη θρομβόλυση, την χορήγηση αντιπηκτικών και την επαναγγείωση, ενώ ο τύπος II απαιτεί μια διαφορετική προσέγγιση. Στον τύπο II, η αύξηση της τροπονίνης μπορεί να οφείλεται στην καταιγίδα απελευθέρωσης κατεχολαμινών, στον αγγειόσπασμο των στεφανιαίων αγγείων, στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και στην παρουσία προϋπάρχουσας σταθερής αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων αγγείων, με αποτέλεσμα την μη εξυπηρέτηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, σε συνδυασμό με ή όχι τις προηγούμενες προσωρινές ή μόνιμες δομικές ανωμαλίες [103].

Σε ασθενή που μετά από χειρουργική επέμβαση παρουσιάζει υπόταση (λόγω υπογκαιμίας ή οξείας απώλειας αίματος) σε συνδυασμό με αύξηση των επιπέδων τροπονίνης, πρέπει να χορηγούνται υγρά προς αναπλήρωση του όγκου υγρών καθώς και να γίνεται μετάγγιση αίματος [102, 104]. Σε τέτοιες περιπτώσεις η αύξηση της τροπονίνης μπορεί να ξεσκεπάσει μια προϋπάρχουσα στένωση των στεφανιαίων αγγείων που μετά την επέμβαση γίνεται έκδηλη, γιατί αυξάνονται οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, αλλά υπάρχει χαμηλή αιματική ροή [106].

1.6.4 Μηχανισμός περιεγχειρητικού εμφράγματος

Ο μηχανισμός των περιεγχειρητικών εμφραγμάτων δεν είναι απολύτως κατανοητός. Υποστηρίζεται ότι στο 50% των περιπτώσεων ευθύνεται η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και επακόλουθος

σχηματισμός θρόμβου που αποφράσσει την στεφανιαία κυκλοφορία (Type I) [101].

Στο υπόλοιπο 50% των περιπτώσεων ευθύνεται η διαταραχή προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου από το μυοκάρδιο, χωρίς να συμβαίνει ρήξη της αθηρωματικής πλάκας (Type II) [102, 103]. Η διαταραχή αυτή είναι απότοκος των απωλειών αίματος λόγω της χειρουργικής επέμβασης, της μετεγχειρητικής υπότασης, του μετεγχειρητικού πόνου, του αυξημένου τόνου του συμπαθητικού συστήματος στα πλαίσια πυροδότησης μιας γενικευμένης φλεγμονώδους εξεργασίας [102].

1.6.5 Κλινική εικόνα οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου

Τα περισσότερα περιεγχειρητικά εμφράγματα λαμβάνουν χώρα σιωπηλά ή με λιγότερο σοβαρά συμπτώματα, κυρίως λόγω της μετεγχειρητικής αναλγησίας [102]. Συνήθως ανιχνεύονται τυχαία από τη μέτρηση βιοδεικτών ή από την εκτέλεση ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Επομένως διάφοροι παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης θα πρέπει να θέτουν την υποψία [77]. Πάντως οι περισσότερες περιπτώσεις περιεγχειρητικού εμφράγματος περιλαμβάνουν το NSTEMI έμφραγμα [103]. Αντίθετα είναι πιο λίγες οι περιπτώσεις STEMI περιεγχειρητικού εμφράγματος [104].

Σε συμπτωματικές περιπτώσεις, η τυπική κλινική εκδήλωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) περιλαμβάνει το οπισθοστερνικό άλγος που περιγράφεται σαν πίεση ή βάρος, που διαρκεί λίγα λεπτά έχοντας διαλείποντα χαρακτήρα ή επίμονος με αυξομειώσεις ανάλογα με το επίπεδο προσπάθειας [102]. Ο πόνος αντανακλά στον τράχηλο, τον αριστερό βραχίονα και την κάτω γνάθο [104]. Συνάμα συνυπάρχει δύσπνοια, ναυτία, εφίδρωση, επιγαστρικό άλγος, δυσπεπτικές ενοχλήσεις ή να εκδηλώνεται με συγκοπή, ιδίως σε ηλικιωμένες γυναίκες που πάσχουν από διαβήτη ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [102].

Από την άλλη πλευρά σε συμπτωματικές περιπτώσεις, η τυπική κλινική εκδήλωση των ΟΣΣ με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) περιλαμβάνει το έντονο οπισθοστερνικό άλγος, το οποίο

διαρκεί 20 λεπτά ή και περισσότερο, αντανακλά στον τράχηλο, την κάτω γνάθο ή τον αριστερό βραχίονα και δεν ανταποκρίνεται στη λήψη νιτρογλυκερίνης [107]. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η αγωνία και το αίσθημα επικείμενου θανάτου [104]. Άλλα μη τυπικά συμπτώματα στο 30% των περιπτώσεων, ιδίως σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας που πάσχουν από διαβήτη, περιλαμβάνουν την ναυτία και τους εμέτους, την δύσπνοια, το αίσθημα κόπωσης, το αίσθημα παλμών και η συγκοπή [107]. Στην κατηγορία αυτή με άτυπη συμπτωματολογία ανήκουν συνήθως γυναίκες, διαβητικοί και ηλικιωμένοι ασθενείς [108]. Αξιοσημείωτο είναι ότι στο 60% των ασθενών προηγούνται πρόδρομα συμπτώματα μια εβδομάδα πριν την έναρξη του πόνου και στο 30% προηγούνται συμπτώματα μέχρι και 4 εβδομάδες πιο πριν [109]. Μόνο το 10% των ασθενών παρουσιάζει συμπτώματα για χρονικό διάστημα μικρότερο από 24 ώρες [104]. Στο 50% των ασθενών με STEMI, σωματικοί ή συναισθηματικοί παράγοντες, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας [103].

1.6.6 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) αποτελεί σύνηθες εργαλείο στην καθημερινή ιατρική πράξη, για την διάγνωση του εμφράγματος [103, 115]. Χαρακτηρίζεται όμως από χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση του περιεγχειρητικού εμφράγματος, λόγω των συχνών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων που παρατηρούνται στους ασθενείς, μετά από χειρουργική επέμβαση, συνεπεία των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, της υποθερμίας, της υπογλυκαιμίας, ή της μετεγχειρητικής οξέωσης [115]. Σύμφωνα με την μελέτη των Martinez και συν. η ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται μόλις στο 12%, ενώ αντίθετα η ειδικότητα αγγίζει το 98% για την διάγνωση του περιεγχειρητικού εμφράγματος [116]. Συνάμα η μελέτη VISION ανέδειξε ότι το ηλεκτροκαρδιογράφημα ανιχνεύει μόνο το 35% των περιεγχειρητικών εμφραγμάτων [117]. Παρά την χαμηλή ευαισθησία, υποστηρίζεται ότι η ύπαρξη ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων περιεγχειρητικού εμφράγματος σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση για την επιβίωση του ασθενούς [102]. Μάλιστα η εμφάνιση των

αλλοιώσεων πρώιμα, αμέσως μετά την επέμβαση υποδηλώνει μείζονα καρδιακή επιπλοκή [116].

Για τον λόγο αυτό, προτείνεται από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, να γίνεται ΗΚΓ πριν την επέμβαση, αμέσως μετά την επέμβαση, καθώς και τις 2 πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση [118].

Ενδεικτικά σημεία περιεγχειρητικού εμφράγματος του μυοκαρδίου αποτελούν :

Συνήθως τα περιεγχειρητικά εμφράγματα είναι non Q

Η εμφάνιση νέων μετεγχειρητικών επαρμάτων Q διάρκειας τουλάχιστον 0.03-0.04sec ή διεύρυνση προϋπαρχόντων επαρμάτων Q σε συνδυασμό με μεταβολές του διαστήματος ST και του επάρματος T. Η παρουσία νέων επαρμάτων Q αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο περιεγχειρητικού εμφράγματος, όταν παρατηρείται σταθερά σε διαδοχικά ηλεκτροκαρδιογραφήματα κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής πορείας του ασθενούς [119]. Επιπλέον, η κατάσπαση του διαστήματος ST (>2mm) ιδίως στις προκάρδιες απαγωγές καθώς και τα αρνητικά επάρματα T που διατηρούνται για περισσότερο από 48 ώρες, είναι ενδεικτικά περιεγχειρητικού εμφράγματος [102]. Σπανιότερα, η ανάσπαση του διαστήματος ST (>0.2mV) αποτυπώνει την εμφάνιση περιεγχειρητικού εμφράγματος και παρατηρείται μόνο στο 2% των περιπτώσεων εμφράγματος μετά από χειρουργική επέμβαση [120]. Συνάμα η εμφάνιση ταχυκαρδίας ή βραδυκαρδίας, καθώς και η παρουσία αρρυθμιών όπως η κολλική μαρμαρυγή (που ανιχνεύονται με το ηλεκτροκαρδιογράφημα) μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση περιεγχειρητικού εμφράγματος (τύπος II OEM) [103]. Στην μελέτη των Landesberg και συν. όπου καταγράφηκαν οι περιπτώσεις περιεγχειρητικού εμφράγματος σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση, παρατηρήθηκε ότι όλες οι περιπτώσεις εμφράγματος εκδηλώθηκαν με την παρουσία ταχυκαρδίας [120]. Οι Feringa και συν. υποστήριξαν ότι η αύξηση κατά 10 παλμούς / λεπτό του καρδιακού ρυθμού, αυξάνει την εμφάνιση περιεγχειρητικού εμφράγματος κατά 2.5 φορές, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση [121]. Το ΗΚΓ θα πρέπει να πραγματοποιείται εντός 10 min από την στιγμή της εμφάνισης του ασθενούς στο ΤΕΠ και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τακτικά, ανά 15-

30min, εφόσον το αρχικό καρδιογράφημα δεν είναι διαγνωστικό [102].

1.6.7 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το υπερηχοκαρδιογράφημα

Με τη βοήθεια του υπερηχοκαρδιογραφήματος ανιχνεύονται τυχόν τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας (υποκινησία ή ακινησία ή παράδοξη κινητικότητα) του τοιχώματος της ΑΡ κοιλίας κατά τη συστολή μετά από νέκρωση λόγω της ισχαιμίας [102]. Επιπλέον στα υγιή μυοκαρδιακά τοιχώματα παρατηρείται αυξημένη κινητικότητα αντιρροπιστικά [121].

Παράλληλα με το υπερηχοκαρδιογράφημα εντοπίζονται τυχόν επιπλοκές του εμφράγματος όπως η ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, του ελεύθερου τοιχώματος της ΑΡ κοιλίας ή του θυλοειδούς μυός και το ανεύρυσμα της ΑΡ κοιλίας [110].

1.7 Βιοχημικοί δείκτες διάγνωσης περιεγχειρητικού εμφράγματος

Σε συνθήκες μυοκαρδιακής ισχαιμίας, στα πλαίσια χαμηλής αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία ή σε περιπτώσεις μη εξυπηρέτησης των αυξημένων απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, συμβαίνει ανεπανόρθωτη βλάβη και επακόλουθη νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων [108]. Η νέκρωση λαμβάνει χώρα εντός 20 λεπτών και ολοκληρώνεται σε διάστημα 4-6 ωρών, ανάλογα με την ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας, την διατήρηση ή όχι της ελαττωμένης αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία, την εξυπηρέτηση των απαιτήσεων σε οξυγόνο του μυοκαρδίου και την ευαισθησία των μυοκαρδιακών κυττάρων [111].

Με την βλάβη του μυοκαρδίου απελευθερώνονται διάφοροι καρδιακοί δείκτες στο πλάσμα που χρησιμεύουν για την διάγνωση, την πρόγνωση αλλά και την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας, σε ασθενείς με προκάρδιο άλγος [106]. Συγκεκριμένα η υποξία λόγω της παρατεταμένης ισχαιμίας τροποποιεί τον μεταβολισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων [39]. Επικρατούν οι συνθήκες

αναερόβιας γλυκόλυσης όπου το παραγόμενο γαλακτικό οξύ ελαττώνει το ενδοκυττάριο pH, που με τη σειρά του ενεργοποιεί λυσοσωμικά πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία διασπούν τις δομικές πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης [40]. Διά μέσου της κατεστραμμένης κυτταρικής μεμβράνης εξέρχονται οι διάφοροι βιοδείκτες που μετρώνται στο πλάσμα [106].

1.7.1 Χαρακτηριστικά βιοδεικτών

Οι βιοδείκτες είναι βιολογικές παράμετροι οι οποίες μπορούν να μετρηθούν αντικειμενικά και ποσοτικά στο σώμα ή στα βιολογικά υγρά του ανθρώπου, είτε ως δείκτες φυσιολογικών ή παθολογικών βιολογικών διεργασιών, είτε ως αποκρίσεις σε μια θεραπευτική παρέμβαση [122]. Αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για την αξιολόγηση της πορείας των ασθενών με την έννοια της ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπεία ή με την πρόγνωση της νόσου [123].

Παραδείγματα βιοδεικτών αποτελούν οι καρδιακοί παλμοί, η αρτηριακή πίεση, οι αναπνοές καθώς και οι διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις του αίματος ή άλλων βιολογικών ιστών. Τα χαρακτηριστικά του ιδανικού βιοδείκτη περιλαμβάνουν: ευκολία και ασφάλεια μέτρησης, χαμηλό κόστος, πρώιμη διάγνωση, υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, υψηλή προγνωστική αξία, εφαρμογή στο γενικό πληθυσμό ανεξαρτήτου φύλου και φυλής [106].

Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πράξη σε διάφορα στάδια της υπό διερεύνηση νόσου [122]. Πριν από τη διάγνωση, χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο και την εκτίμηση του κινδύνου της νόσου [123]. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της πορείας της νόσου, μπορούν να καθορίσουν την έκταση της βλάβης και την επιλογή της αρχικής θεραπείας [106]. Στο

θεραπευτικό στάδιο, χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της επιλεγμένης θεραπείας [102].

Ο χρόνος έναρξης και η διάρκεια ανίχνευσης του βιοδείκτη στο πλάσμα εξαρτάται από:

α) τη θέση του βιοδείκτη στον ενδοκυττάριο χώρο. Συγκεκριμένα τα μόρια που βρίσκονται ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα ανιχνεύονται πιο γρήγορα διότι απελευθερώνονται πρώτα στο πλάσμα και κατόπιν ανιχνεύονται τα συνδεδεμένα δομικά μόρια [123].

β) Το μοριακό βάρος (MB). Δηλαδή τα μόρια με χαμηλότερο MB εξέρχονται πιο εύκολα από την κυτταρική μεμβράνη και εισέρχονται πιο γρήγορα στην κυκλοφορία [103].

Υποστηρίζεται ότι ένας αποτελεσματικός βιοδείκτης για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, θα πρέπει να συγκεντρώνει μια σειρά από πλεονεκτήματα που συνοψίζονται παρακάτω [102-104]:

να χαρακτηρίζεται από αυξημένη ειδικότητα για το μυοκάρδιο,

να παρουσιάζει υψηλή συγκέντρωση στο μυοκάρδιο,

ταυτόχρονα να μην ανευρίσκεται σε άλλους ιστούς εκτός του μυοκαρδίου,

να είναι ανιχνεύσιμος στο πλάσμα αμέσως μετά τη μυοκαρδιακή βλάβη,

να παρουσιάζει αυξημένη συγκέντρωση στο αίμα για αρκετές ημέρες μετά την έναρξη της βλάβης έτσι ώστε να μπορεί να ανιχνευτεί σε ασθενείς που προσέρχονται στο νοσοκομείο καθυστερημένα μετά το OEM,

να μπορεί να ανιχνευθεί και να ποσοτικοποιηθεί με απλές και γρήγορες μεθόδους, καθώς οι πρώτες ώρες μετά από OEM είναι κρίσιμες για την ουσιαστική αντιμετώπιση.

Στη συνέχεια περιγράφονται οι κυριότεροι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, κάνοντας εκτεταμένη αναφορά στην χρήση της τροπονίνης.

1.7.2 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την Τροπονίνη

Οι καρδιακές τροπονίνες (cTns) είναι σφαιρικές και μεγάλου μοριακού βάρους πρωτεΐνες που εντοπίζονται στην λεπτή μεμβράνη του μυοκαρδιακού κυττάρου [124]. Πρόκειται για σύνθετα μακρομοριακά συμπλέγματα αποτελούμενα από 3 πολυπεπτιδικές αλυσίδες, οι οποίες συνδέονται ισχυρά με τα λεπτά νηματίδια της ακτίνης του σαρκομερείου των γραμμωτών μυών, ρυθμίζοντας την μυϊκή συστολή [125].

Αναφέρονται τρεις ισομορφές της καρδιακής τροπονίνης με διαφορετική σύσταση και λειτουργία για κάθε μια από αυτές [102]. Συγκεκριμένα η καρδιακή τροπονίνη C (cTnC) δεσμεύει τα ιόντα ασβεστίου κατά τη διάρκεια της συστολής του μυϊκού κυττάρου και προάγει εκείνες τις χωροταξικές μεταβολές των ρυθμιστικών πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για την ολίσθηση των νηματίων ακτίνης επί της μυοσίνης [126].

Η καρδιακή τροπονίνη I (cTnI) αναστέλλει την αλληλεπίδραση των νηματίων ακτίνης και μυοσίνης οδηγώντας στην χάλαση του μύος και η καρδιακή τροπονίνη T (cTnT) δεσμεύει την τροπομυοσίνη, ευοδώνοντας τη μυϊκή συστολή [127]. Οι τροπονίνες εκτός από το ισομερές C, έχουν διαφορετική ισομορφή στους σκελετικούς μύες και στο μυοκάρδιο [125]. Για το λόγο αυτό η Τροπονίνη C δεν χρησιμοποιείται για την ανίχνευση μυοκαρδιακής βλάβης [126].

Τα χαρακτηριστικά των τροπονινών I και T συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 . Χαρακτηριστικά των τροπονινών I και T .

Χαρακτηριστικά	Τροπονίνη I	Τροπονίνη T
Μοριακό Βάρος	23500kD	33500 kD
Διασταυρούμενη αντίδραση με τους σκελετικούς μύες	Δεν παρατηρείται αύξηση σε ασθενείς με βλάβες σκελετικών μυών	Πιθανότητα ύπαρξης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με βλάβες σκελετικών μυών
Διαγνωστικές δοκιμασίες	πολλές	μία

Μέτρηση επιπέδων	Χωρίς στάθμιση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών μεθόδων	Στάθμιση αποτελεσμάτων
Μειονέκτημα	Δυσκολία σύγκρισης αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών μεθόδων μέτρησης	

Ως επί τω πλείστον (σε ποσοστό 95-97%) το μόριο της τροπονίνης είναι συνδεδεμένο στα μυϊκά ινίδια [124]. Μόνο το 6–8 % της καρδιακής Τροπονίνης T (cTnT) καθώς και το 2.8 – 4.1 % της καρδιακής Τροπονίνης I (cTnI) βρίσκονται ελεύθερα στον κυτταροπλασματικό χώρο [128].

Επομένως οι τροπονίνες δεν ανιχνεύονται στη συστηματική κυκλοφορία υπό φυσιολογικές συνθήκες και με τις συμβατικές μεθόδους ανίχνευσης [102]. Από τον κανόνα αυτό εξαιρούνται, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, οι περιπτώσεις ανίχνευσης της τροπονίνης στο πλάσμα με τις μεθόδους αυξημένης ευαισθησίας [124].

Σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι τροπονίνες CTnT και CTnI παρουσιάζουν μέχρι και 20 φορές αύξηση των επιπέδων τους, τρεις με τέσσερις ώρες μετά την έναρξη του οπισθοστερνικού άλγους [103]. Αυτό είναι και το χρονικό διάστημα ολοκλήρωσης της ενδοτοιχωματικής νέκρωσης του μυοκαρδίου [119]. Η διάρκεια της παραμονής των αυξημένων τιμών είναι διαφορετική για κάθε ισομορφή της τροπονίνης. Έτσι η CTnI διατηρείται σε υψηλά επίπεδα για 7 με 10 μέρες, ενώ η CTnT διατηρείται από 10 έως 14 μέρες, μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, λόγω της σταδιακής εκφύλισης των μυϊκών ινών [125].

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ελεύθερες τροπονίνες του κυτταροπλάσματος απελευθερώνονται πρώτες και αρκετά γρήγορα στην συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας την ταχεία αύξηση των επιπέδων τους, κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών μετά την έναρξη του οπισθοστερνικού άλγους

[106]. Έπειτα ακολουθεί η απελευθέρωση των τροπονινών που είναι συνδεδεμένες στα μυϊκά ινίδια, με επακόλουθο την εκ νέου επίτευξη μέγιστων επιπέδων της τροπονίνης που διαρκεί για ημέρες όπως προαναφέρθηκε [127].

Έχει παρατηρηθεί ότι η τροπονίνη CTnT αυξάνεται σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που συνοδεύεται από εμφάνιση επάρματος Q αλλά και σε ασθενείς χωρίς Q έπαρμα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αύξηση της τιμής της καρδιακής τροπονίνης μπορεί να ανιχνεύσει εύκολα ακόμα και μικρής έκτασης νεκρώσεις του μυοκαρδίου [102]. Βέβαια το μέγεθος της αύξησης των επιπέδων της τροπονίνης σχετίζεται απόλυτα με την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης. Δηλαδή όσο μεγαλύτερα επίπεδα τροπονίνης ανιχνεύονται στο πλάσμα, τόσο μεγαλύτερη είναι η καταστροφή του μυοκαρδίου [106].

Ιδιαίτερη σημασία έχει το μέγεθος της αύξησης της τροπονίνης για τη διάγνωση του εμφράγματος. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι αύξηση της τροπονίνης, περισσότερο από το 99^ο εκατοστημόριο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής παραπέμπει σε OEM όταν συνδυάζεται με μία από τις παρακάτω ομάδες κριτηρίων: α) συμπτώματα εμφράγματος, ή ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές (νέες μεταβολές του διαστήματος ST, ύπαρξη νέων επαρμάτων Q, αναστροφή επαρμάτων T, εμφάνιση αποκλεισμού αριστερού σκέλους LBBB που δεν προϋπήρχε), ή υπερηχογραφική τεκμηρίωση ανώμαλης κινητικότητας του τοιχώματος μυοκαρδίου, ή απεικονιστική τεκμηρίωση απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου β) αποδεδειγμένη θρόμβωση του stent επαναγγείωσης (με στεφανιογραφία ή νεκροτομή), που σχετίζεται με την ανάπτυξη OEM [104].

Οι καρδιακές τροπονίνες ανιχνεύονται στον ορό ή το ηπαρινισμένο πλάσμα με μεθόδους χρησιμοποίησης μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά διαφόρων επιτόπων των μορίων της τροπονίνης T ή της τροπονίνης I [126]. Αναφέρεται ότι τα αντισώματα αυτά χαρακτηρίζονται από αμελητέα διασταυρούμενη αντίδραση με τους σκελετικούς μυς [126]. Αυτό συμβαίνει ιδίως με την τροπονίνη T [124]. Στην καθημερινή πρακτική χρησιμοποιούνται διάφορες ανοσολογικές δοκιμασίες με διαφορετικές τιμές αναφοράς και ευαισθησίας για την ανίχνευση των τροπονινών, ιδίως για την TnI

[127]. Αντίθετα η τροπονίνη T υπολογίζεται χρησιμοποιώντας μία και μόνο διαγνωστική δοκιμασία, γνωστή ως δοκιμασία τρίτης γενιάς, με ανώτερο φυσιολογικό όριο το 0,1 gr/l [102].

Συστήνεται η αιμοληψία του ασθενούς για την ανίχνευση της τροπονίνης, να γίνεται αμέσως με την είσοδο του ασθενούς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και να επαναλαμβάνεται 6-9 ώρες αργότερα [102, 103]. Κρίνεται απαραίτητη η παρέλευση 6 ωρών προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία της μεθόδου [106]. Χαρακτηριστικά η ευαισθησία της τροπονίνης T κατά την εισαγωγή του ασθενούς κυμαίνεται από 25-65% και αυξάνεται σε 59-90% στις 2 έως 6 ώρες αργότερα [102]. Μάλιστα η ευαισθησία αυτή πλησιάζει σχεδόν το 100% στις 6-12 ώρες μετά την εισαγωγή [103]. Παρόμοια αυξάνεται και η ευαισθησία της τροπονίνης I με την παρέλευση ωρών από την έναρξη του θωρακικού άλγους [106]. Σημειώνεται ότι η ευαισθησία της τροπονίνης I αρχικά με την εξέταση του ασθενούς στο ΤΕΠ, είναι μικρότερη από 45%, αυξάνεται σε 69-82% όταν η δοκιμασία ανίχνευσης της τροπονίνης γίνεται 2-6 ώρες αργότερα, ενώ επιτυγχάνει την μέγιστη ευαισθησία που αγγίζει το 100%, 6 έως 12 ώρες μετά την έναρξη του άλγους [129]. Συνάμα, η θετική προγνωστική αξία της τροπονίνης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου [102]. Αρχικά στην εισαγωγή του ασθενούς, αγγίζει μόνο το 25% για την cTnI και το 35% για την cTnT, ενώ αργότερα μετά από 12 ώρες, φτάνει το 89% για την cTnI και το 57% για την cTnT. Ομοίως η αρνητική προγνωστική αξία των τροπονινών I και T κατά την εισαγωγή του ασθενούς είναι 85% και 88% αντίστοιχα, ενώ μετά από 12 ώρες αυξάνεται σε 98% και 99% [130]. Αντίθετα η ειδικότητα της εξέτασης δε μεταβάλλεται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Η ειδικότητα της cTnI κυμαίνεται μεταξύ 83-98% σε διαδοχικές μετρήσεις, ενώ της cTnT μεταξύ 86-98% [127].

Το βασικό πλεονέκτημα της αυξημένης ειδικότητας της τροπονίνης έναντι της CPK, έγκειται στο γεγονός ότι μπορεί να ανιχνεύσει το OEM σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει βλάβη των σκελετικών μυών όπως σε απινίδωση, σε χρόνιες μυϊκές παθήσεις, σε κακώσεις του μυοσκελετικού ή σε αθλητές δρόμου μεγάλων αποστάσεων [131]. Επομένως η μέτρηση της τροπονίνης θεωρείται ο χρυσός κανόνας για την ανίχνευση του OEM, αφού φαίνεται ότι τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα απουσιάζουν με αυτή την εξέταση, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται οι συμβατικές μέθοδοι ανίχνευσης

[103].

Μια σειρά χαρακτηριστικών που καθιστούν την τροπονίνη ως εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του OEM είναι τα ακόλουθα [102-106]:

- α) η cTnI χαρακτηρίζεται από ειδικότητα 100% για τη διάγνωση του OEM
- β) παρέχει τη δυνατότητα διάγνωσης OEM ακόμα και όταν ο ασθενής προσέρχεται στα ΤΕΠ καθυστερημένα, αφού τα αυξημένα επίπεδα διατηρούνται για ημέρες
- γ) ανιχνεύει ακόμα και μικρής έκτασης μυοκαρδιακή νέκρωση
- δ) καθορίζει την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης όταν η μέτρηση της γίνεται 72 ώρες μετά την έναρξη του πόνου
- ε) χαρακτηρίζεται από αυξημένη προγνωστική αξία για θνησιμότητα μετά από OEM

Τελευταία έχει γίνει εισαγωγή στην ιατρική πράξη πιο ευαίσθητων μεθόδων ανίχνευσης της τροπονίνης [131]. Πρόκειται για τις υψηλής ευαισθησίας δοκιμασίες - high sensitivity cardiac troponins assays- (hs-cTn assays) [132]. Η μέθοδος ανιχνεύει ακόμα και ίχνη τροπονίνης και επομένως μπορεί να αποκαλύψει χαμηλές συγκεντρώσεις αυτής ακόμα και σε υγιείς [131]. Έτσι εξηγείται γιατί παλιότερα με τις συμβατικές μεθόδους η τροπονίνη ανιχνευόταν μόνο σε παθολογικές καταστάσεις [130]. Τώρα με τη χρήση της αυξημένης ευαισθησίας μεθόδου, οι cTnT και cTnI μπορούν να ανιχνευθούν στο πλάσμα και ως αποτέλεσμα παροδικής και αναστρέψιμης ισχαιμικής ή φλεγμονώδους βλάβης του μυοκαρδίου και όχι αποκλειστικά μετά από μυοκαρδιακή νέκρωση [106]. Για το λόγο αυτό προτείνεται η ερμηνεία των αυξημένων επιπέδων τροπονίνης να γίνεται σε συνδυασμό με τις κλινικές εκδηλώσεις, τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη κινητικότητας του τοιχώματος του μυοκαρδίου [128].

Για να θεωρηθεί ότι μια μέθοδος προσδιορισμού των επιπέδων τροπονίνης ανήκει στις υψηλής ευαισθησίας δοκιμασίες, θα πρέπει να ανιχνεύει τιμές μικρότερες από το 99ο εκατοστημόριο των τιμών αναφοράς, τουλάχιστον στο 50% του υγιούς πληθυσμού [103]. Βέβαια η μέθοδος χαρακτηρίζεται από βιοποικιλότητα του φυσιολογικού εύρους των τιμών αναφοράς, διότι

επηρεάζεται η ανίχνευση της τροπονίνης από τον κηκκάδειο ή τον εποχιακό ρυθμό απελευθέρωσης [132].

Συστήνεται ότι απαιτούνται δύο τουλάχιστον μετρήσεις τροπονίνης, με τη μέθοδο υψηλής ευαισθησίας, μία κατά την εισαγωγή του ασθενούς και άλλη μία τρεις ώρες αργότερα [103, 104]. Με τον τρόπο αυτό η ευαισθησία και η αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου αγγίζει το 100%. Επομένως με ασφάλεια μπορεί να αποκλειστεί το OEM εντός 3ώρου από την έναρξη του πόνου [32]. Άρα με τη μέτρηση της hs-cTn είτε αμέσως, είτε εντός των επόμενων 3-6 ωρών από την επίσκεψη των ασθενών στο ΤΕΠ, μπορούν οι ιατροί να συστήσουν την εισαγωγή ή όχι του ασθενούς [130]. Δηλαδή ασθενείς με θετική τροπονίνη θα πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο, ενώ ασθενείς με αρνητική τροπονίνη που παραμένει αρνητική σε διαδοχικές μετρήσεις εντός 3-6 ωρών δεν χρειάζεται να νοσηλευτούν [102]. Το γεγονός αυτό σε περίπτωση μη εισαγωγής μειώνει σημαντικά το κόστος νοσηλείας [103]. Επιπλέον σε περίπτωση εισαγωγής του ασθενούς, αρχίζει εγκαίρως η κατάλληλη θεραπεία.

Επιπλέον οι διαγνωστικές δοκιμασίες υψηλής ευαισθησίας ανιχνεύουν την απελευθέρωση της cTn πιο πρώιμα σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους. Είναι γεγονός ότι ανιχνεύουν το OEM τις πρώτες 3 ώρες μετά την έναρξη του θωρακικού άλγους [133]. Διάφοροι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η ευαισθησία της μεθόδου επιτρέπει την ανίχνευση της τροπονίνης και πιο πρώιμα, εντός 90 λεπτών από την έναρξη του πόνου [102-106, 130, 132].

Μεγάλη σημασία αποδίδεται στη μέγιστη τιμή της τροπονίνης που θα πρέπει να υπερβαίνει το 99^ο εκατοστημόριο των τιμών αναφοράς, κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη του πόνου [106].

Οπότε αν η τιμή της τροπονίνης είναι μεγαλύτερη από 0,01ng/mL όπως ανιχνεύεται με την μέθοδο υψηλής ευαισθησίας, τότε αποτελεί ένδειξη οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, ιδίως σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες [119]. Βέβαια τα επίπεδα του 99^{ου} εκατοστημόριου των τιμών αναφοράς, ξεπερνούν και άλλες παθήσεις εκτός του OEM. Στην καρδιακή ανεπάρκεια οι τιμές της hs-cTn πλησιάζουν το 99^ο εκατοστημόριο των τιμών αναφοράς [121]. Το 37% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη παρουσιάζει τιμές της hs-cTn μεγαλύτερες από το 99^ο εκατοστημόριο των τιμών

αναφοράς [106]. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 2% του γενικού πληθυσμού που πάσχουν από σταθερή στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, υπερτροφία ΑΡ κοιλίας παρουσιάζει τιμές της hs-cTn μεγαλύτερες από το 99^ο εκατοστημόριο των τιμών αναφοράς [124].

Για αυτό το λόγο καθοριστική σημασία έχουν οι διαδοχικές μετρήσεις της τροπονίνης [102]. Ακόμα και έξι ώρες μετά την έναρξη του πόνου πρέπει να γίνεται μέτρηση της τροπονίνης, εφόσον ο αρχικός προσδιορισμός των επιπέδων της τροπονίνης στις 3 ώρες ήταν αρνητικός, αλλά υπάρχει ισχυρή υποψία OEM [104]. Η διάγνωση της μυοκαρδιακής νέκρωσης πιστοποιείται όταν παρατηρείται σημαντική αλλαγή στα επίπεδα της τροπονίνης σε διαδοχικές μετρήσεις. Αλλά για να αποδοθεί σε OEM θα πρέπει να συνδυάζεται όπως επανειλημμένα έχει αναφερθεί, με συμπτώματα ή ηλεκτροκαρδιογραφικές / υπερηχογραφικές μεταβολές [102].

Ωστόσο, παρά την αυξημένη διαγνωστική ευαισθησία της hs-cTn για τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, η εξέταση χαρακτηρίζεται από χαμηλή ειδικότητα για αυτά, αφού και άλλες αιτίες οξείας ή χρόνιας μυοκαρδιακής βλάβης χωρίς απαραίτητα την ύπαρξη ισχαιμίας ή νέκρωσης του μυοκαρδίου, ανιχνεύονται εύκολα σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους, αποδίδοντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα σχετικά με την ύπαρξη OEM [106]. Συνεπώς με την μέθοδο υψηλής ευαισθησίας βρίσκονται θετικά αποτελέσματα και σε πνευμονική εμβολή, ταχυαρρυθμίες μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, ή ακόμη μετά από επίπονες ασκήσεις σε υγιή άτομα [132].

Συνάμα η αύξηση των επιπέδων της hs-cTn σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με OEM, σταθερή στεφανιαία νόσο, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία πνευμονική εμβολή ή χρόνια πνευμονική υπέρταση [130]. Σχετίζεται με την επανεμφάνιση ισχαιμίας σε STEMI ή NSTEMI εμφράγματα, αλλά και με την έναρξη πιο επεμβατικών μεθόδων σε NSTEMI εμφράγματα [105]. Παρόλα αυτά η μέθοδος υψηλής ευαισθησίας μέτρησης της τροπονίνης, σε μια μελέτη με 1000

άτομα που προσήλθαν στο ΤΕΠ, δεν σχετίστηκε περισσότερο με την θνησιμότητα σε σχέση με τη συμβατική μέθοδο, μέχρι και ένα έτος μετά την εμφάνιση του επεισοδίου [103].

Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της διαγνωστικής δοκιμασίας της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας συνοψίζονται στον παρακάτω Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα διαγνωστικής δοκιμασίας της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
Περισσότερο ταχεία διάγνωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου	Μη ειδικότητα ως προς την αιτιολογία
Σημαντική προγνωστική αξία	Ψευδώς θετικά αποτελέσματα
Αξιολόγηση θεραπείας και ανίχνευση καρδιοτοξικότητας	Μη σταθμισμένες δοκιμασίες (μεγάλη ποικιλότητα τιμών αναφοράς)

1.7.2.1 Μηχανισμοί απελευθέρωσης τροπονίνης

Η καρδιακή τροπονίνη έχει προταθεί ως εξέταση εκλογής για την εργαστηριακή διάγνωση του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου [133, 134]. Παρόλα αυτά, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και σε πολλές άλλες περιπτώσεις, μεταξύ των οποίων όπως συμβαίνει σε επαναιμάτωση της ισχαιμικής περιοχής του μυοκαρδίου, ή σε υγιείς αθλητές μετά από αγώνα δρόμου μεγάλων αποστάσεων, ή και κατόπιν εμφύτευσης κολπικού βηματοδότη [135].

Το γεγονός αυτό υποδηλώνει, ότι στην απελευθέρωση της τροπονίνης συμβάλουν και άλλοι μηχανισμοί εκτός από την νέκρωση του μυοκαρδίου [136]. Μάλιστα η χρησιμοποίηση μεγάλης ευαισθησίας μεθόδων ανίχνευσης της τροπονίνης, ανιχνεύει τον συγκεκριμένο καρδιακό δείκτη και σε πληθώρα άλλων καταστάσεων καρδιακών ή μη, που δεν σχετίζονται πάντα με την νέκρωση του

μυοκαρδιακού κυττάρου [133, 135].

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, αναφέρονται όλοι οι πιθανοί μηχανισμοί απελευθέρωσης της τροπονίνης τόσο στην νέκρωση του μυοκαρδίου, όσο και σε ισχαιμικές καταστάσεις. Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που προκαλούν την απελευθέρωση της τροπονίνης και την ανίχνευση της στο πλάσμα, περιλαμβάνουν την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των ιόντων Ca, την μηχανική διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, την κυτταρική απόπτωση και την δημιουργία προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης [136-141]. Οι μηχανισμοί αυτοί ενεργοποιούνται σε συνθήκες νέκρωσης, ισχαιμίας ή επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου και σχετίζονται με την διευκόλυνση της μετακίνησης της τροπονίνης εντός της συστηματικής κυκλοφορίας μέσω μεταβολών της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης ή της αποδόμησης του μορίου της σε προϊόντα χαμηλότερου μοριακού βάρους ή με την χρήση οχημάτων μεταφοράς μέσω προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης [142-143]. Επίσης καθοριστική σημασία στην ανίχνευση υψηλών επιπέδων τροπονίνης, αποτελεί και η ικανότητα του οργανισμού να απομακρύνει την τροπονίνη που κυκλοφορεί στην συστηματική κυκλοφορία, μέσω νεφρικών ή εξωνεφρικών οδών κάθαρσης [144].

Αύξηση διαπερατότητας ή ρήξη του τοιχώματος της κυτταρικής μεμβράνης λόγω αύξησης των ενδοκυττάρων ιόντων ασβεστίου.

Ο πλέον συνήθης μηχανισμός απελευθέρωσης της τροπονίνης από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, σχετίζεται με την αύξηση της διαπερατότητας ή με τη ρήξη του τοιχώματος της κυτταρικής μεμβράνης, στα πλαίσια της νέκρωσης, της ισχαιμίας ή της επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου [145].

Η αυξημένη διαπερατότητα ή ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης επιτρέπει την έξοδο των μορίων της τροπονίνης από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο και την ανίχνευση των επιπέδων της στο πλάσμα [133].

Βασικό ρυθμιστικό ρόλο στην αύξηση της διαπερατότητας ή της ρήξης της κυτταρικής μεμβράνης

διαδραματίζουν τα ιόντα Ca, μέσω ενεργοποίησης διάφορων πρωτεολυτικών ενζύμων που καταστρέφουν την δομή της κυτταρικής μεμβράνης [138]. Συνάμα η αύξηση των ενδοκυττάρων ιόντων Ca προκαλεί την αύξηση της συστολής του μυϊκού ινιδίου προκαλώντας τελικά τη ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης [141]. Η υπερφόρτωση του ενδοκυττάρου χώρου με ιόντα Ca, σε συνδυασμό με τις συνθήκες υποξίας στον ισχαιμικό μυοκαρδιακό ιστό καθώς και των συνθηκών επαναιμάτωσης, συνεργικά μέσα από μια σειρά διαδοχικών αντιδράσεων προκαλούν την αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης ή την ρήξη της μεμβράνης [134].

Η υπερφόρτωση του ενδοκυττάρου χώρου με ιόντα Ca σε συνθήκες ισχαιμίας και επαναιμάτωσης, λαμβάνει χώρα με τις ακόλουθες διαδικασίες:

α) η ισχαιμία του μυοκαρδιακού κυττάρου οδηγεί στην εμφάνιση ενδοκυττάρου οιδήματος, που εντοπίζεται κυρίως στις θέσεις σύνδεσης του σαρκομερείου με την κυτταρική μεμβράνη, μέσω του πρωτεϊνικού συμπλόκου της δυστροφίνης. Στα σημεία αυτά, η διάταση της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί την ευθραυστότητα της και την αύξηση της διαπερατότητας της στα ιόντα Ca που εισέρχονται στο ενδοκυττάριο χώρο [137].

β) πάλι σε συνθήκες ισχαιμίας συμβαίνει ενδοκυττάρια συσσώρευση ιόντων H με αποτέλεσμα την αύξηση του Na στον ενδοκυττάριο χώρο λόγω της ενεργοποίησης της αντλίας ανταλλαγής ιόντων H/Na. Η ενεργοποίηση της τελευταίας προκαλεί την είσοδο ιόντων Na στον ενδοκυττάριο χώρο με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσής τους. Κατόπιν αντιδραστικά συμβαίνει αποβολή της περίσσειας των ιόντων Na στον εξωκυττάριο χώρο με ανταλλαγή την είσοδο ιόντων Ca ενδοκυττάρως μέσω της αντλίας Na / Ca [140].

γ) η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μετά από ισχαιμία, προκαλεί την δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου, που προκαλούν την καταστροφή των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης και την αύξηση της διαπερατότητας της στα ιόντα Ca [143].

δ) η προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο με την επαναιμάτωση, προκαλεί την αύξηση της συσταλτικότητας των μυοϊνιδίων μέσω της παροχής ενέργειας, με επακόλουθο την ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και κατά συνέπεια την αθρόα είσοδο ιόντων Ca [133, 143].

Η υπερφόρτωση του ενδοκυττάριου χώρου με ιόντα Ca λόγω αύξησης της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης, προκαλεί δευτερογενώς την περαιτέρω αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των ιόντων Ca [134, 135]. Με μια σειρά μηχανισμών που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση ορισμένων φωσφολιπασών, κυρίως της πρωτεϊνικής κινάσης C και της φωσφολιπάσης C, καθώς και την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, προσταγλανδινών, ελεύθερων ριζών οξυγόνου και λευκοτριενίων, συμβαίνουν περαιτέρω βλάβες στην κυτταρική μεμβράνη που βλάπτουν την ακεραιότητά της, με αποτέλεσμα και πάλι την είσοδο ιόντων Ca ενδοκυττάρια [141]. Επομένως η υπερφόρτωση του ενδοκυττάριου χώρου συνδέεται άρρηκτα με την αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης.

Συνάμα η αθρόα είσοδος των ιόντων Ca στον ενδοκυττάριο χώρο, δίνει το έναυσμα για την παρατεταμένη και τονική συστολή του καρδιακού μυοϊνιδίου, με αποτέλεσμα την κατανάλωση του διαθέσιμου ATP [139]. Στα πλαίσια έλλειψης ATP συμβαίνει αναστολή της αντλίας ATP-Ca, λόγω εξάντλησης των αποθεμάτων ATP, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ικανότητας αποβολής της περίσσειας των ιόντων Ca από το μυοκαρδιακό κύτταρο, προκαλώντας ένα φαύλο κύκλο διατήρησης αυξημένου ενδοκυττάρια Ca [140, 142]. Στο ίδιο γεγονός συντελεί και η καταστροφή των μιτοχονδρίων που προκαλεί η περίσσεια ιόντων ασβεστίου και επομένως ελαττώνεται η παραγωγή ATP [140].

Επιπλέον η ελάττωση των αποθεμάτων ATP καθώς και η τονική σύσπαση του μυοκαρδίου προκαλούν την νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου και επομένως την απελευθέρωση της τροπονίνης που αποδεσμεύεται από την μυοσίνη λόγω ενεργοποίησης της κασπάσης, της καλπαΐνης, της ενδονουκλεάσης και της φωσφολιπάσης, μορίων που προκαλούν την πέψη των ενδοκυττάρια δομικών πρωτεϊνών, καθώς ενεργοποιούνται από την αύξηση του ενδοκυττάρια Ca [134].

Αναφέρεται ότι οι μικρορήξεις της κυτταρικής μεμβράνης είναι άμεσα επιδιορθώσιμες από το κύτταρο, με την δημιουργία κυστιδίων που ενεργοποιούνται από τα ενδοκυττάρια ιόντα Ca. Τα κυστίδια προσκολλώνται στα σημεία των ρήξεων με τη βοήθεια πρωτεϊνών MG53 και

δυσπερλίνης, στεγανοποιώντας την μεμβράνη [138]. Με τον τρόπο αυτό, μέσα σε ελάχιστα δευτερόλεπτα, επιδιορθώνονται βλάβες μεγέθους $10\mu\text{m}^2$ που δημιουργούνται λόγω της ισχαιμίας και της αυξημένης σύσπασης των μυοϊνιδίων [133, 142]. Υποστηρίζεται ότι μεταλλάξεις της δυσπερλίνης μπορεί να ευθύνονται για την επιδιόρθωση τέτοιων βλαβών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της τροπονίνης, ακόμα και ως μην έχει συμβεί κυτταρική νέκρωση [144, 145]. Παρατηρούμε λοιπόν την ταυτόχρονη δράση εμπρησμού αλλά και τη δράση κατάσβεσης των ενδοκυττάρων ιόντων Ca, όπου αφενός αποτελεί το αίτιο για την διαταραχή της ακεραιότητας της μεμβράνης και αφετέρου την προσπάθεια επιδιόρθωσης της βλάβης της κυτταρικής μεμβράνης [146, 147].

Μηχανική διάταση μυοκαρδιακών κυττάρων και ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων με ή χωρίς αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης.

Η μηχανική διάταση των μυοκαρδιακών κυττάρων στα πλαίσια της αυξημένης ενδοτοιχωματικής πίεσης ή του αυξημένου προφορτίου πυροδοτεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων που περιλαμβάνει την είσοδο του Ca και την παραγωγή NO ενδοκυττάρια καθώς και την ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων όπως του MMP2 και της καλπαΐνης [148]. Φαίνεται ότι αυτά τα πρωτεολυτικά ένζυμα κατέχουν σημαντικό ρόλο στην ενδοκυττάρια αποδόμηση του μορίου της καρδιακής τροπονίνης I, χωρίς να συμβαίνει νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου [149].

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μηχανική διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίες συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [131]. Το πρωτεολυτικό ένζυμο MMP2 συντίθεται σε διάφορα κύτταρα, μεταξύ αυτών και στα μυοκαρδιακά κύτταρα και αναφέρεται ότι παρουσιάζει την ικανότητα αποδόμησης της τροπονίνης και της μυοσίνης, χωρίς απαραίτητα να συμβαίνει νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου [148].

Οι Logeart και συνάδελφοι μελέτησαν 71 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και παρατήρησαν ότι οι 17 από αυτούς, είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης καθώς και επίπεδα εγκεφαλικού

νατριουρητικού πεπτιδίου, τα οποία απέδωσαν στην διάταση της αριστερής κοιλίας [150]. Ο ίδιος μηχανισμός εμπλέκεται και στην περίπτωση της πνευμονικής εμβολής, όπου παρατηρούνται αυξημένες πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία [151].

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την διάταση της δεξιάς κοιλίας, την υποξία και την υποάρδευση της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Κυρίαρχο λόγο στην απελευθέρωση της τροπονίνης διαδραματίζει η διάταση της δεξιάς κοιλίας. Όμως τα επίπεδα της τροπονίνης που ανιχνεύονται είναι μέτρια και επανέρχονται γρήγορα εντός 24 ωρών στα φυσιολογικά επίπεδα [134, 149]. Αυτό οφείλεται καταρχήν στο ότι απελευθερώνεται κυρίως η τροπονίνη του κυτταροπλάσματος και επειδή η ποσότητα της τροπονίνης στη δεξιά κοιλία είναι σημαντικά μικρότερη από αυτή της αριστερής κοιλίας [152].

Η μηχανική διάταση των μυοκαρδιακών κυττάρων γίνεται αισθητή μέσω της διέγερσης των υποδοχέων μιας γλυκοπρωτεΐνης, της ιντεργκρίνης [131]. Οι υποδοχείς αυτοί είναι μηχανοϋποδοχείς που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και συμμετέχουν στην υπερτροφία του μυοκαρδιακού κυττάρου σε συνθήκες αυξημένου προφορτίου καθώς και στην ανακατασκευή του μυοκαρδιακού ιστού μετά από έμφραγμα [137]. Οι Hessel και συνάδελφοι απέδειξαν ότι η ενεργοποίηση της ιντεργκρίνης προκαλεί αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης στο πλάσμα κατά 3 φορές. Αναφέρεται ισχυρή συσχέτιση μεταξύ διέγερσης των τασεοϋποδοχέων της ιντεργκρίνης και ενεργοποίησης διάφορων πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως του MMP2 [139].

Η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης, σε καταστάσεις όπου απουσιάζει η νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου, περιλαμβάνει την ανίχνευση μορίων σε μορφή αποδόμησης, που δημιουργούν σύμπλοκα με πρωτεολυτικά ένζυμα όπως το MMP2 και την καλπαΐνη I [138, 139, 147].

Οι Feng και συνεργάτες έδειξαν ότι η αύξηση της διαστολικής πίεσης είναι ικανή να οδηγήσει στην αποδόμηση της τροπονίνης μέσω ενεργοποίησης πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως της καλπαΐνης [153]. Μάλιστα παρατήρησαν ότι η αναστολή της καλπαΐνης με τη χορήγηση καλπεπτίνης οδηγεί σε βελτίωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας, λόγω ελάττωσης της αποδόμησης της

τροπονίνης I [154].

Παράλληλα σε ισχαιμία του μυοκαρδίου συμβαίνει κατακερματισμός του μορίου της τροπονίνης σε μικρότερα μόρια που είναι πιο εύκολο να περάσουν διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης [147]. Η πειραματική μελέτη των Mc Donough και συναδέλφων σε κόνικλους έδειξε ότι σε συνθήκες ισχαιμίας το μόριο της τροπονίνης με μοριακό βάρος 24kDa αποδομείται σε μικρότερα μόρια με μοριακό βάρος 15kDa, που διαπερνούν πιο εύκολα την κυτταρική μεμβράνη [155].

Τα προϊόντα αποδόμησης της τροπονίνης μόλις εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία κινητοποιούν μηχανισμούς κάθαρσης [145]. Έτσι όταν τα επίπεδα της τροπονίνης είναι αυξημένα στην κυκλοφορία, ενεργοποιούνται πρωτεΐνες υποδοχείς κάθαρσης των μακροφάγων του ήπατος και του σπλήνα [144]. Στην συνέχεια καθώς τα επίπεδα της τροπονίνης στη συστηματική κυκλοφορία ελαττώνονται, ενώ η κάθαρση της γίνεται στην νεφρική οδό [145]. Υποστηρίζεται ότι έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατά 50%, προκαλεί αύξηση των επιπέδων της ανιχνεύσιμης τροπονίνης στο πλάσμα κατά δύο φορές [156]. Επομένως διαταραχές του μηχανισμού ενεργοποίησης της εξωνεφρικής ή νεφρικής κάθαρσης, οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης.

Επιπλέον αναφέρεται η απελευθέρωση της τροπονίνης σε καταστάσεις αυξημένου προφορτίου, χωρίς την αποδόμηση του μορίου της [139]. Δηλαδή απελευθερώνεται η τροπονίνη με διαφορετικό μηχανισμό από εκείνο της ενεργοποίησης πρωτεολυτικών ενζύμων. Υποστηρίζεται ότι η αύξηση του προφορτίου σχετίζεται είτε με υπενδοκάρδια ισχαιμία, είτε με κυτταρική απόπτωση, λόγω υπερφόρτωσης του ενδοκυττάριου χώρου με Ca που οδηγεί όπως προαναφέρθηκε σε υπερσυσταλτικότητα και νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου [157].

Κυτταρική απόπτωση

Η απόπτωση ή αλλιώς προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος αποτελεί μια φυσιολογική μορφή αυτοκαταστροφής του κυττάρου και περιλαμβάνει μια σειρά βιοχημικών και μορφολογικών

αλλαγών, όπως την δημιουργία προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης δίκην φούσκας (blebs) χωρίς την καταστροφή της, την διάλυση του πυρηνίσκου, την καταστροφή του κυτταροσκελετού, την κατάτμηση του DNA, την συμπύκνωση του πυρήνα, την απώλεια της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και την συμπύκνωση του κυττάρου [140]. Η απόπτωση συντελείται μέσω ενεργοποίησης πρωτεολυτικών ενζύμων των κασπασών, που μεταξύ άλλων στοχεύουν στην κατάτμηση του κυττάρου, σε αποπτωτικά σωματίδια. Κατά τη διαδικασία αυτή, αυξάνεται η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και εξέρχεται η ελεύθερη τροπονίνη του κυτταροπλάσματος στο πλάσμα [148]. Επίσης όπως θα αναλυθεί αργότερα, η ελεύθερη τροπονίνη μέσω των προσεκβολών της μεμβράνης οδηγείται στο πλάσμα, όπου και ανιχνεύεται. Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, η μικρής διάρκειας ισχαιμία που ακολουθείται από επαναιμάτωση, οδηγεί σε απελευθέρωση της τροπονίνης στο πλάσμα, πιθανότατα λόγω διαταραχής της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης του μυοκαρδιακού κυττάρου, μέσω της κυτταρικής απόπτωσης [133-135, 140]. Αξιοσημείωτο είναι ότι επειδή κατά την επαναιμάτωση ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα κασπάσης -3, η οποία αποτελεί πρωτεολυτικό ένζυμο του τελικού σταδίου της κυτταρικής απόπτωσης, η απελευθέρωση της τροπονίνης αποδίδεται στην απόπτωση του μυοκαρδιακού κυττάρου και την επακόλουθη αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης [156].

Βέβαια κατά την κυτταρική απόπτωση η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης διατηρείται μέχρι να συμβεί φαγοκυττάρωση των προϊόντων απόπτωσης από τα μακροφάγα [143]. Τότε τα λυσοσωμικά ένζυμα των φαγοκυττάρων αποδομούν τα συστατικά του κυττάρου καθώς και την συνδεδεμένη τροπονίνη, που εξέρχεται στο πλάσμα λόγω της καταστροφής της κυτταρικής μεμβράνης [142, 143]. Συνάμα η καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης στα πλαίσια της κυτταρικής απόπτωσης, μπορεί να συμβεί και κατόπιν δευτερογενούς κυτταρικής νέκρωσης [140]. Λόγω των κοινών μονοπατιών που ακολουθούν οι δύο διαδικασίες κυτταρικού θανάτου, η απόπτωση και η νέκρωση, υποστηρίζεται ότι η πρώτη μπορεί να οδηγήσει στην δεύτερη μέσω της πρόσληψης των υποδοχέων κυτταρικού θανάτου από την κασπάση, προκαλώντας στη συνέχεια τη

διάσπαση της μεμβράνης της έσω επιφάνειας των μιτοχονδρίων, γεγονός που επισπεύδει την διάνοιξη των πόρων της μεμβράνης και επιτρέπει την έξοδο ιόντων H, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η παραγωγή ενέργειας μέσω σύνθεσης του ADP και να επέρχεται η κυτταρική νέκρωση [140, 154].

Παράλληλα είναι γνωστό ότι η χρήση ορισμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων όπως η τραστουζουμάμπη και η δοξορουβικίνη, προκαλεί καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτή σχετίζεται με την απελευθέρωση της καρδιακής τροπονίνης, τα επίπεδα της οποίας παραμένουν αυξημένα για μεγάλο χρονικό διάστημα, σε αντίθεση με την γρήγορη άνοδο και στη συνέχεια πτώση των επιπέδων της, όπως συμβαίνει στο έμφραγμα [140]. Βέβαια η απελευθέρωση της τροπονίνης κατόπιν χημειοθεραπευτικής αγωγής περιλαμβάνει και άλλον ένα μηχανισμό, όπου εμπλέκεται ο υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER) [138]. Πρόκειται για υποδοχείς ογκογονιδίων που σχετίζονται με την επιβίωση του κυττάρου. Για παράδειγμα η υπερέκφραση του υποδοχέα HER-2, σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού [143]. Η τραστουζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που εμποδίζει την έκφραση του υποδοχέα HER-2 [140]. Όσον αφορά τα μυοκαρδιακά κύτταρα, ο υποδοχέας HER-2 με την βοήθεια της νευρεγουλίνης-1, σταθεροποιεί τη δομή των μυοϊνιδίων και αποτρέπει την απόπτωση [15]. Η δοξορουβικίνη αναστέλλει άμεσα την δράση της νευρεγουλίνης-1, με αποτέλεσμα να ευοδώνεται η απόπτωση, μέσω της οποίας ελευθερώνεται η τροπονίνη [138].

Επομένως μέσω της κυτταρικής απόπτωσης, η τροπονίνη εξέρχεται στο πλάσμα είτε με αύξηση διαπερατότητας της μεμβράνης, είτε μέσω προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης, είτε με καταστροφή αυτής.

Σχηματισμός προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης δίκην φούσκας (blebs)

Σε συνθήκες ισχαιμίας, ανοξίας ή κυτταρικής απόπτωσης, σχηματίζονται προσεκβολές του κυτταροπλάσματος μέσω της κυτταρικής μεμβράνης δίκην φούσκας [146].

Μονολότι η ακτίνη κατανέμεται σε όλο το κυτταρόπλασμα, στα περισσότερα κύτταρα βρίσκεται συγκεντρωμένη σ' ένα στρώμα ακριβώς κάτω από την κυτταρική μεμβράνη, τον κυτταρικό φλοιό. Στην περιοχή αυτή τα νημάτια ακτίνης συνδέονται με διαμεμβρανικές πρωτεΐνες (π.χ. πρωτεΐνη ζώνης 4.1) και δημιουργούν ένα δίκτυο το οποίο στηρίζει την εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου και της προσδίδει μηχανική αντοχή [148].

Οι προσεκβολές της κυτταρικής μεμβράνης δίκην φούσκας, δημιουργούνται όταν συμβαίνει κατά τόπους απόσπαση ή ρήξη στην σύνδεση μεταξύ ακτίνης και πρωτεϊνών της μεμβράνης, ως αποτέλεσμα αύξησης της πίεσης, συνήθως λόγω αυξημένης συσταλτικότητας του συμπλόκου ακτίνης και μυοσίνης [158]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία ευένδοτων σημείων της κυτταρικής μεμβράνης και την προσεκβολή του κυτταροπλάσματος [140].

Στη συνέχεια οι προσεκβολές αυτές είτε ρήγνυνται και επέρχεται ο κυτταρικός θάνατος, είτε αν συμβεί επαναιμάτωση πριν τη ρήξη, τότε απορροφώνται ή εισδύουν στην συστηματική κυκλοφορία απελευθερώνοντας περιεχόμενο του κυτταροπλάσματος, χωρίς να συμβαίνει ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης [146]. Επομένως μέσω των προσεκβολών και χωρίς να καταστρέφεται η κυτταρική μεμβράνη, απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μόνο η τροπονίνη που βρίσκεται ελεύθερη στο κυτταρόπλασμα [133]. Αντίθετα σε νέκρωση του μυοκαρδίου και καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης απελευθερώνεται αρχικά η τροπονίνη του κυτταροπλάσματος και κατόπιν αποδομείται η τροπονίνη που είναι συνδεμένη με το σύμπλοκο ακτίνης-μυοσίνης [144].

Οι Piper και συνεργάτες ανέφεραν την δημιουργία προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης και την απελευθέρωση περιεχομένου του κυτταροπλάσματος χωρίς καταστροφή της μεμβράνης, σε καλλιέργεια μυοκαρδιακών κυττάρων και σε συνθήκες υποξίας [159]. Οι Katus και συνάδελφοι επισήμαναν ότι μικρής διάρκειας ισχαιμία που ακολουθείται από επαναιμάτωση απελευθερώνει μικρότερα επίπεδα τροπονίνης T, σε σχέση με τα επίπεδα που απελευθερώνονται μετά από παρατεταμένη ισχαιμία [160]. Απέδωσαν τη διαφορά στο γεγονός ότι η μικρής διάρκειας ισχαιμία συνοδεύεται από την δημιουργία προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης που απελευθερώνει την ελεύθερη τροπονίνη του κυτταροπλάσματος με το μηχανισμό που προαναφέρθηκε, ενώ

μεγαλύτερης διάρκειας ισχαιμία οδηγεί σε νέκρωση με επακόλουθο την απελευθέρωση μεγαλύτερων ποσοτήτων τροπονίνης. Οι Hamm και συνεργάτες βρήκαν σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, ήπια αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, τα οποία γρήγορα ελαττώθηκαν και έγιναν μη ανιχνεύσιμα [161]. Οι συγγραφείς απέδωσαν την μικρής διάρκειας ανίχνευση της τροπονίνης στο σχηματισμό προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης που αποπίπτει στην κυκλοφορία. Επομένως η απελευθέρωση της τροπονίνης με τον παραπάνω μηχανισμό δικαιολογεί τέτοιες ποσότητες τροπονίνης που ανιχνεύονται για μικρό χρονικό διάστημα. Αντίθετα η ανίχνευση της τροπονίνης στο πλάσμα για μεγαλύτερο διάστημα είναι συμβατή με τη νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου. Η απελευθέρωση της τροπονίνης μέσω των προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης πιθανόν να συναντάται σε περιπτώσεις σημαντικής υπότασης, υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και εξουθενωτικής σωματικής άσκησης [133]. Επιπλέον φαίνεται ότι η παραγωγή τοξινών σε καταστάσεις σήψης εμπλέκεται στον σχηματισμό προσεκβολών της μεμβράνης [162].

1.7.2.2 Η αξία της αύξησης της τροπονίνης ως δείκτης εμφράγματος και πρόγνωσης θνησιμότητας

Είναι γεγονός ότι η τροπονίνη αυξάνεται σε διάφορα καρδιολογικά και μη νοσήματα [106].

Υποστηρίζεται ότι τα αυξημένα επίπεδα cTn είναι ενδεικτικά μυοκαρδιακής ισχαιμίας, αλλά δεν καθορίζουν ακριβώς το μηχανισμό της βλάβης, αν δηλαδή πρόκειται για αναστρέψιμη ή μη αναστρέψιμη (νέκρωση) βλάβη του μυοκαρδίου [132]. Το κύριο ερώτημα που ταλανίζει τους ερευνητές είναι πως θα μπορούσε να διαφοροδιαγνωστεί η αναστρέψιμη ισχαιμία από την μη αναστρέψιμη νέκρωση.

Υποστηρίζεται το ενδεχόμενο ότι η τροπονίνη απελευθερώνεται και με άλλους μηχανισμούς εκτός από την νέκρωση ή την ισχαιμία του μυοκαρδίου, που περιλαμβάνουν αφενός την αυξημένη

διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και τις μικροαγγειακές θρομβώσεις με την επερχόμενη υποξία αφετέρου, προκαλώντας την έξοδο της τροπονίνης ή την απόπτωση του μορίου της αντίστοιχα [134-140]. Επομένως πάντα η αύξηση της τροπονίνης θα πρέπει να συνεκτιμάται με την κλινική εικόνα και τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα. Οι Javed και συνεργάτες ανέφεραν ότι το 65,8% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα cTn δεν πληρεί τα κριτήρια διάγνωσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου [163].

Συνάμα αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η cTn μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες ως προς την δυσμενή έκβαση και το ποσοστό θνησιμότητας σε διάφορες καρδιολογικές ή μη καταστάσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η σήψη, η νεφρική ανεπάρκεια, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η πνευμονική εμβολή καθώς και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο [164].

Παρουσιάζονται οι συνήθεις καταστάσεις όπου παρατηρείται αύξηση της τροπονίνης.

Πίνακας 4. Αίτια αύξησης των επιπέδων τροπονίνης.

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ	ΜΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΙΤΙΑ
Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	Πνευμονική Εμβολή
ΟΕΜ	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Στεφανιαίος αγγειόσπασμος	Αγγειακό ισχαιμικό επεισόδιο
Καρδιακή ανεπάρκεια	Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Υπαραρτηριδική αιμορραγία
Διατατική μυοκαρδιοπάθεια	Σήψη
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
Περικαρδίτιδα	Λοβώδης πνευμονία
Μυοκαρδίτιδα	Διαβήτης
Ενδοκαρδίτιδα	Υποθυρεοειδισμός
Διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής	Εκτεταμένα εγκαύματα
Καρδιομυοπάθεια Tako-tsubo	Πρωτογενής πνευμονική υπέρταση
Υπέρταση	Χημειοθεραπεία
Τράυμα θώρακα – Θλάση μυοκαρδίου	Λιθοτριψία
Διηθητική καρδιοπάθεια / αμυλοείδωση, σκληροδερμία, αιμοχρωμάτωση, σαρκοείδωση	Δηλητηρίαση από δόγμα φιδιού, σκορπιού, αράχνης
Μεταμόσχευση καρδιάς	Αλκοολική κίρρωση
Διακαθετηριακή κατάλυση με ραδιοσυχνότητες	Σοβαρά πάσχοντες ασθενείς (νοσηλεία ΜΕΘ)

Απινίδωση	Υπερβολική σωματική άσκηση
	Ραβδομύλωση
	Αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος
	Ιογενείς λοιμώξεις
	Νόσος Kawasaki
	Θρομβωτική Θρομβοπενική πορφύρα
	Πρόωρος τοκετός
	Μυϊκή δυστροφία Duchenne
	Νευροινωμάτωση
	Έκθεση σε CO, υδρόθειο, κολχικίνη
	Λοβεκτομή πνεύμονα
	Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολάγγειο-Παγκρεατογραφία (ERCP)
	Σύνδρομο Klippel - Feil

1.7.2.3 Καρδιακά αίτια αύξησης τροπονίνης

Καρδιακή ανεπάρκεια

Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σχετίζονται με το ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας [106]. Έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές cTn στο 15% -23% των περιπτώσεων χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και συμβαδίζουν με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και αυξημένη θνησιμότητα [165]. Φαίνεται ότι η υψηλής ευαισθησία τροπονίνη αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας και εμφάνισης εμφράγματος μέχρι και 4.5 έτη, μετά τη διάγνωση [164].

Ταχυαρρυθμίες

Η υπερκοιλιακή ή κοιλιακή ταχυκαρδία, η κολπική μαρμαρυγή με υψηλή κοιλιακή ανταπόκριση ή οποιαδήποτε άλλη ταχυκαρδία μπορεί να συνοδεύονται από αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης λόγω της αυξημένης ζήτησης του μυοκαρδίου σε οξυγόνο [166]. Φαίνεται ότι η ελάττωση του χρόνου της διαστολής ακολουθείται από υπενδοκαρδιακή ισχαιμία [106].

Πρόσφατα, σε μία μελέτη με 382 ασθενείς για κολπική μαρμαρυγή, αναφέρθηκε ότι η αύξηση των επιπέδων δεικτών όπως η hs-cTnT, το NTproBNP και η ενδοθηλίνη, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με φλεβόκομβο και ιστορικό πρόσφατης κολπικής μαρμαρυγής [167].

Περικαρδίτιδα

Παρά το γεγονός ότι οι τροπονίνες δεν ανευρίσκονται στο περικάρδιο, εντούτοις η τροπονίνη αυξάνεται στο 32-49% των ασθενών με περικαρδίτιδα, λόγω συμμετοχής του επικάρδιου στην πάθηση [168]. Σε αντίθεση με τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, τα αυξημένα επίπεδα των τιμών τροπονίνης σε περικαρδίτιδα δε συνδέονται με κακή πρόγνωση [167]

Μυοκαρδίτιδα

Οι ασθενείς με μυοκαρδίτιδα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης που σχετίζονται με την ισχαιμία της στεφανιαίας κυκλοφορίας λόγω αγγειόσπασμου στα πλαίσια της φλεγμονής [167]. Σε καταστάσεις μυοκαρδίτιδας η αύξηση της τροπονίνης οποία παρουσιάζει 53% ευαισθησία, 94% ειδικότητα, 93% θετική προγνωστική αξία και 56% αρνητική προγνωστική αξία [169]. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις cTn υποδηλώνουν την έκταση της βλάβης του μυοκαρδίου και η διάρκεια των αυξημένων επιπέδων καταδεικνύει την σοβαρότητα της νόσου [103].

Ενδοκαρδίτιδα

Η αύξηση της τροπονίνης σε ενδοκαρδίτιδα έχει κακή προγνωστική αξία και σχετίζεται με την εμφάνιση θανάτου ή επιπλοκών από το κεντρικό νευρικό σύστημα [106].

Μυοκαρδιοπάθεια Tako-tsubo

Αποτελεί δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας λόγω συναισθηματικής διαταραχής. Υποστηρίζεται ότι η συσσώρευση των κατεχολαμινών στο μυοκάρδιο, ιδίως στην κορυφή του μυοκαρδίου που βρίθει αδρενεργικών υποδοχέων, πυροδοτεί την βλάβη του μυοκαρδίου [170].

Η τροπονίνη παρουσιάζει μικρή αύξηση που κορυφώνεται μέσα σε 24 ώρες και σίγουρα δεν αγγίζει τα επίπεδα που παρατηρούνται στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [106].

Απινίδωση

Περιγράφεται η αύξηση των επιπέδων τροπονίνης μετά από απινίδωση με συνεχές ρεύμα ή σε παρατεταμένη ανάνηψη [171].

Διακαθετηριακή κατάλυση με ραδιοσυχνότητες

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για την ανάταξη αρρυθμιών και προκαλεί ρήξη της μεμβράνης των λιπιδίων καθώς και αδρανοποίηση και μετουσίωση των δομικών πρωτεϊνών, στο σημείο όπου το άκρο του καθετήρα έρχεται σε επαφή με το μυοκάρδιο [172]. Σε μια μελέτη 70 ασθενών χωρίς ιστορικό στεφανιαίου συνδρόμου που υποβλήθηκαν σε διακαθετηριακή κατάλυση με ραδιοσυχνότητες, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [173].

Μεταμόσχευση καρδιάς

Αυξημένα επίπεδα της cTn έχουν παρατηρηθεί για χρονικό διάστημα μέχρι και 3 μήνες μετά από μεταμόσχευση καρδιάς [174]. Επιπλέον η τροπονίνη έχει προγνωστική αξία για την απόρριψη του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση [106]. Η ευαισθησία και ειδικότητα της cTn για την ανίχνευση της απόρριψης ήταν 80,4% και 61,8% αντίστοιχα, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία άγγιξε το 96,2% σε μία μελέτη [175].

Πιθανόν η αύξηση της τροπονίνης να οφείλεται στο χειρουργικό τραύμα και στην διαταραχή της επαναιμάτωσης μετά την μεταμόσχευση [174].

Διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής

Η cTn αυξάνεται στο 18% περίπου των ασθενών με διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής και φαίνεται να συνδέεται με 3 έως 4 φορές αυξημένο κίνδυνο καθυστερημένης διάγνωσης [176].

Διηθητικές νόσοι της καρδιάς.

Η αμυλοείδωση είναι μια διηθητική νόσος της καρδιάς και η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης σχετίζεται με μικρότερη επιβίωση κατά 6-8 μήνες [177].

Άλλες διηθητικές νόσοι της καρδιάς, όπως η αιμοχρωμάτωση, η σαρκοείδωση, και η σκληροδερμία, έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανές πηγές αυξημένων επιπέδων καρδιακής τροπονίνης [106].

1.7.2.4 Μη καρδιακά αίτια αύξησης της τροπονίνης

Πνευμονική Εμβολή

Η πνευμονική εμβολή είναι η οξεία απόφραξη ενός ή περισσότερων αγγειακών κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας, με αποτέλεσμα την παρακώλυση της πνευμονική κυκλοφορίας και τη δυσχέρεια της ανταλλαγής των αερίων [174]. Η απόφραξη συνήθως συμβαίνει στα πλαίσια θρομβωτικής εξεργασίας και δυνητικά σε μαζικές θρομβώσεις πνευμονικών αγγείων οδηγεί στο θάνατο [106].

Η αύξηση της καρδιακής τροπονίνης είναι συνήθης στην πνευμονική εμβολή, αφού παρατηρείται στο 10-50% των ασθενών και υποστηρίζεται ότι είναι το συχνότερο αίτιο της αύξησης των συγκεκριμένων βιοδεικτών, μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [178]. Η απελευθέρωση της καρδιακής τροπονίνης αποδίδεται στην επερχόμενη υποξία, την υπερφόρτωση της δεξιάς κοιλίας και την ελαττωμένη στεφανιαία αιματική ροή [174]. Συνάμα σε μαζική πνευμονική εμβολή όπου συμβαίνει οξεία διάταση της δεξιάς κοιλίας με αύξηση της τοιχωματικής πίεσης και χαμηλή καρδιακή παροχή καθώς και η απελευθέρωση ενδοθηλιακών παραγόντων όπως θρομβοξάνης, σεροτονίνης και ενδοθελίνης, οδηγούν στην ισχαιμία της δεξιάς κοιλίας και την άνοδο των επιπέδων της τροπονίνης [178]. Άρα τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης βοηθούν στην αναγνώριση ασθενών με διάταση της δεξιάς κοιλίας.

Επιπλέον η άνοδος της τροπονίνης έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή αφού αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου ή την εμφάνιση καρδιογενούς καταπληξίας κατά 10 φορές [179]. Σε μια μετα-ανάλυση με 20 μελέτες και 1985 ασθενείς βρέθηκε ότι η τροπονίνη σχετίζεται με τη θνησιμότητα μετά από πνευμονική εμβολή [171]. Επίσης οι Lankeit και οι συνεργάτες που εξέτασαν 526 ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς με πνευμονική εμβολή, βρήκαν ότι η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη σχετίζεται με την θνησιμότητα και την εμφάνιση ενδονοσοκομειακών επιπλοκών [179].

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι η αιφνίδια διακοπή παροχής αίματος (ισχαιμικό ΑΕΕ) σε μια περιοχή του εγκεφάλου ή η εξαγγείωση αίματος (αιμορραγικό ΑΕΕ) με άλλοτε άλλο βαθμού ανάπτυξης νευρολογικού ελλείμματος.

Αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης έχει καταγραφεί στο 10% των ισχαιμικών και των αιμορραγικών ΑΕΕ [174]. Πιθανόν η αύξηση της τροπονίνης να οφείλεται στην καταγιδα απελευθέρωσης των κατεχολαμινών που αυξάνεται η συγκέντρωσή τους κατά 30 φορές περισσότερο [106]. Η οξεία εγκεφαλική βλάβη προκαλεί την μαζική απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις του μυοκαρδίου στο μυοκαρδιακό διάμεσο ιστό, που μπορεί στη συνέχεια στα πλαίσια του αγγειόσπασμου και της υπερβολικής αποβολής του ενδοκυττάριου ασβεστίου, να οδηγήσει σε νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων και σε δυσλειτουργία της συστολής των κοιλιών ταυτόχρονα με τη βλάβη των συμπαθητικών νευρικών απολήξεων [167]. Το φαινόμενο είναι γνωστό ως «νέκρωση συστολικής ζώνης» και παρατηρείται τόσο σε ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα όσο και σε ασθενείς με φυσιολογικό ΗΚΓ [174].

Υποστηρίζεται ότι το 20-40% των ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία παρουσιάζει αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης και χαρακτηριστικό είναι ότι το 10% αυτών παρουσιάζει ανώμαλη κινητικότητα των τοιχωμάτων της καρδιάς [180].

Παράλληλα η άνοδος της τροπονίνης έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία σε ασθενείς είτε με ισχαιμικό είτε με αιμορραγικό ΑΕΕ αφού αυξάνει τον κίνδυνο ενδονοσοκομειακού ή μη θανάτου [174].

Σήψη

Η σηπτική κατάσταση περιλαμβάνει την είσοδο λοιμογόνων παραγόντων στην συστηματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα σε σοβαρές καταστάσεις την αιμοδυναμική αστάθεια και την πολυοργανική ανεπάρκεια του ασθενή.

Διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι σχεδόν το 50% περίπου των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ σε σηπτική κατάσταση έχουν αυξημένη καρδιακή τροπονίνη, χωρίς απαραίτητα να συνυπάρχει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [169].

Ο πιθανός μηχανισμός απελευθέρωσης της τροπονίνης σε σηπτικές καταστάσεις είναι πολυπαραγοντικός. Περιλαμβάνει την αυξημένη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων, στα πλαίσια της κυτταροτοξικότητας και της μικροαγγειακής θρομβωτικής δυσλειτουργίας και βλάβης επαναιμάτωσης από τις βακτηριακές ενδοτοξίνες, τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF), της ιντερλευκίνης-6 από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, μικροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα [181]. Ιδιαίτερα σε σηπτικές καταστάσεις συνυπάρχει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και αυτή σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης [178]. Επιπλέον σε σηπτικές καταστάσεις υπάρχει πυρετός, ταχυκαρδία, συστηματική υποξαιμία και υπόταση, που προκαλούν ελάττωση της παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο, οδηγώντας σε ισχαιμία [106].

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι σηπτικοί ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένες τιμές τροπονίνης έχουν αυξημένο κίνδυνο (63-83%) ενδονοσοκομειακού θανάτου [181]. Αντίθετα ο κίνδυνος αυτός μικραίνει σημαντικά (24-37%) σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές τροπονίνης [181].

Υπόταση

Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης ανευρίσκονται στο 55% περίπου των ασθενών με συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90mmHg και στο 17% περίπου των ασθενών με φυσιολογική αρτηριακή πίεση [182]. Η σοβαρότητα της υπότασης σχετίζεται με το μέγεθος της αύξησης της cTn. Επομένως ασθενείς που χρειάζονται ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών φαρμάκων παρατηρούνται ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, τα οποία και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση [183].

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) χαρακτηρίζεται από οξεία αναπνευστική

ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα και αυξημένη διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών, που αποδεικνύεται ακτινολογικά από τις διάχυτες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος και διαταραχή της οξυγόνωσης με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία (μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα) [184].

Ο μηχανισμός απελευθέρωσης της τροπονίνης περιλαμβάνει την αγγειοσύσπαση, θρόμβωση και πνευμονική υπέρταση με επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας και μυοκαρδιακή βλάβη που επιτείνεται με την αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης λόγω του μηχανικού αερισμού που υποβάλλονται οι ασθενείς [185]. Χαρακτηριστικά οι ασθενείς με ARDS και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα θνητότητα εντός διμήνου [184].

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Είναι γνωστή η συσχέτιση της νεφρικής ανεπάρκειας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σχεδόν το 75% των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) πάσχει από καρδιαγγειακό νόσημα και μάλιστα η ισχαιμία του μυοκαρδίου χωρίς συμπτωματολογία είναι αρκετά συχνή [186]. Πολλές φορές η διάγνωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι δύσκολη με το ΗΚΓ λόγω των ηλεκτρονικών διαταραχών, των διαταραχών αγωγιμότητας και της φαρμακευτικής αγωγής [187]. Συνάμα η συνηθέστερη αιτία θανάτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού είναι η καρδιαγγειακή νόσος [188]. Αρκετοί συγγραφείς προτείνουν ότι η τροπονίνη αυξάνεται λόγω ασυμπτωματικών μικροεμφραγμάτων [186-188]

Στη ΧΝΑ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης στο 53% των ασθενών χωρίς να υπάρχουν κλινικές ενδείξεις βλάβης του μυοκαρδίου [186]. Όσο περισσότερο προχωρημένη είναι η νεφρική νόσος τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση της τροπονίνης και τόσο μεγαλύτερο διάστημα παραμένουν τα επίπεδα αυξημένα [187]. Όσον αφορά την cTnT, υποστηρίζεται ότι το 17% των ασθενών με ΧΝΑ τελικού σταδίου, παρουσιάζουν αύξηση στα επίπεδα που αποδίδεται σε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με την cTnT που προέρχεται από τους σκελετικούς μύες [189]. Αντίθετα μόνο το 7% αυτών των ασθενών έχει υψηλά επίπεδα τροπονίνης I [187]. Επιπλέον οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και έχουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης T ή I έχουν

αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους δεν ανιχνεύεται η τροπονίνη [189].

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) λόγω της υποξαιμίας, της υπερκαπνίας, της πνευμονικής υπέρτασης, του αυξημένου μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και των αυξημένων ενεργειακών αναγκών για την αναπνοή, συνοδεύεται από ισχαιμικές βλάβες του μυοκαρδίου και απελευθέρωση της τροπονίνης [106].

Μυοκαρδιακή Θλάση

Τα αμβλέα τραύματα στο θωρακικό τοίχωμα προκαλούν θλάση του μυοκαρδίου σε ποσοστό 3-56% σύμφωνα με διάφορες μελέτες [167]. Η ευαισθησία της cTn για τη διάγνωση θλάσης του μυοκαρδίου μετά από αμβλύ τραύμα στο θώρακα φτάνει το 12-23%, ενώ η ειδικότητα κυμαίνεται από 97% έως 100% [167, 183]. Επομένως ασθενείς χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, με φυσιολογικό ΗΚΓ και επίπεδα τροπονίνης εντός φυσιολογικών ορίων, δεν χρειάζεται να εισαχθούν στο νοσοκομείο [188].

Χημειοθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή

Αρκετά χημειοθεραπευτικά φάρμακα χαρακτηρίζονται από καρδιοτοξικότητα [167]. Σε μια μελέτη ασθενών υπό χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της cTnI στο 32% αυτών [183]. Επιπλέον σε αυτούς τους ασθενείς καταγράφηκε υπερηχοκαρδιογραφικά ελάττωση του κλάσματος εξώθησης κατά 18% [183].

Συνάμα η τροπονίνη έχει προγνωστική αξία για τους υπό χημειοθεραπεία ασθενείς [106]. Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης προδηλώνουν την ανάπτυξη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, αρκετά πρόωμα περίπου 3 μήνες πριν την έναρξη της [169]. Παράλληλα προβλέπουν και την έκταση της βλάβης. Επίσης έχει αναφερθεί ότι αύξηση της τροπονίνης, 1 μήνα μετά το τέλος της

χημειοθεραπείας προβλέπει την ανάπτυξη σοβαρής καρδιοαγγειακής επιπλοκής μέχρι και 1 έτος μετά την χημειοθεραπευτική αγωγή [183].

Σωματική άσκηση

Περίπου το 50% των ασυμπτωματικών αθλητών αντοχής παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις cTn, χωρίς όμως να ανιχνεύεται βλάβη του μυοκαρδίου [190]. Οι Middleton και συνεργάτες ανέφεραν ότι τα αυξημένα επίπεδα της τροπονίνης είναι προϊόν των αυξημένων απαιτήσεων για οξυγόνο κατά την έντονη άσκηση [191]. Άλλοι μηχανισμοί που πιθανόν να εξηγούν την απελευθέρωση της τροπονίνης είναι η αύξηση της κυτταρικής διαπερατότητας της μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω της παραγωγής ελεύθερων ριζών κατά την άσκηση με αποτέλεσμα την έξοδο της τροπονίνης από το κυτταρόπλασμα στην κυκλοφορία [169]. Επίσης, στην αύξηση της κυτταρικής διαπερατότητας φαίνεται να συμβάλλουν η αφυδάτωση που προκαλείται από την άσκηση, η αιμοσυμπύκνωση και η μεταβολή της οξεοβασικής ισορροπίας που συμβαίνουν με την άσκηση [174]. Τέλος η αύξηση της τροπονίνης στους αθλητές αντοχής έχει αποδειχθεί ότι δεν σχετίζεται με καρδιακή δυσλειτουργία ούτε έχει προγνωστική αξία [191].

1.7.3 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το Β-νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) και το Ν-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του β-νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP)

Το Β-τύπου ή εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο είναι ορμόνη που αποτελείται από 32 αμινοξέα και παράγεται πρωτίστως από το μυοκάρδιο των κοιλιών και λιγότερο από το μυοκάρδιο των κόλπων της καρδιάς, ως απάντηση στην αύξηση της ενδοτοιχωματικής πίεσης και της επακόλουθης διάτασης των τοιχωμάτων της καρδιάς [192]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το 70% της παραγωγής του BNP παράγεται στις κοιλίες, ενώ σε παθολογικές καταστάσεις το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 88% [193]. Επιπλέον το BNP παράγεται σε μικρότερες ποσότητες στον εγκέφαλο, στους

πνεύμονες, στους νεφρούς, στην αορτή και στα επινεφρίδια [192].

Η απελευθέρωση της ορμόνης ρυθμίζεται από τα ιόντα ασβεστίου και συνοδεύεται από αγγειοδιαστολή, καταστολή του συμπαθητικού τόνου, διούρηση με αποβολή νατρίου, καθώς και καταστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, σε μια αντιρροπιστική προσπάθεια μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και αύξησης της καρδιακής παροχής [194].

Διάφορα αίτια δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά και άλλες καταστάσεις όπως πνευμονική υπέρταση, η πνευμονική εμβολή, η νεφρική ανεπάρκεια και η σήψη προκαλούν την αύξηση της έκκρισης της ορμόνης [195]. Η διαπίστωση αυτή υποδεικνύει ότι η ορμόνη αυξάνεται σε καταστάσεις αιμοδυναμικού stress και υπερφόρτωσης υγρών [192]. Πρακτικά όμως η αύξηση των επιπέδων της ορμόνης χρησιμοποιήθηκε για τον διαφορική διάγνωση της δύσπνοιας που οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια [195]. Υποστηρίχθηκε ότι ασθενείς με δύσπνοια και αύξηση των επιπέδων BNP >400pg/ml έχουν πολύ αυξημένη πιθανότητα (>95%) να πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίθετα σε περιπτώσεις με επίπεδα BNP < 100pg/ml η πιθανότητα αυτή (<2%) ελαχιστοποιείται [193].

Όσον αφορά το έμφραγμα, όπου η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας εγκαθίσταται αιφνίδια και ενίοτε είναι παροδική, η αύξηση του BNP αντανάκλα την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης [194].

Η αύξηση των επιπέδων της ορμόνης μετά από έμφραγμα παρατηρείται εντός 24 ωρών, ενώ η διάρκεια παραμονής των αυξημένων επιπέδων σχετίζεται ισχυρά με την εμφάνιση σημαντικών καρδιακών επιπλοκών [192]. Φαίνεται ότι η ορμόνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση του OEM σε ασθενείς που προσέρχονται με πόνο στο θώρακα και παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές Τροπονίνης I ή δεν παρουσιάζουν ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα [194].

Συνάμα η αύξηση του BNP αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας σε εμφραγματίες ασθενείς, ανεξάρτητα από την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή αποτυπώνεται από το κλάσμα εξώθησης [195]. Το BNP αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη καρδιακών

επιπλοκών μετεγχειρητικά και η διαγνωστική του αξία είναι ίδια με εκείνη της δοκιμασίας κόπωσης με δοβουταμίνη [193]. Επίπεδα BNP>300pg/ml είναι ενδεικτικά αυξημένου κινδύνου ενδονοσοκομειακού θανάτου ή μελλοντικής επανεισαγωγής στο νοσοκομείο [195].

Το N-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) είναι ένα πολυπεπτίδιο που απαρτίζεται από 76 αμινοξέα και εκκρίνεται μαζί με το BNP επίσης από τις κοιλίες της καρδιάς [192]. Η χρησιμότητα της μέτρησης των επιπέδων του πεπτιδίου σε συνδυασμό με την μέτρηση των επιπέδων της Τροπονίνης C, μπορεί να συνεισφέρει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ εμφράγματος και ασταθούς στηθάγχης ή άλλων μη καρδιακών αιτιών πόνου στο θώρακα [195].

1.7.4 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την καρδιακού τύπου συνδεδεμένη με λιπαρά οξέα πρωτεΐνη (H-FABP)

Η συνδεδεμένη με λιπαρά οξέα πρωτεΐνη παράγεται σε ιστούς που χαρακτηρίζονται από ενεργό μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, όπως η καρδιά, ο εντερικός σωλήνας και το ήπαρ [196]. Κύρια αποστολή της πρωτεΐνης είναι η μεταφορά της υδρόφοβης μακράς αλυσίδας των λιπαρών οξέων από την κυτταρική μεμβράνη στα μιτοχόνδρια για την εξυπηρέτηση της παραγωγής ενέργειας μέσω της οξείδωσης [106].

Η H-FABP (καρδιακού τύπου συνδεδεμένη με λιπαρά οξέα πρωτεΐνη) είναι χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη που αποτελείται από 132 αμινοξέα, παράγεται πρωτίστως από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, αλλά σε μικρότερες ποσότητες και στους σκελετικούς μύες, τον εγκέφαλο, τα άπω σωληνοειδή κύτταρα του νεφρού, τους γαλακτοφόρους μαστικούς αδένες και στον πλακούντα [196].

Φυσιολογικά δεν ανιχνεύονται επίπεδα H-FABP στην κυκλοφορία (συγκέντρωση < 5mg/lit) [197].

Αντίθετα απελευθερώνεται ταχέως εντός 3 ωρών και ανιχνεύεται κατόπιν OEM. Λόγω της μυοκαρδιακής νέκρωσης αυξάνεται η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και

απελευθερώνεται στην συστηματική κυκλοφορία [198]. Επιπλέον ανιχνεύεται γρήγορα στα ούρα όπου η συγκέντρωση της αντικατοπτρίζει την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης [197]. Συνήθως επιστρέφει εντός φυσιολογικών ορίων και επομένως δεν ανιχνεύεται μετά από 12-24 ώρες [198]. Υποστηρίζεται ότι δυο διαδοχικές μετρήσεις της H-FABP, μία κατά την εισαγωγή του ασθενούς και άλλη μία σχεδόν 1 ώρα αργότερα είναι ικανές να διαγνώσουν ή να αποκλείσουν το OEM [196]. Φαίνεται ότι υπερτερεί έναντι της μυοσφαιρίνης και της CK-MB για την διάγνωση του OEM. Έχει αναφερθεί ότι είναι 20 φορές πιο ειδική για τη διάγνωση της βλάβης στο μυοκάρδιο σε σχέση με την μυοσφαιρίνη, διότι βρίσκεται 10 φορές σε χαμηλότερα επίπεδα στους σκελετικούς μύες από ότι στο μυοκάρδιο [197]

Συνήθως συστήνεται η μέτρηση της H-FABP σε συνδυασμό με την τροπονίνη για την ανίχνευση εμφραγμάτων σε ασθενείς που προσέρχονται με θωρακικό άλγος [198]. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η ευαισθησία της H-FABP περίπου κατά 20% για την ανίχνευση OEM, τις πρώτες 3-6 ώρες μετά την έναρξη θωρακικού πόνου [196]. Βέβαια οι Ishii και συν ανέφεραν ότι η προγνωστική αξία της H-FABP ξεπερνά αυτή της τροπονίνης C για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων εντός εξαμήνου μετά την έναρξη πόνου στο θώρακα στα πλαίσια οξέως στεφανιαίου συνδρόμου [199]. Συνάμα οι Nigam και συν απέδειξαν ότι η H-FABP, είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης εμφράγματος σε διάστημα 1 έτους σε σχέση με τα D-dimers, το NT-proBNP και την τροπονίνη T σε ασθενείς με επεισόδιο θωρακικού άλγους [200]. Ασθενείς με φυσιολογικές τιμές επιπέδων τροπονίνης και αυξημένα επίπεδα H-FABP παρουσιάζουν κατά 17% αυξημένο κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία (ασταθής στηθάγχη, NSTEMI ή STEMI), μέσα σε ένα χρόνο σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και μη ανιχνεύσιμη H-FABP [200].

1.7.5 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την γλουταμινική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού (SGOT)

Η γλουταμινική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού (SGOT -Serum Glutamyl Oxaloacetic

Transaminase) ανευρίσκεται σε σημαντικές ποσότητες στην καρδιά και το ήπαρ [106]. Μικρότερες ποσότητες υπάρχουν και σε άλλους ιστούς όπως στα ερυθρά αιμοσφαίρια, το μυϊκό ιστό, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο, το πάγκρεας και τους νεφρούς [169].

Πρόκειται για ενδοκυττάριο ένζυμο και οποιαδήποτε βλάβη του κυττάρου έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση του ενζύμου στην κυκλοφορία. Εκεί στηρίζεται η αύξηση της συγκέντρωσης του ενζύμου σε περίπτωση μυοκαρδιακής βλάβης και παρατηρείται συνήθως 3-8 ώρες μετά την εκδήλωση OEM [12, 16, 179]. Το ένζυμο παρουσιάζει τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό τις πρώτες 24 ώρες και στη συνέχεια ακολουθεί φθίνουσα πορεία με επάνοδο σε φυσιολογικές τιμές μετά από 3-6 ημέρες [17, 182].

Βέβαια η χρήση του ενζύμου SGOT για τη διάγνωση του OEM είναι περιορισμένη διότι αυξάνεται και σε περιπτώσεις μυοσκελετικών παθήσεων ή σε παθήσεις του ήπατος [106].

1.7.6 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH)

Η γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH-Lactate Dehydrogenase) αποτελεί ένζυμο που ανιχνεύεται κυρίως στα κύτταρα του αίματος (π.χ. ερυθρά αιμοσφαίρια) και το μυοκάρδιο [17, 169].

Χαρακτηρίζεται από 5 ισοένζυμα (LD1, LD2, LD3, LD4 και LD5). Το μυοκάρδιο είναι πλούσιο στα ισοένζυμα LD1 και LD2, με την LD1 να υπερισχύει, ενώ στο ήπαρ υπάρχουν σε αφθονία τα υπόλοιπα τρία ισοένζυμα [200]. Η κύρια δράση της LDH είναι η μετατροπή του πυροσταφυλικού οξέος σε γαλακτικό οξύ κατά τη διαδικασία της γλυκόλυσης, σε καταστάσεις ένδειας οξυγόνου [184].

Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, σημειώνεται αύξηση της συγκέντρωσης του ενζύμου εντός 6-12 ωρών, αγγίζοντας τη μέγιστη τιμή του σε 48 ώρες [12, 200]. Τα επίπεδα του παραμένουν υψηλά για 4-14 ημέρες και στη συνέχεια επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα [169].

Αυξημένα επίπεδα LDH ανευρίσκονται σε μεγαλοβλαστική και αιμολυτική αναιμία, μυοσφαιρινουρία, μυϊκή δυστροφία, λευχαιμία, νεφρική νόσο και σε κακοήθειες [176]. Ο διαχωρισμός της LDH σε ισοένζυμα είναι χρήσιμος στη διαφορική διάγνωση, διότι αύξηση της

LD1 σχετίζεται με έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ αύξηση της LD5 παρατηρείται σε παθήσεις του ήπατος [200].

1.7.7 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την μυοσφαιρίνη

Η μυοσφαιρίνη είναι μία χαμηλού μοριακού βάρους χρωμοπρωτεΐνη που αποτελείται από μια πολυπεπτιδική αλυσίδα 153 αμινοξέων και περιέχει σίδηρο [176]. Προσομοιάζει στην αιμοσφαιρίνη, με τη διαφορά ότι κάθε ένα μόριο της μυοσφαιρίνης συνδέεται μόνο με 1 μόριο οξυγόνου αντί για τέσσερα [197]. Απαντάται σε όλους τους ιστούς αλλά ιδίως στους γραμμωτούς μύες και το μυοκάρδιο, αποτελώντας βραχυπρόθεσμη και εφεδρική αποθήκη οξυγόνου που διατίθεται σε περιπτώσεις σημαντικής υποξίας [12, 106].

Αύξηση της συγκέντρωσης μυοσφαιρίνης στον ορό συμβαίνει έπειτα από βλάβη των σκελετικών μυών ή του μυοκαρδίου [169]. Ανιχνεύεται περίπου 30-60 λεπτά μετά από OEM, δηλαδή νωρίτερα από οποιοδήποτε άλλο βιοχημικό δείκτη [184]. Η συγκέντρωση της στο αίμα φθάνει στα μέγιστα επίπεδα μετά από 4-12 ώρες και επανέρχεται σε φυσιολογικές τιμές εντός 24 ωρών [197].

Επομένως η μέτρηση της μυοσφαιρίνης είναι χρήσιμη κατά τις πρώτες 4 ώρες μετά την έναρξη του θωρακικού άλγους [184]. Συνεπώς αν η συγκέντρωση μυοσφαιρίνης παραμένει εντός των φυσιολογικών ορίων, μετά από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 - 4 ωρών μετά από την εμφάνιση πόνου στο θώρακα, τότε αποκλείεται με βεβαιότητα το έμφραγμα του μυοκαρδίου [12, 169].

Οι υπάρχουσες μέθοδοι ανίχνευσης της μυοσφαιρίνης δεν μπορούν να διακρίνουν εάν αυτή προέρχεται από το μυοκάρδιο ή τους σκελετικούς μύες ή από άλλο ιστό [184]. Για το λόγο αυτό και η διαγνωστική της αξία στο έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι περιορισμένη, διότι μια βλάβη των σκελετικών μυών ή μια κατάσταση βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης μυοσφαιρίνης και επομένως σε λανθασμένη διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου [200]. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα μυοσφαιρίνης παρατηρούνται μετά από στηθάγχη, τραύμα στο στήθος, χρήση κοκαΐνης, ατυχήματα ηλεκτροπληξίας, την άσκηση και μετά από

ενδομυϊκή ένεση [197]. Για αυτό συνίσταται η μέτρηση της να γίνεται σε συνδυασμό με την τροπονίνη. Βέβαια η αυξημένη αρνητική προγνωστική αξία της μυοσφαιρίνης, αποκλείει το OEM σε περιπτώσεις εμφάνισης θωρακικού άλγους [184, 200].

Η προγνωστική αξία της μυοσφαιρίνης στην επανεμφάνιση του εμφράγματος είναι εξαιρετικά μικρή. Αντίθετα η προγνωστική της αξία για την βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη θνησιμότητα είναι ισχυρή πιθανότατα γιατί η αύξηση της αποτελεί ένδειξη νεφρικής ανεπάρκειας [197].

1.7.8 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η CRP ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης που συνθέτει ο οργανισμός στο ήπαρ, ως απάντηση του ανοσολογικού συστήματος σε φλεγμονώδεις καταστάσεις [201].

Παρατηρείται αύξηση της CRP μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η πρωτεΐνη φθάνει στη μέγιστη τιμή σε 2 έως 4 ημέρες μετά το OEM και κατόπιν επιστρέφει σε φυσιολογικές τιμές μετά από 8 έως 12 εβδομάδες [202, 203]. Η διάρκεια παραμονής των επιπέδων της CRP σε μέγιστα επίπεδα, σχετίζεται ποσοτικά με την ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης και μπορεί να φθάνει τις 5 ημέρες, σύμφωνα με την μελέτη CAPTURE [204].

Ταυτόχρονα φαίνεται ότι τα μέγιστα επίπεδα και μόνο, σχετίζονται με την πρόγνωση μετά από OEM. Μέτρηση της CRP, 12-24 ώρες μετά την έναρξη του προκάρδιου άλγους σε 448 ασθενείς με STEMI έμφραγμα του μυοκαρδίου, σχετίστηκε ισχυρά με το μέγεθος της βλάβης του μυοκαρδίου όπως καταγράφηκε υπερηχογραφικά, με υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας και υψηλότερη θνησιμότητα τις πρώτες 30 ημέρες μετά το συμβάν [203]. Αντίθετα η πρώιμη μέτρηση της CRP εντός 6 ωρών από την έναρξη του πόνου, σε 486 ασθενείς με STEMI έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν ανέδειξε το προηγούμενο εύρημα [202, 203]. Ομοίως και η καθυστερημένη μέτρηση της CRP, 2 μήνες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν σχετίζεται με την πρόγνωση των ασθενών για διάστημα μέχρι και 2 έτη μετά την εμφάνιση του επεισοδίου [204].

Τελευταία χρησιμοποιούνται οι υψηλής ευαισθησίας δοκιμασίες ανίχνευσης της CRP (hs-CRP), που ανιχνεύουν ακόμα και πολύ χαμηλά επίπεδα της CRP και σχετίζονται με την πρόγνωση

επανεμφράγματος μετά από OEM [203].

1.7.9 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την μυελοϋπεροξειδάση (MPO)

Η μυελοϋπεροξειδάση είναι ένα ένζυμο των λευκοκυττάρων που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα και σχετίζεται με την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, μέσω της ενεργοποίησης πρωτεασών [12]. Ταυτόχρονα οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μέσω της κατανάλωσης του NO, οδηγώντας σε αγγειοσυστολή και ισχαιμία [12, 16].

Παρόλο που η MPO αποτελεί περισσότερο δείκτη ευθραυστότητας της αθηρωματικής πλάκας παρά δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης, ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα και σε OEM [17].

1.7.10 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το διαλυτό πρόσδεμα CD40-soluble CD40 ligand (sCD40L)

Η συνδυασμένη εκτίμηση του sCD40L και της τροπονίνης I είναι σημαντική για την πρόβλεψη του επανεμφράγματος του μυοκαρδίου [169].

1.7.11 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την σχετιζόμενη με την κύηση πρωτεΐνη-A (Pregnancy-associated plasma protein-A– PAPP -A)

Η PAPP-A ανήκει στην οικογένεια των πεπτιδασών ψευδαργύρου και η χαρακτηριστική ονομασία της οφείλεται στο ότι αρχικά ανιχνεύτηκε στον ορό εγκύων γυναικών πριν από τον τοκετό [12].

Η PAPP-A είναι ιστολογικά άφθονη σε ραγείσες ή διαβρωμένες αθηρωματικές πλάκες χωρίς όμως να εκφράζεται σε σταθερές αθηρωματικές πλάκες [184]. Η PAPP-A απελευθερώνεται κατά την αποσταθεροποίηση των πλακών και είναι πολύτιμος δείκτης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς στους οποίους δεν υπάρχουν άλλες ενδείξεις νέκρωσης [176]. Μάλιστα ανιχνεύει τη

ρήξη της πλάκας αρκετά πρώιμα, πριν από τους δείκτες εκείνους που συμβαδίζουν με την έναρξη εμφράγματος [77].

1.7.12 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Πρόκειται για κυτταροκίνη, που παράγεται από μία πλειάδα κυττάρων, όπως τα T και τα B λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και μακροφάγα, οι ινοβλάστες, τα ηπατικά κύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα και από διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων [82, 96]. Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) εμπλέκεται στην παθογένεια και ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, μέσω της διέγερσης των μακροφάγων που απελευθερώνουν ιστικό παράγοντα και MMPs, της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, των μορίων προσκόλλησης, του παράγοντα νέκρωσης όγκου και του πολλαπλασιασμού των λειών αγγειακών μυϊκών κυττάρων [95].

Η IL-6 έχει περισσότερο προγνωστική αξία για το OEM, διότι προβλέπει μελλοντικά εμφράγματα του μυοκαρδίου σε υγιείς άνδρες και τη συνολική θνησιμότητα σε ηλικιωμένους [98].

1.7.13 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με το ισοένζυμο BB της φωσφορυλάσης γλυκογόνου (Glycogen phosphorylase isoenzyme BB)

Το ισοένζυμο αυτό εμπλέκεται στον μεταβολισμό του μυοκαρδίου, μέσω της γλυκογονόλυσης των υδατανθράκων [17]. Συγκεκριμένα το ισοένζυμο συνδέεται με το γλυκογόνο και το σαρκοπλασματικό δίκτυο σχηματίζοντας ένα μεγαλομοριακό μη διαλυτό σύμπλεγμα που δεν εξέρχεται της κυτταρικής μεμβράνης [97]. Σε συνθήκες υποξίας όπως συμβαίνει σε καταστάσεις ισχαιμίας, το σύμπλεγμα μετατρέπεται σε διαλυτή μορφή και απελευθερώνεται από την κυτταρική

μεμβράνη του μυοκαρδιακού κυττάρου, λόγω αυξημένης διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης [92]. Βέβαια υπάρχουν 3 ισοένζυμα της φωσφορυλάσης γλυκογόνου: το ισοένζυμο GPLL (ήπαρ), το ισοένζυμο GPMM (μύες) και το ισοένζυμο GPBB (εγκέφαλος). Τα ισοένζυμα MM και BB βρίσκονται και στο μυοκάρδιο [95]. Επομένως το ισοένζυμο BB, δεν αποτελεί δείκτη ειδικό για το μυοκάρδιο. Η αύξηση των επιπέδων του λαμβάνεται υπόψη εφόσον αποκλειστεί βλάβη στον εγκέφαλο [97].

Αναφέρεται ότι τα επίπεδα του ισοενζύμου BB της φωσφορυλάσης γλυκογόνου, αυξάνονται περίπου 1-4 ώρες από την έναρξη του πόνου στο στήθος και αυτό επηρεάζεται σαφώς από τον χρόνο της επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου [96]. Με τον τρόπο αυτό αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο που καταδεικνύει την επιτυχή ή όχι, θρομβόλυση [97]. Τα επίπεδα του ισοενζύμου BB της φωσφορυλάσης γλυκογόνου επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές μετά από 1-2 ημέρες από την έναρξη του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου [98].

1.7.14 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος με την κρετινική φωσφοκινάση (CPK) και το ισοένζυμο CK-MB

Η κρεατινική φωσφοκινάση (CPK-creatine phosphokinase) είναι ένα ένζυμο που ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους σκελετικούς μύες και το μυοκάρδιο, ενώ σε μικρότερες ποσότητες απαντάται στον εγκέφαλο και τις λείες μυϊκές ίνες [12].

Η κύρια δράση της CPK είναι η μεταφορά φωσφόρου από την φωσφοκρεατίνη στην διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), προς σχηματισμό τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) το οποίο αποτελεί την άμεση πηγή ενέργειας για την μυϊκή συστολή [17].

Υπάρχουν 3 ισoenζυμα της κρεατινικής φωσφοκινάσης. Το CK-BB είναι το ισoenζυμο του εγκεφάλου και των λείων μυϊκών ινών, που φυσιολογικά ανιχνεύεται σε ίχνη στο πλάσμα [12]. Αυξάνεται κατά τον τοκετό, τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, την ατρησία χοληφόρων, την καταπληξία, καθώς και σε διάφορες κακοήθειες όπως του εγκεφάλου, του ήπατος, των βρόγχων, της ουροδόχου κύστης του τραχήλου της μήτρας, του προστάτη, των γενετικών αδένων και του μαστού [17]. Το CK-MM είναι το ισoenζυμο του μυοκαρδίου και των σκελετικών μυών που φυσιολογικά ανιχνεύεται στο πλάσμα [12]. Αυξάνεται σε μυϊκούς τραυματισμούς, σε παρατεταμένη μυϊκή άσκηση, σε χρόνια αλκοολισμό, σε υποθυρεοειδισμό, σε διάφορες μυοπάθειες, μετά από επεμβάσεις, σε ενδομυϊκές ενέσεις και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου [13]. Το CK-MB είναι το ισoenζυμο του μυοκαρδίου [12]. Αυξάνεται στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά και στην πολυμυοσίτιδα, την μυϊκή δυστροφία, στο σύνδρομο Reye και τη βαριά μυσσοφαιρινουρία [14]. Επιπλέον αύξηση του ισoenζύμου αυτού παρατηρείται και στον υποθυρεοειδισμό, στους τραυματισμούς, στις υπαραχνοειδείς αιμορραγίες, στην υπερθερμία και υποθερμία και στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [12]. Αντίθετα το ισoenζυμο CK-MB δεν αυξάνεται στη στηθάγχη, στην καρδιακή ανακοπή μη οφειλόμενη σε έμφραγμα, στην καρδιακή υπερτροφία και μυοκαρδιοπάθεια (εκτός αν υπάρχει μυοκαρδίτιδα), στους σπασμούς, στο έμφρακτο του εγκεφάλου ή στην κρανιοεγκεφαλική κάκωση και την πνευμονική εμβολή [17]. Το μυοκάρδιο περιέχει 40% CK-MB και 60% CK-MM, ενώ οι σκελετικοί μύες περιέχουν περίπου 97% CK-MM, 2-3% CK-MB και ίχνη CK-BB [13].

Αυξημένα επίπεδα CK-MB ανιχνεύονται μέσα σε 3 έως 8 ώρες από την έναρξη του θωρακικού πόνου λόγω εμφράγματος [14, 17]. Οι τιμές του ενζύμου φθάνουν στο μέγιστο εντός 12 με 24 ώρες [13]. Συνήθως επανέρχονται στα φυσιολογικά όρια μετά από 24 έως 48 ώρες [13, 14]. Η CK-MB έχει διαγνωστική ευαισθησία που αγγίζει το 50% στις 3 πρώτες ώρες και το 80% στις 6 πρώτες ώρες μετά την έναρξη του θωρακικού άλγους [13, 17].

Παλαιότερα η μέτρηση της CK-MB είχε θεωρηθεί ως η εξέταση εκλογής για την επιβεβαίωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, αλλά επειδή δεν είναι απολύτως ειδική για τη μυοκαρδιακή βλάβη,

καθώς αυξήσεις στις τιμές της παρατηρούνται και σε περιπτώσεις μυοσκελετικών κακώσεων, η χρήση της περιορίζεται και γίνεται σε συνδυασμό με την τροπονίνη [13]. Αν και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόωμη διάγνωση του εμφράγματος, έχει χαμηλότερη προγνωστική αξία συγκριτικά με τις τροπονίνες, ως προς την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης και της θνησιμότητας [17].

1.8 Εκτίμηση καρδιολογικού κινδύνου στην περιεγχειρητική περίοδο.

Ως προαναισθητική αξιολόγηση, ορίζεται η διαδικασία της κλινικής εκτίμησης του ασθενούς που προηγείται της χορήγησης αναισθησίας για την εκτέλεση της χειρουργικής επέμβασης [1]. Η προαναισθητική εκτίμηση στοχεύει στον εντοπισμό και τη μείωση των κινδύνων που συνδέονται με τη χειρουργική επέμβαση και την αναισθησία καθώς και στη βελτίωση της ασφάλειας και της ποιότητας των περιεγχειρητικών φροντίδων, ώστε να επανέλθει ο ασθενής σε ένα επιθυμητό επίπεδο λειτουργίας [205].

Επομένως βασική μέριμνα του προεγχειρητικού ελέγχου του ασθενούς, αποτελεί η εκτίμηση του χειρουργικού κινδύνου και η λήψη μέτρων αποφυγής οξέως καρδιαγγειακού συμβάματος, προς επίτευξη του βέλτιστου κλινικού αποτελέσματος [10].

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (2007) απαιτείται να γίνεται προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης οξέως στεφανιαίου συνδρόμου ή με πτωχή λειτουργική ικανότητα που πρόκειται να υποβληθούν σε αγγειοχειρουργική ή άλλη μείζονα επέμβαση υψηλού χειρουργικού κινδύνου [206]. Επομένως συστήνεται να λαμβάνονται υπόψη οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής επιπλοκής, η εκτίμηση της λειτουργικότητας και το είδος της επέμβασης [207].

Για την προεγχειρητική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου, χρησιμοποιούνται ορισμένοι δείκτες, όπως η αναθεωρημένη μορφή του δείκτη καρδιακού κινδύνου (Revised Cardiac Risk Index - RCRI) και η εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς σύμφωνα με το ASA score, όπως έχει

καθιερωθεί από την Αμερικανική Αναισθησιολογική Εταιρεία [208]. Η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς εκτιμάται με το μεταβολικό ισοδύναμο (MET), ενώ η κατηγοριοποίηση των επεμβάσεων ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής επιπλοκής περιλαμβάνει τους χαρακτηρισμούς: υψηλού κινδύνου, μέτριου κινδύνου και χαμηλού κινδύνου [209].

1.8.1 Αναθεωρημένη μορφή του δείκτη καρδιακού κινδύνου (Revised Cardiac Risk Index).

Με την αναθεωρημένη μορφή του δείκτη καρδιακού κινδύνου (Revised Cardiac Risk Index), ο Lee πρότεινε έξι προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής επιπλοκής, οι οποίοι περιλαμβάνουν την ισχαιμική καρδιοπάθεια, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, την νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl) και την μείζονα χειρουργική επέμβαση [210]. Εφόσον συνυπάρχουν περισσότεροι από ένας προδιαθεσικοί παράγοντες τότε ο κίνδυνος καρδιακής επιπλοκής αυξάνεται σημαντικά, όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Προδιαθεσικοί παράγοντες και κίνδυνος καρδιακής επιπλοκής.

Αριθμός προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου	Συχνότητα καρδιακών επιπλοκών	95% CI
0	0.4%	0.05-1.5%
1	0.9%	0.3-2.1%
2	6.6%	3.9-10.3%
>=3	11%	5.8-18.4%

1.8.2 Εκτίμηση γενικής κατάστασης ασθενούς με το ASA score.

To ASA score (American Society of Anesthesiologists Classification) αξιολογεί τη φυσική κατάσταση του ασθενούς [209]. Η ταξινόμηση της φυσικής κατάστασης κατά ASA, είναι μια υποκειμενική αξιολόγηση της συνολικής υγείας του ασθενούς που βασίζεται σε πέντε κατηγορίες που συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 6. Κατηγοριοποίηση ασθενών κατά ASA score.

ASA (I)	Υγιής ασθενής, μη καπνιστής, χωρίς ή με ελάχιστη κατανάλωση αλκοόλ
ASA (II)	Ασθενής με ήπια συστηματική νόσο χωρίς περιορισμό της λειτουργικότητας Καπνιστής, Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, Εγκυμοσύνη, $30 < \text{BMI} < 40$ Ρυθμισμένος σακχαρώδης διαβήτης, Ήπια πνευμονική νόσος
ASA (III)	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο, με περιορισμό της λειτουργικότητας Αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, Παχυσαρκία $\text{BMI} > 40$ Αλκοολισμός, Ενεργός ηπατίτιδα, Βηματοδότης, Μέτρια ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, Αιμοκάθαρση σε τακτική βάση Ύπαρξη stent (καρωτίδες, αγγεία εγκεφάλου), Ιστορικό εμφράγματος > 3 μήνες
ASA (IV)	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο, που συνιστά συνεχή απειλή για τη ζωή: πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (< 3 μήνες), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, εφαρμογή stent για στεφανιαία νόσο, σε εξέλιξη καρδιακή ισχαιμία ή σοβαρή δυσλειτουργία καρδιακής βαλβίδας, σοβαρή μείωση του κλάσματος εξώθησης, σήψη, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, οξεία ή νεφρική νόσος τελικού σταδίου (που δεν υποβάλλεται σε προγραμματισμένη αιμοκάθαρση)

ASA (V)	Ασθενής, που δεν αναμένεται να επιβιώσει περισσότερο από 24 ώρες με ή χωρίς χειρουργική επέμβαση: ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής ή θωρακικής αορτής, μαζικό τραύμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, ισχαιμία του εντέρου, παρουσία καρδιακής νόσου, δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων

Η ταξινόμηση κατά ASA αποτελεί τον πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο προγνωστικό δείκτη για την έκβαση μιας επέμβασης [210]. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι ασθενείς με υψηλότερη βαθμολογία ASA εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις (0.41/1.000 για την κατηγορία I, 9.6/1.000 για τις κατηγορίες IV και V), όσο και σε επείγουσες επεμβάσεις (1/1.000 για την κατηγορία I, και αύξηση στο 26.5/1.000 για τις κατηγορίες IV και V) [212-216].

1.8.3 Λειτουργική ικανότητα ασθενούς – Μεταβολικό Ισοδύναμο.

Ένας άλλος δείκτης εκτίμησης του περιεγχειρητικού κινδύνου είναι η αντοχή στην άσκηση. Αυτή αξιολογείται με τη λειτουργική ικανότητα, που συνίσταται στην ικανότητα εκτέλεσης διαφόρων καθημερινών δραστηριοτήτων, που η κάθε μια χαρακτηρίζεται από διαφορετικές ενεργειακές απαιτήσεις [217]. Η λειτουργική ικανότητα του ασθενούς ποσοτικοποιείται με τα μεταβολικά ισοδύναμα (metabolic equivalents, MET), που βασίζονται στην ικανότητα του ασθενούς να εκτελέσει μια σειρά από καθημερινές εργασίες όπως: την ικανότητά του να φροντίζει τον εαυτό του, την ανάβαση κλίμακας και το περπάτημα [210].

Το μεταβολικό ισοδύναμο (MET) αποτελεί τη μονάδα κατανάλωσης οξυγόνου σε ηρεμία και σε καθιστή θέση και είναι 3.5 ml.kg⁻¹.min⁻¹ O₂ [217]. Πρακτικά λόγω δυσκολίας να προσδιορισθεί εργαστηριακά η πραγματική κατανάλωση οξυγόνου ηρεμίας κάθε ατόμου, χρησιμοποιείται η

εκτίμηση του MET, με τον δείκτη δραστηριοτήτων κατά Duke [218]. Ο δείκτης αυτός είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο υπολογίζει με ακρίβεια τη λειτουργική ικανότητα και αξιολογεί τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής [217]. Η συσχέτιση των μεταβολικών ισοδύναμων με διάφορες δραστηριότητες απεικονίζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Αντιστοιχία μεταβολικού ισοδύναμου με διάφορες δραστηριότητες.

METABOLIKO ISOΔΥΝΑΜΟ (MET)	ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑ ΜΕ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ
1 – 4 MET	μπορεί να φροντίσει τον εαυτόν του (π.χ. τρώει, ντύνεται), περπατάει στο σπίτι, κάνει ελαφρές δουλειές στο σπίτι (π.χ. ξεσκονίζει ή πλένει πιάτα), περπατάει ένα ή δύο τετράγωνα σε επίπεδη επιφάνεια με ρυθμό 3.2-4.3 km/h.
5 – 10 MET	ανεβαίνει έναν όροφο, ή ένα λόφο, περπατάει σε επίπεδη επιφάνεια με ταχύτητα 6.4 km/h, τρέχει μικρές αποστάσεις, κάνει βαριές δουλειές στο σπίτι (π.χ. τρίβει πατώματα, μετακινεί έπιπλα), συμμετέχει σε μέτριες δραστηριότητες (π.χ. παίζει γκολφ, επιτραπέζιο τένις, χορεύει).
>10 MET	συμμετέχει σε έντονη άθληση (π.χ. κολύμπι, τένις, ποδόσφαιρο, σκι)

Ασθενείς που μπορούν να ασκηθούν με 4 MET ή περισσότερο, βρίσκονται σε χαμηλό περιεγχειρητικό καρδιαγγειακό κίνδυνο[217, 218]. Αντίθετα ο περιεγχειρητικός καρδιακός κίνδυνος είναι αυξημένος, αν ο ασθενής δεν μπορεί να ανταποκριθεί στις ανάγκες άσκησης των 4 METs κατά τη διάρκεια των συνηθισμένων καθημερινών του δραστηριοτήτων [218].

1.8.4 Κατηγοριοποίηση επεμβάσεων ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών επιπλοκών.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις διακρίνονται σε υψηλού, μέτριου και χαμηλού χειρουργικού κινδύνου, ανάλογα με την απώλεια αίματος και την ανακατανομή των υγρών, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 [219].

Πίνακας 8. Κατηγοριοποίηση επεμβάσεων ανάλογα με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών επιπλοκών.

ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (>5%)	ΜΕΤΡΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (1-5%)	ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (<1%)
επεμβάσεις στην αορτή, μείζονες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις, ανοικτές επεμβάσεις επαναιμάτωσης κάτω άκρων, ακρωτηριασμός, θρομβοεμβολεκτομή, πνευμονεκτομή, οισοφαγεκτομή, επεμβάσεις σε 12δάκτυλο-πάγκρεας διάτρηση εντέρου, επεμβάσεις ηπατεκτομής, επεμβάσεις στα χοληφόρα, μεταμόσχευση πνευμόνων, μεταμόσχευση ήπατος, ολική κυστεκτομή, εκτομή επινεφριδίων	ενδοπεριτοναϊκές επεμβάσεις: σπληνεκτομή, διόρθωση διαφραγματοκήλης, χολοκυστεκτομή, περιφερική αρτηριακή αγγειοπλαστική, επεμβάσεις καρωτίδας σε συμπτωματικούς ασθενείς, ενδοθωρακικές μη μείζονες επεμβάσεις, επεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου, μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις: ισχίου, σπονδυλικής στήλης, μεταμόσχευση νεφρού μείζονες ουρολογικές ή γυναικολογικές επεμβάσεις	επεμβάσεις καρωτίδας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, οδοντιατρικές & οφθαλμολογικές επεμβάσεις μαστού, επεμβάσεις θυρεοειδούς, ελάσσονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις, επεμβάσεις πλαστικής χειρουργικής, επεμβάσεις ελάσσονες γυναικολογικές, διουρηθρική εκτομή προστάτη

1.8.5 Συχνότητα εμφάνισης αυξημένων επιπέδων τροπονίνης και εμφράγματος μετά από ορθοπαιδικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Η συχνότητα αύξησης των επιπέδων τροπονίνης και της εκδήλωσης εμφράγματος, μετά από διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις απεικονίζεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Συχνότητα αύξησης τροπονίνης και εκδήλωσης εμφράγματος μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις.

Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών μελέτης	Μέση ηλικία ασθενών	Είδος χειρουργικής επέμβασης	Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης	Ασθενείς με OEM
Chong et al [220]	187		Επείγουσες ορθοπαιδικές επεμβάσεις για	37%	6.5%

			κάταγμα ή σηπτική αρθρίτιδα		
Gupta et al [7]	1212	85	Κάταγμα ισχίου		13%
Fisher et al [221]	238	82	Κάταγμα ισχίου, Ημιαρθροπλαστική ισχίου (65%) Ενδομυελική ήλωση ισχίου (35%)	30%	10%
Chong et al [222]	102	79	Επείγουσες ορθοπαιδικές επεμβάσεις για κάταγμα ή σηπτική αρθρίτιδα	52.9%	18.5%
Ausset et al [223]	88	>70	Κάταγμα ισχίου (27) Ολική αρθροπλαστική ισχίου (45) Αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου (16)	12.5%	
vanZyl et al [224]	160	65	Ολική αρθροπλαστική ισχίου (42%) Ολική αρθροπλαστική γόνατος (24%) Ημιαρθροπλαστική ισχίου (34%)	42%	4%
Jules – Elyse et al [19]	88		Ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος (70) Σπονδυλοδεσία (7) Άλλο (11)	5.68%	0
Urban et al [226]	805		Ολική αρθροπλαστική ισχίου Ολική αρθροπλαστική γόνατος Σπονδυλοδεσία	20.6%	1.2% %
Gandhi et al [227]	3471		Ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος		1.8% σε διάστημα 18 ημερών
Lalmohamed et al [228]	95227		Ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος		0.18% σε διάστημα 15 ημερών
Mortazawi et al [229]	52		Ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος	0%	0%

Hietala et al [230]	200	81	Κάταγμα ισχίου	35.3%	10%
Izhaki et al [231]	148	81	Κάταγμα ισχίου	34.4%	8.78%

1.9 Ανατομική της περιοχής του ισχίου.

Η άρθρωση του ισχίου αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ των οστών των κάτω άκρων με τη λεκάνη και τον σκελετό του κορμού και των άνω άκρων [1]. Πρόκειται για σφαιροειδής άρθρωση και σε αντίθεση με τον ώμο χαρακτηρίζεται από μεγάλη σταθερότητα [232]. Τις αρθρικές επιφάνειες απαρτίζουν η σφαιρική κεφαλή του μηριαίου οστού και η μηνοειδής επιφάνεια της κοτύλης της πυέλου [233].

Το εγγύς άκρο του μηριαίου οστού αποτελείται από την κεφαλή, τον ανατομικό και τον χειρουργικό αυχένα, τον μείζονα και τον ελάσσονα τροχαντήρα [232]. Η κεφαλή έχει σχήμα ελλειπτικής σφαίρας (τα 2/3 σφαίρας) στο κέντρο της οποίας βρίσκεται ο βόθρος για την πρόσφυση του στρογγύλου συνδέσμου [233]. Ο ανατομικός αυχένας συνδέει υπό γωνία περίπου 130ο, την κεφαλή με τη διάφυση του μηριαίου οστού [232]. Ο μείζων τροχαντήρας βρίσκεται στην έξω πλευρά, άνωθεν του ανατομικού αυχένα και φέρει στην εσωτερική του επιφάνεια το βοθρίο του απιοειδούς, ενώ ο ελάσσων τροχαντήρας βρίσκεται στην έσω πλευρά και προέχει υπέργερση προς τα πίσω [234]. Από τα χείλη του μείζονος τροχαντήρα φέρονται προς τα κάτω η πρόσθια και η οπίσθια μεσοτροχαντήρια γραμμή, εκ των οποίων η πρόσθια καταλήγει στο έσω χείλος της τραχείας γραμμής και η οπίσθια στον ελάσσονα τροχαντήρα [235]. Ο χειρουργικός αυχένας ορίζεται ως νοητή γραμμή στην υποτροχαντήρια περιοχή, κάτωθεν του ελάσσονα τροχαντήρα, όπου και η διάμετρος του οστού είναι η μικρότερη [232].

Η κοτύλη σχηματίζεται από την συνένωση του λαγόνιου, του ηβικού και του ισχιακού οστού. Τα 3 αυτά οστά απαρτίζουν το ανώνυμο οστό της πυέλου [233]. Η κοτύλη αρθρώνεται με την κεφαλή του μηριαίου οστού [234]. Η αρθρική επιφάνεια της κοτύλης λέγεται και μηνοειδής επιφάνεια και καλύπτεται από υαλοειδή χόνδρο [235]. Είναι πλατύτερη προς τα άνω και σαν σκεπή περιβάλλει

σχεδόν το σύνολο της μηριαίας κεφαλής, συμβάλλοντας στην σταθερότητα της άρθρωσης [232]. Το χείλος της κοτύλης παρουσιάζει ελαφρά υπέργευση, τον επιχείλιο χόνδρο [233]. Στο κάτω τμήμα της κοτύλης υπάρχει εντύπωμα που καλείται κοτυλιαία εντομή, τα χείλη της οποίας γεφυρώνονται με τον εγκάρσιο σύνδεσμο, ο οποίος μετατρέπει την εντομή σε τρήμα [234].

Ο αρθρικός υμένας προσφύεται στα χείλη των αρθρικών επιφανειών του μηριαίου και της κοτύλης. Καλύπτει τον αυχένα του μηριαίου και κατόπιν παρουσιάζει αναδίπλωση αντίστοιχα προς τον αρθρικό θύλακο, περιβάλλοντας τον στρογγύλο σύνδεσμο [233]. Ένα κόλπωμα του υμένα προεκβάλλει μέσα από το χάσμα που υπάρχει στο πρόσθιο τοίχωμα του αρθρικού θυλάκου, μεταξύ του λαγονομηρικού και του ηβομηρικού συνδέσμου, σχηματίζοντας έτσι το θύλακο του ψοΐτη, κάτω από τον τένοντα του ψοΐτη μυός [232].

Ο αρθρικός θύλακος του ισχίου, είναι πολύ ισχυρός και παχύς. Προς τα έσω προσφύεται στο χείλος της κοτύλης, κάτω στον εγκάρσιο σύνδεσμο της κοτύλης και στο παρακείμενο χείλος του θυρεοειδούς τρήματος, ενώ προς τα έξω προσφύεται στην πρόσθια επιφάνεια του μηριαίου, στην μεσοτροχαντήρια γραμμή και στην οπίσθια επιφάνεια του αυχένα του μηριαίου, κεντρικότερα της μεσοτροχαντήριας ακρολοφίας [235].

Η αιμάτωση της μηριαίας κεφαλής επιτελείται κυρίως, μέσω ενός εξωαρθρικού αρτηριακού δακτυλίου, ο οποίος σχηματίζεται από μεγάλους κλάδους της έσω περισπώμενης αρτηρίας του μηρού και από μικρότερους κλάδους της έξω περισπώμενης αρτηρίας του μηρού [234].

Ταυτόχρονα η αιμάτωση επιτελείται από τα θυλακικά αγγεία τα οποία εισέρχονται στην περιοχή του αυχένα στα σημεία πρόσφυσης του θυλάκου [232, 233]. Τέλος ένα μικρό ποσοστό της τάξης του 10%, η αιμάτωση της κεφαλής του μηριαίου εξυπηρετείται από τον στρογγύλο σύνδεσμο, ο οποίος περιέχει έναν μικρό κλάδο της θυρεοειδούς αρτηρίας [236].

Οι σύνδεσμοι της περιοχής του ισχίου είναι ο λαγονομηρικός σύνδεσμος, ο ισchioμηρικός, ο ηβομηρικός σύνδεσμος, και ο στρογγύλος σύνδεσμος. Ο λαγονομηρικός σύνδεσμος εκφύεται από την πρόσθια κάτω λαγόνια άκανθα και καταφύεται στην πρόσθια μεσοτροχαντήρια γραμμή και

θεωρείται ο πιο ισχυρός σύνδεσμος του ανθρώπινου σώματος [232]. Ο ισchioμηρικός σύνδεσμος που εκφύεται από την οφρύ της κοτύλης και καταφύεται στον τροχαντήριο βόθρο. Η τάση του αυξάνει στην έκταση του μηρού [235, 236]. Επιπλέον συνεισφέρει στην καλύτερη σταθερότητα της άρθρωσης στην όρθια στάση. Ο ηβομηρικός σύνδεσμος, ο οποίος εκφύεται από την θυροειδή ακρολοφία και καταφύεται επίσης στην μεσοτροχαντήρια γραμμή [236]. Η τάση του αυξάνεται στην απαγωγή και την έξω στροφή του μηρού [234]. Ο στρογγύλος σύνδεσμος της κεφαλής του μηριαίου είναι μια πλατιά ταινία συνδετικού ιστού, η οποία προσφύεται από την μία πλευρά στο βοθρίο της μηριαίας κεφαλής, ενώ από την άλλη πλευρά προσφύεται σε τρία ανατομικά στοιχεία, στον κοτυλιαίο βόθρο, στον εγκάρσιο σύνδεσμο της κοτύλης και στα χείλη της κοτυλιαίας εντομής [235]. Εκτός της στηρικτικής δράσης του, χρησιμεύει και στην αιμάτωση της μηριαίας κεφαλής, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως [233].

Ο αρθρικός θύλακος, σε συνέργεια με τον επιχείλιο χόνδρο, τους συνδέσμους και τις μυϊκές ομάδες της περιοχής, εξασφαλίζουν την σταθερότητα της άρθρωσης του ισχίου [236].

1.10 Κατάγματα ισχίου

Τα κατάγματα του ισχίου αποτελούν συχνές και δυσμενείς κακώσεις των ηλικιωμένων. Αναφέρεται ότι το έτος 2000 στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και σε συνολικό πληθυσμό 363.000.000 κατοίκων, καταγράφηκαν 400.000 κατάγματα ισχίου σε γυναίκες και 100.000 κατάγματα ισχίου σε άνδρες [237]. Τις τελευταίες δεκαετίες, ο αριθμός των καταγμάτων αυξάνεται με ρυθμό 3 – 6% ετησίως, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ορίου επιβίωσης [238]. Υπολογίζεται ότι τη δεκαετία 2030 – 2040 ο αριθμός αυτών των καταγμάτων θα διπλασιαστεί, αν δε ληφθούν μέτρα πρόληψης [237]. Αξίζει να σημειωθεί ότι στον Ελληνικό χώρο το έτος 2002 καταγράφηκαν 13611 νέες περιπτώσεις καταγμάτων ισχίου [239].

Για την εμφάνιση των καταγμάτων του ισχίου ενοχοποιείται μια πλειάδα παραγόντων μεταξύ των οποίων η οστεοπόρωση, ο παρατεταμένος κλινοστατισμός, η πτωχή μυϊκή μάζα, οι διαταραχές της

ισορροπίας λόγω οφθαλμολογικών παθήσεων, οι νευρολογικές παθήσεις (νόσος Parkinson και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), η μακροχρόνια λήψη φαρμάκων (κορτιζόνη, αντικαταθλιπτικά, αντιαρρυθμικά, βενζοδιαζεπίνες, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) [6].

Η οστεοπόρωση και οι διαταραχές ισορροπίας που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους ουσιαστικά περιορίζουν τη νόσο στις μεγάλες ηλικίες. Αναφέρεται ότι το 1/3 των ηλικιωμένων άνω των 80 ετών, υπόκειται κάποια στιγμή της ζωής του σε κάταγμα του ισχίου [3]. Στους άνδρες η συχνότητα του κατάγματος κορυφώνεται στις ηλικίες 80 – 85 ετών, ενώ στις γυναίκες η συχνότητα αυξάνεται συνεχώς με την αύξηση της ηλικίας [238]. Αντίθετα, το κάταγμα αυτό είναι σπάνιο σε ηλικίες κάτω των 60 ετών [236].

Εκτός από τις πτώσεις τα κατάγματα ισχίου προκαλούνται μετά από απότομη στροφή του κορμού και της λεκάνης με το σκέλος τεντωμένο και στηριγμένο σταθερά στο έδαφος, οπότε η μηριαία κεφαλή μένει σταθερά εντός της κοτύλης, ενώ ο αυχένας φέρεται βίαια σε έξω στροφή [2]. Στην τελευταία περίπτωση η πτώση είναι το αποτέλεσμα του κατάγματος και όχι το αίτιο. Τα κατάγματα του ισχίου διακρίνονται σε ενδαρθρικά τα λεγόμενα υποκεφαλικά (subcapital) ή βασηοαυχενικά (transcervical) κατάγματα ισχίου και τα εξωαρθρικά που διακρίνονται σε διατροχαντήρια (intertrochanteric) και υποτροχαντήρια (subtrochanteric) κατάγματα ισχίου [3]. Όταν η καταγματική γραμμή διέρχεται δια του αυχένα του μηριαίου τότε τα κατάγματα ονομάζονται υποκεφαλικά, ενώ όταν η καταγματική γραμμή διέρχεται από την περιτροχαντήρια περιοχή ονομάζονται διατροχαντήρια και εφόσον αυτή επεκτείνεται μέχρι και 5cm κάτωθεν του ελάσσονα τροχαντήρα ονομάζονται υποτροχαντήρια κατάγματα ισχίου [1].

Κλινικά ο ασθενής εμφανίζει έντονο πόνο στην περιοχή του ισχίου, αδυναμία βάδισης, βράχυνση του σκέλους και παραμόρφωση σε έξω στροφή [238]. Εξαίρεση αποτελεί το ενσφηνωμένο υποκεφαλικό κάταγμα σε βλαισότητα όπου δεν υπάρχει βράχυνση ή έξω στροφή του σκέλους και ο ασθενής μπορεί να βαδίσει ή να εκτελεί ενεργητικές κινήσεις ανώδυνα ή με ελάχιστο πόνο, οπότε

πολλές φορές έρχεται στο νοσοκομείο βαδίζοντας [235]. Αυτό μπορεί να παρασύρει έναν άπειρο ιατρό και να διαλάθει η σωστή διάγνωση. Πολλές φορές ο ασθενής γυρίζει στο σπίτι με τη διάγνωση θλάση ισχίου και αργότερα επιστρέφει στο νοσοκομείο με παρεκτοπισμένο κάταγμα. Για το λόγο αυτό θα πρέπει η ακτινογραφία να επαναλαμβάνεται μετά από 10-15 ημέρες, αν υπάρχει υποψία [239].

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με την απλή ακτινογραφία λεκάνης – ισχίων. Για την ταξινόμηση των υποκεφαλικών καταγμάτων ισχίου χρησιμοποιείται η ταξινόμηση κατά Garden η οποία απεικονίζεται στον Πίνακα 10 [3].

Πίνακας 10. Ταξινόμηση υποκεφαλικών καταγμάτων ισχίου κατά Garden.

ΤΥΠΟΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
I	Ατελές κάταγμα ενσφηνωμένο σε βλαισότητα. Ο οπίσθιος θύλακος παραμένει ακέραιος. Διατηρείται η επαφή κεφαλής – αυχένα
II	Τέλειο κάταγμα, χωρίς όμως παρεκτόπιση. Ο οπίσθιος θύλακος παραμένει ακέραιος.
III	Τέλειο κάταγμα με μερική παρεκτόπιση. Η κεφαλή φέρεται σε ραιβότητα και έσω στροφή. Ο οπίσθιος θύλακος παραμένει άθικτος.
IV	Τέλειο κάταγμα με πλήρη παρεκτόπιση. Η κεφαλή διαχωρίζεται εντελώς από τον αυχένα και παίρνει τη φυσιολογική της θέση εντός της κοτύλης. Ο οπίσθιος θύλακος έχει υποστεί ρήξη.

Τα διατροχαντήρια κατάγματα ισχίου, συνήθως εμφανίζονται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με τα υποκεφαλικά κατάγματα ισχίου [3]. Η πρόγνωση τους είναι χειρότερη όσον αφορά την επιβίωση. Το τελευταίο οφείλεται στο γεγονός ότι στα διατροχαντήρια κατάγματα, παρατηρείται εκτεταμένη ρήξη των μαλακών μορίων με μεγαλύτερη αιμορραγία, υπάρχει δυσχερής κινητικότητα αρχικά και φυσικά διότι τα άτομα είναι μεγαλύτερης ηλικίας [226].

Η ταξινόμηση των διατροχαντηρίων καταγμάτων του ισχίου γίνεται με το σύστημα Evans που απεικονίζεται στον Πίνακα 11 [229].

Πίνακας 11. Ταξινόμηση διατροχαντηρίων καταγμάτων ισχίου κατά Evans.

ΤΥΠΟΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
I	αΠΑΡΕΚΤόΠΙΣΤΟ 2 ΤΕΜΑΧίΩΝ
II	ΠΑΡΕΚΤΟΠΙΣΜέΝΟ 2 ΤΕΜΑΧίΩΝ
III	3 ΤΕΜΑΧίΩΝ ΣΥΝΤΡΙΒή ΜΕίΖΟΝΑ ΤΡΟΧΑΝΤήΡΑ (ΑΠΟΥΣία ΣΤήΡΙΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΠΙΣΘΙΟ-ΕΞΩ ΦΛΟΙό)
IV	3 ΤΕΜΑΧίΩΝ ΚάΤΑΓΜΑ ΤΟΥ ΕΛάΣΣΟΝΑ ΤΡΟΧΑΝΤήΡΑ ΜΕ ΕΠέΚΤΑΣΗ ΣΤΟ CALCAR (ΑΠΟΥΣία ΣΤήΡΙΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΠΙΣΘΙΟ-ΕΣΩ ΦΛΟΙό)
V	ΚάΤΑΓΜΑ 4 ΤΕΜΑΧίΩΝ ΣΥΜΜΕΤΟΧή ΜΕίΖΟΝΑ & ΕΛάΣΣΟΝΑ ΤΡΟΧΑΝΤήΡΑ (ΑΠΟΥΣία ΣΤήΡΙΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΠΙΣΘΙΟ-ΕΣΩ ΚΑΙ ΟΠΙΣΘΙΟ έΞΩ ΦΛΟΙό)
VI	ΑΝάΣΤΡΟΦΟ ΛΟΞό ΚάΤΑΓΜΑ

Ως ασταθή χαρακτηρίζονται τα διατροχαντήρια κατάγματα τριών ή περισσότερων τεμαχίων με αυξανόμενη αστάθεια, όσο αυξάνει η συντριβή [3]. Ως ασταθέστερα όλων θεωρούνται τα εγκάρσια ή ανάστροφα κατάγματα με ή χωρίς συντριβή [238].

Η θεραπεία των καταγμάτων του ισχίου είναι κατά κύριο λόγο χειρουργική. Όσο πιο κοντά στην κεφαλή διέρχεται η καταγματική γραμμή, τόσο πιο πολύ διαταράσσεται η αγγείωση της κεφαλής [236].

Επομένως στα υποκεφαλικά κατάγματα ισχίου διαταράσσεται η αιμάτωση της κεφαλής, ενώ δεν διαταράσσεται στα διατροχαντήρια & υποτροχαντήρια [234]. Για το λόγο αυτό προτιμάται η τοποθέτηση μεταλλικής κεφαλής στα υποκεφαλικά κατάγματα ισχίου (πλην των νέων ασθενών), ενώ γίνεται προσπάθεια διατήρησης της κεφαλής στα δια & υποτροχαντήρια [233].

Η αντιμετώπιση των υποκεφαλικών καταγμάτων εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς. Σε ασθενείς νεώτερους των 60 ετών επιλέγεται η εσωτερική οστεοσύνθεση των καταγμάτων με κοχλίες αφού πρώτα αναταχθούν [1]. Η ημιαρθροπλαστική ισχίου, δηλαδή η εμφύτευση μεταλλικής κεφαλής και μεταλλικού μηριαίου προθέματος συστήνεται σε ηλικίες άνω των 75 ετών [3]. Σε ενδιάμεσες ηλικίες δηλαδή μεταξύ 60-75 ετών προτείνεται η ολική αρθροπλαστική ισχίου, δηλαδή η εμφύτευση επιπλέον μεταλλικής κοτύλης [2]. Τα διατροχαντήρια κατάγματα ισχίου

αντιμετωπίζονται είτε με εξωμυελική ήλωση, είτε με ενδομυελική ήλωση [238].

1.10.1 Ενδομυελική ήλωση ισχίου

Επιδημιολογικές μελέτες από τις ΗΠΑ δείχνουν διπλασιασμό της συχνότητας χρήσης των ενδομυελικών ήλων από το 2000 έως το 2007 [3]. Φαίνεται ότι οι χειρουργοί προτιμούν την συγκεκριμένη μέθοδο λόγω ευκολίας στην καμπύλη εκμάθησης της τεχνικής και της σταθερότητας που εξασφαλίζεται ακόμη και σε ασταθείς μορφές διατροχαντηρίων καταγμάτων [4].

Η ενδομυελική ήλωση του ισχίου είναι χειρουργική επέμβαση πολύ μικρής επεμβατικότητας, η οποία χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση των περιτροχαντήριων καταγμάτων του ισχίου [235]. Γίνεται υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση [240]. Οι κύριοι τύποι καταγμάτων του ισχίου που αντιμετωπίζονται με την τεχνική αυτή είναι τα βασεοαυχενικά, τα διατροχαντήρια καθώς και τα υποτροχαντήρια κατάγματα [3]. Τα πλεονεκτήματα της τεχνικής είναι τα εξής: οι μικρές τομές του δέρματος χωρίς μεγάλη κάκωση των μαλακών μορίων, η ελάχιστη διεγχειρητική αιμορραγία, η μικρής διάρκειας χειρουργείο και η άμεση κινητοποίηση του ασθενούς [240]. Επιπλέον, εμβιομηχανικά οι ήλοι υπερτερούν σε ασταθή κατάγματα απο οποιαδήποτε άλλη μέθοδο, αφού εξασφαλίζουν μεγαλύτερη ακαμψία και έχουν μεγαλύτερη αντοχή στην τάση ραιβοποίησης της κεφαλής [241]. Το βασικό όμως μηχανικό πλεονέκτημα είναι ότι λόγω της κεντρικής μυελικής τους θέσης λειτουργούν ως αντέρεισμα, εμποδίζοντας την ανεξέλεγκτη έσω παρεκτόπιση του περιφερικού καταγματικού τμήματος, ειδικά όταν ο έξω φλοιός του ισχίου ανεπαρκεί [240].

Ο ενδομυελικός ήλος τοποθετείται απευθείας μέσα στο κανάλι του μηριαίου οστού μέσω οπής που δημιουργείται στην κορυφή του μείζονος τροχαντήρα [238]. Παράλληλα το εγγύς τμήμα του κατάγματος σταθεροποιείται με την εφαρμογή του ολισθαίνοντος ήλου [235]. Αν ο αυλός του μηριαίου οστού είναι στενός τότε προηγείται γλυφανισμός προκειμένου να εισέλθει ο ενδομυελικός ήλος [237].

1.10.2 Ειδικές επιπλοκές της ενδομυελικής ήλωσης ισχίου

Ο γλυφανισμός του μηριαίου αυλού συνοδεύεται από διάφορες αρνητικές επιπτώσεις που μπορεί να έχουν σημαντική κλινική αξία [237]. Μια σημαντική αρνητική επίδραση του γλυφανισμού αποτελεί η ανάπτυξη της θερμότητας κατά την στροφική μηχανική ενέργεια του γλυφάνου με αποτέλεσμα την ανάπτυξη τριβής και επακόλουθη τη θερμική κάκωση όχι μόνο του οστού, αλλά και των γύρω μαλακών μορίων [241]. Ο βαθμός της ιστικής καταστροφής εξαρτάται από το μέγεθος της θερμοκρασίας και το χρόνο έκθεσης σε αυτήν. Συνήθως οι γλυφανισμοί διαρκούν λίγα δευτερόλεπτα και επομένως το μέγεθος της ιστικής καταστροφής είναι μικρό. Πιθανόν όμως σε εργώδεις ηλώσεις η αύξηση της θερμοκρασίας να μεταδίδεται μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας στο μυοκάρδιο και ενδεχομένως αυτό να σχετίζεται με την απελευθέρωση της τροπονίνης [242].

Επιπλέον κατά τον γλυφανισμό συμβαίνει αύξηση της ενδομυελικής πίεσης, καθώς η άκρη του γλυφάνου δρα σαν πιστόνι σε αυλό με αποτέλεσμα τη βίαια προώθηση στοιχείων οστικού μυελού και λίπους στο μεταφυσιακό αγγειακό σύστημα και στη συνέχεια στην συστηματική κυκλοφορία, όπως στην κάτω κοίλη φλέβα και στις πνευμονικές αρτηρίες [243]. Ακόμα και η βίαιη προώθηση του ενδομυελικού ήλου χωρίς γλυφανισμό, οδηγεί σε αύξηση της ενδομυελικής πίεσης. Ιδίως σε ασθενείς που έχουν κάκωση του θωρακικού τοιχώματος και υποβάλλονται σε ενδομυελική ήλωση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πνευμονικής εμβολής ή συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας [242]. Πιθανόν η απελευθέρωση της τροπονίνης μετά από ενδομυελική ήλωση να σχετίζεται με την είσοδο λιπώδων εμβόλων εντός της συστηματικής κυκλοφορίας που καταλήγουν στην πνευμονική κυκλοφορία ή στα στεφανιαία αγγεία [240].

1.10.3 Γενικές επιπλοκές των καταγμάτων ισχίου

Η πλειοψηφία των καταγμάτων του ισχίου εμφανίζεται χαρακτηριστικά σε ασθενείς μεγαλύτερους των 65 ετών [2]. Αυτό έχει δυσμενείς συνέπειες για την πρόγνωση, γιατί οι ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας συνοδεύονται από πολλά υποκείμενα νοσήματα [1]. Συνήθη συνοδά προβλήματα αποτελούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα (24%), νοητική σύγχυση (24%), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (18%) και αναπνευστικά προβλήματα (13%) [7]. Ακόμα και η στοχευμένη θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών σε ειδικές γηριατρικές μονάδες, δεν καταφέρνει να βελτιώσει την πρόγνωση σε σχέση με άτομα της ίδιας ηλικίας που δεν έχουν υποστεί κάταγμα ισχίου [5].

Πολλοί παράγοντες φαίνεται ότι σχετίζονται με την πρόγνωση των καταγμάτων ισχίου. Τέτοιοι παράγοντες είναι: η έγκαιρη σταθεροποίηση του κατάγματος, η εφαρμογή κατάλληλης αντιπηκτικής θεραπείας, η επαρκής μετεγχειρητική αναλγητική αγωγή, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία συγγυτικών καταστάσεων, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία ουρολοιμώξεων, η αποφυγή υποθρεψίας, η χορήγηση βιταμίνης D, η θεραπεία οστεοπόρωσης, η γρήγορη έγερση και κινητοποίηση του ασθενούς [1, 3-6].

Περίπου το 20% των ασθενών παρουσιάζει επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας μετά από κάταγμα ισχίου [6]. Οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, οι διαταραχές προσανατολισμού, οι καρδιο-αναπνευστικές διαταραχές, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η αιμορραγία του πεπτικού σωλήνα, η ουρολοίμωξη, η περιεγχειρητική αναιμία λόγω της απώλειας αίματος, οι ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές και τα έλκη κατάκλισης αποτελούν τις συνήθεις επιπλοκές μετά από κάταγμα ισχίου που σχετίζονται με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη θνησιμότητα [2]. Οι ασθενείς με ASA score = 3 ή 4 έχουν 3.8 και 7.4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αντίστοιχα να εμφανίσουν επιπλοκές στην μετεγχειρητική περίοδο σε σχέση με τους ασθενείς με ASA score = 2 [244]. Επίσης η προχωρημένη ηλικία, η πτωχή φυσική κατάσταση πριν το χειρουργείο και τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά την εισαγωγή του ασθενούς συνοδεύονται από αυξημένο

κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών [245].

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τις αναμενόμενες επιπλοκές μετά από κάταγμα ισχίου, διότι όπως είδαμε προηγουμένως η τροπονίνη αυξάνεται και σε άλλες περιπτώσεις εκτός του εμφράγματος του μυοκαρδίου [7].

Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας επισημάνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών μετά από μείζονα ορθοπαιδική επέμβαση, αγγίζει το 5% [7]. Η συχνότητα των επιπλοκών αυτών είναι πιο συχνή εντός των πρώτων 9 μηνών μετά την επέμβαση [1]. Οι βασικές αιτίες εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών είναι η επιδείνωση προϋπάρχουσας ισχαιμίας του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας που εμφανίζονται στα πλαίσια των αυξημένων αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και της διαταραχής του ισοζυγίου των υγρών μετεγχειρητικά [221]. Αναφέρεται ότι η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε άτομα μεγάλης ηλικίας μετά από κάταγμα ισχίου κυμαίνεται μεταξύ 35-42% [7].

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αποτελεί μια επιπλοκή που συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα και συναντάται στο 27% των ασθενών που δεν καλύπτονται επαρκώς με την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή [222]. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ευθύνεται για την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής που φαίνεται ότι πλήττει το 1.4-7.5% των ασθενών σε διάστημα 3 μηνών μετά από κάταγμα ισχίου [3]. Η επαρκής αντιπηκτική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης κατά έως 93% με τη χρήση των ηπαρινών [1]. Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής στους 3 πρώτους μήνες μετά την επέμβαση είναι 1.7% [226]. Οι Beaupre και συν σε μια μετα-ανάλυση με 11996 ασθενείς παρατήρησαν ότι η αντιπηκτική προφύλαξη ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Προτείνεται η χρήση αντιπηκτικής θεραπείας για 35 ημέρες [2]. Βέβαια η

χρήση των αντιπηκτικών αυξάνει την πιθανότητα αιμορραγίας [238].

Αναφέρεται ότι η επαρκής αναλγητική αγωγή ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής επιπλοκής. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι η αναλγησία μέσω επισκληρίδιου αναισθησίας ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμίας του μυοκαρδίου, αιφνίδιου θανάτου, ασταθούς στηθάγχης, καρδιακής ανεπάρκειας και παροξυσμού κολπικής μαρμαρυγής [247].

Υποστηρίζεται ότι η περιοχική αναισθησία που χρησιμοποιείται συνήθως για την χειρουργική αποκατάσταση των καταγμάτων του ισχίου, επιδρά προφυλακτικά στην αποφυγή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, διότι προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή και επαρκή ροή στις φλέβες των κάτω άκρων, αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και σταθεροποίηση του στρώματος του ενδοθηλίου [248].

Επιπλοκές αναπνευστικού συστήματος

Η εμφάνιση επιπλοκών από το αναπνευστικό σύστημα αγγίζει το 4% μετά από κάταγμα ισχίου και περιλαμβάνει την ατελεκτασία, την παρόξυνση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας την αναπνευστική ανεπάρκεια, την πνευμονία και την πνευμονική εμβολή [243].

Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης επιπλοκών από το αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνουν οι παθήσεις του κεντρικού συστήματος που επηρεάζουν την λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου, η χρησιμοποίηση αναλγητικής φαρμακευτικής αγωγής που προκαλεί καταστολή του αναπνευστικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, η διαταραχή του ισοζυγίου των υγρών, ο παρατεταμένος κλινοστατισμός που συμβάλλει στον υποαερισμό των πνευμόνων και η χρήση ανταγωνιστών ντοπαμίνης [4].

Υποστηρίζεται ότι η πνευμονία αποτελεί την δεύτερη σε συχνότητα ενδονοσοκομειακή λοίμωξη και φαίνεται ότι προσβάλλει εύκολα τους ηλικιωμένους ασθενείς που έχουν ελαττωμένους

αμυντικούς μηχανισμούς [243]. Επιπλέον στους ασθενείς αυτούς το επιθήλιο που επενδύει την αναπνευστική οδό χάνει την αμυντική του ικανότητα [7].

Επιπλοκές γαστρεντερικού σωλήνα

Συχνές επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα αποτελούν ο μετεωρισμός κοιλίας, η δυσπεψία, η δυσκοιλιότητα και ο ειλεός κυρίως λόγω της κατάκλισης του ασθενούς [222]. Επίσης συχνή είναι η εμφάνιση μετεγχειρητικών πεπτικών ελκών με επακόλουθη την αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, ιδίως σε ασθενείς που έχουν ιστορικό έλκους και η χειρουργική καταπόνηση οδηγεί σε έξαρση αυτού [243]. Στην αιμορραγία συμβάλει και η χρήση αντιπηκτικής αγωγής που χρησιμοποιείται για την θρομβοπροφύλαξη του κατάγματος [238].

Είναι γνωστό ότι η αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [185].

Επιπλοκές από το ουροποιητικό σύστημα

Οι πιο συνήθεις επιπλοκές μετά από χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνουν την επίσχεση ούρων, την ουρολοίμωξη και την οξεία νεφρική ανεπάρκεια κυρίως λόγω της υπότασης [245, 249].

Έχει βρεθεί ότι οι διαλείποντες καθετηριασμοί μετά το χειρουργείο ή η αφαίρεση του ουροκαθετήρα την επόμενη ημέρα μετά το χειρουργείο, ελαττώνουν σημαντικά τον κίνδυνο της επίσχεσης των ούρων [7]. Για το λόγο αυτό συστήνεται η αφαίρεση του ουροκαθετήρα, όσο πιο γρήγορα μετά την επέμβαση, δηλαδή 24 ώρες μετά την τοποθέτηση του [240]. Επιπλέον η παραμονή του ουροκαθετήρα για μεγαλύτερο διάστημα σχετίζεται με την σύγχυση ή την διέγερση του ασθενούς, καθώς και με την εμφάνιση ουρολοίμωξης [242, 249]. Η λοίμωξη της ουροφόρου οδού παρουσιάζεται στο 12-61% των ασθενών μετά από κάταγμα ισχίου και παρατείνει την διάρκεια νοσηλείας, ενώ σχετίζεται με την θνησιμότητα [249].

Η σημαντικότερη όμως επιπλοκή από το ουροποιητικό σύστημα αναφέρεται στην εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που σχετίζεται κυρίως με την υπόταση που εμφανίζεται συχνά με την επέμβαση. Έχει βρέθει ότι το 16-24% των ασθενών αναπτύσσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά από ημιαρθροπλαστική ισχίου [249]. Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες για την εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας αποτελούν: η χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων (π.χ. αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά), η μεγάλη ηλικία, η αφυδάτωση, η υποθρεψία, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια, η περιφερική αποφρακτική αγγειοπάθεια και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [242]. Είναι γνωστό ότι η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [222].

Επιπλοκές από το αιμοποιητικό σύστημα

Η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας στην μετεγχειρητική περίοδο μετά από κατάγμα ισχίου κυμαίνεται μεταξύ 24-44% [250]. Αρχικά συμβαίνει μεγάλη απώλεια αίματος από την εστία του κατάγματος και αυτή είναι μεγαλύτερη στα διατροχανθήρια παρά στα υποκεφαλικά κατάγματα του ισχίου [222]. Υπολογίζεται ότι μέχρι και 400ml αίματος μπορεί να χαθούν από την εστία του κατάγματος [251].

Επίσης απώλειες αίματος συμβαίνουν κατά την διάρκεια της επέμβασης από την χειρουργική τομή και την καταστροφή των μαλακών μορίων ή την διάνοιξη του οστού για την είσοδο του ενδομυελικού ήλου [7]. Συνάμα μετά την επέμβαση αρκετοί ασθενείς χαρακτηρίζονται από αναιμία λόγω υπερφόρτωσης με υγρά και επακόλουθη αιμοαραίωση[250]. Οι Tian et al μελέτησαν 79 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για διατροχανθήριο κατάγμα ισχίου και κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς σε 3 ομάδες ανάλογα με τις ανάγκες μετάγγισης [252]. Η πρώτη ομάδα δεν έλαβε μετάγγιση, η δεύτερη ομάδα μεταγγίστηκε με 400ml και η τρίτη ομάδα με 800ml. Η μέση απώλεια

αίματος ήταν στην πρώτη ομάδα 406ml, στην δεύτερη 628ml και στην τρίτη 759ml.

Οι περιεγχειρητικές απώλειες αίματος διακρίνονται σε ορατές και φαίνονται από τη συλλογή αίματος μέσα στις παροχετεύσεις και σε μη ορατές [246]. Οι τελευταίες αναφέρονται στην έξοδο ποσότητας αίματος μέσα στα μαλακά μόρια ή μέσα στην μυελική κοιλότητα του οστού που στους ηλικιωμένους είναι ευρεία λόγω οστεοπόρωσης ή στην αιμόλυση που συμβαίνει στα πλαίσια της καταπόνησης από το τραύμα, το χειρουργείο και την αναισθησία [252]. Φαίνεται ότι η μη ορατή απώλεια αίματος σχετίζεται με την λήψη ασπιρίνης, την υπόταση κατά τη διάρκεια της επέμβασης, τα έλκη και την αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα [251]. Σημαντικό είναι ότι οι απώλειες αίματος δεν καταγράφονται με την εξέταση αίματος που γίνεται την 1η μετεγχειρητική ημέρα, αλλά την 2^η [250].

Οι Li και συν. υποστήριξαν ότι οι μεγαλύτερες απώλειες αίματος συμβαίνουν πριν το χειρουργείο και σχετίζονται με το τραύμα [253].

Πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι απώλειες αίματος σχετίζονται με τον τύπο του κατάγματος και είναι μεγαλύτερες στα διατροχαντήρια που είναι εξωαρθρικά κατάγματα παρά στα ενδαρθρικά υποκεφαλικά κατάγματα ισχίου [250]. Στα τελευταία ο ακέραιος θύλακος δρα πειστικά στην εστία του κατάγματος και εμποδίζει την αιμορραγία. Για τον λόγο αυτό συστήνεται ο τακτικός προεγχειρητικός έλεγχος του αιματοκρίτη στους ασθενείς με διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου [253].

Οι Nabais και συν έδειξαν ότι η πτώση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης κατά 0.9g/dL σχετίζεται με την εμφάνιση εμφράγματος μέχρι και 6 μήνες μετά την επέμβαση στο ισχίο που σε αυτές τις περιπτώσεις εμφανίζεται στο 17% των ασθενών [254].

Η αναιμία αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης πνευμονικού και εγκεφαλικού οιδήματος και προκαλεί ισχαιμία της καρδιάς, λόγω της ανισορροπίας μεταξύ της προσφοράς και ζήτησης σε

οξυγόνο από το μυοκάρδιο [253]. Πολλοί παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση περιεγχειρητικής αναιμίας και περιλαμβάνουν: αυξημένη ηλικία, χαμηλό επίπεδο λειτουργικότητας πριν το κάταγμα ισχίου, καρδιοαναπνευστικές παθήσεις, χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν το κάταγμα και το είδος της αναισθησίας [254].

Υποστηρίζεται ότι η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μικρότερη από 10 g/dL κατά την εισαγωγή του ασθενούς, σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα κατά την διάρκεια των πρώτων 30 ημερών μετά την επέμβαση [251]. Επιπλέον είναι γνωστό ότι τα επίπεδα τροπονίνης αυξάνονται σε περιπτώσεις οξείας απώλειας αίματος [222]. Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 125 ασθενείς που χειρουργήθηκαν και αρνήθηκαν να μεταγγιστούν βρέθηκε ότι η θνησιμότητα από 7.1% όταν η προεγχειρητική συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ήταν μεγαλύτερη από 10 g/dL σε 61.5% όταν η αντίστοιχη συγκέντρωση της ήταν μικρότερη από 6 g/dL [255].

Επιπλοκές από το σύστημα των ενδοκρινών αδένων

Ο διαβήτης τύπου I ή II συνοδεύει αρκετούς ασθενείς με κάταγμα ισχίου [7]. Υποστηρίζεται ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου II έχουν 70% μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν κάταγμα ισχίου [256, 257]. Επιπλέον μετά το κάταγμα ισχίου συμβαίνει απορύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, που σχετίζεται αφενός με την ασυμπτωματική εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και αφετέρου με την εκδήλωση περιεγχειρητικών λοιμώξεων [257].

Η υποθρεψία είναι συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου, κυρίως στους άνδρες και κυμαίνεται από 20-70% [5]. Σχετίζεται με τις διαταραχές προσανατολισμού, διαταραχές της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας λόγω εξόδου υγρών στον τρίτο χώρο, την ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος κυρίως λόγω της απώλειας πρωτεϊνών, την εμφάνιση ελκών κατάκλισης, την χαμηλή λειτουργική κατάσταση, την αύξηση των περιεγχειρητικών λοιμώξεων και την αυξημένη θνησιμότητα [3].

Τόσο ο σακχαρώδης διαβήτης, οι διαταραχές της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας και η αύξηση

των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων στα πλαίσια της υποθρεψίας μπορεί να συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [222, 257].

Επιπλοκές από την χορήγηση αναισθησίας

Η ραχιαία αναισθησία φαίνεται ότι προστατεύει τους ασθενείς από την εμφάνιση περιεγχειρητικής αιμορραγίας, θρομβοεμβολικής νόσου και συγγυτικο-διεγερτικών καταστάσεων μετά την επέμβαση και για αυτούς τους λόγους αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αναισθησιολογική κάλυψη των ασθενών με κάταγμα ισχίου [258, 259].

Για την εμφάνιση των επιπλοκών από τη χορήγηση της αναισθησίας δεν ευθύνεται μόνο η τεχνική αναισθησίας, αλλά και οι συνοδές καταστάσεις του ασθενούς, η καθυστέρηση εκτέλεσης της χειρουργικής επέμβασης και η χειρουργική τεχνική [5].

Φαίνεται ότι η καθυστέρηση εκτέλεσης της χειρουργικής επέμβασης περισσότερο από 48 ώρες, σχετίζεται με την εμφάνιση ελκών κατάκλισης, πνευμονίας, θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αυξημένης θνησιμότητας [2].

Η πιο συχνή επιπλοκή κατά την χορήγηση της αναισθησίας είναι η αρτηριακή υπόταση που ορίζεται ως η πτώση της αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερη από το 30% των επιπέδων πριν την αναισθησία ή η πτώση της πίεσης κάτω από 60-70 mmHg [258]. Αναφέρεται ότι το 15-33% των ασθενών κατά την διάρκεια των πρώτων 20min από τη χορήγηση ραχιαίας αναισθησίας, εμφανίζει υπόταση [259]. Ο αποκλεισμός του συμπαθητικού συστήματος, οδηγεί σε ελαττωμένη φλεβική επαναφορά και σε διαστολή των φλεβών [213]. Ο μηχανισμός αυτός σε συνδυασμό με την μεγάλη απώλεια αίματος από την καταγματική εστία, την χρήση διουρητικών και την ελαττωμένη πρόσληψη υγρών, λόγω της νοητικής σύγχυσης και της ακινησίας, οδηγούν στην εμφάνιση υπότασης με την χορήγηση της αναισθησίας [216].

Μια άλλη επιπλοκή είναι η ταυτόχρονη εκδήλωση υποξίας, υπότασης, καρδιακών αρρυθμιών, πνευμονικής υπέρτασης και ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της καρδιάς από την τοποθέτηση

τσιμέντου στα υποκεφαλικά κατάγματα ή του ενδομυελικού ήλου στα διατροχαντήρια κατάγματα, εντός του μηριαίου αυλού [213].

Η υπόταση και η υποξυγοναιμία μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων της καρδιάς ή του εγκεφάλου, καθώς και με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, καταστάσεις που μπορεί να συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [258].

Αυξημένη θνησιμότητα

Λόγω της μεγάλης ηλικίας των ασθενών και των συνοδών παθολογικών καταστάσεων που παρουσιάζουν συνήθως, το κάταγμα ισχίου συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα [260]. Έχει παρατηρηθεί ότι η θνητότητα είναι υψηλότερη τους πρώτους 12 μήνες μετά το χειρουργείο και φθάνει το 22 – 37% [261, 262]. Το 1/3 αυτών των θανάτων συμβαίνει εντός του νοσοκομείου, στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (0 – 30 ημέρες), το 22% των ασθενών απεβιώνει εντός 3 μηνών μετά την επέμβαση και στο 77% των περιπτώσεων αφορά ασθενείς άνω των 70 ετών [263].

Περίπου το 67 – 88% των ασθενών επιβιώνει για 1 χρόνο μετά το χειρουργείο, το 47% απεβιώνει εντός διετίας μετά την επέμβαση, ενώ μόνο το 50% των ασθενών επιτυγχάνει να επιβιώσει 5 χρόνια μετά [264].

Η θνησιμότητα των ασθενών επηρεάζεται από το επίπεδο της νοητικής κατάστασης πριν το χειρουργείο, τα υποκείμενα νοσήματα, το επίπεδο λειτουργικότητας πριν το κάταγμα, το ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, την εμφάνιση ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων, την εκδήλωση λοιμώξεων του αναπνευστικού, την περιεγχειρητική αναιμία, την υπονατριαιμία ή την υπερνατριαιμία, την επιδείνωση της νεφρικής ανεπάρκειας και την ύπαρξη κακοήθειας [262]. Η θνησιμότητα των πρώτων 48 ωρών μετά το χειρουργείο φθάνει το 0.8%, ενώ εντός των 30 πρώτων ημερών μετά την επέμβαση ανέρχεται στο

7.5% και γιαυτό ευθύνονται οι καρδιαγγειακές επιπλοκές και η πνευμονία [260]. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με επιδείνωση ή την οξεία εμφάνιση σημείων καρδιακής ανεπάρκειας έχουν πιθανότητα 65% να απεβιώσουν εντός 30 ημερών μετά την επέμβαση [264]. Ομοίως οι ασθενείς με εκδήλωση πνευμονίας έχουν πιθανότητα 43% να απεβιώσουν εντός 30 ημερών μετά την επέμβαση [262]. Επιπλέον η θνησιμότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη στους ασθενείς με κακή γενική κατάσταση, δηλαδή έχουν ASA score > 2, στους ασθενείς που ακολουθούν συντηρητική αντιμετώπιση και σε αυτούς που η επέμβαση καθυστερεί περισσότερο από 48 ώρες [261]. Σύμφωνα με το Nottingham Hip Fracture Score, οι ασθενείς που έχουν ηλικία μεγαλύτερη των 86 ετών, έχουν περισσότερα από 2 υποκείμενα νοσήματα, εμφανίζουν αναιμία και παρουσιάζουν στο ερωτηματολόγιο νοητικής λειτουργίας mini mental test score \leq 6, συνοδεύονται από αυξημένη θνησιμότητα [265]. Εντυπωσιακό είναι ότι το 50% των ασθενών που υφίσταται πτώση και επακόλουθο κάταγμα ισχίου εντός του νοσοκομείου, απεβιώνει εντός ενός έτους από την επέμβαση [263].

Φαίνεται ότι η μέτρηση της τροπονίνης είναι αναγκαία στην περιεγχειρητική περίοδο, αφού αυξάνεται σε σημαντικό ποσοστό κατά τη διάρκεια εμφάνισης επιπλοκών μετά από κάταγμα ισχίου αλλά είναι χρήσιμη επιπλέον διότι σχετίζεται με την θνησιμότητα των ασθενών μετά την χειρουργική επέμβαση [222, 223].

Παρακάτω απεικονίζεται η συχνότητα και η αντιμετώπιση των συνήθων επιπλοκών μετά από κάταγμα ισχίου.

Πίνακας 12. Επιπλοκές καταγμάτων ισχίου [7, 221, 228, 238, 245-249, 250, 251].

Περιεγχειρητική Επιπλοκή	Συχνότητα εμφάνισης	Θεραπευτική παρέμβαση
Συγγυτικό-διεγερική κατάσταση	13.5-33%	Αντιψυχωτική αγωγή υποστήριξη θρέψης αφαίρεση ουροκαθετήρα
Καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμία μυοκαρδίου, αρρυθμία	35-42%	Διόρθωση υπογκαιμίας χρήση β-αποκλειστών κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή
Θρομβοεμβολικά επεισόδια, πνευμονική εμβολή	1.4-7.5%	Έγκαιρη κινητοποίηση
Ατελεκτασία, παρόξυνση ΧΑΠ αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας	4%	Διόρθωση ισοζυγίου υγρών, Αναλγητική αγωγή Αντιπηκτική θεραπεία Έγκαιρη έναρξη αντιβιοτικής αγωγής
Ειλεός, μετεωρισμός κοιλίας, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα	5%	Διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών Διόρθωση ισοζυγίου υγρών, Αναλγητική αγωγή με αποφυγή φαρμάκων που ελαττώνουν περισταλισμό εντέρου Κατάλληλη διαίτα
αναζωπύρωση πεπτικού έλκους, αιμορραγία	1.9%	γαστροπροστασία
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	11%	Διόρθωση υπότασης και ισοζυγίου υγρών Αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων Αφαίρεση ουροκαθετήρα 24 ώρες μετά την τοποθέτηση του
Επίσχεση ούρων, ουρολοίμωξη	12-61%	Έγκαιρη έναρξη αντιβιοτικής αγωγής
Αναιμία	24-44%	Διόρθωση αιμοσφαιρίνης >10mg/dL πριν το χειρουργείο Επίτευξη INR<1.5 πριν το χειρουργείο
Υποθρεψία	20-70%	Κατάλληλη διαίτα
Διαβήτης	17%	Διατήρηση επιπέδων γλυκόζης μεταξύ 100-180mg/dL

1.11 Πρόγνωση περιεγχειρητικής βλάβης του μυοκαρδίου.

Η πρόγνωση της περιεγχειρητικής βλάβης του μυοκαρδίου εξαρτάται από τους εξής παράγοντες: την καρδιολογική λειτουργία πριν την επέμβαση, την λειτουργική κατάσταση του ασθενούς πριν το κάταγμα, το μέγεθος της βλάβης του μυοκαρδίου και από την έγκαιρη ή όχι ανίχνευση της μυοκαρδιακής βλάβης [213].

Είναι γεγονός ότι το 50% και πλέον των περιεγχειρητικών εμφραγμάτων στερούνται συμπτωμάτων [210]. Η κλινική εικόνα υποκρύπτεται λόγω της μετεγχειρητικής αναλγητικής αγωγής, με αποτέλεσμα να μην εκδηλώνεται οπισθοστερνικός πόνος [215]. Επιπλέον άλλα μη ειδικά συμπτώματα ή ευρήματα εμφράγματος όπως η ναυτία, η ταχυκαρδία και η υπόταση, πολλές φορές θεωρούνται εσφαλμένα μετεγχειρητικές επιπλοκές της αναισθησίας ή της επέμβασης [213].

Σε αυτές τις περιπτώσεις θα μπορούσε η μέτρηση της τροπονίνης I και T να αποτελεί όχι μόνο δείκτη πιθανής μυοκαρδιακής βλάβης περιεγχειρητικά αλλά και προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας μετεγχειρητικά, ιδίως σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, πνευμονική εμβολή, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια [208].

Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Howard-Alpe και συνεργατών η τροπονίνη παρουσιάζει ευαισθησία 76% και ειδικότητα 88% στην πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο [266]. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που συσχετίζουν τα μετεγχειρητικά επίπεδα τροπονίνης με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών μετά από χειρουργική επέμβαση και συνοψίζονται στον Πίνακα 13. Η μυοκαρδιακή βλάβη μετά από χειρουργική επέμβαση κυμαίνεται μεταξύ 6-65% [213].

Πίνακας 13.Συσχέτιση μετεγχειρητικών επιπέδων τροπονίνης με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών.

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ (%)	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΣΤΑΘΟΥΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ – ΑΡΡΥΘΜΙΑ – ΑΕΕ (%)
Adams et al [267]	108 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση ή επέμβαση σπονδυλικής στήλης	TnI	8	7.4
Lee et al [268]	1175 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μείζονα επέμβαση	TnT	6	1.4
Neill et al [269]	80 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση ή ορθοπαιδική επέμβαση	TnT	7.5	10
Badner et al [270]	323 ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες	TnT	Δεν αναφέρεται	5.6
Metzler et al [271]	67 ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες	TnT	19.5	11.9
Lopez – Jimenez et al [272]	772 ασθενείς	TnT	12	2.5

Kim et al [273]	229 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση	TnI	12	7.4
Ausset et al [223]	88 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επέμβαση ισχίου	TnI	12.5	9
Barbagallo et al [274]	75 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση	TnI	33	12
Cuthbertson et al [275]	204 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μείζονα επέμβαση	TnI	13	6
Filipovic et al [276]	173 ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες	TnI	16	16
Howell et al [277]	65 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση	TnI	65	20
Kertai et al [278]	393 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση	TnT	14	Δεν αναφέρεται
Landesberg et al [279]	447 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση	TnT	24	8.7
Martinez et	467 ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς	TnI	9	10

al [280]	παράγοντες			
Landesberg et al [120]	185 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση	TnI	6.5	6.5
Jules – Elysee et al [225]	85 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ορθοπαιδική επέμβαση	TnI	6	6
Dawson-Bowling et al [281]	108 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ορθοπαιδική επέμβαση κατάγματος ισχίου	TnT	39	29
Feringa et al [282]	359 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση	TnT	16	24
Mahla et al [283]	67 ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες	TnT	19	Δεν αναφέρεται

1.12 Θεραπευτικές στρατηγικές αποφυγής περιεγχειρητικού εμφράγματος

Σημαντική θεραπευτική τακτική αποτελεί η εξασφάλιση ικανοποιητικής παροχής οξυγόνου στον ασθενή και η σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας [284].

Προεγχειρητική επαναγγείωση και διαδερμική τοποθέτηση στεφανιαίου stent.

Η χρησιμότητα της προεγχειρητικής επαναγγείωσης (by pass) των στεφανιαίων αγγείων παραμένει αμφιλεγόμενη [223- 226]. Ο Eagle και συνεργάτες εκπονώντας την μελέτη CASS διατύπωσαν την άποψη, ότι η προεγχειρητική επαναγγείωση πλεονεκτεί της φαρμακευτικής θεραπείας, στην

πρόληψη οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση υψηλού κινδύνου [285]. Αντίθετα η τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη CARP που περιελάμβανε ασθενείς με στένωση 1 ή 2 στεφανιαίων αγγείων έδειξε ότι η προεγχειρητική επαναγγείωση δεν μείωσε την συχνότητα εμφάνισης του περιεγχειρητικού εμφράγματος σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση μέχρι και 30 ημέρες μετά το χειρουργείο [286]. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με την μελέτη των Poldermans και Devereaux, οι οποίοι μελέτησαν ασθενείς με νόσο 3 αγγείων που υπεβλήθησαν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση [287]. Παρόλα αυτά η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολόγων δεν συστήνει την προφυλακτική προεγχειρητική επαναγγείωση σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο [207]. Αντίθετα σε περιπτώσεις σημαντικής στένωσης των στεφανιαίων αγγείων ή σε ασταθή στηθάγχη, ενδείκνυται η προεγχειρητική επαναγγείωση [285].

Η ιδέα της διαδερμικής τοποθέτησης στεφανιαίου stent, δεν φαίνεται να κερδίζει έδαφος αφού συνοδεύεται από σημαντικές επιπλοκές κατά την περιεγχειρητική περίοδο, όπως ενδονοσοκομειακός θάνατος (20%), έμφραγμα (18%) και μείζονα αιμορραγική διάθεση (28%), όταν το stent τοποθετείται 6 εβδομάδες πριν την χειρουργική επέμβαση [286]. Ο κύριος λόγος των επιπλοκών είναι η απόφραξη του stent λόγω διακοπής της αντισταμοπεταλιακής αγωγής προεγχειρητικά [223]. Συνεπώς σε περιπτώσεις εκλεκτικής επέμβασης θα πρέπει αυτή να καθυστερεί τουλάχιστον για 4-6 εβδομάδες σε ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα, ενώ σε περίπτωση επείγουσας επέμβασης δεν θα πρέπει να διακόπτεται η ασπιρίνη προεγχειρητικά [285].

Αγωγή με b-blockers

Η ιδέα χρησιμοποίησης των b-blockers στην περιεγχειρητική περίοδο είναι η αποφυγή εκδήλωσης ταχυκαρδίας λόγω της αύξησης των κατεχολαμινών, έτσι ώστε να μην συμβαίνει μείωση της παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο του χειρουργημένου ασθενούς [287]. Η μελέτη POISE που

περιελάμβανε 8351 ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο που υπεβλήθησαν σε επέμβαση, έδειξε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών περιεγχειρητικά με την χρήση της μετοπρολόλης [288]. Ταυτόχρονα όμως η μελέτη έδειξε αύξηση των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία ή της εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς που χορηγήθηκε b-blocker, σε σχέση με αυτούς που χορηγήθηκε placebo [289]. Για το λόγο αυτό η χρήση των b-blockers περιεγχειρητικά περιορίζεται μόνο στους ασθενείς που ήδη λάμβαναν τέτοια αγωγή για τη θεραπεία ασταθούς στηθάγχης, υπέρτασης ή συμπτωματικών αρρυθμιών και σε εκείνους που παρουσιάζουν ισχαιμία του μυοκαρδίου προεγχειρητικά [287].

Αγωγή με στατίνες

Συστήνεται η μη διακοπή των στατινών στην περιεγχειρητική περίοδο, διότι σταθεροποιούν την αθηρωματώδη πλάκα και μειώνουν τον κίνδυνο του εμφράγματος [287]. Σε μια μετα-ανάλυση με 22301 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επέμβαση, παρατηρήθηκε μείωση της εμφάνισης εμφράγματος περιεγχειρητικά κατά 44% [290].

Αγωγή με αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν την χρήση αναστολέων διαύλων ασβεστίου περιεγχειρητικά προς αποφυγή καρδιαγγειακών επιπλοκών. Μία μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 22 τυχαιοποιημένες μελέτες δεν κατάφερε να τεκμηριώσει κάποιο όφελος από τη χρήση τους [292].

Αγωγή με α2- αγωνιστές

Ο βασικός στόχος των α2-αγωνιστών είναι η ελάττωση της απελευθέρωσης κατεχολαμινών και αυτό φαίνεται να συνδέεται με την ελάττωση εμφάνισης του περιεγχειρητικού εμφράγματος και της θνητότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργική επέμβαση, χωρίς όμως να επαληθεύεται το εύρημα αυτό σε άλλου είδους επεμβάσεις [247].

Αγωγή με ασπιρίνη

Η ασπιρίνη περιορίζει της δράση της κυκλοοξυγενάσης-1 και επομένως αναστέλλει την σύνθεση

της θρομβοξάνης-A2 [287]. Αυτό συνοδεύεται από αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από το ADP και το κολλαγόνο, παρέχοντας προστασία μετά από την εμφάνιση καρδιαγγειακού ή εγκεφαλικού συμβάματος [247, 288].

Στη συνήθη καθημερινή πρακτική η ασπιρίνη διακόπτεται 5-7 ημέρες κατά την προεγχειρητική περίοδο προς αποφυγή σημαντικής διεγχειρητικής αιμορραγίας, αλλά νεότερες μελέτες υποστηρίζουν τη μη διακοπή της ασπιρίνης περιεγχειρητικά [1,4].

1.13 Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της μελέτης είναι να καταγραφεί η διακύμανση των επιπέδων της καρδιακής τροπονίνης cTnI και άλλων καρδιακών δεικτών (της κρεατινικής φωσφοκινάσης -CPK, του ισοενζύμου της CK-MB, της γαλακτικής δευδρογενάσης – LDH) μετά από χειρουργική επέμβαση ενδομυελικής ήλωσης διατροχαντήριου κατάγματος ισχίου.

Παράλληλα να καταγραφεί η συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου και να καταγραφούν τα κλινικά ευρήματα, τα ηλεκτροκαρδιογραφικά και τα απεικονιστικά ευρήματα αυτών των ασθενών. Ταυτόχρονα να γίνει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων τροπονίνης μετεγχειρητικά μετά από ενδομυελική ήλωση και εμφάνισης εμφράγματος.

Επιπλέον να καταγραφούν τα αίτια της αύξησης της καρδιακής τροπονίνης cTnI στις περιπτώσεις όπου δεν καταγράφεται οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Συνάμα να καθοριστούν οι προγνωστικοί δείκτες αύξησης της καρδιακής τροπονίνης cTnI και να γίνει διαστρωμάτωση των ασθενών σε ομάδες υψηλού κινδύνου εμφάνισης θνησιμότητας μετά την επέμβαση.

1.14 Σημασία της μελέτης

Η σημασία και η σπουδαιότητα της μελέτης έγκειται στον προσδιορισμό των ασθενών με

περιεγχειρητικό έμφραγμα μετά από χειρουργική επέμβαση ενδομυελικής ήλωσης ισχίου, με την μέτρηση των επιπέδων της καρδιακής τροπονίνης cTnI [7, 19, 62, 120]. Είναι γνωστό ότι στη μετεγχειρητική περίοδο λόγω της αναλγησίας και της συγχυτικής κατάστασης των ασθενών, πολλές περιπτώσεις εμφράγματος διαλάθουν της διάγνωσης [182, 223, 227,264]. Επομένως η ανεύρεση βιοχημικών δεικτών που βοηθούν στην έγκαιρη και ορθή διάγνωση της νέκρωσης του μυοκαρδίου μετεγχειρητικά, επιφέρει σημαντικά οφέλη για τον ασθενή και ενισχύει την αποδοτικότητα της παροχής υπηρεσιών υγείας [7, 102, 114]. Συγκεκριμένα η ταχεία έναρξη της ενδεικνυόμενης θεραπείας του εμφράγματος στον μετεγχειρητικό ασθενή, αποτρέπει τον αιφνίδιο θάνατο, αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης και αυτό με τη σειρά του συνοδεύεται από κόστος – όφελος της εγχειρητικής θεραπείας, αφού τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την οστεοσύνθεση του κατάγματος χαρακτηρίζονται από πολύ μεγάλο κόστος [227, 270, 284]. Ένας θάνατος από αδιάγνωστο έμφραγμα του μυοκαρδίου άμεσα μετεγχειρητικά θα είχε ως αποτέλεσμα αφενός τη δαπάνη χρημάτων για την κοστολόγηση της επέμβασης και αφετέρου ένα αποτέλεσμα χωρίς την επίτευξη του στόχου που είναι η αποκατάσταση και η θεραπεία του ασθενή μετά το κάταγμα [114, 223].

Επιπλέον η μελέτη αποσκοπεί στην καταγραφή των προγνωστικών δεικτών της αύξησης της τροπονίνης μετεγχειρητικά μετά από ενδομυελική ήλωση διατροχαντήριου κατάγματος ισχίου. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης σχετίζεται με την αυξημένη θνησιμότητα των χειρουργημένων ασθενών καθώς και με την εμφάνιση επιπλοκών μετά από χειρουργική επέμβαση [7, 223, 282]. Συνεπώς η καταγραφή των επιπέδων της τροπονίνης σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών μετεγχειρητικά, βοηθά αφενός στον εντοπισμό ασθενών με επιβαρυντικούς παράγοντες και θέτει σε επαγρύπνηση τους ιατρούς και νοσηλευτές για παροχή αυξημένης μετεγχειρητικής φροντίδας με συνεχή καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας και των ζωτικών παραμέτρων του ασθενούς [264, 284].

Συνάμα ο έλεγχος της αξιοπιστίας της Τροπονίνης I για την ανίχνευση εμφράγματος άμεσα μετεγχειρητικά συμβάλλει στη κάλυψη του βιβλιογραφικού κενού, δεδομένου ότι μελέτες που εξετάζουν τη διακύμανση των επιπέδων της Τροπονίνης I αποκλειστικά μετά από ενδομυελική ήλωση διατροχαντήριου κατάγματος ισχίου, λείπουν από τη διεθνή βιβλιογραφία.

1.15 Ερευνητικές υποθέσεις μελέτης

- Η αύξηση της τροπονίνης μετεγχειρητικά μετά από ενδομυελική ήλωση δεν υποδηλώνει πάντα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Η αύξηση της τροπονίνης μετεγχειρητικά είναι πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας >90 ετών σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας <90 ετών
- Η αύξηση της τροπονίνης μετεγχειρητικά είναι πιο συχνή σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση (ASA >2) σε σχέση με ασθενείς καλύτερης γενικής κατάστασης (ASA <2)
- Η αύξηση της τροπονίνης μετεγχειρητικά είναι πιο συχνή σε ασθενείς που είχαν μεγαλύτερες ανάγκες μετάγγισης αίματος (> 2 μονάδες) σε σχέση με ασθενείς με μικρότερες ανάγκες μετάγγισης αίματος (< 2 μονάδες)
- Η αύξηση της τροπονίνης μετεγχειρητικά είναι πιο συχνή σε ασθενείς που είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε σχέση με ασθενείς χωρίς ιστορικό
- Η κινηματική της τροπονίνης διαφέρει μεταξύ των ασθενών με κάταγμα ισχίου που υπέστησαν έμφραγμα και των ασθενών που υπέστησαν έμφραγμα χωρίς ιστορικό κατάγματος

2. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Κριτήρια εισόδου ασθενών στη μελέτη.

Στην παρούσα προοπτική μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που προσήλθαν στο νοσοκομείο κατά την χρονική περίοδο μεταξύ Ιανουαρίου 2017- Ιανουαρίου 2019 με διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου και ήταν υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία με ενδομυελική ήλωση ισχίου (πειραματική ομάδα).

Τα κριτήρια εισόδου των ασθενών στην μελέτη, εκτός από το διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου, περιελάμβαναν το θετικό ιστορικό ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, σύμφωνα με την αναθεωρημένη έκδοση του δείκτη καρδιακού κινδύνου (revised cardiac risk index) κατά Lee και συναδέλφων [62, 123, 209, 210]. Παράγοντες που ελήφθησαν υπόψη ήταν το ιστορικό στηθάγχης, προηγούμενου εμφράγματος, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, συγκέντρωσης κρεατινίνης πλάσματος $> 2\text{mg/dl}$ και ινσουλινο-εξαρτώμενου διαβήτη [7, 15].

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη χειρουργήθηκαν με ενδομυελική ήλωση ισχίου υπό ραχιαία αναισθησία χορηγώντας 1.5ml λιδοκαΐνης 5% με 0.1mg επινεφρίνης μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση με βελόνα 25 gauge σε καθιστή θέση. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης οι ασθενείς υποστηρίχτηκαν με την χορήγηση οξυγόνου στα 2-6L/min. Για την μετεγχειρητική αναλγησία χορηγήθηκε παρακεταμόλη 1gr ανά 8 ώρες, ενώ σε περιπτώσεις μη ελεγχόμενου πόνου προστέθηκε η χορήγηση τραμαδόλης (50mg/ml) ανά 12 ώρες.

Τα κριτήρια εξόδου των ασθενών από τη μελέτη περιελάμβαναν τους ασθενείς χωρίς ιστορικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου καθώς και εκείνους τους ασθενείς που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης πριν την χειρουργική επέμβαση της ενδομυελικής ήλωσης ισχίου.

Επιπλέον στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου (NSTEMI) χωρίς κάταγμα ισχίου και χωρίς να συμμετέχουν σε χειρουργική επέμβαση.

Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές Διακήρυξης του Ελσίνκι και έλαβε την έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

2.2 Κριτήρια διάγνωσης μετεγχειρητικού εμφράγματος μυοκαρδίου.

Για την διάγνωση του περιεγχειρητικού εμφράγματος του μυοκαρδίου χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (4th Universal Definition of Myocardial Infarction) και περιλαμβάνουν την αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης που συνοδεύονται από πτώση των τιμών της μετά την κορύφωση, σε συνδυασμό με ένα από τα παρακάτω [102, 105]:

-παρουσία συμπτωμάτων οξείας ισχαιμίας μυοκαρδίου

-εμφάνιση νέων ισχαιμικών αλλοιώσεων ή παθολογικών κυμάτων Q στο ΗΚΓ

-απεικόνιση περιοχής μη βιώσιμου μυοκαρδίου ή ανώμαλης κινητικότητας του τοιχώματος του μυοκαρδίου με τις υπερηχογραφικές μεθόδους

-θετική αγγειογραφία για απεικόνιση θρόμβου ή στένωσης της στεφανιαίας κυκλοφορίας ή διάγνωση εμφράγματος κατόπιν νεκροτομής.

2.3 Διάγνωση περιεγχειρητικού εμφράγματος και μέτρηση βιοδεικτών στους χειρουργημένους ασθενείς.

Για την ανεύρεση ασθενών με περιεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου, έγιναν οι εξής παρεμβάσεις:

-Έγινε καταγραφή της κλινικής συμπτωματολογίας προκάρδιου άλγους ή δύσπνοιας ή εμφάνισης αιμοδυναμικής αστάθειας.

-Δείγματα φλεβικού αίματος (10cc) ελήφθησαν από όλους τους ασθενείς προεγχειρητικά, αμέσως μετεγχειρητικά και μετά από 6, 24, 48, 72, 96 και 120 ώρες μετά το χειρουργείο.

-Μετρήθηκαν τα επίπεδα τα επίπεδα της Τροπονίνης cTnI με τον αναλυτή Baxter Stratus II με τη μέθοδο των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Τιμές τροπονίνης I > 15pg/ml θεωρούνται παθολογικές και θέτουν την υποψία εμφράγματος.

-Ταυτόχρονα τις ίδιες χρονικές στιγμές μετρήθηκαν CPK και CK- MB του ορού, με τη μέθοδο της φασματοφωτομετρίας και καταγράφηκαν οι τιμές τους σε Διεθνής Μονάδες ανά λίτρο (iu/L).

Αυξημένα επίπεδα CPK>240 iu/L και CK index (σχετική αναλογία της CK- MB προς την ολική CPK > 6.0) θέτουν την υποψία εμφράγματος.

-Παράλληλα τις ίδιες χρονικές στιγμές έγινε καταγραφή των βιοχημικών δεικτών: ουρία, κρεατινίνη, SGOT, LDH, CRP. Παθολογικές τιμές (SGOT> 48IU/L, LDH>225IU/L, CRP>0.8mg/dl) μπορεί να ανευρίσκονται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου.

2.4 Διαδικασία καταγραφής διούρησης, ηλεκτροκαρδιογραφικών και υπερηχογραφικών ευρημάτων στους χειρουργημένους ασθενείς.

Συνάμα καταγράφηκε η διούρηση των ασθενών κατά τη νοσηλεία των ασθενών και σε περιπτώσεις δύσπνοιας ελήφθησαν αέρια αίματος.

Σε όλους τους ασθενείς έγιναν ηλεκτροκαρδιογραφήματα 12 απαγωγών στις 6 ώρες μετά το χειρουργείο καθώς και τη 1^η, 2^η, 3^η, 5η ημέρα μετεγχειρητικά και αναζήτηση αλλαγών όπως ανάσπαση διαστήματος ST, ή κατάσπαση διαστήματος ST, αναστροφή κύματος T, εμφάνιση νέων παθολογικών επαρμάτων Q, εμφάνιση νέου αποκλεισμού AP σκέλους.

Επιπλέον προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς έγινε υπερηχοκαρδιογράφημα το οποίο εξετάστηκε από δύο ερευνητές που δεν γνώριζαν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Η εμφάνιση ανώμαλης κίνησης του τοιχώματος του μυοκαρδίου μετεγχειρητικά, εφόσον απουσίαζε πριν την επέμβαση, θεωρείται ενδεικτική για περιεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το υπερηχοκαρδιογράφημα έγινε σε όλους τους ασθενείς την 3^η μετεγχειρητική ημέρα.

2.5 Διαχείριση χειρουργημένων ασθενών με ευρήματα εμφράγματος και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης.

Μετάγγιση αίματος πραγματοποιήθηκε σε όλους του ασθενείς με παράγοντες στεφανιαίας νόσου, έτσι ώστε η αιμοσφαιρίνη να διατηρείται > 9mg/dl.

Οι ασθενείς με κλινικά συμπτώματα εμφράγματος ή με αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I, υπεβλήθησαν σε φαρμακευτική δοκιμασία κόπωσης με δοβουταμίνη 5mg/Kg/min 10-20-30-40 + ατροπίνη (0.25x4) έως 1 mg ή σε περιπτώσεις υπότασης ή υπέρτασης ή αρρυθμίας με διπυριδαμόλη 0.84mg/kg in 10 min + ατροπίνη (0.25x4) έως 1 mg.) στους έξι μήνες μετά το χειρουργείο, για την αξιολόγηση της έκτασης του βιώσιμου μυοκαρδίου και της έκτασης της εμφραγματικής ουλής.

2.6 Λοιπές παρεμβάσεις στους χειρουργημένους ασθενείς.

Οι χειρουργημένοι ασθενείς με φυσιολογικές τιμές τροπονίνης καθώς και οι χειρουργημένοι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I, αλλά χωρίς κλινική ή ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα εμφράγματος, επανεξετάστηκαν μετά από έξι μήνες από καρδιολόγο, προς ανεύρεση πιθανών σημείων εμφράγματος.

Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για την συμμετοχή τους στην μελέτη και υπόγραψαν σχετική συγκατάθεση.

2.7 Μέτρηση βιοδεικτών στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ιστορικό κατάγματος ισχίου.

Μετρήθηκαν τα επίπεδα τροπονίνης cTnI, SGOT, CPK, CK-MB, LDH, CRP σε δείγματα φλεβικού αίματος (10cc) που ελήφθησαν από όλους τους ασθενείς, αμέσως με την είσοδο τους στο νοσοκομείο αλλά και μετά από 6, 24, 48, 72, 96 και 120 ώρες.

2.8 Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφή των επιδημιολογικών στοιχείων των ασθενών, των επιβαρυντικών παραγόντων κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος και της φαρμακευτικής αγωγής θα χρησιμοποιηθούν οι αρχές της περιγραφικής ανάλυσης.

Οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων (ασθενών με διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου και εμφραγματιών χωρίς κάταγμα ισχίου) ως προς τις διάφορες ποσοτικές μεταβλητές (ηλικία, επίπεδα καρδιακών δεικτών) θα πραγματοποιηθεί με το T- test.

Οι συγκρίσεις μεταξύ των επιπέδων των διαφόρων καρδιακών δεικτών στους χειρουργημένους ασθενείς στις διαφορετικές περιόδους αιμοληψίας θα πραγματοποιηθούν με Multiple Anova Test.

Για τη σύγκριση των ποιοτικών χαρακτηριστικών (κατηγορία ASA γενικής κατάστασης) μεταξύ των δύο ομάδων θα χρησιμοποιηθεί το κριτήριο χ^2 .

Η συσχέτιση μεταξύ μήκους χειρουργικής τομής και επιπέδων Τροπονίνης ή CK index καθώς και η συσχέτιση μεταξύ αριθμού μεταγγίσεων και επιπέδων Τροπονίνης θα πραγματοποιηθεί με τον συντελεστή Pearson.

Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θα οριστεί το $p\text{-value} < 0.05$.

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων θα γίνει με το στατιστικό πακέτο STATA 8.0.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την χρονική περίοδο εκπόνησης της μελέτης, προσήλθαν στο νοσοκομείο ΓΝ Λακωνίας 362 ασθενείς με διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου. Από αυτούς, 52 (14.36%) ασθενείς παρουσίασαν προεγχειρητικά αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I και 87 (24.03%) ασθενείς δεν ανέφεραν στο ιστορικό τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, οπότε δεν συμμετείχαν στην μελέτη. Συνάμα 36 (9.94%) ασθενείς αρνήθηκαν να συμμετέχουν στην μελέτη και 25 (6.9%) ασθενείς διακομίστηκαν σε άλλο νοσοκομείο ή εξήλθαν οικειοθελώς. Επιπλέον σε 30 (8.28%) ασθενείς συνέβη απώλεια των δεδομένων κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επομένως, τελικά στην μελέτη συμμετείχαν 132 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου της πειραματικής ομάδας και χειρουργήθηκαν με ενδομυελική ήλωση για διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου.

Ταυτόχρονα στην μελέτη συμμετείχαν 90 ασθενείς (68 STEMI και 22 NSTEMI) που προσήλθαν στο νοσοκομείο για έμφραγμα του μυοκαρδίου (τύπος I & II σύμφωνα με τα 4th Universal criteria) την ίδια χρονική περίοδο. Από αυτούς απομονώθηκαν οι 22 ασθενείς με NSTEMI έμφραγμα (ομάδα ελέγχου). Οι ασθενείς αυτοί δεν υπεβλήθησαν σε ενδομυελική ήλωση ισχίου, αφού δεν είχαν υποστεί διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου.

Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη, παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

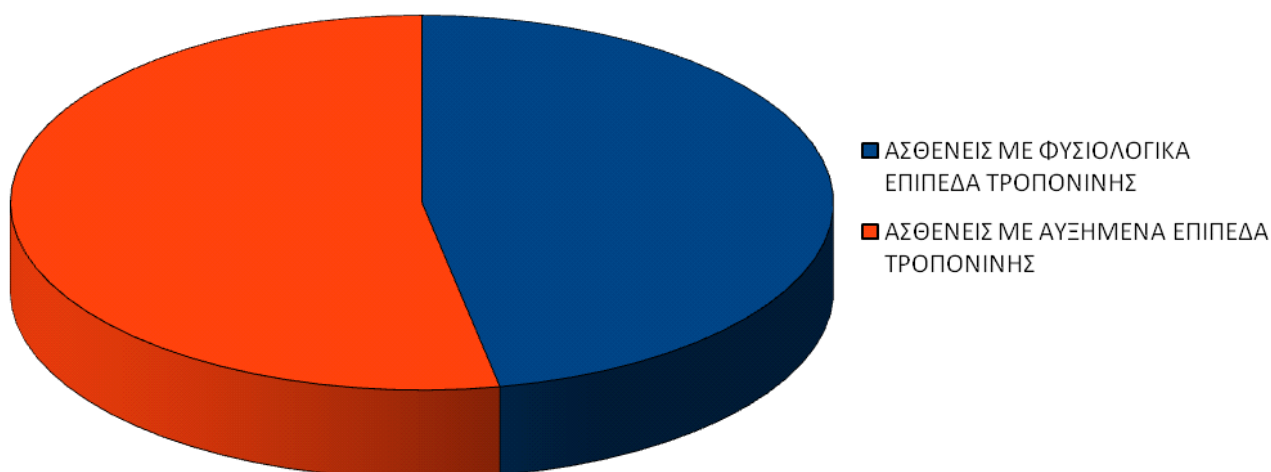
Πίνακας 14. Δημογραφικά δεδομένα ασθενών πειραματικής ομάδας και ομάδας ελέγχου.

	Ασθενείς που χειρουργήθηκαν με ενδομυελική ήλωση	Ασθενείς με OEM NSTEMI χωρίς συμμετοχή σε χειρουργική επέμβαση
Ηλικία (έτη)	84.7±4.8	67±3.9
Γυναίκες / Άνδρες	75 (56.8%) / 57 (43.18%)	28 (31.1%) / 62 (69.1%)
Ασθενείς με γενική κατάσταση ASA score ≤2 / ASA score >2	70 (53%) / 62 (47%)	48 (53.3%) / 42 (46.7%)
Λειτουργική ικανότητα πριν το κάταγμα (METs < 4 / METs >4)	48 (36.09%) / 84 (63.6%)	-
Χρόνος μεσολάβησης μεταξύ κατάγματος και χειρουργείου (>48ώρες / < 48 ώρες)	46 (34.84%) / 86 (65.15%)	-
Διάρκεια επέμβασης (<45 λεπτά / > 45 λεπτά)	42 (31.81%) / 90 (68.18%)	-
Μονάδες μετάγγισης αίματος (>2 / ≤2)	43 (32.57%) / 89 (67.42%)	-
Ασθενείς με ιστορικό στηθάγχης	54 (40.9%)	38 (42.2%)
Ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος	14 (10.6%)	19 (21.1%)
Ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής	32 (24.2%)	10 (11.1%)
Ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας		
στάδιο A	24 (18.18%)	18 (20%)
στάδιο B	12 (9.09%)	7 (7.77%)
στάδιο C	9 (6.81%)	6 (6.6%)
στάδιο D	3 (2.27%)	1 (1.1%)
Ασθενείς με ιστορικό Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου ή Παροδικού Ισχαιμικού ΑΕΕ	21 (15.9%)	12 (13.3%)
Ασθενείς με ιστορικό ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη	31 (23.48%)	28 (31.1%)
Ασθενείς με προεγχειρητικά επίπεδα κρεατινίνης > 2mg/dl	32 (24.24%)	8 (8.8%)
Ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με beta blocker	62 (46.96%)	27 (30%)
Ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με ασπιρίνη	28 (21.2%)	22 (24.4%)
Ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με στατίνες	36 (27.2%)	42 (46.6%)
Ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με διουρητικά	54 (40.9%)	33 (36.6%)
Ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου	37 (28.03%)	26 (28.8%)
Ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με αποκλειστών διαύλων ασβεστίου	20 (15.15%)	18 (20%)

Εξήντα δύο (46.96%) ασθενείς από τους 132 που συμμετείχαν στην πειραματική ομάδα της

μελέτης, παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I μετά από χειρουργική επέμβαση ενδομυελικής ήλωσης για διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου (Εικ.1).

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΔΟΜΥΕΛΙΚΗ ΗΛΩΣΗ ΙΣΧΙΟΥ

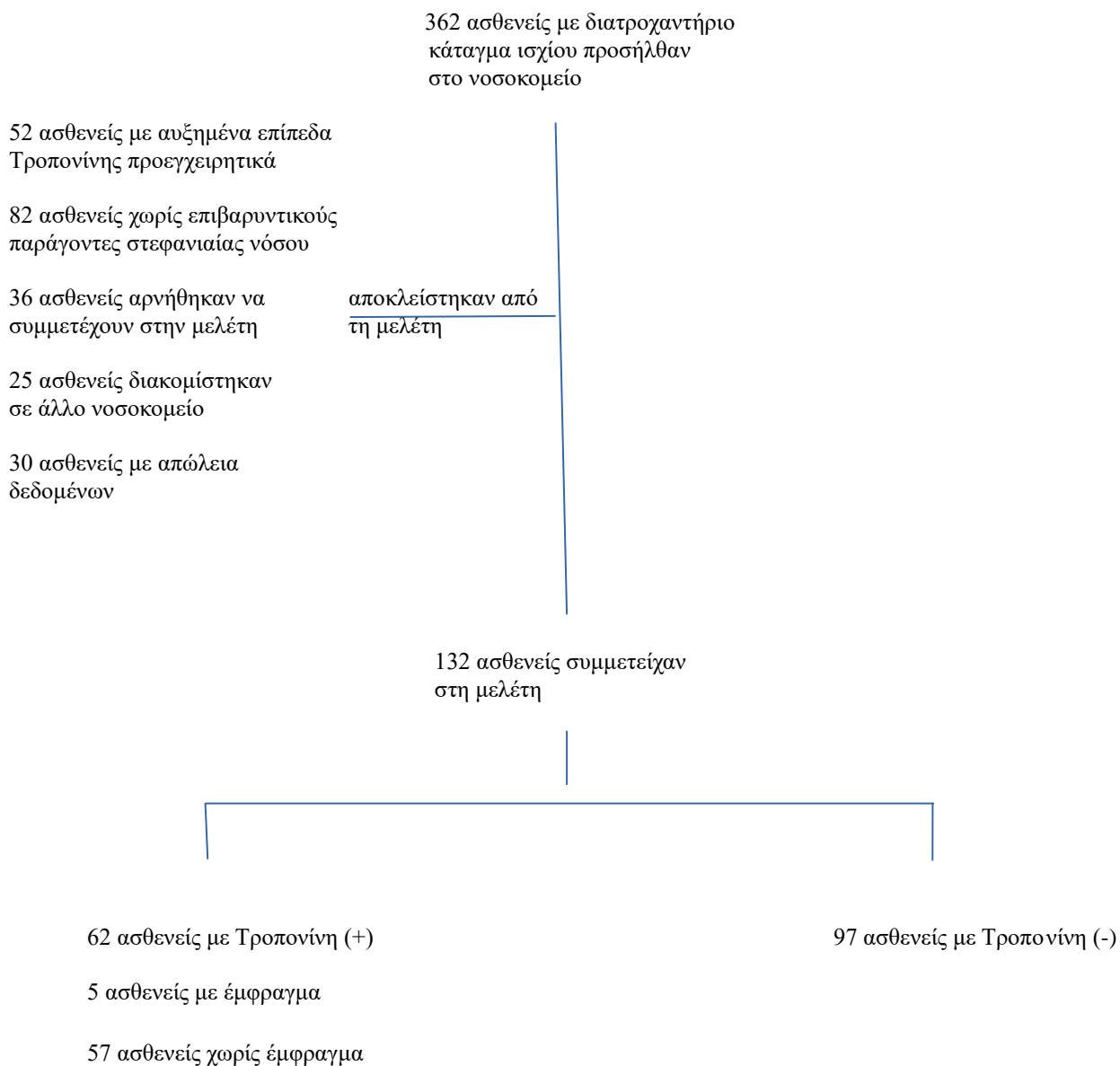


Εικόνα 1. Κατανομή ασθενών με βάση τα επίπεδα τροπονίνης μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου.

Μόνο 5 (8.06%) ασθενείς από αυτούς που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I, εκδήλωσαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, που επιβεβαιώθηκε είτε με την κλινική συμπτωματολογία, είτε με τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ή τις απεικονιστικές μεθόδους. Τρεις ασθενείς από αυτούς που εκδήλωσαν έμφραγμα του μυοκαρδίου μετεγχειρητικά δεν ανέφεραν κλινικά συμπτώματα και ένας από αυτούς απεβίωσε κατά την διάρκεια της νοσηλείας.

Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε 3 από τους 5 ασθενείς, ενώ οι απεικονιστικές μέθοδοι (ανώμαλη κινητικότητα τοιχώματος στο υπερηχογράφημα δύο διαστάσεων και στο υπερηχογράφημα μετά από φαρμακευτική κόπωση με δοβουταμίνη) ήταν θετικές σε όλους τους ασθενείς με εκδήλωση εμφράγματος μετεγχειρητικά. Οι 4 περιπτώσεις εμφράγματος πιστοποιήθηκαν με στεφανιογραφία, ενώ στη μία περίπτωση που ο ασθενής απεβίωσε ενδονοσοκομειακά επιβεβαιώθηκε από την νεκροτομική μελέτη.

Το διάγραμμα εισόδου των ασθενών στην μελέτη σε σχέση με τη διακύμανση της τροπονίνης I απεικονίζεται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής των ασθενών στη μελέτη με βάση τα επίπεδα τροπονίνης.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εκδήλωσαν έμφραγμα του μυοκαρδίου συνοψίζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15. Χαρακτηριστικά ασθενών της πειραματικής ομάδας με εκδήλωση εμφράγματος μετεγχειρητικά.

Ασθενής	Ιστορικό προδιαθεσικού παράγοντα για OEM	Κλινική συμπτωματολογία	Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις	Υπερηχογράφημα δύο διαστάσεων	Υπερηχογράφημα φαρμακευτικής κόπωσης
1	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (πριν 6 έτη)	Κανένα σύμπτωμα	Αλλοιώσεις ST-T (ανάσπαση)	Ανώμαλη κινητικότητα τοιχώματος	Δυσκινησία τοιχώματος
2	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (πριν 10 έτη)	Οπισθοστερνικό άλγος	Αλλοιώσεις ST-T (κατάσπαση)	Ανώμαλη κινητικότητα τοιχώματος	Δυσκινησία τοιχώματος
3	Θεραπεία με ινσουλίνη (8 έτη)	Κανένα σύμπτωμα	Καμία	Ανώμαλη κινητικότητα τοιχώματος	Δυσκινησία τοιχώματος
4	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (πριν 14 έτη)	Κανένα σύμπτωμα	Καμία	Ανώμαλη κινητικότητα τοιχώματος	Δυσκινησία τοιχώματος
5	Στηθάγχη	Οπισθοστερνικό άλγος	Αλλοιώσεις ST-T (κατάσπαση)	Ανώμαλη κινητικότητα τοιχώματος	Δυσκινησία τοιχώματος

Οι υπόλοιποι 57 ασθενείς που παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I, δεν εκδήλωσαν συμπτωματολογία εμφράγματος, ούτε είχαν θετικές απεικονιστικές μεθόδους ειδικές εμφράγματος.

Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις των ασθενών με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα τροπονίνης απεικονίζονται στον Πίνακα 16. Παράλληλα οι χειρουργημένοι ασθενείς που είχαν

φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης I, δεν παρουσίασαν κλινική ή εργαστηριακή εικόνα εμφράγματος.

Πίνακας 16. Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα τροπονίνης

Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις	Φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης	Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης
Ανύψωση διαστήματος ST	0	1
Νέα κατάσπαση διαστήματος ST	7	12
Νέα αναστροφή κύματος T	18	15
Νέος αποκλεισμός AP σκέλους	2	1
Υπερτροφία AP κοιλίας	6	3
Καμία νέα αλλοίωση του διαστήματος ST	5	11

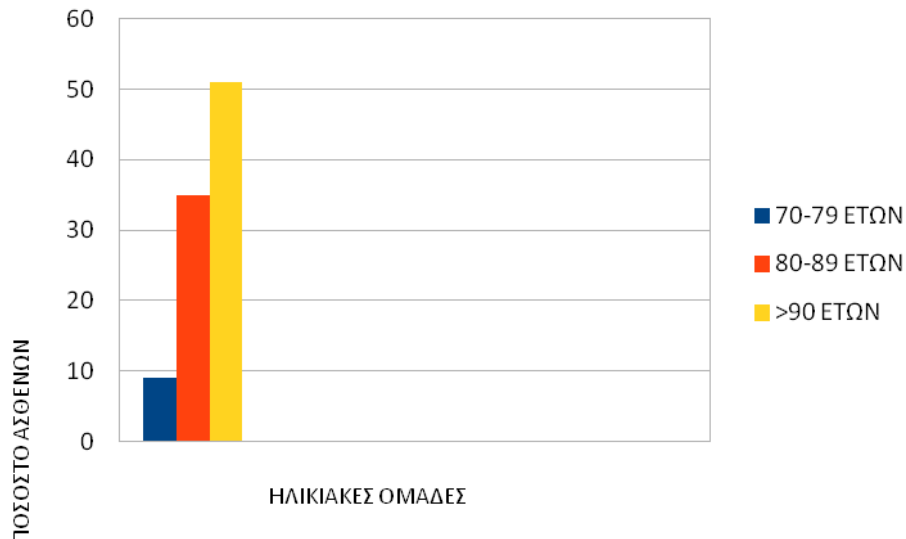
Η μέγιστη αύξηση των επιπέδων τροπονίνης I καταγράφηκε την 2η μετεγχειρητική ημέρα ($p < 0.0001$). Τα επίπεδα αυτά παρέμειναν υψηλά μέχρι την 3η μετεγχειρητική ημέρα και κατόπιν επέστρεψαν στις φυσιολογικές τιμές την 5η μετεγχειρητική ημέρα, στους μη εμφραγματίες ασθενείς. Αξιοσημείωτο είναι ότι 7 ασθενείς από αυτούς που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, παρουσίασαν ένα δεύτερο κύμα αύξησης των επιπέδων μετά την 5η μετεγχειρητική ημέρα.

Πίνακας 17. Καταγραφή των μέγιστων τιμών τροπονίνης κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.

Μετεγχειρητική ημέρα	1η	2η	3η	4η	5η
Ασθενείς με μέγιστη αύξηση των επιπέδων τροπονίνης (%)	23.4	58.1	12.3	3.7	2.5

Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης παρατηρήθηκαν κυρίως στις μεγαλύτερες ηλικίες. Η κατανομή των αυξημένων επιπέδων τροπονίνης στις διάφορες ηλικίες φαίνεται στο σχήμα.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΗΛΙΚΙΕΣ



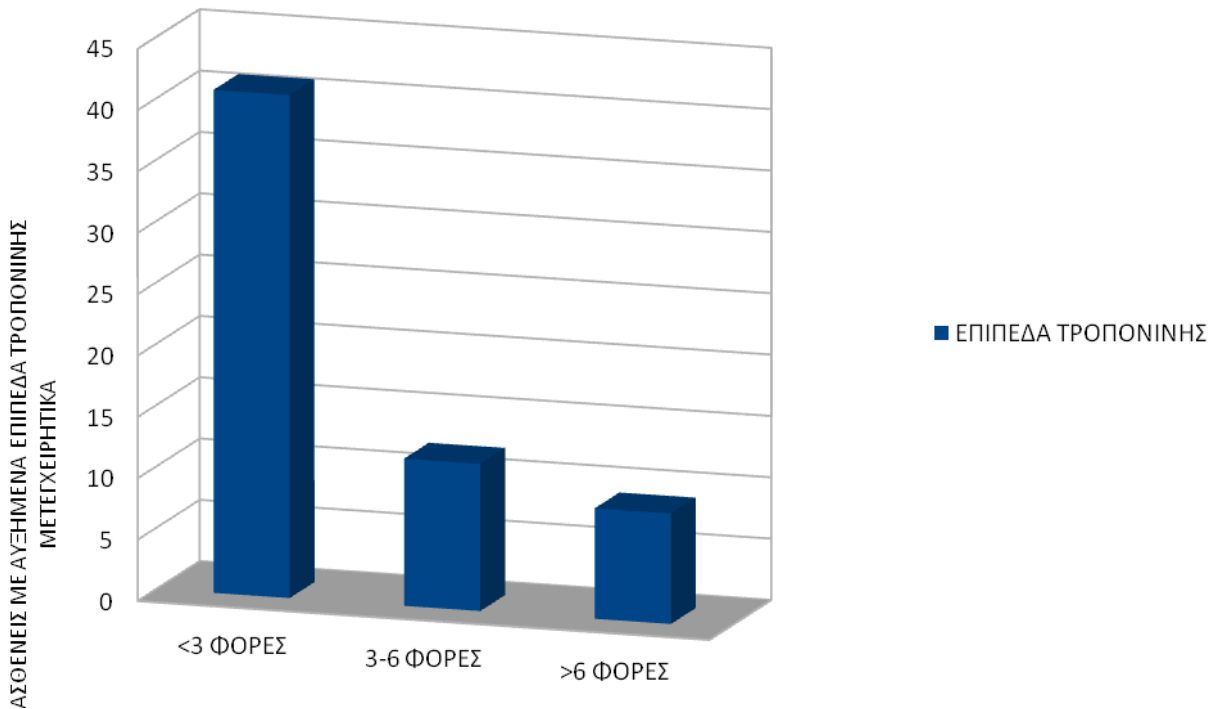
Εικόνα 3. Κατανομή των αυξημένων επιπέδων τροπονίνης I σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες.

Στο 66.12 % των ασθενών που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της, μικρότερη από 3 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών (15- 44pg/ml). Στο 22.5% των ασθενών που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I, παρατηρήθηκε αύξηση της τροπονίνης I μεταξύ 3-6 φορές των ανώτερων φυσιολογικών επιπέδων (45-90pg/ml). Μεταξύ αυτών των ασθενών, ένας υπέστη πνευμονική εμβολή, δύο ανέπτυξαν πνευμονία, 3 παρουσίασαν νεφρική ανεπάρκεια, 1 εκδήλωσε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ένας εκδήλωσε καρδιακή ανεπάρκεια και οξύ πνευμονικό οίδημα, ενώ στους υπόλοιπους 6 δεν βρέθηκε σαφής αιτιολογία αύξησης της τροπονίνης. Σημειώνεται ότι αυτοί οι 14 ασθενείς δεν παρουσίασαν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου σύμφωνα με τα κριτήρια της Universal Definition. Το 11.3% των ασθενών που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I, παρατηρήθηκε αύξηση της τροπονίνης I μεγαλύτερη από 6 φορές των ανώτερων φυσιολογικών επιπέδων (>90pg/ml).

Η διακύμανση των επιπέδων τροπονίνης I σε σχέση με τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές

απεικονίζεται στην Εικόνα 4.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΩΤΕΡΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΙΜΗ



Εικόνα 4. Διακύμανση επιπέδων τροπονίνης I σε σχέση με την ανώτερη φυσιολογική τιμή μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου.

Τιμές τροπονίνης I μεγαλύτερες από 300 φορές των ανώτερων φυσιολογικών επιπέδων, παρατηρήθηκε στους 5 ασθενείς που εκδήλωσαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετεγχειρητικά.

Όλοι αυτοί οι 5 ασθενείς είχαν επίπεδα τροπονίνης I μεγαλύτερα από 230 pg/ml την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Ένας από τους 5 ασθενείς, παρουσίασε επίπεδα τροπονίνης μεγαλύτερα από 1200 pg/m και απεβίωσε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Η διακύμανση των τιμών της τροπονίνης I μεταξύ των ασθενών που δεν εκδήλωσαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και εκείνων με μυοκαρδιακή βλάβη, μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου

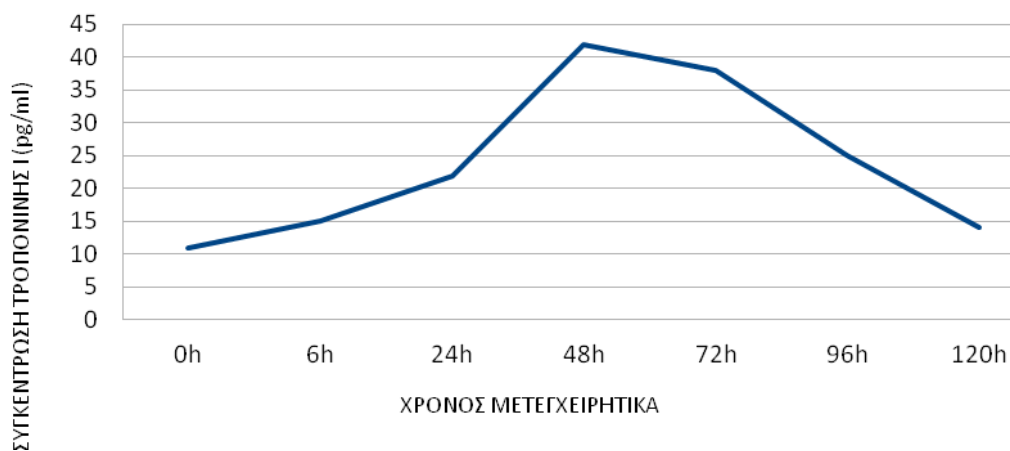
απεικονίζεται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 17. Επίπεδα τροπονίνης σε ασθενείς με ή χωρίς εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου.

Επίπεδα τροπονίνης I (pg/ml)	0h	6h	24h	48h	72h	96h	120h
Ασθενείς χωρίς εκδήλωση OEM	11.4±1.6	15.7±2.3	22±4.6	42.7±3.1	38±4.1	25±2.8	14±3.4
Ασθενείς με εκδήλωση OEM	43.1±3.1	62.4±2.7	258±6.6	1035±34	9842±56	3446±42	1232±22

Η διακύμανση των επιπέδων τροπονίνης σε μη εμφραγματίες καθώς και σε εμφραγματίες μετεγχειρητικά απεικονίζεται στις Εικόνες 5 και 6.

ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΜΗ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ



Εικόνα 5. Διακύμανση επιπέδων τροπονίνης σε μη εμφραγματίες ασθενείς μετεγχειρητικά.

ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

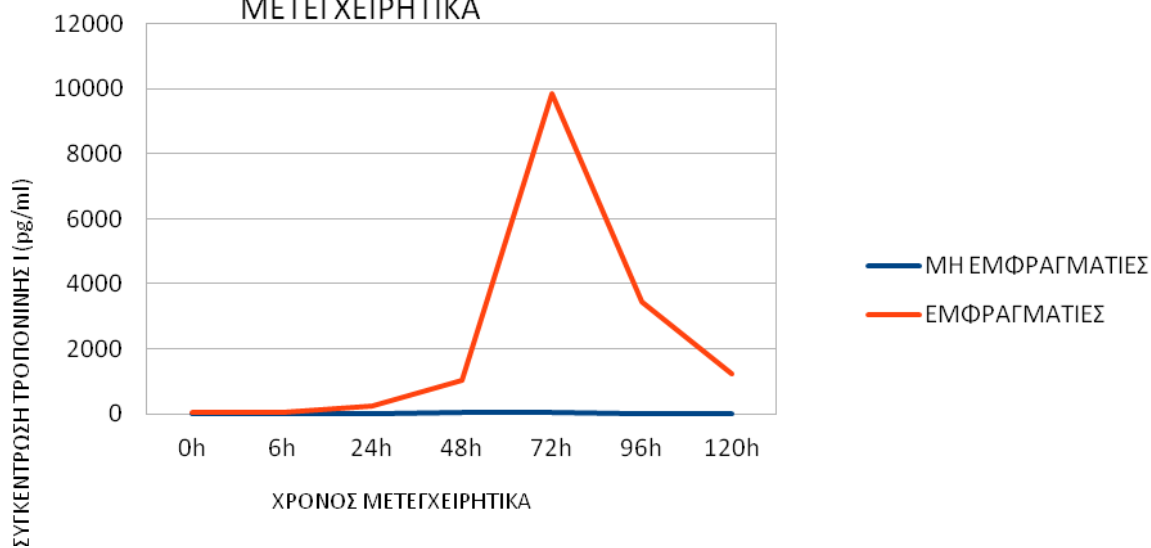


Εικόνα 6. Διακύμανση επιπέδων τροπονίνης σε εμφραγματίες ασθενείς μετεγχειρητικά.

Συγκρίνοντας τα επίπεδα τροπονίνης I στους μη εμφραγματίες και στους εμφραγματίες μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου, παρατηρείται μια περισσότερο απότομη αύξηση των επιπέδων της την 2η μετεγχειρητική ημέρα και απότομη πτώση των επιπέδων της μετά την 3η μετεγχειρητική ημέρα στους ασθενείς με μυοκαρδιακή βλάβη. Ενώ στους μη εμφραγματίες η αύξηση και στη συνέχεια η πτώση των επιπέδων της τροπονίνης I γίνεται πιο προοδευτικά.

Τα επίπεδα τροπονίνης I ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα στους εμφραγματίες ασθενείς μετεγχειρητικά, σε σχέση με τους μη εμφραγματίες ασθενείς. Η συγκριτική διακύμανση των επιπέδων τροπονίνης I σε εμφραγματίες και μη εμφραγματίες απεικονίζεται στην Εικόνα 7.

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ



Εικόνα 7. Συγκριτική διακύμανση των επιπέδων τροπονίνης I σε εμφραγματίες και μη εμφραγματίες.

Η διακύμανση των επιπέδων της τροπονίνης I στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου (NSTEMI) που προσήλθαν στο νοσοκομείο με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς να έχουν υποστεί διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου, απεικονίζεται στον Πίνακα 18.

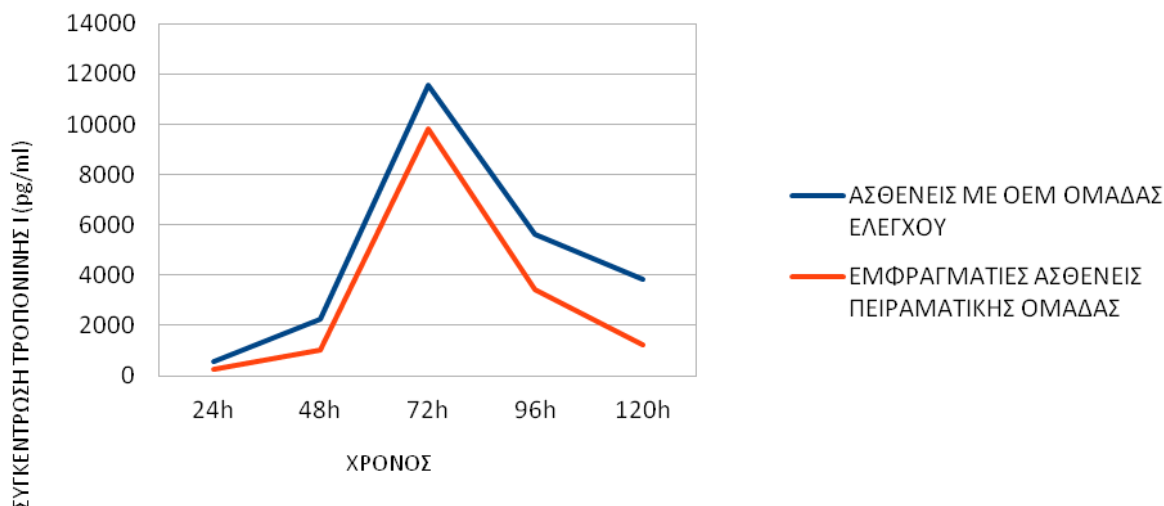
Πίνακας 18. Διακύμανση επιπέδων τροπονίνης σε μη καταγματίες ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Επίπεδα τροπονίνης (pg/ml)	24h	48h	72h	96h	120h
Ασθενείς με NSTEMI ΟΕΜ χωρίς ιστορικό κατάγματος ισχίου	586±3.9	2245±45	11567±61	5647±28	3845±39

Η διακύμανση των επιπέδων τροπονίνης I της ομάδας ελέγχου παρουσίασε στατιστικώς σημαντική διαφορά με τα αντίστοιχα των εμφραγματιών ασθενών της πειραματικής ομάδας σε όλες τις χρονικές περιόδους μέτρησης ($p > 0.05$). Η συγκριτική διακύμανση των επιπέδων τροπονίνης της ομάδας ελέγχου και των εμφραγματιών ασθενών της πειραματικής ομάδας, απεικονίζεται στην

Εικόνα 8.

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΜΕΤΑΞΥ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ
ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΩΝ ΤΗΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ



Εικόνα 8. Συγκριτική διακύμανση των επιπέδων τροπονίνης της ομάδας ελέγχου και των εμφραγματιών ασθενών της πειραματικής ομάδας.

Παρατηρείται πιο ταχεία άνοδος των τιμών της τροπονίνης I, μεγαλύτερη κορύφωση των επιπέδων και βραδύτερη επάνοδος των φυσιολογικών τιμών στους ασθενείς με ΟΕΜ της ομάδας ελέγχου σε σχέση με τους εμφραγματιές ασθενείς της πειραματικής ομάδας.

Βέβαια το σύνολο των ασθενών της ομάδας ελέγχου, αφορά νεότερους ασθενείς όπου πιθανότατα δεν έχει αναπτυχθεί παράπλευρη κυκλοφορία και η μυοκαρδιακή νέκρωση αφορά μεγαλύτερη ζώνη.

Συνάμα η μυοκαρδιακή νέκρωση στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου αφορά τον τύπο I εμφράγματος, όπου συμβαίνει διακοπή της αιματικής ροής στα πλαίσια αποκόλλησης της αθηρωματικής πλάκας (επιβεβαιωμένης με στεφανιογραφία).

Συνεπώς η καταγραφή υψηλότερων επιπέδων τροπονίνης στην ομάδα ελέγχου οφείλεται στην διακοπή της αιματικής ροής και όχι στην ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου, όπως συμβαίνει στις περισσότερες περιπτώσεις περιεγχειρητικού εμφράγματος.

Σε 7 ασθενείς από τους 41 που είχαν αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης I μετεγχειρητικά, που ήταν μικρότερη από το τριπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, χωρίς όμως να ανιχνευθεί καρδιολογικό ή άλλο υποκείμενο αίτιο. Το αξιοσημείωτο είναι ότι και στις 7 περιπτώσεις η διάρκεια της επέμβασης ξεπέρασε τα 90 λεπτά, γεγονός που δηλώνει ότι το χειρουργείο ήταν εργώδες, λόγω δύσκολης ανάταξης του κατάγματος και δυσχέρειας στην σωστή πρόωθηση του ήλου στα πλαίσια συντριπτικότητας του κατάγματος ή στενότητας του μηριαίου αυλού. Το γεγονός αυτό απαιτήσε εκτεταμένους γλυφανισμούς και επομένως προκλήθηκε σημαντική βλάβη των μαλακών μορίων από την αύξηση της ενδοστικής θερμοκρασίας (heat effect) που πιθανόν μεταδόθηκε στην συστηματική κυκλοφορία και στο μυοκάρδιο ή απελευθέρωση λιπιδίων εμβόλων που εισήλθαν στην πνευμονική κυκλοφορία.

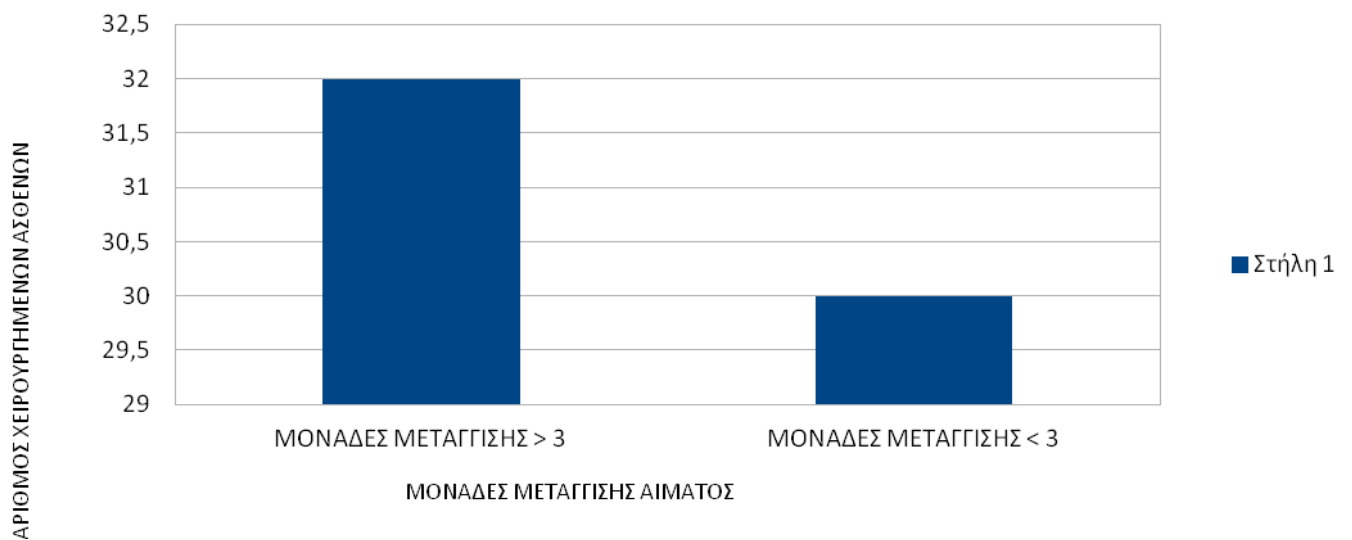
Το μοντέλο ανάλυσης παλινδρόμησης σταθμισμένο για παράγοντες όπως ηλικία, φύλο γενική κατάσταση ασθενούς (ASA score), λειτουργικότητα ασθενούς (METs), χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από το κάταγμα μέχρι την επέμβαση, την διάρκεια της επέμβασης, τις μονάδες αίματος που απαιτήθηκαν για μετάγγιση, το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, το ιστορικό προδιαθεσικών παραγόντων για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου (revised cardiac index), τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και το ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής, ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων τροπονίνης I και ηλικίας ($p=0.02$), γενικής κατάστασης ASA score ($p=0.003$), μονάδων αίματος μετάγγισης ($p=0.032$), ιστορικού στηθάγχης ($p=0.000134$) και ιστορικού καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου C ($p=0.023$). Τα αποτελέσματα του μοντέλου ανάλυσης παλινδρόμησης απεικονίζεται στον Πίνακα 19.

Πίνακας 19. Συσχέτιση επιπέδων τροπονίνης με διάφορους παράγοντες.

	Troponin (+)	Troponin (-)	p-value
Ηλικία (έτη)	84.1	78.3	0.02*
Φύλο Γυναίκες / Άνδρες	47 / 15	28 / 42	0.78
Γενική κατάσταση ASA score >2	38	24	0.003*
Λειτουργική ικανότητα πριν το κάταγμα (METs < 4)	22	26	0.98
Χρόνος μεσολάβησης από το κάταγμα μέχρι το χειρουργείο (>48h)	22	24	0.96
Διάρκεια επέμβασης (>45min)	46	44	0.22
Μονάδες αίματος μετάγγισης (>2units)	26	17	0.032*
Ιστορικό κολλικής μαρμαρυγής	14	18	0.82
Νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές	35	32	0.29
Υποξυγοναιμία SaO ₂ <90%	20	38	0.25
Φαρμακευτική αγωγή			
Αποκλειστές β -υποδοχέων	28	34	0.82
Στατίνες	16	20	0.95
Ασπιρίνη	13	15	0.88
Διουρητικά	26	28	0.96
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου	17	20	0.92
Αναστολείς διαύλων Ca	12	8	0.3
Ιστορικό στηθάγχης	39	15	0.00001*
Ιστορικό προηγούμενου OEM	8	6	0.64
Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας			
Στάδιο A	11	13	0.91
Στάδιο B	7	5	0.6
Στάδιο C	8	1	0.023*
Στάδιο D	2	1	0.91
Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου	11	10	0.96
Ιστορικό ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη	13	18	0.66
Προεγχειρητικά επίπεδα κρεατινίνης > 2mg/dl	14	18	0.93

Οι χειρουργημένοι ασθενείς με ενδομυελική ήλωση ισχίου που κατά την μετεγχειρητική περίοδο μεταγγίζονται με περισσότερες από 3 μονάδες αίματος έχουν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I (OR=2.25, 95% CI: 1.07 - 4.74) σε σχέση με τους ασθενείς που μεταγγίζονται με λιγότερο από 3 μονάδες αίματος.

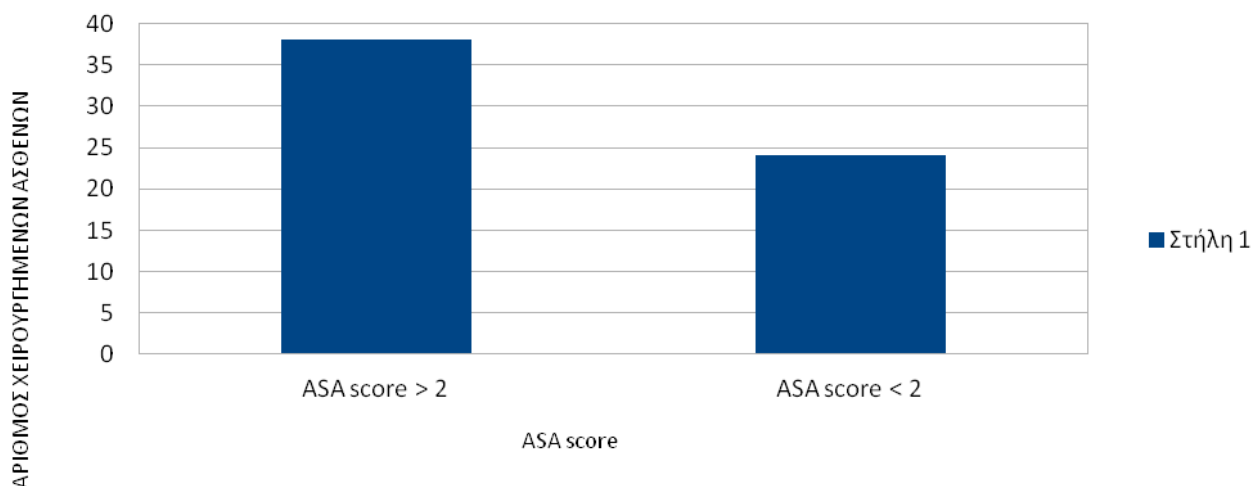
ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΔΟΜΥΕΛΙΚΗ ΗΛΩΣΗ ΙΣΧΙΟΥ



Εικόνα 9. Συσχέτιση μονάδων μετάγγισης και μετεγχειρητικών επιπέδων τροπονίνης μετά από ενδομυελική ήλωση.

Ομοίως ασθενείς με γενική κατάσταση ASA score >2 έχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I μετεγχειρητικά (OR=3.03, 95% CI: 1.49-6.18) σε σχέση με αυτούς που έχουν γενική κατάσταση ASA score <2.

Γενική κατάσταση ασθενούς (ASA score) και επίπεδα τροπονίνης μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου



Εικόνα 10. Συσχέτιση γενικής κατάστασης κατά ASA score και μετεγχειρητικών επιπέδων τροπονίνης μετά από ενδομυελική ήλωση.

Συνάμα ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδομυελική ήλωση ισχίου και έχουν ιστορικό στηθάγχης έχουν 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν ιστορικό στηθάγχης (OR=6.22, 95%CI:2.88-13.42).

Σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, έγινε υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση. Η συσχέτιση των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων με τα επίπεδα της τροπονίνης I απεικονίζεται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20. Μετεγχειρητικά επίπεδα τροπονίνης και υπερηχογραφικά ευρήματα.

Υπερηχογραφικά ευρήματα	Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης (n=62)	Φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης (n=70)	p
Νέα υποκινησία τοιχώματος μυοκαρδίου	5 (8.06%)	0 (0%)	-
Διάταση ΑΡ κοιλίας	28 (45.16%)	20 (28.57%)	0.047*
Βαλβιδοπάθεια	12 (19.35%)	19 (27.14%)	0.39
Διάταση ΑΡ κόλπου	3 (4.83%)	5 (7.14%)	0.57
Πνευμονική υπέρταση	12 (19.35%)	7 (10%)	0.2

Ασθενείς που χειρουργήθηκαν με ενδομυελική ήλωση ισχίου και παρουσιάζουν υπερηχογραφική διάταση της AP κοιλίας, έχουν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν αυξημένα επίπεδα μετεγχειρητικά, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν διάταση της AP κοιλίας (OR=2.06, 95%CI: 1-4.23). Το εύρημα αυτό συμβαδίζει με το γεγονός ότι η καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου C) αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένων επιπέδων τροπονίνης.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I συνολικά σε 62 ασθενείς, αλλά μόνο σε 5 ασθενείς εκδηλώθηκε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αιτιολογία της αύξησης της τροπονίνης στις υπόλοιπες περιπτώσεις συνοψίζεται στον Πίνακα 21 και στην Εικόνα 11.

Πίνακας 21. Αίτια αύξησης τροπονίνης μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου.

ΑΙΤΙΟ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (n=62)
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	5
Υποξυγοναιμία (pO ₂ <60mmHg)	4
Σημαντική πτώση αιματοκρίτη (<25%)	26
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	1
Πνευμονία	3
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή οξύ πνευμονικό οίδημα	3
Ταχυαρρυθμία	4
Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια	8
Πνευμονική Εμβολή	1
Αδιευκρίνιστη αιτία	7

ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΔΟΜΥΕΛΙΚΗ ΗΛΩΣΗ ΙΣΧΙΟΥ



Εικόνα 11. Διάγραμμα απεικόνισης αιτιολογίας αύξησης της τροπονίνης μετεγχειρητικά.

Η διακύμανση των υπόλοιπων δεικτών μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου απεικονίζεται στον

Πίνακα 22.

Πίνακας 22. Διακύμανση επιπέδων SGOT, LDH, CPK, CK index, CRP μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου.

	0h	6h	24h	48h	72h	96h	120h
SGOT (IU/L)	28±3.1	20±4.6	22±3.8	20±2.9	18±2.8	16±1.7	17±2.3
LDH (IU/L)	185±23.2	210±31.6	292±36.2	156±23.6	161±18.7	145±32.6	138±24.5
CPK (IU/L)	170±12.8	251±28.5	489±40.9	312±34.1	301±47.1	262±27.2	259±34.4
CK-index (%)	5.1±0.7	5.6±1.1	5.9±0.7	6.4±0.3	6.1±1.8	5.8±1.5	5.3±1.1
CRP mg/dl	1.9±0.8	7.2±1.5	19.6±2.1	21.8±1.6	20.6±0.9	15.9±3.6	6.5±2.9

Στις 5 περιπτώσεις εμφράγματος που καταγράφηκαν μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου, βρέθηκαν 5 ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CRP, 3 ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CPK, 3 ασθενείς με αυξημένο CK-index, 2 ασθενείς με αυξημένα επίπεδα LDH, ενώ δεν βρέθηκαν ασθενείς με αυξημένα επίπεδα SGOT.

Τα ψευδώς αυξημένα (δηλαδή χωρίς να συνυπάρχει περιεγχειρητικό έμφραγμα) επίπεδα των παραπάνω δεικτών απεικονίζονται στον Πίνακα 23.

Πίνακας 23. Ψευδώς θετικά επίπεδα διαφόρων βιοχημικών δεικτών μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου, χωρίς την εκδήλωση εμφράγματος.

Δείκτης	Ψευδώς (+) επίπεδα
SGOT	46 (34.8%)
LDH	79 (59.8%)
CPK	105 (79.5%)
CK-index	98 (74.24%)
CRP	127 (96.21%)

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στηρίζεται στον συνδυασμό της παρουσίας κλινικών συμπτωμάτων και εργαστηριακών ευρημάτων [13]. Η εκδήλωση προκάρδιου άλγους ή δύσπνοιας, μαζί με ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και η αύξηση της συγκέντρωσης της τροπονίνης στο πλάσμα, θέτουν τη διάγνωση της μυοκαρδιακής νέκρωσης [214].

Οι πτώσεις επί του εδάφους είναι συχνό φαινόμενο στους ηλικιωμένους [1]. Το 1/3 των ανθρώπων ηλικίας άνω των 65 ετών και το 1/2 των ανθρώπων ηλικίας άνω των 85 ετών, θα πέσουν τουλάχιστον μια φορά κατά τη διάρκεια ενός έτους [223]. Οι πτώσεις όμως έχουν διάφορες δυσμενείς συνέπειες όπως την εμφάνιση του κατάγματος του ισχίου καθώς και την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης συνήθως με επισκληρίδιο αναισθησία και νοσηλείας [226].

Αν και η επισκληρίδιος αναισθησία ασκεί προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο, η εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου αποτελεί μια ύπουλη επιπλοκή σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου, στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο [213]. Στις μισές περίπου περιπτώσεις η εμφάνιση εμφράγματος οφείλεται στην αποκόλληση της αθηρωματικής πλάκας και τον σχηματισμό θρόμβου που παρακωλύει την στεφανιαία κυκλοφορία (τύπος I εμφράγματος) [209]. Στις άλλες μισές περιπτώσεις ευθύνεται μια ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου στο μυοκάρδιο (έμφραγμα τύπου II), όπως για παράδειγμα συμβαίνει σε ταχυκαρδία, αναιμία ή υποξυγοναιμία που αποτελούν συχνές μετεγχειρητικές επιπλοκές [267]. Πολλές φορές λόγω έλλειψης συμπτωμάτων προκάρδιου άλγους, εξαιτίας της χρήσης αναλγητικών ή ψυχοτρόπων φαρμάκων μετεγχειρητικά, είναι δύσκολη η ανίχνευση των εμφραγμάτων [102]. Έχει παρατηρηθεί ότι πολλές περιπτώσεις παρακώλυσης της στεφανιαίας κυκλοφορίας, ακόμα και με ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, μπορεί να συνοδεύονται από απουσία συμπτωμάτων [282]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, πολλές περιπτώσεις εμφράγματος να διαλάθουν [22]. Η συχνή όμως αναζήτηση υψηλών επιπέδων τροπονίνης στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, μπορεί να θέσει την υποψία

εμφράγματος του μυοκαρδίου, να οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση και να βελτιώσει την παροχή ιατρικών υπηρεσιών στον ασθενή.

Στην παρούσα μελέτη έγινε καταγραφή των επιπέδων της τροπονίνης I σε 132 ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης εμφράγματος του μυοκαρδίου, στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (από το τέλος της επέμβασης έως την 5^η μετεγχειρητική ημέρα) μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου. Σχεδόν το 47% των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη, παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ενώ από αυτούς μόνο το 5% εκδήλωσε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην πλειονότητά τους (60%) οι εμφραγματίες ασθενείς μετά από ενδομυελική ήλωση ήταν ασυμπτωματικοί, ενώ ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις καταγράφηκαν μόνο στο 60%.

Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα άλλων μελετών. Οι Chong και συν. σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη εξέτασαν 187 ασθενείς άνω των 60 ετών που υπεβλήθησαν σε επείγουσα ορθοπαιδική επέμβαση (που αφορούσε κάταγμα οστού ή σηπτική αρθρίτιδα) και κατέγραψαν τα επίπεδα της τροπονίνης I τις 3 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες [220]. Οι συγγραφείς ανέφεραν αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης I στο 37% των ασθενών μετεγχειρητικά. Όμως μόνο το 6.5% αυτών ανέπτυξε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, το ηλεκτροκαρδιογράφημα ανέδειξε το έμφραγμα μόνο στο 50% των περιπτώσεων. Επιπλέον το 73% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, δεν παρουσίασε ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, και επισημάνθηκε ότι οι ασθενείς που συνοδεύονταν από αλλαγές στο ΗΚΓ μετεγχειρητικά, παρουσίαζαν και υψηλότερα επίπεδα τροπονίνης. Κατά μέσο όρο τα επίπεδα της τροπονίνης ήταν 70 φορές μεγαλύτερα στους ασθενείς που ανέπτυξαν έμφραγμα σε σχέση με τους μη εμφραγματίες. Συμπερασματικά οι συγγραφείς τόνισαν ότι ενώ η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης είναι συχνή μετεγχειρητικά, εντούτοις οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί και μόνο σε μικρό ποσοστό εμφανίζουν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι Gupta και συν. μελέτησαν 1212 ασθενείς, μέσης ηλικίας 85 ετών, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για διατροχαντήριο ή

υποκεφαλικό κάταγμα ισχίου και βρήκαν ότι το 13% των ασθενών εμφάνισε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τις πρώτες 7 ημέρες μετά το χειρουργείο [7]. Μάλιστα το 92% αυτών των εμφραγμάτων παρουσιάστηκε τις πρώτες 48 ώρες. Το 19% των ασθενών με έμφραγμα, εμφάνισε προκάρδιο άλγος ή δύσπνοια, ενώ το ηλεκτροκαρδιογράφημα ανέδειξε αλλοιώσεις στο 23% με ανάσπαση του διαστήματος ST στο 7%. Το αυξημένο ποσοστό εμφράγματος σε αυτή τη μελέτη, αποδόθηκε στο γεγονός ότι το 60% των ασθενών είχε γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και το 20% είχε νεφρική ανεπάρκεια. Βέβαια στη δική μας μελέτη, ενώ όλοι οι ασθενείς είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, εντούτοις μικρότερο ποσοστό ασθενών εκδήλωσε οξύ έμφραγμα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ενδομυελική ήλωση ισχίου αποτελεί μια χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου επέμβαση σε σχέση με την ημιαρθροπλαστική ισχίου.

Οι Fisher και συν. μελέτησαν 238 ασθενείς, μέσης ηλικίας 82 ετών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση για κάταγμα ισχίου (το 65% αφορούσε ημιαρθροπλαστική και το 35% αφορούσε ήλωση) και μετρήθηκαν τα επίπεδα της τροπονίνης I μέχρι και 72 ώρες μετά την επέμβαση [221]. Σχεδόν το 30% των ασθενών (από τους 182) παρουσίασε αύξηση της τροπονίνης I μετεγχειρητικά, αλλά από αυτούς μόνο το 1/3 των ασθενών εκδήλωσε βλάβη του μυοκαρδίου. Στη δική μας μελέτη, που αφορούσε αποκλειστικά επεμβάσεις ενδομυελικής ήλωσης ισχίου, καταγράφηκε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην μεγαλύτερη απελευθέρωση λιπιδών μικροεμβόλων στην συστηματική κυκλοφορία κατά την προώθηση του ήλου σε σχέση με την ημιαρθροπλαστική ισχίου, με αποτέλεσμα την παρακώλυση της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Επιπλέον οι προεγχειρητικές απώλειες αίματος είναι μεγαλύτερες στις περιπτώσεις διατροχαντήριου κατάγματος και ενδομυελικής ήλωσης ισχίου σε σχέση με την ημιαρθροπλαστική ισχίου [2]. Επομένως η καταπόνηση του μυοκαρδίου λόγω της χαμηλής προσφοράς οξυγόνου είναι πιο έκδηλη στις ενδομυελικές ηλώσεις ισχίου [62].

Οι Chong και συν σε άλλη μελέτη όπου εξέτασαν 102 ασθενείς, με μέση ηλικία 79 ετών που υπεβλήθησαν σε επείγουσα ορθοπαιδική επέμβαση (που αφορούσε κάταγμα οστού ή σηπτική

αρθρίτιδα) και κατέγραψαν πάλι τα επίπεδα της τροπονίνης I τις 3 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Επιπλέον σε μερικούς ασθενείς (όπου δεν υπήρχαν 3 μετρήσεις) έγινε καταγραφή των επιπέδων τροπονίνης από την 4η έως και την 7η ημέρα [222]. Οι συγγραφείς βρήκαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I στο 52.9% των ασθενών, αναδεικνύοντας την ανάγκη μέτρησης των επιπέδων και πέραν του τριημέρου μετεγχειρητικά αφού μερικοί ασθενείς εμφάνισαν κορύφωση των επιπέδων της τροπονίνης την 4η μετεγχειρητική ημέρα. Πιθανόν η δική μας μελέτη να ανέδειξε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης διότι οι μετρήσεις συνεχίστηκαν μέχρι και την 5η μετεγχειρητική ημέρα και στο 6% των ασθενών εμφανίστηκε αύξηση των επιπέδων τροπονίνης τις τελευταίες 2 ημέρες των μετρήσεων. Οι van Zyl και συν. βρήκαν ότι σχεδόν το 30% των ασθενών παρουσίασε αύξηση των επιπέδων τροπονίνης την 3η μετεγχειρητική μέρα, χωρίς απαραίτητα τα επίπεδα αυτά να είναι αυξημένα από την 1η μετεγχειρητική ημέρα [224]. Οι Hietala και συν. βρήκαν ότι το 38% των ασθενών παρουσιάζει αύξηση των επιπέδων της Τροπονίνης T την 1η μετεγχειρητική ημέρα και το 12.7% αργότερα [230]. Βέβαια το πολύ αυξημένο ποσοστό των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά στην μελέτη των Chong και συν. αποδόθηκε στην μεγάλη ηλικία των ασθενών, την χρήση ευαίσθητων μεθόδων ανίχνευσης τροπονίνης και στο γεγονός ότι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση [222]. Ομοίως οι Hietala και συν. βρήκαν ότι το 44.5% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης T ήταν άνω των 90 ετών, ενώ μόνο το 12.5% ήταν κάτω των 70 ετών [230].

Επιπλέον στη μελέτη των Chong και συν το 18.5% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης εμφάνισαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ενώ το ηλεκτροκαρδιογράφημα ανέδειξε αλλοιώσεις στο 80% των περιπτώσεων εμφράγματος [222]. Το αυξημένο ποσοστό εμφάνισης μη φυσιολογικών επιπέδων τροπονίνης, το απέδωσαν οι συγγραφείς στην μελέτη περισσότερο ηλικιωμένων ασθενών, καθώς και στο γεγονός ότι οι επεμβάσεις όπου συμμετείχαν οι ασθενείς ήταν επείγουσες και σε αυτές τις περιπτώσεις αυξάνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακού επεισοδίου, σε σχέση με τις εκλεκτικές και προγραμματισμένες επεμβάσεις.

Πράγματι αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία ότι η αύξηση των επιπέδων τροπονίνης είναι

περισσότερο έκδηλη στις επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις, αφού σε αυτή την περίπτωση ένας ασθενής με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και κατάγμα ισχίου, οδηγείται αναγκαστικά στο χειρουργείο προκειμένου να ανακτήσει την κινητικότητα του [102, 112, 120, 209, 224, 264]. Αντίθετα στις εκλεκτικές επεμβάσεις το ιστορικό σοβαρής καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να δράσει απαγορευτικά στην διενέργεια χειρουργικής επέμβασης προς επιδιόρθωση της οστεοαρθρίτιδας ισχίου, διότι ο ασθενής διατηρεί την κινητικότητα του [7, 103, 209]. Επομένως στις εκλεκτικές επεμβάσεις, οδηγούνται οι ασθενείς που έχουν καλύτερη γενική κατάσταση υγείας, με αποτέλεσμα το ποσοστό των ασθενών που έχουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης να είναι μικρότερο [267, 282]. Οι Ausset και συν. εξέτασαν 88 ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας άνω των 70 ετών, που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επιδιόρθωση κατάγματος ισχίου (27 ασθενείς) με ήλωση ή με αρθροπλαστική, σε χειρουργική αποκατάσταση οστεοαρθρίτιδας ισχίου με ολική αρθροπλαστική ισχίου (45 ασθενείς) και σε αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου (16 ασθενείς) [223]. Οι συγγραφείς κατέγραψαν τα επίπεδα της τροπονίνης τις 3 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες και ανέφεραν αυξημένα επίπεδα στο 12.5% των ασθενών. Μάλιστα η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης ήταν πιο συχνή στις χειρουργικές επεμβάσεις επιδιόρθωσης κατάγματος, παρά στις επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής. Μόνο το 2% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης ανέφερε συμπτώματα, ενώ ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις καταγράφηκαν μόνο στο 30%. Οι van Zyl και συν. μελέτησαν 160 ασθενείς, μέσης ηλικίας 65 ετών, με έναν τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο στο ιστορικό τους, και μέτρησαν τα επίπεδα της τροπονίνης T μέχρι 3 ημέρες μετά την επέμβαση. Το 42% των ασθενών υπεβλήθηκε σε ολική αρθροπλαστική ισχίου, το 24% σε ολική αρθροπλαστική γόνατος και το 34% των ασθενών σε αρθροπλαστική λόγω υποκεφαλικού κατάγματος ισχίου [224]. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το 42% των ασθενών εμφάνισε αύξηση των επιπέδων τροπονίνης μετεγχειρητικά, ενώ μόνο το 4% αυτών εκδήλωσε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 62% των ασθενών με αρθροπλαστική λόγω κατάγματος, το 46% των ασθενών με ολική αρθροπλαστική γόνατος και το 24% των ασθενών με ολική αρθροπλαστική ισχίου παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά

αντίστοιχα. Οι Jules-Elysse και συν. μελέτησαν 88 ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για στεφανιαία νόσο, που υπεβλήθησαν σε ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση, όπως ολική αρθροπλαστική, ισχίου & γόνατος (70 ασθενείς), σπονδυλοδεσίες (7 ασθενείς) και άλλες επεμβάσεις (8 ασθενείς) και κατέγραψαν τα επίπεδα της τροπονίνης τις πρώτες 3 ημέρες μετεγχειρητικά [19]. Από αυτούς τους ασθενείς μόνο 5 (5.68%) είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I μετεγχειρητικά. Οι Urban και συν. μελέτησαν 805 ασθενείς, που υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος και σε σπονδυλοδεσία, με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και κατέγραψαν τα επίπεδα της τροπονίνης I μετεγχειρητικά [226]. Το 20.6% των ασθενών αυτών, εμφάνισε αύξηση των επιπέδων τροπονίνης I μετεγχειρητικά και μόνο το 1.2% εκ του συνόλου των ασθενών παρουσίασε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Βρέθηκε ότι η αύξηση των επιπέδων τροπονίνης ήταν συχνότερη στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε σπονδυλοδεσία. Πιθανόν αυτό να συμβαίνει γιατί στις επεμβάσεις αυτές λαμβάνουν χώρα μεγάλες απώλειες αίματος, οπότε υπάρχει μια δυσαναλογία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου στο μυοκάρδιο [7, 112, 209]. Το ίδιο γεγονός εξηγεί το εύρημα των van Zyl και συν. που ανέφεραν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος είχαν διπλάσια πιθανότητα να έχουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σε σχέση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου [224]. Πράγματι οι επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος κατά τη διάρκεια της επέμβασης δεν έχουν μεγάλες απώλειες αίματος λόγω της χρήσης αεροθαλάμου που παρέχει αιμόσταση, ενώ αντίθετα μετά την αφαίρεση του αεροθαλάμου οι απώλειες αίματος είναι μεγαλύτερες [1]. Παράλληλα στην ολική αρθροπλαστική ισχίου η αιμόσταση γίνεται διεγχειρητικά πριν τη σύγκλειση του τραύματος και επομένως περιορίζονται οι μετεγχειρητικές απώλειες αίματος [4].

Επίσης είναι γεγονός ότι το ποσοστό εκδήλωσης εμφράγματος μετεγχειρητικά μετά από εκλεκτικές επεμβάσεις είναι πολύ χαμηλό [3,6]. Οι Gandhi και συν. ανέφεραν ποσοστό περιεγχειρητικού εμφράγματος 1.8% εντός 18 ημερών μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος [227].

Ομοίως οι Lalmohamed και συν. ανέφεραν ποσοστό 0.8% στην εμφάνιση μετεγχειρητικού οξέος

εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός 15 ημερών μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου & γόνατος [228]. Οι Mortazavani και συν. μελέτησαν 52 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος και κατέγραψαν τα επίπεδα της τροπονίνης I μέχρι και 48 ώρες μετεγχειρητικά [229]. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι συγγραφείς δεν βρήκαν ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά. Ομοίως οι Hobisch-Hagen και συν. δεν κατέγραψαν ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I μετά από μείζονα ορθοπαιδική επέμβαση σπονδυλοδεσίας ή οστεοτομίας πυέλου [293]. Οι συγγραφείς μελέτησαν 37 ασθενείς με μέση ηλικία τα 35 έτη με ιστορικό αιμοδιάλυσης και μέτρησαν τα επίπεδα της τροπονίνης τις πρώτες 3 μετεγχειρητικές ημέρες. Ανέφεραν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση συνήθως δεν εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης στην μετεγχειρητική περίοδο, εφόσον δεν έχουν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Όμως στην προηγούμενη μελέτη θα πρέπει να επισημάνουμε την νεαρή ηλικία των ασθενών, που πιθανότατα συμβάλει στην μη αύξηση των επιπέδων τροπονίνης. Αν και στη δική μας μελέτη δεν υπήρχε διαφορά ως προς την ηλικία μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν αύξηση της τροπονίνης και εκείνων που είχαν φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης, εντούτοις υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν την διαφορά αυτή [7, 19, 62, 120, 227, 267].

Αναφέρθηκε και προηγουμένως ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ επιπέδων τροπονίνης και ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων. Οι Hietala και συν. αφού εξέτασαν 200 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 80 ετών, συσχέτισαν την εμφάνιση των επιπέδων τροπονίνης T τις πρώτες δύο ημέρες μετεγχειρητικά με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα [230]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι εξεταζόμενοι ασθενείς προσήλθαν στο νοσοκομείο λόγω κατάγματος ισχίου και υπεβλήθησαν σε χειρουργικές επεμβάσεις ως εξής: 95 ασθενείς υπεβλήθησαν σε ημιαρθροπλαστική ισχίου, 83 ασθενείς σε ενδομυελική ήλωση ισχίου και 20 ασθενείς σε διαδερμική τοποθέτηση κοχλιών στο ισχίο. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η ανύψωση του διαστήματος ST συνέβη πιο συχνά σε ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης περισσότερο από το πενταπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Όπως ήταν αναμενόμενο δεν καταγράφηκαν ανασπάσεις του διαστήματος ST σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης T. Συνάμα οι περιπτώσεις

εμφάνισης νέας κατάσπασης του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν περισσότερες σε ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης περισσότερο από το πενταπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Μόνο που κατασπάσεις του διαστήματος ST καταγράφηκαν και σε ασθενείς χωρίς αυξημένα επίπεδα τροπονίνης T. Οι Hietala και συν. έχουν υποστηρίξει την άποψη ότι η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης T, περισσότερο από 5 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής μετεγχειρητικά, θα πρέπει να αποδίδεται σε έμφραγμα τύπου I [230]. Στη δική μας μελέτη, παρατηρήθηκαν ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές σε 3 από τους 5 ασθενείς που εκδήλωσαν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε 2 περιπτώσεις καταγράφηκαν κατασπάσεις του διαστήματος ST και σε 1 περίπτωση ανάσπαση του διαστήματος ST. Επιπλέον στη δική μας μελέτη δεν καταγράφηκε καμία μεταβολή του διαστήματος ST στις υπόλοιπες περιπτώσεις εκτός εμφράγματος, είτε με αυξημένα, είτε με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης. Σύμφωνα με τους Chong και συν. η ύπαρξη των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων ήταν ανεξάρτητη της υπότασης κατά την διάρκεια της επέμβασης. Το 55,9% των ασθενών με ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, ενώ το 44,1% των ασθενών με ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές δεν είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [222]. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 79% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης δεν παρουσίασε ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις. Επιπλέον οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η πλειονότητα (65%) των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων συνέβη την 1η μετεγχειρητική ημέρα και ότι μόνο οι μισές περιπτώσεις εμφράγματος είχαν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις [294].

Παράλληλα οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις δεν αφορούσαν την ύπαρξη επάρματος Q, αλλά διάφορες μεταβολές κατά σειρά συχνότητας, όπως: αναστροφή επάρματος T, κατάσπαση διαστήματος ST, ευρήματα κολπικής μαρμαρυγής, ανύψωση του διαστήματος ST, νέος αποκλεισμός αριστερού σκέλους, νέος αποκλεισμός δεξιού σκέλους, πτωχή πρόοδος των R επαρμάτων και κοιλιακές έκτακτες συστολές (τριδυμία) [294]. Πάντως στις περισσότερες περιπτώσεις εμφράγματος καταγράφηκε κατάσπαση του διαστήματος ST, γεγονός που υποδηλώνει ότι πρόκειται για έμφραγμα τύπου II, που αντικατοπτρίζει μια ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και

ζήτησης οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Μάλιστα οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις είναι συχνότερες όσο πιο πολύ αυξάνονται τα επίπεδα της τροπονίνης. Άρα τα χαμηλά επίπεδα τροπονίνης που δεν συνοδεύονται από ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές δεν υποδηλώνουν ισχαιμία του μυοκαρδίου. Οπότε άλλοι παράγοντες όπως η υπογκαιμία, η νεφρική ανεπάρκεια, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική μαρμαρυγή, η πνευμονική εμβολή ή η σηπτική κατάσταση, συμβάλουν στην ήπια αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης [112, 209, 285]. Οι Hietala και συν. ανέφεραν ότι το 30% των ασθενών με έμφραγμα κατόπιν χειρουργικής επέμβασης για κάταγμα στο ισχίο, παρουσίασαν μόνο αναστροφή του κύματος T [294]. Οι συγγραφείς υποστήριζαν ότι αυτές οι αλλοιώσεις είναι συμβατές με ήπια ισχαιμία.

Είναι γεγονός ότι η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης δεν συνοδεύεται συνήθως από συμπτωματολογία ισχαιμίας, ούτε σχετίζεται πάντα με την ύπαρξη καρδιολογικού νοσήματος [7]. Φαίνεται ότι αντικατοπτρίζει τους πιο ευπαθείς ασθενείς και εκείνους που έχουν κακή γενική κατάσταση [103, 224]. Στη δική μας μελέτη, στην πλειονότητα των ασθενών η αύξηση της τροπονίνης ήταν μικρότερη από 3 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών. Περίπου 2 στους 3 ασθενείς παρουσιάζουν αυτή την ήπια αύξηση των τιμών της τροπονίνης μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου. Μόλις το 20% των ασθενών είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I, που κυμάνθηκαν σε τιμές μεταξύ των 3-6 φορές των ανώτερων φυσιολογικών επιπέδων. Μεταξύ αυτών των ασθενών, ένας υπέστη πνευμονική εμβολή, δύο ανέπτυξαν πνευμονία, 3 παρουσίασαν νεφρική ανεπάρκεια και ένας εκδήλωσε καρδιακή ανεπάρκεια και οξύ πνευμονικό οίδημα. Το 14.5% των ασθενών που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης I, παρατηρήθηκε αύξηση της τροπονίνης I μεγαλύτερη από 6 φορές των ανώτερων φυσιολογικών επιπέδων, αλλά μόνο εκείνοι οι ασθενείς που είχαν τιμές μεγαλύτερες από 300 φορές των ανώτερων φυσιολογικών επιπέδων εκδήλωσαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όλοι οι εμφραγματίες ασθενείς είχαν επίπεδα τροπονίνης I μεγαλύτερα από 230 pg/ml την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Στους περισσότερους ασθενείς η αύξηση της τροπονίνης συμβαίνει τις 2 πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση και επανέρχεται σιγά-

σιγά στις φυσιολογικές τιμές περίπου την 5η μετεγχειρητική ημέρα. Όμως το 11% των ασθενών της μελέτης μας παρουσίασε ένα δεύτερο κύμα αύξησης των επιπέδων της τροπονίνης μετά την 5η μετεγχειρητική ημέρα.

Η εμφάνιση αυξημένων επιπέδων τροπονίνης μετεγχειρητικά σχετίζεται με ορισμένους παράγοντες [209, 270, 284]. Υπάρχουν πολλές μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία που συσχετίζουν την αύξηση της τροπονίνης μετεγχειρητικά με την ηλικία, το φύλο, τη γενική κατάσταση κατά ASA, τους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, τις ανάγκες μετάγγισης, την χρήση φαρμάκων και την ύπαρξη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη ή νεφρικής ανεπάρκειας [19, 22, 114, 223]. Οι Chong και συν, έδειξαν ότι η αυξημένη ηλικία, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, νεφρικής ανεπάρκειας, και οι αυξημένες ανάγκες μετάγγισης σχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με την αύξηση των επιπέδων τροπονίνης μετεγχειρητικά [222]. Στη μελέτη αυτή, ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης αυξημένων επιπέδων τροπονίνης ήταν οι ανάγκες μετάγγισης αίματος. Ασθενείς που μεταγγίστηκαν, χωρίς όμως οι συγγραφείς να αναφέρουν τον αριθμό των μονάδων μετάγγισης έχουν 8.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά [3]. Επιπλέον οι Fisher και συν. ανέδειξαν τη σημασία της γενικής κατάστασης ASA, το ιστορικό Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου και το ιστορικό καπνίσματος [221]. Το 88% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχε γενική κατάσταση κατά ASA >3. Αλλά συμπεριλαμβάνοντας όλους τους προγνωστικούς παράγοντες σε μοντέλο παλίνδρομης ανάλυσης, μόνο η ηλικία αποτέλεσε ισχυρό προγνωστικό δείκτη αυξημένων επιπέδων τροπονίνης μετεγχειρητικά. Ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών με κάταγμα ισχίου έχουν 6 φορές πιο μεγάλη πιθανότητα να έχουν αυξημένες τιμές τροπονίνης μετεγχειρητικά [3, 5]. Αυτό αποδίδεται στο ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς πάσχουν από άλλα συνοδά νοσήματα όπως στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια που συμβάλλουν στην αύξηση της τροπονίνης κυρίως λόγω της ανισορροπίας που προκαλούν ανάμεσα στη ζήτηση και την προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο [22]. Οι Gupta και συν. επισήμαναν και άλλους προγνωστικούς δείκτες αύξησης της τροπονίνης.

Υποστήριξαν ότι η κλινική συμπτωματολογία ισχαιμίας όπως προκάρδιο άλγος, ή δύσπνοια καθώς και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [7]. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Hietala και συν. όπου εκτός των ανωτέρω πρόσθεσαν και την υπόταση ως προγνωστικό δείκτη των αυξημένων επιπέδων της τροπονίνης [294]. Οι van Lier και συν. μελέτησαν 2221 ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, που υπεβλήθησαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, μετρήθηκαν τα επίπεδα της τροπονίνης τις 3 πρώτες ημέρες μετεγχειρητικά [296]. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με υπόταση είχαν υψηλότερα επίπεδα τροπονίνης. Οι van Waes και συν. βρήκαν ότι η πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά 40% αυξάνει κατά 2 φορές την εμφάνιση εμφράγματος στην μετεγχειρητική περίοδο [296]. Ομοίως οι Abbott και συν. ανέφεραν ότι η πτώση της αρτηριακής πίεσης κάτω από τα 100mmHg προκαλεί αύξηση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος κατά 1.2 φορές [297]. Οι Hallqvist και συν. ανέφεραν ότι η πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά 50% συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων τροπονίνης [298].

Αλλά θα πρέπει να αναρωτηθούμε πρώτα αν όντως ευθύνεται όντως η υπόταση για την αύξηση της τροπονίνης [182]. Η απάντηση είναι δύσκολη. Θα πρέπει πρώτα να ξεκαθαριστεί σε αυτές τις μελέτες αν η τροπονίνη ήταν αυξημένη προεγχειρητικά [10, 214]. Διότι υπάρχουν αρκετές παθήσεις που συνοδεύονται από χρόνια αύξηση της τροπονίνης, όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια και η ισχαιμική καρδιοπάθεια [7]. Οπότε η αύξηση των επιπέδων τροπονίνης που παρατηρείται μετεγχειρητικά μπορεί να προϋπάρχει πριν την επέμβαση [114]. Διάφορες μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως η πνευμονική εμβολή, η αιμορραγία και η αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσουν υπόταση και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων σε μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης [62]. Οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις η υπόταση είναι το σύμπτωμα και όχι το αίτιο της αύξησης της τροπονίνης [182]. Επιπλέον η υπόταση προκαλεί νεφρική δυσλειτουργία και επομένως δυσχεραίνεται η νεφρική κάθαρση της τροπονίνης και συνεπώς παραμένει αυτή σε υψηλή συγκέντρωση [120]. Άρα τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά μπορεί να αντικατοπτρίζουν την νεφρική βλάβη παρά την μυοκαρδιακή βλάβη

[270]. Αυτό βέβαια είναι ευνόητο και στερείται ιδιαίτερης προγνωστικής αξίας, διότι η συμπτωματολογία του ασθενούς πάντα διερευνάται εργαστηριακά [282]. Εξάλλου σε πολλές μελέτες έχουν καταγραφεί αυξήσεις της τροπονίνης χωρίς να υπάρχει συμπτωματολογία, είτε γιατί τα συμπτώματα καλύπτονται από την αναλγητική αγωγή μετεγχειρητικά, είτε επειδή λαμβάνουν χώρα σε καταστάσεις μη ισχαιμίας, οπότε απουσιάζουν τα καρδιολογικά συμπτώματα [22, 223, 267, 282]. Επιπλέον πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η πιθανότητα μετεγχειρητικού εμφράγματος είναι 3.5 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 2.5 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης > 2.0 mg/dl [7, 285]. Επομένως είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή νεφρικής ανεπάρκειας να μετρώνται τα επίπεδα της τροπονίνης μετεγχειρητικά [22]. Χαρακτηριστικά στη μελέτη των Fisher και συν. αναδεικνύεται ότι ο τύπος του κατάγματος (υποκεφαλικό ή διατροχαντήριο) ισχίου δεν σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων τροπονίνης μετεγχειρητικά, παρόλο που το 64.5% των ασθενών με αυξημένες τιμές τροπονίνης είχαν υποβληθεί σε ημιαρθροπλαστική ισχίου, ενώ μόνο το 35.5% των ασθενών είχε υποβληθεί σε ενδομυελική ήλωση ισχίου [221].

Στη μελέτη των Ausset και συν. μελέτησαν ασθενείς που υποβλήθηκαν είτε σε επείγουσες, είτε σε εκλεκτικές επεμβάσεις και βρέθηκε ότι τρεις από τους 10 (30%) ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά απεβίωσαν εντός του 1ου έτους μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [223]. Οι δύο θάνατοι αποδόθηκαν σε οξύ καρδιαγγειακό συμβάν. Αντίθετα οι 5 από τους 77 (6.5%) ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά απεβίωσαν εντός του 1ου έτους μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και 3 θάνατοι από αυτούς αποδόθηκαν σε οξύ καρδιαγγειακό συμβάν. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την θνησιμότητα, μεταξύ των ασθενών με αυξημένα και εκείνων με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά. Στην πρώτη ομάδα ασθενών η θνησιμότητα άγγιξε το 45.5%, ενώ στη δεύτερη το 3.9%, κατά τη διάρκεια του 1ου έτους μετά την επέμβαση. Τονίστηκε ότι ο παράγοντας που σχετίζεται περισσότερο με την θνησιμότητα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την επέμβαση, είναι τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά. Βέβαια η θνησιμότητα ήταν

μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση λόγω κατάγματος ισχίου, παρά σε εκλεκτική επέμβαση ισχίου για οστεοαρθρίτιδα. Φαίνεται ότι το κάταγμα ισχίου και η αύξηση των επιπέδων τροπονίνης είναι δύο παράγοντες που συνδέονται άρρηκτα με την θνησιμότητα [171, 178]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το 27% των ασθενών που υποβλήθηκε σε χειρουργική επιδιόρθωση κατάγματος ισχίου απεβίωσε εντός του 1ου έτους μετεγχειρητικά, ενώ στο ίδιο διάστημα δεν απεβίωσε κανένας από εκείνους που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου. Οι Chong και συν. παρατήρησαν ότι το 37% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση για το ισχίο και παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά, απεβίωσαν εντός του 1ου έτους μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [220]. Αντίθετα μόνο το 2.1% των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά απεβίωσε εντός του 1ου έτους μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το 50% των ασθενών που απεβίωσαν και είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης παρουσίασαν θανατηφόρες καρδιαγγειακές επιπλοκές. Ενώ μόνο το 18.8% των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης παρουσίασαν καρδιαγγειακές επιπλοκές. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχαν 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να απεβιώσουν σε σχέση με εκείνους με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης. Παράλληλα οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης εμφάνισαν συχνότερα καρδιαγγειακές επιπλοκές όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, παροξυσμό κοιλιακής μαρμαρυγής ή άλλης αρρυθμίας, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Επιπλέον οι 3 ασθενείς που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, είχαν όλοι αυξημένα επίπεδα τροπονίνης. Οι Fisher και συν. υποστήριξαν ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης έχουν διπλάσιο κίνδυνο ενδονοσοκομειακού θανάτου σε σχέση με αυτούς που έχουν φυσιολογικές τιμές τροπονίνης μετεγχειρητικά [221]. Ασθενείς με συγκέντρωση τροπονίνης μεγαλύτερη από 1μg/l έχουν 16 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να απεβιώσουν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η συγκεκριμένη συγκέντρωση τροπονίνης χαρακτηρίζεται από ευαισθησία 36%, ειδικότητα 98% και αρνητική προγνωστική αξία 89% ως προς την πρόβλεψη ενδονοσοκομειακού θανάτου [221]. Αντίθετα οι Vallet και συν. υποστήριξαν ότι η μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων

τροπονίνης χωρίς την εκδήλωση εμφράγματος δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη της θνησιμότητας τους πρώτους 6 μήνες μετά την επέμβαση [299]. Ενώ αντίθετα ο συνδυασμός αύξησης της τροπονίνης με ταυτόχρονη εκδήλωση εμφράγματος είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας [209, 214, 285]]. Η σπουδαιότητα της μελέτης των Vallet και συν. έγκειται στο γεγονός ότι οι συγγραφείς χώρισαν τους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σε αυτούς που είχαν μεμονωμένη αύξηση των τιμών τροπονίνης χωρίς έμφραγμα και σε εκείνους που είχαν αύξηση τιμών τροπονίνης και εκδήλωσαν έμφραγμα [299]. Την μέθοδο αυτή δεν την έχουν ακολουθήσει οι άλλες μελέτες και όταν ερευνούν την προγνωστική αξία των αυξημένων τιμών τροπονίνης στη θνησιμότητα εξετάζουν μια ανομοιογενή ομάδα πληθυσμού όπου εμπεριέχονται όλοι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης ακόμα και αυτοί που ανέπτυξαν έμφραγμα και είναι ευνόητο ότι η θνησιμότητα των τελευταίων είναι μεγαλύτερη [102, 285]. Αυτό οδήγησε τους Vallet και συν. να υποστηρίξουν ότι η μεμονωμένη αύξηση των τιμών της τροπονίνης χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων ή ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων ή ανωμαλιών του τοιχώματος του μυοκαρδίου, δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας [299]. Ομοίως οι Huddleston και συν. που κατηγοριοποίησαν ασθενείς χειρουργημένους για κάταγμα ισχίου σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη εκδήλωση εμφράγματος, ασθενείς με υποκλινική εικόνα ισχαιμίας (μεμονωμένη αύξηση τροπονίνης ή του ενζύμου CK-MB) και σε ασθενείς χωρίς ισχαιμία (χωρίς αύξηση τροπονίνης ή του ενζύμου CK-MB), βρήκαν ότι η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια ενός έτους μετεγχειρητικά ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με εκδήλωση εμφράγματος, αλλά όχι στους ασθενείς με υποκλινική εικόνα ισχαιμίας [300].

Φαίνεται επομένως να υπάρχει μια ασυμφωνία μεταξύ των διαφόρων συγγραφέων σχετικά με την προγνωστική αξία της τροπονίνης ως προς την θνησιμότητα των ασθενών στην μετεγχειρητική περίοδο [7, 17, 62, 112, 182, 220, 226, 263, 270]. Σε αυτό συμβάλουν η διαφορετική μεθοδολογία προσέγγισης του προβλήματος αλλά και τα διάφορα χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού, όπως η ηλικία, οι συνοδές καταστάσεις και το είδος της επέμβασης (επείγουσα ή εκλεκτική) [285].

Πιθανόν στους ηλικιωμένους οι περιπτώσεις μεμονωμένης αύξησης της τροπονίνης είναι

περισσότερες και εμφανίζονται στα πλαίσια μη ισχαιμικών καταστάσεων όπως σε πνευμονική εμβολή, ή κολπική μαρμαρυγή, ή καρδιακή ανεπάρκεια [13, 114]. Επιπλέον στους ηλικιωμένους επειδή η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη, δυσχεραίνεται η νεφρική κάθαρση της τροπονίνης, με αποτέλεσμα αυτή να αθροίζεται στο πλάσμα [175, 176]. Συνεπώς στους ηλικιωμένους υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να αποτυπωθούν μεμονωμένες αυξήσεις τροπονίνης που δεν οφείλονται σε καρδιακή βλάβη και είναι αμφίβολο αν τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης έχουν προγνωστική αξία ως προς την θνησιμότητα [210, 226, 264]. Παρόλα αυτά μερικοί συγγραφείς έχουν επισημάνει την αναγκαιότητα της μέτρησης των επιπέδων της τροπονίνης μετεγχειρητικά και έχουν υποδείξει τη στενή παρακολούθηση των ασθενών από καρδιολόγο σε εκείνες τις περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων [13, 114, 227, 264, 270]. Ταυτόχρονα συστήνουν την έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας με β-αποκλειστές ή με στατίνες σε αυτούς τους ασθενείς [288]. Σε μία μελέτη έχει βρεθεί ότι η χρήση β-αποκλειστών ελάττωσε την θνησιμότητα κατά 50% σε ασθενείς που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά, ενώ δεν είχαν καμία επίδραση σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης [289]. Συνάμα οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι όσο μεγαλύτερα είναι τα μετεγχειρητικά επίπεδα της τροπονίνης τόσο μεγαλύτερη είναι η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια του 1ου έτους μετά την επέμβαση. Αυτό φαίνεται ότι ισχύει όχι μόνο σε επείγουσες, αλλά και σε εκλεκτικές επεμβάσεις [223]. Η θνησιμότητα στις επείγουσες επεμβάσεις είναι μεγαλύτερες. Οι Oberweiss και συν. μελέτησαν 1055 ασθενείς που συμμετείχαν κατά κύριο λόγο σε εκλεκτικές επεμβάσεις και λιγότερο σε επείγουσες επεμβάσεις [301]. Έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίστηκε στο 17% των ασθενών κατά την μετεγχειρητική περίοδο. Η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης έχουν διπλάσιο κίνδυνο να απεβιώσουν κατά τα δύο πρώτα έτη μετά την επέμβαση. Το 67,2 % των ασθενών με αυξημένη τροπονίνη μετεγχειρητικά είχε υποβληθεί σε επείγουσα επέμβαση, ενώ το 32.8% σε εκλεκτική επέμβαση. Η συχνότητα μετεγχειρητικού εμφράγματος (19% vs 5%) και θνησιμότητας (26.% vs 2.3%) ήταν μεγαλύτερα στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επείγουσα, παρά σε εκλεκτική επέμβαση, Οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επείγουσα επέμβαση είχαν 16 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να απεβιώσουν κατά τη διάρκεια των 3

πρώτων ετών μετά την επέμβαση.

Οι Vallet και συν. σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη, εξέτασαν 312 ασθενείς, ηλικίας άνω των 70 ετών, που συμμετείχαν σε χειρουργική επέμβαση για κάταγμα του ισχίου [299]. Οι συγγραφείς μέτρησαν τα επίπεδα της τροπονίνης τις 3 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες και κατέγραψαν τους ασθενείς που εμφάνισαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και εκείνους που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης χωρίς να εκδηλώσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρατήρησαν ότι το 30% των ασθενών παρουσίασε αύξηση των τιμών της τροπονίνης. Από αυτούς το 14% εκδήλωσε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το 16% είχε μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης χωρίς την εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Παρουσίασαν ένα μοντέλο πολυπαραγοντικής ανάλυσης και βρήκαν ότι ο διαχωρισμός των ασθενών σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και εκδήλωσης εμφράγματος καθώς και σε ασθενείς με μεμονωμένη αύξηση των τιμών τροπονίνης εξαρτάται από το ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας, την κάθαρση κρεατινίνης, την αυτόνομη λειτουργικότητα του ασθενούς πριν το κάταγμα, τη χρήση διουρητικών, την ικανότητα βάδισης πριν το κάταγμα, το είδος του κατάγματος ισχίου και τον τύπο χειρουργικής επέμβασης. Ασθενής με θετικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας, με κάθαρση κρεατινίνης <30mg/L και με δυσκολία στην βάδιση, έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσει αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και να εκδηλώσει έμφραγμα του μυοκαρδίου. Διφορούμενα όμως είναι τα αποτελέσματα ως προς τον τύπο του κατάγματος και το είδος της χειρουργικής επέμβασης, αφού συγκεκριμένος τύπος κατάγματος (υποκεφαλικό ή διατροχαντήριο) αντιμετωπίζεται με συγκεκριμένο τύπο επέμβασης (ημιαρθροπλαστική ή ήλωση αντίστοιχα) [3, 6, 7, 10]. Το 66% των ασθενών με μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων τροπονίνης είχαν υποκεφαλικό κάταγμα ισχίου, ενώ το 34% είχαν διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου [2]. Το 60% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και εκδήλωση εμφράγματος είχαν υποκεφαλικό κάταγμα ισχίου, ενώ το 40% είχε διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου [102, 120, 209, 214, 282]. Με βάση αυτά θα περίμενε κανείς ότι και η ημιαρθροπλαστική ισχίου που αποτελεί την μέθοδο θεραπείας των υποκεφαλικών καταγμάτων, να είναι πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης εμφάνισης εμφράγματος [114]. Εντούτοις,

το 60% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και εκδήλωση εμφράγματος είχαν χειρουργηθεί με ενδομυελική ήλωση, ενώ το 29% με ημιαρθροπλαστική ισχίου [102, 226, 267, 282]. Το 56% των ασθενών με μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων τροπονίνης είχαν χειρουργηθεί με ημιαρθροπλαστική ισχίου, ενώ το 28% με ενδομυελική ήλωση ισχίου [226, 270]. Μάλιστα η ενδομυελική ήλωση ισχίου σύμφωνα με το μοντέλο ανάλυσης παλινδρόμησης ήταν ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας από την ημιαρθροπλαστική για την εμφάνιση εμφράγματος και αυξημένων επιπέδων τροπονίνης [19, 114].

Οι Nguyen και συν. μελέτησαν 55 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 79 έτη, με προδιαθεσικούς παράγοντες στεφανιαίας νόσου που προσήλθαν στο νοσοκομείο κατόπιν πτώσης και μέτρησαν τα επίπεδα της τροπονίνης για 3 ημέρες από την ημέρα της εισαγωγής [302]. Οι συγγραφείς δεν ανέφεραν αν αυτοί οι ασθενείς χειρουργήθηκαν ή όχι. Στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι το 38% των ασθενών παρουσίασε αυξημένα επίπεδα τροπονίνης. Οι αυξημένες τιμές τροπονίνης αποδόθηκαν σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (19%), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (14.9%), εγκεφαλικό επεισόδιο (19%), σε σηπτική κατάσταση (19%) και σε άλλες καταστάσεις (28.1%). Αξιοσημείωτο είναι ότι τα επίπεδα της τροπονίνης δεν επηρεάστηκαν από την κάθαρση της κρεατινίνης. Ίσως γιατί η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται περισσότερο μετά από χειρουργική επέμβαση και όχι μετά από μια απλή πτώση. Οπότε στη συγκεκριμένη μελέτη μόνο το 10% των ασθενών είχε κάθαρση κρεατινίνης $<30\text{ml}/\text{min}$ και επομένως σε αυτό τον μικρό αριθμό ασθενών δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά. Υποστηρίζεται ότι σε καταστάσεις νεφρικής ανεπάρκειας δημιουργείται υπερουριχαιμία και η καθίζηση κρυστάλλων ουρικού οξέος δημιουργεί δομικές μεταβολές στο μυοκάρδιο προκαλώντας υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, εκφύλιση των μυοκαρδιακών ινών και καταστροφή του ενδοθηλίου [188, 189]. Παράλληλα, αρκετοί ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια και επομένως εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης λόγω διάτασης της αριστερής κοιλίας [188]. Επομένως αναμενόμενο θα ήταν η νεφρική ανεπάρκεια να συνδέεται άρρηκτα με την αύξηση των τιμών της τροπονίνης, όπως έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες [187, 188, 189, 284].

Μεγαλύτερες τιμές τροπονίνης σημειώθηκαν στις περιπτώσεις οξέος στεφανιαίου συνδρόμου [183]. Αναφέρθηκε ότι όλοι οι ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση της τροπονίνης την 3η ημέρα της εισαγωγής είχαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [185]. Επιπλέον οι 5 από τους 7 ασθενείς που είχαν τιμές τροπονίνης μεγαλύτερες από 1.6mg/L την 2η ημέρα μετά την εισαγωγή, εκδήλωσαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [184, 185, 187]. Επίσης οι ασθενείς που εμφάνισαν την 1η ημέρα μετά την εισαγωγή επίπεδα τροπονίνης μεγαλύτερα από 6mg/L ανέπτυξαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [184, 187]. Συμπερασματικά θεωρήθηκε ότι μόνο οι μεγάλες αυξήσεις της τροπονίνης είναι συμβατές με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [187]. Οι μικρές αυξήσεις της τροπονίνης είναι περισσότερο συμβατές με την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας [184].

Οι Thomas και συν. εξέτασαν 3092 ασθενείς, ηλικίας άνω των 45 ετών που συμμετείχαν σε ορθοπαιδική επέμβαση, επείγουσα ή εκλεκτική και βρήκαν ότι το 12% των ασθενών είχε επίπεδα τροπονίνης άνω των 4μg/ml μετεγχειρητικά [303]. Συσχέτισαν την τιμή αυτή της τροπονίνης με την θνησιμότητα των ασθενών εντός 30 ημερών μετά την επέμβαση. Βρήκαν ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχαν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να απεισιώσουν σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης. Επιπλέον οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν καρδιακές επιπλοκές. Αυτοί οι ασθενείς είχαν 15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν αιφνίδιο θάνατο, 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια, 3.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 37 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποβληθούν σε επαναγγείωση των στεφανιαίων αγγείων. Επιπλέον αυτοί οι ασθενείς είχαν παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας. Οι Chong και συν. έδειξαν ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχαν 7.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν έμφραγμα μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, 30 ημέρες μετά από ορθοπαιδική επέμβαση [220]. Οι Gillies και συν. εξέτασαν 288 ασθενείς από τους οποίους το 47% παρουσίασε αυξημένες τιμές τροπονίνης και ανέφεραν ότι οι ασθενείς με υψηλές τιμές τροπονίνης είχαν 1.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να

εμφανίσουν έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, αρρυθμία ή καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, στις 30 ημέρες μετά την επέμβαση. Ο Oscarson και συν. εξέτασαν 188 ασθενείς, από τους οποίους το 33% είχε αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά και παρατήρησαν ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν 16 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν έμφραγμα ή αιφνίδιο θάνατο, εντός 30 ημερών μετά την επέμβαση [305].

Οι Humble και συν. σε μια μετα-ανάλυση 20 άρθρων βρήκαν ότι ακόμα και τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης προεγχειρητικά διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση καρδιακών επιπλοκών σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση [306]. Οι ασθενείς με αυξημένα προεγχειρητικά επίπεδα τροπονίνης T έχουν πενταπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακές επιπλοκές στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο εντός 30 ημερών μετά την επέμβαση και διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν τέτοιου είδους επιπλοκές μετά τις 30 ημέρες από την επέμβαση. Συνάμα έχει ενδιαφέρον ότι οι συγγραφείς κατέγραψαν τις περιπτώσεις αλλαγής της προεγχειρητικής και της μετεγχειρητικής συγκέντρωσης της τροπονίνης και βρήκαν ότι αυτή η μεταβολή, που κυμαίνεται μεταξύ 6.3 ng/L to 14 ng/L, προκαλεί 4 φορές περισσότερο καρδιαγγειακές επιπλοκές στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Ομοίως οι Shen και συν. ανέδειξαν την υψηλή συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικών επιπέδων τροπονίνης και εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο [307]. Οι Puelacher και συν. έδειξαν ότι η μεταβολή των προεγχειρητικών από τα μετεγχειρητικά επίπεδα της τροπονίνης περισσότερο από 14 ng/L σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών τόσο στην άμεση όσο και την όψιμη μετεγχειρητική περίοδο.

Η μέτρηση των επιπέδων τροπονίνης είναι χρήσιμη για την πρόγνωση της θνησιμότητας στην άμεση και στην όψιμη μετεγχειρητική περίοδο [209, 226]. Χωρίς την καταγραφή των επιπέδων τροπονίνης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για στεφανιαίο νόσο, πολλές περιπτώσεις περιεγχειρητικού εμφράγματος μπορεί να διαλάθουν της διάγνωσης [227, 282].

Υποστηρίζεται μάλιστα ότι η μέτρηση των επιπέδων τροπονίνης μετεγχειρητικά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 45 ετών, χαρακτηρίζεται από σημαντικό κόστος όφελος [120, 224, 264, 270]. Πολλές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η αυξημένη παρακολούθηση των ασθενών στην μετεγχειρητική περίοδο, έτσι ώστε να αποφεύγεται η υποξυγοναιμία, η υποθερμία, η αναιμία, η υπόταση, η υπογλυκαιμία και η ταχυκαρδία, όπως επίσης και να επιτυγχάνεται επαρκής αναλγησία, έχει ως αποτέλεσμα την μη αύξηση της τροπονίνης και επομένως την ελάττωση της θνησιμότητας και της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων [17, 62, 112, 214, 227, 270]. Αν και καμία φαρμακευτική αγωγή δεν φαίνεται να εμποδίζει την αύξηση της τροπονίνης, έχει προταθεί η χρήση των β-αποκλειστών, των στατινών και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης για την πρόληψη μειζόνων καρδιαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου [288]. Υποστηρίζεται ότι τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν κατά 3.5 φορές την εμφάνιση επιπλοκών σε διάστημα ενός έτους μετά το χειρουργείο [287, 289]. Εντούτοις τέτοια σκευάσματα, όπως και η ασπιρίνη που αποδεδειγμένα ελαττώνουν την θνησιμότητα για την περίοδο των πρώτων 30 ημερών μετά το χειρουργείο, δεν χρησιμοποιούνται όσο θα έπρεπε για την πρόληψη των ασθενών [287].

4.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα ευρήματα της μελέτης αναφέρονται αποκλειστικά σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες στεφανιαίας νόσου που υπέστησαν διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου και υπεβλήθησαν σε ενδομυελική ήλωση ισχίου. Συνεπώς τα ευρήματα αυτά δεν μπορούν να γενικευτούν σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου ή σε ασθενείς με διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου που υποβάλλονται σε άλλου είδους χειρουργική επέμβαση, εκτός της ενδομυελικής ήλωσης. Βέβαια σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και την Ευρωπαϊκή Αναισθησιολογική Εταιρεία δεν συστήνεται η μέτρηση των επιπέδων τροπονίνης σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες, σε επίπεδο ρουτίνας [214]. Εξάλλου το δείγμα της μελέτης αφορά ηλικιωμένους ασθενείς και είναι απίθανο να μην συνυπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες στεφανιαίας νόσου. Η επιλογή αποκλειστικά ασθενών που υπέστησαν διατροχαντήριο και όχι υποκεφαλικό κάταγμα ισχίου έγινε διότι σε αυτό τον τύπο κατάγματος συμβαίνουν μεγάλες

απώλειες αίματος και αυξάνονται οι απαιτήσεις σε μετάγγιση, ενώ στα υποκεφαλικά κατάγματα επειδή είναι ενδοθυλακικά δεν παρατηρούνται μεγάλες απώλειες αίματος. Η αύξηση των επιπέδων τροπονίνης είναι συνυφασμένη με τις ανάγκες μετάγγισης κατά την περιεγχειρητική περίοδο σύμφωνα με πολλές μελέτες [3, 114, 222-224].

Επίσης από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης προεγχειρητικά, προκειμένου να διερευνηθεί η άμεση επίδραση της χειρουργικής επέμβασης στην κινηματική της τροπονίνης.

Επιπλέον το δείγμα της μελέτης είναι μικρό, περιλαμβάνει μόνο 132 ασθενείς. Χρειάζονται μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες προκειμένου να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για το γενικό πληθυσμό. Συνάμα το δείγμα δεν είναι τυχαιοποιημένο αφού η κλινική μελέτη είχε κριτήρια εισόδου και εξόδου, για την συμμετοχή των ασθενών.

4.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης I σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου είναι αρκετά συχνή μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου, αφού σχεδόν 1 στους 2 ασθενείς παρουσιάζει αύξηση του δείκτη μετεγχειρητικά. Παρόλα αυτά, μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών, περίπου 5%, αναπτύσσει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αύξηση της τροπονίνης I είναι περισσότερο συνήθης σε ασθενείς γενικής κατάστασης κατά ASA>2, σε ασθενείς που μεταγγίστηκαν με περισσότερες από 2 μονάδες αίματος κατά την περιεγχειρητική περίοδο καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας προχωρημένου σταδίου. Σε αυτές τις κατηγορίες των ασθενών, ο έλεγχος των επιπέδων τροπονίνης I μετά από ενδομυελική ήλωση ισχίου θα πρέπει να γίνεται στα πλαίσια ρουτίνας, για την έγκαιρη ανίχνευση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και την έγκαιρη θεραπεία τους. Επιπλέον σε αυτούς του ασθενείς η μέτρηση των επιπέδων τροπονίνης I είναι χρήσιμη διότι η αύξηση των επιπέδων της

σχετίζεται με την αυξημένη θνησιμότητα και επομένως θα πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση και αυξημένη φροντίδα.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bhandari M, Swiontkowski M. Management of Acute Hip Fracture. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2053-2062. doi: 10.1056/NEJMcp1611090. PMID: 29166235.
2. Wendt K, Heim D, Josten C, Kdolsky R, Oestern HJ, Palm H, Sintenie JB, Komadina R, Copuroglu C. Recommendations on hip fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(4):425-431. doi: 10.1007/s00068-016-0684-3. PMID: 27418204; PMCID: PMC4969356.
3. Koso RE, Sheets C, Richardson WJ, Galanos AN. Hip Fracture in the Elderly Patients: A Sentinel Event. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018;35(4):612-619. doi: 10.1177/1049909117725057. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28823174.
4. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N, Quirós Donate FJ, Peña M, Alonso-Blas C, García-Vadillo A, Mazzucchelli R. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jul 4;14(1):203. doi: 10.1186/s13018-019-1226-6. PMID: 31272470; PMCID: PMC6610901.
5. Katsoulis M, Benetou V, Karapetyan T, Feskanich D, Grodstein F, Pettersson-Kymmer U, Eriksson S, Wilsgaard T, Jørgensen L, Ahmed LA, Schöttker B, Brenner H, Bellavia A, Wolk A, Kubinova R, Stegeman B, Bobak M, Boffetta P, Trichopoulou A. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *J Intern Med*. 2017 Mar;281(3):300-310. doi: 10.1111/joim.12586. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28093824.
6. Lowe J, Mitchell SM, Agarwal S, Jones CB. Traumatic Hip Fracture and Primary Elective Total Hip Patients are Not the Same: A Comparison of Comorbidity Burden, Hospital Course, Postoperative Complications, and Cost of Care Analysis. *J Orthop Trauma*. 2020 Nov;34(11):583-588. doi: 10.1097/BOT.0000000000001800. PMID: 33065658.
7. Gupta BP, Huddleston JM, Kirkland LL, Huddleston PM, Larson DR, Gullerud RE, Burton MC, Rihal CS, Wright RS. Clinical presentation and outcome of perioperative myocardial infarction in the very elderly following hip fracture surgery. *J Hosp Med*. 2012 Nov-Dec;7(9):713-6. doi: 10.1002/jhm.1967. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22956471; PMCID: PMC3822042.
8. Voisard MX, Schweitzer W, Jackowski C. Pulmonary fat embolism--a prospective study within the forensic autopsy collective of the Republic of Iceland. *J Forensic Sci*. 2013 Jan;58 Suppl 1:S105-11. doi: 10.1111/1556-4029.12003. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23106443.
9. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ J*. 2016;80(1):11-6. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1096. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26597354.
10. Vafaie M. State-of-the-art diagnosis of myocardial infarction. *Diagnosis (Berl)*. 2016 Dec 1;3(4):137-142. doi: 10.1515/dx-2016-0024. PMID: 29536900.
11. Aldous SJ. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013 Apr

- 15;164(3):282-94. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.081. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22341694.
12. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010 Jun 7;8:34. doi: 10.1186/1741-7015-8-34. PMID: 20529285; PMCID: PMC2898678.
13. Mouzopoulos G, Kouvaris C, Antonopoulos D, Stamatakos M, Tsembeli A, Mouratis G, Tzurbakis M, Safioleas M. Perioperative creatine phosphokinase (CPK) and troponin I trends after elective hip surgery. *J Trauma.* 2007 Aug;63(2):388-93. doi: 10.1097/01.ta.0000241236.54304.a3. PMID: 17693841.
14. Wagman Y, Segal O, Dudkiewicz I, Steinberg E. Markers of muscle damage for comparing soft tissue injury following proximal femur nail and dynamic hip screw operations for intertrochanteric hip fractures. *Injury.* 2016 Dec;47(12):2764-2768. doi: 10.1016/j.injury.2016.10.018. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27810151.
15. Talsnes O, Hjelmstedt F, Dahl OE, Pripp AH, Reikerås O. Clinical and biochemical prediction of early fatal outcome following hip fracture in the elderly. *Int Orthop.* 2011 Jun;35(6):903-7. doi: 10.1007/s00264-010-1149-7. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21079953; PMCID: PMC3103949.
16. Akeson J, Boström PA, Gustafson C, Rosberg B. Serum CK-MB is useful in diagnosis of acute myocardial infarction after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989 Aug;33(6):435-8. doi: 10.1111/j.1399-6576.1989.tb02941.x. PMID: 2800984.
17. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, Plein S, Mueller C, Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med.* 2017 Mar;12(2):147-155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28188579; PMCID: PMC5329082.
18. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, Ford I, Trompet S, Stott DJ, Kearney PM, Mooijaart SP, Kiechl S, Di Angelantonio E, Sattar N. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 1;70(5):558-568. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.062. PMID: 28750699; PMCID: PMC5527070.
19. Jules-Elysee K, Urban MK, Urquhart B, Milman S. Troponin I as a diagnostic marker of a perioperative myocardial infarction in the orthopedic population. *J Clin Anesth.* 2001 Dec;13(8):556-60. doi: 10.1016/s0952-8180(01)00337-3. PMID: 11755323.
20. Adams KF Jr, Felker GM, Fraij G, Patterson JH, O'Connor CM. Biomarker guided therapy for heart failure: focus on natriuretic peptides. *Heart Fail Rev.* 2010 Jul;15(4):351-70. doi: 10.1007/s10741-009-9139-9. PMID: 19377882.
21. Sandhu A, Sanders S, Geraci SA. Prognostic value of cardiac troponins in elderly patients with hip fracture--a systematic review. *Osteoporos Int.* 2013 Apr;24(4):1145-9. doi: 10.1007/s00198-012-2116-5. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22907738.
22. Hietala P, Strandberg M, Kiviniemi T, Strandberg N, Airaksinen KE. Usefulness of troponin T to predict short-term and long-term mortality in patients after hip fracture. *Am J Cardiol.* 2014 Jul 15;114(2):193-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.026. Epub 2014 May 2. PMID: 24856320.

23. Mortazavi MMT, Ganjpour Sales J, Nouri-Vaskeh M, Parish M, Abdolhosseynzadeh S. Perioperative Cardiac Troponin I Levels in Patients Undergoing Total Hip and Total Knee Arthroplasty: A Single Center Study. *Anesth Pain Med.* 2018 Nov 19;8(6):e84228. doi: 10.5812/aapm.84228. PMID: 30719421; PMCID: PMC6347731.
24. Mori S, Tretter JT, Spicer DE, Bolender DL, Anderson RH. What is the real cardiac anatomy? *Clin Anat.* 2019 Apr;32(3):288-309. doi: 10.1002/ca.23340. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30675928; PMCID: PMC6849845.
25. Anderson RH, Yanni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clin Anat.* 2009 Jan;22(1):99-113. doi: 10.1002/ca.20700. PMID: 18773472.
26. Cabrera JA, Sánchez-Quintana D. Cardiac anatomy: what the electrophysiologist needs to know. *Heart.* 2013 Mar;99(6):417-31. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301154. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23355600.
27. Gavaghan M. Cardiac anatomy and physiology: a review. *AORN J.* 1998 Apr;67(4):802-22; quiz 824-8. doi: 10.1016/s0001-2092(06)62644-6. PMID: 9561274.
28. Tubbs RS. The heart is simply a muscle. *Clin Anat.* 2016 Apr;29(3):267-8. doi: 10.1002/ca.22704. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26919581.
29. Kato M, Narematu M, Nakajima Y. Anatomy of the coronary artery and cardiac vein in the quail ventricle: patterns are distinct from those in mouse and human hearts. *Anat Sci Int.* 2018 Sep;93(4):533-539. doi: 10.1007/s12565-018-0446-x. Epub 2018 Jun 9. PMID: 29948975.
30. Tomanek R, Angelini P. Embryology of coronary arteries and anatomy/pathophysiology of coronary anomalies. A comprehensive update. *Int J Cardiol.* 2019 Apr 15;281:28-34. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.135. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30587416.
31. Medrano-Gracia P, Ormiston J, Webster M, Beier S, Young A, Ellis C, Wang C, Smedby Ö, Cowan B. A computational atlas of normal coronary artery anatomy. *EuroIntervention.* 2016 Sep 18;12(7):845-54. doi: 10.4244/EIJV12I7A139. PMID: 27639736.
32. Pandey R, Kumar M, Majdoubi J, Rahimi-Gorji M, Srivastav VK. A review study on blood in human coronary artery: Numerical approach. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020 Apr;187:105243. doi: 10.1016/j.cmpb.2019.105243. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31805457.
33. Loukas M, Sharma A, Blaak C, Sorenson E, Mian A. The clinical anatomy of the coronary arteries. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013 Apr;6(2):197-207. doi: 10.1007/s12265-013-9452-5. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23423864.
34. Smith G. Matters of the heart: the physiology of cardiac function and failure. *Exp Physiol.* 2007 Nov;92(6):973-86. doi: 10.1113/expphysiol.2007.034314. PMID: 17938418.
35. Park H, Larson BL, Guillemette MD, Jain SR, Hua C, Engelmayr GC Jr, Freed LE. The significance of pore microarchitecture in a multi-layered elastomeric scaffold for contractile cardiac muscle constructs. *Biomaterials.* 2011 Mar;32(7):1856-64. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.11.032. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21144580; PMCID: PMC3030129.

36. Milanick MA. Close, squeeze, open: introducing the cardiac cycle and pressure-volume loop. *Adv Physiol Educ.* 2018 Jun 1;42(2):390-392. doi: 10.1152/advan.00005.2018. PMID: 29761709.
37. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, Khandheria BK. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Nov 21;48(10):1988-2001. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.030. Epub 2006 Oct 31. PMID: 17112989.
38. Kolwicz SC Jr, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res.* 2013 Aug 16;113(5):603-16. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095. PMID: 23948585; PMCID: PMC3845521.
39. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metab.* 2017 May 2;25(5):1012-1026. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.025. PMID: 28467921; PMCID: PMC5512429.
40. Mouton AJ, Hall JE. Novel roles of immunometabolism and nonmyocyte metabolism in cardiac remodeling and injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2020 Oct 1;319(4):R476-R484. doi: 10.1152/ajpregu.00188.2020. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877243; PMCID: PMC7717123.
41. Kolwicz SC Jr, Tian R. Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2011 May 1;90(2):194-201. doi: 10.1093/cvr/cvr071. PMID: 21502371; PMCID: PMC3078804.
42. Glatz JFC, Zurbier CJ, Larsen TS. Targeting metabolic pathways to treat cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165879. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165879. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32562699.
43. Heusch G. The Coronary Circulation as a Target of Cardioprotection. *Circ Res.* 2016 May 13;118(10):1643-58. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308640. PMID: 27174955.
44. Lüscher TF. The coronary circulation: plaques, collaterals, and the microcirculation. *Eur Heart J.* 2015 Dec 1;36(45):3125-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv629. PMID: 26628568.
45. Stoller M, Seiler C. Salient features of the coronary collateral circulation and its clinical relevance. *Swiss Med Wkly.* 2015 Jul 28;145:w14154. doi: 10.4414/smw.2015.14154. PMID: 26218664.
46. Teunissen PF, Horrevoets AJ, van Royen N. The coronary collateral circulation: genetic and environmental determinants in experimental models and humans. *J Mol Cell Cardiol.* 2012 Apr;52(4):897-904. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.010. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21959171.
47. Khamis RY, Ammari T, Mikhail GW. Gender differences in coronary heart disease. *Heart.* 2016 Jul 15;102(14):1142-9. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306463. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27126397.
48. Di Angelantonio E, Thompson A, Wensley F, Danesh J. Coronary heart disease. *IARC Sci Publ.* 2011;(163):363-86. PMID: 22997872.
49. Cully M. Coronary artery disease: Frequent somatic symptoms in CHD. *Nat Rev Cardiol.* 2013 Aug;10(8):431. doi: 10.1038/nrcardio.2013.98. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23817187.
50. Girelli D, Piubelli C, Martinelli N, Corrocher R, Olivieri O. A decade of progress on the genetic basis of coronary artery disease. Practical insights for the internist. *Eur J Intern Med.* 2017 Jun;41:10-17. doi: 10.1016/j.ejim.2017.03.019. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28395986.

51. Alizadeh S, Djafarian K, Alizadeh H, Mohseni R, Shab-Bidar S. Common Variants of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Susceptibility to Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(1-2):9-18. doi: 10.1159/000455914. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28351026.
52. Ahmad N, Thomas GN, Chan C, Gill P. Ethnic differences in lower limb revascularisation and amputation rates. Implications for the aetiopathology of atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2014 Apr;233(2):503-507. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.039. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24530785.
53. Westermair AL, Munz M, Schaich A, Nitsche S, Willenborg B, Muñoz Venegas LM, Willenborg C, Schunkert H, Schweiger U, Erdmann J. Association of Genetic Variation at *AQP4* Locus with Vascular Depression. *Biomolecules*. 2018 Dec 5;8(4):164. doi: 10.3390/biom8040164. PMID: 30563176; PMCID: PMC6316852.
54. Wirtz PH, von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Sep 20;19(11):111. doi: 10.1007/s11886-017-0919-x. PMID: 28932967.
55. Gudiño Gomezjurado A, Pujol Freitas B, Contreira Longatto F, Negrisoli J, Aguiar Sousa G. Acute coronary disease, prognosis and prevalence of risk factors in young adults. *Medwave*. 2017 Nov 9;17(9):e7088. Spanish, English. doi: 10.5867/medwave.2017.09.7088. PMID: 29149097.
56. Pyne CC. Classification of acute coronary syndromes using the 12-lead electrocardiogram as a guide. *AACN Clin Issues*. 2004 Oct-Dec;15(4):558-67. doi: 10.1097/00044067-200410000-00007. PMID: 15586157.
57. Fodeh SJ, Li T, Jarad H, Safdar B. Classification of Patients with Coronary Microvascular Dysfunction. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2020 Mar-Apr;17(2):704-711. doi: 10.1109/TCBB.2019.2914442. Epub 2019 May 2. PMID: 31056516.
58. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006 Dec 19;114(25):2850-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688. PMID: 17179034.
59. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, Kavousi M, van Rooij FJ, Hunink MG, Steyerberg EW, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct 19;56(17):1407-14. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.029. PMID: 20946998.
60. De Silva K, Morton G, Sicard P, Chong E, Indermuehle A, Clapp B, Thomas M, Redwood S, Perera D. Prognostic utility of BCIS myocardial jeopardy score for classification of coronary disease burden and completeness of revascularization. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 15;111(2):172-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.012. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23102883.
61. Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart*. 2009 May;95(9):740-6. doi: 10.1136/hrt.2008.154856. Epub 2008 Dec 18. PMID: 19095711.

62. Dussailant GR, Cumsille F, Ramírez A, Pacheco C, Ugalde H, Oyonarte M; Society for Cardiac Angiography and Interventions American College of Cardiology/American Heart Association. La clasificación de lesiones coronarias de la Society for Cardiac Angiography and Interventions predice mejor el éxito de la angioplastia coronaria que la del American College of Cardiology/American Heart Association [The classification of coronary lesion from Society for Cardiac Angiography and Intervention predicts better results of coronary angioplasty than the one from American College of Cardiology/American Heart Association Coronary Disease]. *Rev Med Chil.* 2001 Jun;129(6):605-10. Spanish. PMID: 11510199.
63. Movahed MR, Stinis CT. A new proposed simplified classification of coronary artery bifurcation lesions and bifurcation interventional techniques. *J Invasive Cardiol.* 2006 May;18(5):199-204. PMID: 16670445.
64. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation.* 2013 Jun 18;127(24):2452-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258. PMID: 23775194.
65. Deckers JW. Classification of myocardial infarction and unstable angina: a re-assessment. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 10;167(6):2387-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.008. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384481.
66. Ketterer MW, Mahr G, Cao JJ, Hudson M, Smith S, Knysz W. What's "unstable" in unstable angina? *Psychosomatics.* 2004 May-Jun;45(3):185-96. doi: 10.1176/appi.psy.45.3.185. PMID: 15123842.
67. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable Angina in the Era of Cardiac Troponin Assays with Improved Sensitivity-A Clinical Dilemma. *Am J Med.* 2017 Dec;130(12):1423-1430.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.05.037. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28647406.
68. Harrington DH, Stueben F, Lenahan CM. ST-Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Medical and Surgical Interventions. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019 Mar;31(1):49-64. doi: 10.1016/j.cnc.2018.10.002. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30736935.
69. Stengaard C, Sørensen JT, Rasmussen MB, Bøtker MT, Pedersen CK, Terkelsen CJ. Prehospital diagnosis of patients with acute myocardial infarction. *Diagnosis (Berl).* 2016 Dec 1;3(4):155-166. doi: 10.1515/dx-2016-0021. PMID: 29536903.
70. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Curr Probl Cardiol.* 2015 Apr;40(4):133-200. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.002. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25813838.
71. Jazayeri MA, Emert MP. Sudden Cardiac Death: Who Is at Risk? *Med Clin North Am.* 2019 Sep;103(5):913-930. doi: 10.1016/j.mcna.2019.04.006. PMID: 31378334.
72. Morin DP, Homoud MK, Estes NAM 3rd. Prediction and Prevention of Sudden Cardiac Death. *Card Electrophysiol Clin.* 2017 Dec;9(4):631-638. doi: 10.1016/j.ccep.2017.07.012. PMID: 29173406.
73. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C7-12. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068. PMID: 16631513.
74. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Jun;27(3):209-15. doi: 10.1097/MOL.0000000000000302. PMID: 27031276.

75. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013 May 1;11:117. doi: 10.1186/1741-7015-11-117. PMID: 23635324; PMCID: PMC3658954.
76. Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2017 Dec 5;816:93-106. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.09.007. Epub 2017 Sep 9. PMID: 28893577.
77. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006 Apr;86(2):515-81. doi: 10.1152/physrev.00024.2005. PMID: 16601268.
78. Deng W, Tang T, Hou Y, Zeng Q, Wang Y, Fan W, Qu S. Extracellular vesicles in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2019 Aug;495:109-117. doi: 10.1016/j.cca.2019.04.051. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30959044.
79. Vukovic I, Arsenijevic N, Lackovic V, Todorovic V. The origin and differentiation potential of smooth muscle cells in coronary atherosclerosis. *Exp Clin Cardiol.* 2006 Summer;11(2):123-8. PMID: 18651048; PMCID: PMC2274860.
80. Nadkarni SK, Pierce MC, Park BH, de Boer JF, Whittaker P, Bouma BE, Bressner JE, Halpern E, Houser SL, Tearney GJ. Measurement of collagen and smooth muscle cell content in atherosclerotic plaques using polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Apr 3;49(13):1474-81. doi: 10.1016/j.jacc.2006.11.040. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17397678; PMCID: PMC2785549.
81. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Aug 16;5(1):56. doi: 10.1038/s41572-019-0106-z. PMID: 31420554.
82. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, Kränkel N, Halle M, Krauss RM, Scherr J. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Mar;27(4):394-406. doi: 10.1177/2047487319869400. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31408370; PMCID: PMC7065445.
83. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611. PMID: 26892956.
84. Gill SK. Cardiovascular risk factors and disease in women. *Med Clin North Am.* 2015 May;99(3):535-52. doi: 10.1016/j.mcna.2015.01.007. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25841599.
85. Kahleova H, Levin S, Barnard ND. Vegetarian Dietary Patterns and Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 May-Jun;61(1):54-61. doi: 10.1016/j.pcad.2018.05.002. Epub 2018 May 22. PMID: 29800598.
86. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res.* 2015 Jul;46(5):408-26. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.05.010. Epub 2015 May 29. PMID: 26031780.
87. Varshney R, Budoff MJ. Garlic and Heart Disease. *J Nutr.* 2016 Feb;146(2):416S-421S. doi: 10.3945/jn.114.202333. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26764327.

88. Eaton CB. Hyperlipidemia. *Prim Care*. 2005 Dec;32(4):1027-55, viii. doi: 10.1016/j.pop.2005.09.002. PMID: 16326226.
89. León R, Reus S, López N, Portilla I, Sánchez-Payá J, Giner L, Boix V, Merino E, Torrús D, Moreno-Pérez Ó, Portilla J. Subclinical atherosclerosis in low Framingham risk HIV patients. *Eur J Clin Invest*. 2017 Aug;47(8):591-599. doi: 10.1111/eci.12780. PMID: 28664622.
90. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Mar;47(1):51-63. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.010. PMID: 29407056.
91. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Aug 31;17(1):121. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3. PMID: 30170601; PMCID: PMC6117983.
92. Ivanovic B, Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015 Dec;15(6):403-14. doi: 10.1007/s40256-015-0128-1. PMID: 26062915.
93. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, Verveniotis A, Limperi M, Genimata V, Papavassiliou AG, Stefanadis C, Tousoulis D. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem*. 2014;21(34):3936-48. doi: 10.2174/092986732134141015161539. PMID: 25174928.
94. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:3102737. doi: 10.1155/2017/3102737. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29445255; PMCID: PMC5763059.
95. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Jun;6(6):399-409. doi: 10.1038/nrcardio.2009.55. Epub 2009 Apr 28. PMID: 19399028.
96. Ten Cate H, Hackeng TM, García de Frutos P. Coagulation factor and protease pathways in thrombosis and cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 28;117(7):1265-1271. doi: 10.1160/TH17-02-0079. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28594052.
97. Moschonas IC, Tselepis AD. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis. *Atherosclerosis*. 2019 Sep;288:9-16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.919. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31280097.
98. Farris SD, Hu JH, Krishnan R, Emery I, Chu T, Du L, Kremen M, Dichek HL, Gold E, Ramsey SA, Dichek DA. Mechanisms of urokinase plasminogen activator (uPA)-mediated atherosclerosis: role of the uPA receptor and S100A8/A9 proteins. *J Biol Chem*. 2011 Jun 24;286(25):22665-77. doi: 10.1074/jbc.M110.202135. Epub 2011 May 2. PMID: 21536666; PMCID: PMC3121410.
99. Romagnuolo R, Marcovina SM, Boffa MB, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by apo(a): role of carboxyl-terminal lysines and identification of inhibitory domains in apo(a). *J Lipid Res*. 2014 Apr;55(4):625-34. doi: 10.1194/jlr.M036566. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24478033; PMCID: PMC3966697.
100. Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011 Nov;106(5):827-38. doi: 10.1160/TH11-08-0592. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22012554.

101. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Jul;77(14):2751-2769. doi: 10.1007/s00018-020-03453-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32002588; PMCID: PMC7223178.
102. Hartikainen TS, Sörensen NA, Haller PM, Goßling A, Lehmacher J, Zeller T, Blankenberg S, Westermann D, Neumann JT. Clinical application of the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2020 Jun 14;41(23):2209-2216. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa035. PMID: 32077925
103. Goeddel LA, Hopkins AN, Fernando RJ, Núñez-Gil IJ, Ramakrishna H. Analysis of the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction-Key Concepts and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Dec;33(12):3486-3495. doi: 10.1053/j.jvca.2019.01.030. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30738751.
104. Agirbasli M. Universal definition of MI: Above 99 percentile of upper reference limit (URL) for hs-cTn: Yes, but which URL? *Am J Emerg Med.* 2019 Mar;37(3):510. doi: 10.1016/j.ajem.2018.12.052. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30600186.
105. King CJ, Levy AE, Trost JC. Clinical Progress Notes: Updates from the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Hosp Med.* 2019 Aug 16;14. doi: 10.12788/jhm.3283. Epub ahead of print. PMID: 31433777.
106. Giannitsis E, Gopi V. Biomarkers for infarct diagnosis and rapid rule-out/rule-in of acute myocardial infarction. *Herz.* 2020 Sep;45(6):509-519. English. doi: 10.1007/s00059-020-04943-x. PMID: 32468140.
107. Mondello C, Cardia L, Ventura-Spagnolo E. Immunohistochemical detection of early myocardial infarction: a systematic review. *Int J Legal Med.* 2017 Mar;131(2):411-421. doi: 10.1007/s00414-016-1494-1. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27885432.
108. Barranco R, Ventura F. Immunohistochemistry in the Detection of Early Myocardial Infarction: Systematic Review and Analysis of Limitations Because of Autolysis and Putrefaction. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2020 Feb;28(2):95-102. doi: 10.1097/PAI.0000000000000688. PMID: 32044877.
109. Pehlivan S, Gurses MS, Ural MN, Akyol S, Eren F, Turkmen Inanir N, Gulec MA, Eren B, Fedakar R, Demircan K, Akyol O. The Role of ADAMTS1 and Versican in Human Myocardial Infarction: A Postmortem Study. *Lab Med.* 2016 Aug;47(3):205-12. doi: 10.1093/labmed/lmw022. Epub 2016 Jun 26. PMID: 27346868; PMCID: PMC4985771.
110. Puelacher C, Lurati-Buse G, Singeisen H, Dang M, Cuculi F, Müller C. Perioperative myocardial infarction/injury after noncardiac surgery. *Swiss Med Wkly.* 2015 Nov 24;145:w14219. doi: 10.4414/smw.2015.14219. PMID: 26599804.
111. Smit M, Coetzee AR, Lochner A. The Pathophysiology of Myocardial Ischemia and Perioperative Myocardial Infarction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Sep;34(9):2501-2512. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.005. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31685419.
112. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003 Feb;17(1):90-100. doi: 10.1053/jcan.2003.18. PMID: 12635070.

113. Modesti PA, Simonetti I, Olivo G. Perioperative myocardial infarction in non-cardiac surgery. Pathophysiology and clinical implications. *Intern Emerg Med*. 2006;1(3):177-86. doi: 10.1007/BF02934735. PMID: 17120463.
114. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*. 2005 Sep 13;173(6):627-34. doi: 10.1503/cmaj.050011. PMID: 16157727; PMCID: PMC1197163.
115. Taban Sadeghi M, Mahmoudian B, Ghaffari S, Moharamzadeh P, Ala A, Pourafkari L, Gureishi S, Roshanravan N, Abolhasani S, Pouraghaei M. Value of early rest myocardial perfusion imaging with SPECT in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in emergency department. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 May;35(5):965-971. doi: 10.1007/s10554-018-01518-0. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30661139.
116. Martinez SC, Fansler D, Lau J, Novak EL, Joseph SM, Kleiger RE. Characteristics of the electrocardiogram in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015 Jan;20(1):62-8. doi: 10.1111/anec.12181. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25041228; PMCID: PMC6931880.
117. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, Rodseth RN, Devereaux PJ, Ackland GL. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg*. 2018 Jun;126(6):1936-1945. doi: 10.1213/ANE.0000000000002560. PMID: 29077608; PMCID: PMC5815500.
118. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):e91-e220. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.054. Epub 2018 Aug 16. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):1760. PMID: 29097296.
119. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, Weissman C, Mosseri M. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1547–1554.
120. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, Wolf Y, Perouansky M, Anner H, Drenger B, Hasin Y, Berlatzky Y, Weissman C. Myocardial infarction following vascular surgery: the role of prolonged, stress induced, ST-depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1839 –1845.
121. Feringa HHH, Bax JJ, Boersma E, et al. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I344–I349
122. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017 Mar 17;76:9.23.1-9.23.17. doi: 10.1002/cpph.19. PMID: 28306150.

123. Chen Y, Tao Y, Zhang L, Xu W, Zhou X. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 2019 Apr;95(1122):210-216. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136409. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30948439.
124. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2013 Dec;78(13):1447-65. doi: 10.1134/S0006297913130063. PMID: 24490734.
125. Passino C, Aimo A, Masotti S, Musetti V, Prontera C, Emdin M, Clerico A. Cardiac troponins as biomarkers for cardiac disease. *Biomark Med*. 2019 Apr;13(5):325-330. doi: 10.2217/bmm-2019-0039. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30942082.
126. Bodor GS. Cardiac Troponins: Molecules of Many Surprises. *Clin Chem*. 2017 Jun;63(6):1059-1060. doi: 10.1373/clinchem.2017.273094. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28428360.
127. Szczykowska J, Hryszko T, Naumnik B. Cardiac troponins in chronic kidney disease patients with special emphasis on their importance in acute coronary syndrome. *Adv Med Sci*. 2019 Mar;64(1):131-136. doi: 10.1016/j.advms.2018.08.016. Epub 2019 Jan 12. PMID: 30641274.
128. Sharma S, Jackson PG, Makan J. Cardiac troponins. *J Clin Pathol*. 2004 Oct;57(10):1025-6. doi: 10.1136/jcp.2003.015420. PMID: 15452153; PMCID: PMC1770452.
129. Tiwari RP, Jain A, Khan Z, Kohli V, Bharmal RN, Kartikeyan S, Bisen PS. Cardiac troponins I and T: molecular markers for early diagnosis, prognosis, and accurate triaging of patients with acute myocardial infarction. *Mol Diagn Ther*. 2012 Dec;16(6):371-81. doi: 10.1007/s40291-012-0011-6. PMID: 23184341.
130. Conrad MJ, Jarolim P. Cardiac troponins and high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Lab Med*. 2014 Mar;34(1):59-73, vi. doi: 10.1016/j.cll.2013.11.008. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24507787.
131. Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Apr;53(5):635-52. doi: 10.1515/cclm-2014-0565. PMID: 25252753.
132. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, Plein S, Mueller C, Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017 Mar;12(2):147-155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28188579; PMCID: PMC5329082.
133. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):858-67. doi: 10.1056/NEJMoa0900428. PMID: 19710484.
134. Kurz K, Giannitsis E, Zehelein J, Katus HA. Highly sensitive cardiac troponin T remains constant after brief exercise- or pharmacologic-induced reversible myocardial ischemia. *Clin Chem* 2008, 54:1234–1238
135. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress-induced myocardial ischemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009, 30:162–169

136. Keller T, Zeller T, Peetz D, tzikas s, roth a, chyz e, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009, 361:868–877
137. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J IFCC (Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers). Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem* 2017, 63:73–81
138. Davenport N, Sonnemann J, ELICEIRI K, BEMENT W. Membrane dynamics during cellular wound repair. *Moll Biol Cell* 2016, 27: 2272–2285
139. Hessel, MHM, Atsma, DE, van der Valk, EJM. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol* 2008, 455:979–986
140. Amgalan D, Pekson R, Kitsis R. Troponin Release Following Brief Myocardial Ischemia. Apoptosis Versus Necrosis. *JACC Basic Transl Sci* 2017, 2: 118–121
141. Katrukha, IA . Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)* 2013, 73: 1447–1465
142. Starnberg, K, Jeppsson, A, Lindahl, B. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem* 2014, 60:1098–1104
143. Monneret D, Gellerstedt M, Bonnefont-Rousselot D. Determination of age- and sex-specific 99th percentiles for high-sensitive troponin T from patients: an analytical imprecision- and partitioning-based approach. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56:685–696
144. Klinkenberg LJ, Wildi K, van der Linden N, Kouw IW, Niens M, Twerenbold R, et al. Diurnal Rhythm of Cardiac Troponin: Consequences for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem.* 2016, 62:1602–1611
145. van der Linden N, Hilderink JM, Cornelis T, Kimenai DM, Klinkenberg LJ, van Doorn WP, et al. Twenty-Four-Hour Biological Variation Profiles of Cardiac Troponin I in Individuals with or without Chronic Kidney Disease. *Clin Chem.* 2017, 63:1655–1656
146. Hickman PE, Potter J, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu A, Romberts M. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis, *Clin Chim Acta* 2010, 411:318-23
147. Wadell L, Lemcket F, Zheng X, trann j, evesson f, hawkes j, et al. Dysferlin, annexin A1, and mitsugumin53 are upregulated in muscular dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011, 70:302-313
148. Cho G, Altamirano F, Hill J. Chronic Heart failure: Ca, catabolism and catastrophic cell death. *Biochim Biophys Acta* 2016, 1862:763–777
149. Yang KC, Kyle J, Makielski J, Dudley S. Mechanisms of sudden cardiac death: Oxidants and Metabolism. *Circ Res.* 2015, 116:1937–1955

150. Logeart D, Beyne P, Cusson C, Tokmakova M, Leban M, Guiti C, ET AL. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001, 141:247–253
151. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:1632–1636
152. SWAANENBURG JCJM, Visser-VanBrummen PJ, DeJongste MJL, Tiebosch ATHM. The content and distribution of troponin I, troponin T, myoglobin, and alphahydroxybutyric acid dehydrogenase in the human heart. *Am J Clin Pathol.* 2001, 115:770–777
153. Feng, J, Schaus, BJ, Fallavollita, JA. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2035–2037
154. Park KC, Gaze D, Collinson P, Marber M. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res* 2017, 113:1708–1718
155. MC DONOUGH J, ARELL K, VAN EYK J. Troponin I Degradation and Covalent Complex Formation Accompanies Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research.* 1999, 84:9–20
156. Wu A. Release of cardiac troponin from healthy and damaged myocardium. *Frontiers in Laboratory Medicine* 2017, 1:144-150
157. Weil, BR, Young, RF, Shen, X. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci* 2017, 2:105–114
158. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, zdunek f, barnabe-heiber f, walsh s, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009, 324:98–102
159. Piper HM, Schwartz P, Spahr R, Hutter JF, Spieckermann PG. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 1984, 16:385–388
160. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991, 67:1360–1367
161. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, jorgensen p, peheim e, ljungdahl l et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992, 327:146–150
162. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, diercks d, wynne j, apple f, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008, 358:2117–2126

163. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, Barua RS, Weilert M, Sy F, Thatai D. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009 Jul 1;104(1):9-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.003. Epub 2009 May 4. PMID: 19576313.
164. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR, Heiss G, Couper DJ, Solomon SD, Boerwinkle E, Shah A, Selvin E, de Lemos JA, Ballantyne CM. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*. 2019 Jun 4;139(23):2642-2653. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31030544; PMCID: PMC6546524.
165. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Jun;55(4):246-263. doi: 10.1080/10408363.2018.1460576. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29663841.
166. Liu Z, Cui L, Wang Y, Guo Y. Cardiac troponin I and ventricular arrhythmia in patients with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2006 Jul;36(7):466-72. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01655.x. PMID: 16796603.
167. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7:597- 603.
168. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011 Feb;32(4):404-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehq456. Epub 2010 Dec 18. PMID: 21169615.
169. Nallet O, Gouffran G, Lavie Badie Y. L'élévation de la troponine en dehors des syndromes coronariens aigus [Troponin elevation in the absence of acute coronary syndrome]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016 Nov;65(5):340-345. French. doi: 10.1016/j.ancard.2016.09.006. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27693169.
170. Awad HH, McNeal AR, Goyal H. Reverse Takotsubo cardiomyopathy: a comprehensive review. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(23):460. doi: 10.21037/atm.2018.11.08. PMID: 30603648; PMCID: PMC6312810.
171. Agzew Y. Elevated Serum Cardiac Troponin in Non – acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol* 2009;32(1):15-20.
172. Bai Y, Guo SD, Liu Y, Ma CS, Lip GYH. Relationship of troponin to incident atrial fibrillation occurrence, recurrence after radiofrequency ablation and prognosis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Biomarkers*. 2018 Sep;23(6):512-517. doi: 10.1080/1354750X.2018.1463562. Epub 2018 May 4. PMID: 29631448.
173. Kringeland EA, Deisenhofer I, Hessling G, Schuster P. Troponin T release comparing manually or magnetically guided radiofrequency ablation for AVNRT- a MAGMA AVNRT substudy. *Scand Cardiovasc J*. 2018 Dec;52(6):362-366. doi: 10.1080/14017431.2018.1562203. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30570356.
174. Madan S, Saeed O, Shin J, Sims D, Goldstein D, Piña I, Jorde U, Patel SR. Donor Troponin and Survival After Cardiac Transplantation: An Analysis of the United Network of Organ Sharing

- Registry. *Circ Heart Fail*. 2016 Jun;9(6):e002909. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002909. PMID: 27329985.
175. Bozbas H, Yildirim A, Muderrisoglu H. Cardiac enzymes, renal failure and renal transplantation. *Clin Med Res*. 2006 Mar;4(1):79-84. doi: 10.3121/cmr.4.1.79. PMID: 16595795; PMCID: PMC1435661.
176. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increase of Cardiac Troponin in Conditions other than Acute Coronary Syndrome and Heart Failure. *Clin Chem* 2009;55(12):2098-2112.
177. Hotta VT, Giorgi MCP, Fernandes F, Abduch MCD, Falcão AMGM, Mady C. Cardiac amyloidosis: non-invasive diagnosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Mar;66(3):345-352. doi: 10.1590/1806-9282.66.3.345. PMID: 32520156.
178. Biccard BM. Postoperative Troponin Elevation, Myocardial Injury, and Pulmonary Embolism. *Anesth Analg*. 2018 May;126(5):1435-1437. doi: 10.1213/ANE.0000000000002793. PMID: 29672379.
179. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011 Dec 13;124(24):2716-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22082681.
180. Zahid T, Eskander N, Emamy M, Ryad R, Jahan N. Cardiac Troponin Elevation and Outcome in Subarachnoid Hemorrhage. *Cureus*. 2020 Aug 16;12(8):e9792. doi: 10.7759/cureus.9792. PMID: 32821636; PMCID: PMC7431985.
181. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim JH, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0263. doi: 10.1097/MD.0000000000010263. PMID: 29595686; PMCID: PMC5895365.
182. Nagele P. Postoperative hypotension and troponin elevation: association or causation? *Br J Anaesth*. 2018 Jan;120(1):4-5. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.008. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29397136.
183. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increase of Cardiac Troponin in Conditions other than Acute Coronary Syndrome and Heart Failure. *Clin Chem* 2009;55(12):2098-2112.
184. Pradhan NM, Mullin C, Poor HD. Biomarkers and Right Ventricular Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Jan;36(1):141-153. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.011. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31733676.
185. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cozzolino M, Verdi C, Cianchi G, Batacchi S, Franci A, Gensini GF, Peris A. Serial measurements of troponin and echocardiography in patients with moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2016 Jun;33:132-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.01.004. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26851140.
186. Long B, Belcher CN, Koyfman A, Bronner JM. Interpreting troponin in renal disease: A narrative review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2020 May;38(5):990-997. doi: 10.1016/j.ajem.2019.11.041. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31831340.

187. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol.* 2004 Oct;20(12):1212-8. PMID: 15494773.
188. Bargnoux AS, Kuster N, Moréna M, Baptista G, Chenine L, Badiou S, Leray H, Dupuy AM, Cristol JP. How to interpret cardiac biomarkers in renal failure and elderly? *Ann Biol Clin (Paris).* 2016 Aug 1;74(4):413-9. English. doi: 10.1684/abc.2016.1165. PMID: 27492694.
189. Chuang AM, Nguyen MT, Kung WM, Lehman S, Chew DP. High-sensitivity troponin in chronic kidney disease: Considerations in myocardial infarction and beyond. *Rev Cardiovasc Med.* 2020 Jun 30;21(2):191-203. doi: 10.31083/j.rcm.2020.02.17. PMID: 32706208.
190. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, Gaze D, Collinson PO. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Dec;39(12):2099-106. doi: 10.1249/mss.0b013e318153ff78. PMID: 18046180.
191. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Simpson R, Florida-James G, Gaze D. Impact of repeated prolonged exercise bouts on cardiac function and biomarkers. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Jan;39(1):83-90. doi: 10.1249/01.mss.0000239395.93578.60. PMID: 17218888.
192. Shindo K, Fukuda H, Hitsumoto T, Ito S, Kim J, Washio T, Kitakaze M. Plasma BNP Levels and Diuretics Use as Predictors of Cardiovascular Events in Patients with Myocardial Infarction and Impaired Glucose Tolerance. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020 Feb;34(1):79-88. doi: 10.1007/s10557-019-06922-9. PMID: 32076931.
193. Takada JY, Ramos RB, Avakian SD, dos Santos SM, Ramires JA, Mansur Ade P. BNP and admission glucose as in-hospital mortality predictors in non-ST elevation myocardial infarction. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:397915. doi: 10.1100/2012/397915. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22454605; PMCID: PMC3290093.
194. Steen H, Futterer S, Merten C, Jünger C, Katus HA, Giannitsis E. Relative role of NT-pro BNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9(5):749-58. doi: 10.1080/10976640701544589. PMID: 17891611.
195. Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Haubner BJ, Nowosielski M, Grubinger T, Pachinger O, Metzler B. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol.* 2011 Feb 17;147(1):118-23. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.537. Epub 2009 Nov 7. PMID: 19896736.
196. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Biochem.* 2013 Jan;46(1-2):26-30. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.016. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23099200.
197. Landesberg G. Monitoring for myocardial ischemia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19:77-95
198. Shabaiek A, Ismael Nel-H, Elsheikh S, Amin HA. Role of Cardiac Myocytes Heart Fatty Acid Binding Protein Depletion (H-FABP) in Early Myocardial Infarction in Human Heart (Autopsy Study). *Open Access Maced J Med Sci.* 2016 Mar 15;4(1):17-21. doi: 10.3889/oamjms.2016.018. Epub 2016 Jan 21. PMID: 27275322; PMCID: PMC4884241.

199. Ishii J, Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F, Kuno T, Nakano T, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Matsui S, Oshima H, Nomura M, Ezaki K, Hishida H. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1397-404. doi: 10.1373/clinchem.2004.047662. Epub 2005 Jun 10. PMID: 15951316.
200. Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury. *Indian J Clin Biochem*. 2007 Mar;22(1):10-7. doi: 10.1007/BF02912874. PMID: 23105645; PMCID: PMC3454263.
201. Milwidsky A, Ziv-Baran T, Letourneau-Shesaf S, Keren G, Taieb P, Berliner S, Shacham Y. CRP velocity and short-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Biomarkers*. 2017 May-Jun;22(3-4):383-386. doi: 10.1080/1354750X.2017.1279218. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28055283.
202. Fordjour PA, Wang Y, Shi Y, Agyemang K, Akinyi M, Zhang Q, Fan G. Possible mechanisms of C-reactive protein mediated acute myocardial infarction. *Eur J Pharmacol*. 2015 Aug 5;760:72-80. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.04.010. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25895642.
203. Carrero JJ, Andersson Franko M, Oberfell A, Gabrielsen A, Jernberg T. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jun 4;8(11):e012638. doi: 10.1161/JAHA.119.012638. Epub 2019 May 29. PMID: 31140334; PMCID: PMC6585357.
204. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1535-42. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00581-7. PMID: 10807457.
205. Feely MA, Collins CS, Daniels PR, et al. Preoperative Testing Before Noncardiac Surgery: Guidelines and Recommendations. *Am Fam Physician* 2013;87(6):414-418
206. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1736-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095. Epub 2007 Apr 19. Erratum in: *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):e376-7. PMID: 17446442.
207. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Jneid H, Ettinger SM, Ganiats TG, Philippides GJ, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management

of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 11;61(23):e179-347. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.014. Epub 2013 Apr 29. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10;62(11):1040-1. PMID: 23639841.

208. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 5;152(1):26-35. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007. PMID: 20048269.

209. Bronheim RS, Oermann EK, Bronheim DS, Caridi JM. Revised Cardiac Risk Index versus ASA Status as a Predictor for Noncardiac Events After Posterior Lumbar Decompression. *World Neurosurg*. 2018 Dec;120:e1175-e1184. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.028. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30218801.

210. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000 Apr 20;342(16):1187-95. doi: 10.1056/NEJM200004203421607. PMID: 10770985.

211. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, Dick AW. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2012 Apr;255(4):696-702. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b45af. PMID: 22418007.

212. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth* 2014;113(3):424-432. doi:10.1093/bja/aeu100

213. Merchant RN, Dobson G. Special announcement: Guidelines to the Practice of Anesthesia - Revised Edition 2016. *Can J Anaesth* 2016;63(1):12-15. doi 10.1007/s12630-015-0477-x

214. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.

215. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Guidelines. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015. *Anaesthesia* 2015;70(7):859-876. doi:10.1111/anae.13101.

216. Dhesi JK, Swart M. Specialist pre-operative assessment clinics. *Anaesthesia* 2016;71(Suppl 1):3-8. doi: 10.1111/anae.13307.

217. Wiklund RA, Stein HD, Rosenbaum SH. Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery. *Yale J Biol Med*. 2001 Mar-Apr;74(2):75-87. PMID: 11393264; PMCID: PMC2588693.

218. Salehi Y, Farzanehfar S, Naseri M, Sherafati A, Ranjbar S, Abbasi M. Myocardial perfusion imaging and appropriateness of the test for preoperative cardiac risk evaluation in an Iranian population: clinical role of Duke Activity Status Index. *Perfusion*. 2020 Jul 29:267659120943416. doi: 10.1177/0267659120943416. Epub ahead of print. PMID: 32723151.

219. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med*. 2011 Jun 2;364(22):2128-37. doi: 10.1056/NEJMs1010705. PMID: 21631325; PMCID: PMC3150488.
220. Chong CP, van Gaal WJ, Ryan JE, Profitis K, Savige J, Lim WK. Does cardiology intervention improve mortality for post-operative troponin elevations after emergency orthopaedic-geriatric surgery? A randomised controlled study. *Injury*. 2012 Jul;43(7):1193-8. doi: 10.1016/j.injury.2012.03.034. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22541758.
221. Fisher L, Srikusalanukul W, Fisher A, Smith P. Liver function parameters in hip fracture patients: relations to age, adipokines, comorbidities and outcomes. *Int J Med Sci*. 2015 Jan 1;12(2):100-15. doi: 10.7150/ijms.10696. PMID: 25589886; PMCID: PMC4293175.
222. Chong C, Lam Q, Ryan J, Sinnappu R, Lim WK. Impact of troponin 1 on long-term mortality after emergency orthopaedic surgery in older patients. *Intern Med J*. 2010 Nov;40(11):751-6. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02063.x. PMID: 19811558.
223. Ausset S, Auroy Y, Verret C, Benhamou D, Vest P, Cirodde A, Lenoir B. Quality of postoperative care after major orthopedic surgery is correlated with both long-term cardiovascular outcome and troponin Ic elevation. *Anesthesiology*. 2010 Sep;113(3):529-40. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181eaacc4. PMID: 20733383.
224. Van Zyl RD, Burger MC, Jordaan JD. Prevalence of a postoperative troponin leak in patients with cardiac risk factors undergoing knee and hip arthroplasty in a South African population. *S Afr Med J*. 2020 Mar 30;110(4):320-326. doi: 10.7196/SAMJ.2020.v110i4.14133. PMID: 32657745.
225. Chong CP, van Gaal WJ, Profitis K, Ryan JE, Savige J, Lim WK. Electrocardiograph changes, troponin levels and cardiac complications after orthopaedic surgery. *Ann Acad Med Singap*. 2013 Jan;42(1):24-32. PMID: 23417588.
226. Urban MK, Jules-Elysee K, Loughlin C, Kelsey W, Flynn E. The one year incidence of postoperative myocardial infarction in an orthopedic population. *HSS J*. 2008 Feb;4(1):76-80. doi: 10.1007/s11420-007-9070-3. Epub 2007 Dec 11. PMID: 18751868; PMCID: PMC2504276.
227. Gandhi R, Petruccelli D, Devereaux PJ, Adili A, Hubmann M, de Beer J. Incidence and timing of myocardial infarction after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006 Sep;21(6):874-7. doi: 10.1016/j.arth.2005.10.007. PMID: 16950042.
228. Lalmohamed A, Vestergaard P, Klop C, Grove EL, de Boer A, Leufkens HG, van Staa TP, de Vries F. Timing of acute myocardial infarction in patients undergoing total hip or knee replacement: a nationwide cohort study. *Arch Intern Med*. 2012 Sep 10;172(16):1229-35. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2713. PMID: 22826107.
229. Mortazavi SM, Kakli H, Bican O, Moussouttas M, Parvizi J, Rothman RH. Perioperative stroke after total joint arthroplasty: prevalence, predictors, and outcome. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(11):2095-101.
230. Hietala P, Strandberg M, Strandberg N, Gullichsen E, Airaksinen KE. Perioperative myocardial infarctions are common and often unrecognized in patients undergoing hip fracture surgery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Apr;74(4):1087-91. doi: 10.1097/TA.0b013e3182827322. PMID:

23511149.

231. Izhaki, A., Slesarenko, Y., Boaz, M. *et al.* Cardiac troponin T: an important predictor of late death and myocardial infarction following hip fracture: an eight-year prospective observational cohort study. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 21, 243–249 (2011). <https://doi.org/10.1007/s00590-010-0696-3>

232. Harrell JS, Chiou-Tan FY, Pandit S, Furr-Stimming E, Zhang H, Taber KH. Procedure-oriented sectional anatomy of the hip. *J Comput Assist Tomogr.* 2014 Jan-Feb;38(1):142-5. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182a95137. PMID: 24424562.

233. Flack NA, Nicholson HD, Woodley SJ. The anatomy of the hip abductor muscles. *Clin Anat.* 2014 Mar;27(2):241-53. doi: 10.1002/ca.22248. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23625344.

234. Hogervorst T, Bouma HW, de Vos J. Evolution of the hip and pelvis. *Acta Orthop Suppl.* 2009 Aug;80(336):1-39. doi: 10.1080/17453690610046620. PMID: 19919389.

235. Al-Hayani A. The functional anatomy of hip abductors. *Folia Morphol (Warsz).* 2009 May;68(2):98-103. PMID: 19449297.

236. Gautier E, Ganz K, Krügel N, Gill T, Ganz R. Anatomy of the medial femoral circumflex artery and its surgical implications. *J Bone Joint Surg Br.* 2000 Jul;82(5):679-83. doi: 10.1302/0301-620x.82b5.10426. PMID: 10963165.

237. Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury.* 2018 Aug;49(8):1458-1460. doi: 10.1016/j.injury.2018.04.015. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29699731.

238. Ramponi DR, Kaufmann J, Drahnak G. Hip Fractures. *Adv Emerg Nurs J.* 2018 Jan/Mar;40(1):8-15. doi: 10.1097/TME.0000000000000180. PMID: 29384769.

239. Terzoudis S, Zavos C, Damilakis J, Neratzoulakis J, Dimitriadi DA, Roussomoustakaki M, Kouroumalis EA, Koutroubakis IE. Increased fracture risk assessed by fracture risk assessment tool in Greek patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2013 Jan;58(1):216-21. doi: 10.1007/s10620-012-2326-x. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22865352.

240. Hoffmann MF, Khoriaty JD, Sietsema DL, Jones CB. Outcome of intramedullary nailing treatment for intertrochanteric femoral fractures. *J Orthop Surg Res.* 2019 Nov 12;14(1):360. doi: 10.1186/s13018-019-1431-3. PMID: 31718660; PMCID: PMC6852997.

241. Socci AR, Casemyr NE, Leslie MP, Baumgaertner MR. Implant options for the treatment of intertrochanteric fractures of the hip: rationale, evidence, and recommendations. *Bone Joint J.* 2017 Jan;99-B(1):128-133. doi: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0134.R1. PMID: 28053268.

242. Mavrogenis AF, Panagopoulos GN, Megaloikonomos PD, Igoumenou VG, Galanopoulos I, Vottis CT, Karabinas P, Koulouvaris P, Kontogeorgakos VA, Vlamis J, Papagelopoulos PJ. Complications After Hip Nailing for Fractures. *Orthopedics.* 2016 Jan-Feb;39(1):e108-16. doi: 10.3928/01477447-20151222-11. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26726984.

243. McMillan TE, Stevenson I, Lawendy AR, Donohoe E, Olson SA, Schemitsch EH. Avoiding and Managing Complications After Hip Fracture Fixation. *Instr Course Lect.* 2019;68:29-38. PMID: 32032036.

244. Donegan DJ, Gay AN, Baldwin K, Morales EE, Esterhai JL, Mehta S. Use of medical comorbidities to predict complications after hip fracture surgery in the elderly. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:807–813
245. Monte-Secades R, Peña-Zemsch M, Rabuñal-Rey R, Bal-Alvaredo M, Pazos-Ferro A, Mateos-Colino A. Risk factors for the development of medical complications in patients with hip fracture. *Rev Calid Asist.* 2011;26:76–82.
246. Beaupre LA, Khong H, Smith C, Kang S, Evens L, Jaiswal PK, Powell JN. The impact of time to surgery after hip fracture on mortality at 30- and 90-days: Does a single benchmark apply to all? *Injury.* 2019 Apr;50(4):950-955. doi: 10.1016/j.injury.2019.03.031. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30948037.
247. Scheinin H, Virtanen T, Kentala E, Uotila P, Laitio T, Hartiala J et al (2000) Epidural infusion of bupivacaine and fentanyl reduces perioperative myocardial ischaemia in elderly patients with hip fracture: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 44(9):1061–1070.
248. Matot I, Oppenheim-Eden A, Ratrot R, Baranova J, Davidson E, Eylon S et al (2003) Preoperative cardiac events in elderly patients with hip fracture randomized to epidural or conventional analgesia. *Anesthesiology* 98:156–163
249. Hälleberg Nyman M, Johansson JE, Persson K, Gustafsson M. A prospective study of nosocomial urinary tract infection in hip fracture patients. *J Clin Nurs.* 2011 Sep;20(17-18):2531-9. doi: 10.1111/j.1365-2702.2011.03769.x. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21733026.
250. Hao Z, Wang X, Zhang X. Comparing surgical interventions for intertrochanteric hip fracture by blood loss and operation time: a network meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018 Jun 22;13(1):157. doi: 10.1186/s13018-018-0852-8. PMID: 29929525; PMCID: PMC6013997.
251. Smith GH, Tsang J, Molyneux SG, White TO. The hidden blood loss after hip fracture. *Injury.* 2011 Feb;42(2):133-5. doi: 10.1016/j.injury.2010.02.015. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20236640.
252. Tian S, Li H, Liu M, Zhang Y, Peng A. Dynamic Analysis of Perioperative Hidden Blood Loss in Intertrochanteric Fractures. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029618823279. doi: 10.1177/1076029618823279. PMID: 30803260; PMCID: PMC6714944.
253. Li B, Li J, Wang S, Liu L. Clinical analysis of peri-operative hidden blood loss of elderly patients with intertrochanteric fractures treated by unreamed proximal femoral nail anti-rotation. *Sci Rep.* 2018;8(1):3225. Published 2018 Feb 19. doi:10.1038/s41598-018-21703-4
254. Nabais S, Losa N, Gaspar A, Rocha S, Costa J, Azevedo P, Basto L, Pereira MA, Correia A. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2009 Sep;28(9):905-24. English, Portuguese. PMID: 19998803.
255. Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet.* 1988;1(8588):727–729
256. Formiga F, Freitez Ferreira MD, Montero A. Diabetes mellitus y riesgo de fractura de cadera. Revisión sistemática [Diabetes mellitus and risk of hip fracture. A systematic review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2020 Jan-Feb;55(1):34-41. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2019.08.009. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31668564.

257. Poiana C, Capatina C. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Densitom.* 2017 Jul-Sep;20(3):432-443. doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.011. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28716499.
258. Pich J. Anaesthesia for Hip Fracture Surgery in Adults. *Orthop Nurs.* 2018 Jul/Aug;37(4):253-254. doi: 10.1097/NOR.0000000000000467. PMID: 30028429.
259. Shelton C, Goodwin D, Mort M, Nichols W, Smith AF. Hip fracture anaesthesia: the importance of inputs. *Br J Anaesth.* 2018 May;120(5):1132-1133. doi: 10.1016/j.bja.2018.02.002. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29661393.
260. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N, Quirós Donate FJ, Peña M, Alonso-Blas C, García-Vadillo A, Mazzucchelli R. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res.* 2019 Jul 4;14(1):203. doi: 10.1186/s13018-019-1226-6. PMID: 31272470; PMCID: PMC6610901.
261. von Friesendorff M, McGuigan FE, Wizert A, Rogmark C, Holmberg AH, Woolf AD, Akesson K. Hip fracture, mortality risk, and cause of death over two decades. *Osteoporos Int.* 2016 Oct;27(10):2945-53. doi: 10.1007/s00198-016-3616-5. Epub 2016 May 12. PMID: 27172936.
262. Katsoulis M, Benetou V, Karapetyan T, Feskanich D, Grodstein F, Pettersson-Kymmer U, Eriksson S, Wilsgaard T, Jørgensen L, Ahmed LA, Schöttker B, Brenner H, Bellavia A, Wolk A, Kubinova R, Stegeman B, Bobak M, Boffetta P, Trichopoulou A. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *J Intern Med.* 2017 Mar;281(3):300-310. doi: 10.1111/joim.12586. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28093824.
263. Nkanang B, Parker M, Parker E, Griffiths R. Perioperative mortality for patients with a hip fracture. *Injury.* 2017 Oct;48(10):2180-2183. doi: 10.1016/j.injury.2017.07.007. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28801200.
264. Endo A, Baer HJ, Nagao M, Weaver MJ. Prediction Model of In-Hospital Mortality After Hip Fracture Surgery. *J Orthop Trauma.* 2018 Jan;32(1):34-38. doi: 10.1097/BOT.0000000000001026. PMID: 29076984.
265. de Jong L, Mal Klem T, Kuijper TM, Roukema GR. Validation of the Nottingham Hip Fracture Score (NHFS) to predict 30-day mortality in patients with an intracapsular hip fracture. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019 May;105(3):485-489. doi: 10.1016/j.otsr.2019.02.004. Epub 2019 Mar 9. PMID: 30862492.
266. Howard-Alpe GM, Sear JW, Foex P. Methods of detecting atherosclerosis in non-cardiac surgical patients; the role of biochemical markers. *Br J Anaesth.* 2006 Dec;97(6):758-69. doi: 10.1093/bja/ael303. Epub 2006 Oct 30. PMID: 17074779.
267. Adams JE 3rd, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG, Bodor GS, Ladenson JH, Jaffe AS. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med.* 1994 Mar 10;330(10):670-4. doi: 10.1056/NEJM199403103301003. PMID: 8054012.
268. Lee TH, Thomas EJ, Ludwig LE, Sacks DB, Johnson PA, Donaldson MC, Cook EF, Pedan A, Kuntz KM, Goldman L. Troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing

- major noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1996 May 15;77(12):1031-6. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00126-9. PMID: 8644653.
269. Neill F, Sear JW, French G, Lam H, Kemp M, Hooper RJ, Foex P. Increases in serum concentrations of cardiac proteins and the prediction of early postoperative cardiovascular complications in noncardiac surgery patients. *Anaesthesia.* 2000 Jul;55(7):641-7. doi: 10.1046/j.1365-2044.2000.01420.x. PMID: 10919418.
270. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 1998 Mar;88(3):572-8. doi: 10.1097/00000542-199803000-00005. Erratum in: *Anesthesiology.* 1999 Feb;90(2):644. PMID: 9523798.
271. Metzler H, Gries M, Rehak P, Lang T, Fruhwald S, Toller W. Perioperative myocardial cell injury: the role of troponins. *Br J Anaesth.* 1997 Apr;78(4):386-90. doi: 10.1093/bja/78.4.386. PMID: 9135358.
272. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, Thomas EJ, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data. *J Am Coll Cardiol.* 1997 May;29(6):1241-5. doi: 10.1016/s0735-1097(97)82754-4. PMID: 9137219.
273. Kim LJ, Martinez EA, Faraday N, Dorman T, Fleisher LA, Perler BA, Williams GM, Chan D, Pronovost PJ. Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients. *Circulation.* 2002 Oct 29;106(18):2366-71. doi: 10.1161/01.cir.0000036016.52396.bb. PMID: 12403668.
274. Barbagallo M, Casati A, Spadini E, Bertolizio G, Kepgang L, Tecchio T, Salcuni P, Rolli A, Orlandelli E, Rossini E, Fanelli G. Early increases in cardiac troponin levels after major vascular surgery is associated with an increased frequency of delayed cardiac complications. *J Clin Anesth.* 2006 Jun;18(4):280-5. doi: 10.1016/j.jclinane.2005.11.005. PMID: 16797430.
275. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Alozairi O, Brittenden J, Hillis GS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2007 Aug;99(2):170-6. doi: 10.1093/bja/aem158. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17573389.
276. Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gürke L, Skarvan K, Seeberger MD. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Nov 19;42(10):1767-76. doi: 10.1016/j.jacc.2003.05.008. PMID: 14642686.
277. Howell SJ, Thompson JP, Nimmo AF, Snowden C, Edwards ND, Carlisle J, Suleiman MS, Baumbach A. Relationship between perioperative troponin elevation and other indicators of myocardial injury in vascular surgery patients. *Br J Anaesth.* 2006 Mar;96(3):303-9. doi: 10.1093/bja/aei317. Epub 2006 Jan 16. PMID: 16415314.
278. Kertai MD, Boersma E, Klein J, Van Urk H, Bax JJ, Poldermans D. Long-term prognostic value of asymptomatic cardiac troponin T elevations in patients after major vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004 Jul;28(1):59-66. doi: 10.1016/j.ejvs.2004.02.026. PMID: 15177233.
279. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, Weissman C, Mosseri M. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term

- survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 5;42(9):1547-54. doi: 10.1016/j.jacc.2003.05.001. PMID: 14607436.
280. Martinez EA, Nass CM, Jermyn RM, Rosenbaum SH, Akhtar S, Chan DW, Malkus H, Weiss JL, Fleisher LA. Intermittent cardiac troponin-I screening is an effective means of surveillance for a perioperative myocardial infarction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005 Oct;19(5):577-82. doi: 10.1053/j.jvca.2005.07.002. PMID: 16202889.
281. Dawson-Bowling S, Chettiar K, Cottam H, Worth R, Forder J, Fitzgerald-O'Connor I, Walker D, Apthorp H. Troponin T as a predictive marker of morbidity in patients with fractured neck of femur. *Injury*. 2008 Jul;39(7):775-80. doi: 10.1016/j.injury.2008.01.025. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18407276.
282. Feringa HH, Schouten O, Karagiannis SE, Brugts J, Elhendy A, Boersma E, Vidakovic R, van Sambeek MR, Noordzij PG, Bax JJ, Poldermans D. Intensity of statin therapy in relation to myocardial ischemia, troponin T release, and clinical cardiac outcome in patients undergoing major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 23;50(17):1649-56. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.046. PMID: 17950146.
283. Mahla E, Tiesenhausen K, Rehak P, Fruhwald S, Pürstner P, Metzler H. Perioperative myocardial cell injury: the relationship between troponin T and cortisol. *J Clin Anesth*. 2000 May;12(3):208-12. doi: 10.1016/s0952-8180(00)00150-1. PMID: 10869919.
284. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(22):e77-e137. doi: org/10.1016/j.jacc.2014.07.944.
285. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1882-7. doi: 10.1161/01.cir.96.6.1882. PMID: 9323076.
286. Krupski WC. Myocardial revascularization before carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2003 Jun;44(3):371-82. PMID: 12832990.
287. Poldermans D, Devereaux PJ. The experts debate: perioperative beta-blockade for noncardiac surgery--proven safe or not? *Cleve Clin J Med*. 2009 Nov;76 Suppl 4:S84-92. doi: 10.3949/ccjm.76.s4.14. PMID: 20064814.
288. Leslie K, Myles PS, Halliwell R, Paech MJ, Short TG, Walker S. Beta-blocker management in high-risk patients presenting for non-cardiac surgery: before and after the POISE Trial. *Anaesth Intensive Care*. 2012 Mar;40(2):319-27. doi: 10.1177/0310057X1204000216. PMID: 22417028.
289. Koniari I, Hahalis G. Perioperative B-blockers in non-cardiac surgery: actual situation. *Curr Pharm Des*. 2013;19(22):3946-62. doi: 10.2174/1381612811319220003. PMID: 23228315.
290. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):438-45. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.070. Epub 2006 Jul 12. PMID: 16875966.

291. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, Cinà CS, Leslie K, Jacka MJ, Montori VM, Bhandari M, Avezum A, Cavalcanti AB, Giles JW, Schricker T, Yang H, Jakobsen CJ, Yusuf S. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005 Aug 6;331(7512):313-21. doi: 10.1136/bmj.38503.623646.8F. Epub 2005 Jul 4. PMID: 15996966; PMCID: PMC1183126.
292. Spurrier E, Wordsworth D, Martin S, Norris R, Parker MJ. Troponin T in hip fracture patients: prognostic significance for mortality at one year. *Hip Int*. 2011 Nov-Dec;21(6):757-61. doi: 10.5301/HIP.2011.8840. PMID: 22117257.
293. Hobisch-Hagen P, Schobersberger W, Falkensammer J, Luz G, Innerhofer P, Frischhut B, Puschendorf B, Mair J. No release of cardiac troponin I during major orthopedic surgery after acute normovolemic hemodilution. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Aug;42(7):799-804. doi: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05325.x. PMID: 9698956.
294. Hietala P, Strandberg M, Kiviniemi T, Strandberg N, Airaksinen KE. Usefulness of troponin T to predict short-term and long-term mortality in patients after hip fracture. *Am J Cardiol*. 2014 Jul 15;114(2):193-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.026. Epub 2014 May 2. PMID: 24856320.
295. van Lier F, Wesdorp FHIM, Liem VGB, Potters JW, Grüne F, Boersma H, Stolker RJ, Hoeks SE. Association between postoperative mean arterial blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2018 Jan;120(1):77-83. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.002. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29397140.
296. van Waes JA, van Klei WA, Wijeyesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology*. 2016 Jan;124(1):35-44. doi: 10.1097/ALN.0000000000000922. PMID: 26540148.
297. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, Rodseth RN, Devereaux PJ, Ackland GL. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg*. 2018 Jun;126(6):1936-1945. doi: 10.1213/ANE.0000000000002560. PMID: 29077608; PMCID: PMC5815500.
298. Hallqvist L, Mårtensson J, Granath F, Sahlén A, Bell M. Intraoperative hypotension is associated with myocardial damage in noncardiac surgery: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Jun;33(6):450-6. doi: 10.1097/EJA.0000000000000429. PMID: 26950081.
299. Vallet H, Breining A, Le Manach Y, Cohen-Bittan J, Mézière A, Raux M, Verny M, Riou B, Khiami F, Boddaert J. Isolated cardiac troponin rise does not modify the prognosis in elderly patients with hip fracture. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(7):e6169. doi: 10.1097/MD.00000000000006169. PMID: 28207554; PMCID: PMC5319543.
300. Huddleston JM, Gullerud RE, Smither F, Huddleston PM, Larson DR, Phy MP, Melton LJ 3rd, Roger VL. Myocardial infarction after hip fracture repair: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Nov;60(11):2020-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04205.x. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23110362; PMCID: PMC3593312.
301. Oberweis BS, Smilowitz NR, Nukala S, Rosenberg A, Xu J, Stuchin S, Iorio R, Errico T, Radford MJ, Berger JS. Relation of perioperative elevation of troponin to long-term mortality after

- orthopedic surgery. *Am J Cardiol.* 2015 Jun 15;115(12):1643-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.003. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25890628; PMCID: PMC5568001.
302. Nguyen C, Pruvot S, Bergmann JF, Simoneau G, Mahé I. Why measure troponin after a fall in the elderly? Results of a prospective study in internal medicine. *J Integr Cardiol*, 20151: DOI: 10.15761/JIC.1000117
303. Thomas S, Borges F, Bhandari M, De Beer J, Urrútia Cuchí G, Adili A, Winemaker M, Avram V, Chan MTV, Lamas C, Cruz P, Aguilera X, Garutti I, Alonso-Coello P, Villar JC, Jacka M, Wang CY, Berwanger O, Chow C, Srinathan S, Pettit S, Heels-Ansdell D, Rubery P, Devereaux PJ; VISION Investigators. Association Between Myocardial Injury and Cardiovascular Outcomes of Orthopaedic Surgery: A Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Substudy. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 May 20;102(10):880-888. doi: 10.2106/JBJS.18.01305. PMID: 32118652.
304. Gillies MA, Shah AS, Mullenheim J, Tricklebank S, Owen T, Antonelli J, Strachan F, Mills NL, Pearse RM. Perioperative myocardial injury in patients receiving cardiac output-guided haemodynamic therapy: a substudy of the OPTIMISE Trial. *Br J Anaesth.* 2015 Aug;115(2):227-33. doi: 10.1093/bja/aev137. Epub 2015 May 21. PMID: 26001837.
305. Oscarsson A, Fredrikson M, Sörliden M, Anskär S, Gupta A, Swahn E, Eintrei C. Predictors of cardiac events in high-risk patients undergoing emergency surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009 Sep;53(8):986-94. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.01971.x. Epub 2009 Apr 14. PMID: 19388892.
306. Humble CAS, Huang S, Jammer I, Björk J, Chew MS. Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac events and mortality in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Apr 22;14(4):e0215094. doi: 10.1371/journal.pone.0215094. PMID: 31009468; PMCID: PMC6476502.
307. Shen JT, Xu M, Wu Y, Wen SH, Li X, Zhao BC, Huang WQ. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Nov;35(11):815-824. doi: 10.1097/EJA.0000000000000868. PMID: 30095548.
308. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szagary L, Marbot S, Lampart A, Espinola J, Kindler C, Hammerer A, Seeberger E, Strebel I, Wildi K, Twerenbold R, du Fay de Lavallaz J, Steiner L, Gurke L, Breidthardt T, Rentsch K, Buser A, Gualandro DM, Osswald S, Mueller C; BASEL-PMI Investigators. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation.* 2018 Mar 20;137(12):1221-1232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29203498.

6. ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΔΕΛΟΜΕΝΩΝ

Όνοματεπώνυμο εξεταζόμενου:

Ηλικία:

Φύλο:

Γενική κατάσταση κατά ASA score
Λειτουργική ικανότητα πριν το κάταγμα (METs)
Χρόνος μεσολάβησης μεταξύ κατάγματος και χειρουργείου
Διάρκεια επέμβασης
Μονάδες μετάγγισης αίματος μετεγχειρητικά
Ιστορικό στηθάγχης
Ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος
Ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής
Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας στάδιο A στάδιο B στάδιο C στάδιο D
Ιστορικό Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου ή Παροδικού Ισχαιμικού ΑΕΕ
Ιστορικό ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη
Προεγχειρητικά επίπεδα κρεατινίνης
Ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με beta blocker
Ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με ασπιρίνη
Ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με στατίνες
Ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με διουρητικά
Ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου
Ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με αποκλειστών διαύλων ασβεστίου

Λοιπές παθήσεις:

Λοιπή φαρμακευτική αγωγή:

Ανάλυση φλεβικού αίματος:

	0	24h	48h	72h	96h
Τροπονίνη					
SGOT					
CPK					
CK-index					
LDH					
CRP					

Διούρηση ασθενούς:

	0	24h	48h	72h	96h
Καταγραφή ούρων 24ώρου					

Καταγραφή συμπτωματολογίας μετεγχειρητικά:

Καταγραφή νέων παθήσεων μετεγχειρητικά:

Αέρια αίματος (επί εκδήλωσης δύσπνοιας):

Ευρήματα ηλεκτροκαρδιογραφήματος:

Ευρήματα υπερηχογραφήματος:

Ευρήματα στεφανιογραφίας – σπινθηρογραφήματος θαλίου – φαρμακευτικής δοκιμασίας κόπωσης:

