



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ

Διευθύντρια: Καθηγήτρια κα. Μαριάννα Πολίτου

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ  
ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ**

**ΦΩΤΕΙΝΗ ΤΣΙΟΥΡΑΝΤΑΝΗ**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ, MSc**



ΑΘΗΝΑ 2024



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ

Διευθύντρια: Καθηγήτρια κα Μαριάννα Πολίτου

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ  
ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ**

**ΦΩΤΕΙΝΗ ΤΣΙΟΥΡΑΝΤΑΝΗ**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ, MSc**



ΑΘΗΝΑ 2024

## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

- Υποψήφια Διδάκτωρ: **Φωτεινή Τσιουραντάνη**
- Ημερομηνία αίτησης υποψήφιας διδάκτορος: 19/04/2019
- Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 04/07/2019
- Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:
  1. **Μαριάννα Πολίτου** (Επιβλέπον μέλος), Καθηγήτρια Αιματολογίας, Εργαστήριο Αιμοδοσίας Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
  2. **Ευάγγελος Τέρπος**, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Νοσοκομείου Αλεξάνδρα ΓΝΑ, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
  3. **Αργυρή Γιαλεράκη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημείας, Αιματολογικό Εργαστήριο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών», Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
- Ημερομηνία ορισμού θέματος: 25/09/2019
- Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 29/04/2024
- Ημερομηνία ορισμού επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 28/03/2024
- Μέλη επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:
  1. **Ευάγγελος Τέρπος**, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Νοσοκομείου Αλεξάνδρα ΓΝΑ, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
  2. **Μαριάννα Πολίτου**, Καθηγήτρια Αιματολογίας, Εργαστήριο Αιμοδοσίας Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
  3. **Φλώρα Ζαγουρή**, Καθηγήτρια Ογκολογίας, Θεραπευτική Κλινική Νοσοκομείου Αλεξάνδρα ΓΝΑ, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
  4. **Αργυρή Γιαλεράκη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημείας, Αιματολογικό Εργαστήριο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών», Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
  5. **Μαρία Γαβριατοπούλου**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Θεραπευτικής-Ογκολογίας, Θεραπευτική Κλινική Νοσοκομείου Αλεξάνδρα ΓΝΑ, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
  6. **Ιωάννης Βασιλειάδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας- Εντατικής Θεραπείας, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείου Ευαγγελισμός ΓΝΑ, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
  7. **Θεόδωρος Πιτταράς**, Επίκουρος Καθηγητής Μικροβιολογίας, Εργαστήριο Μικροβιολογίας ΕΚΠΑ και Εργαστήριο Αιμοδοσίας Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
- Ημερομηνία υποστήριξης της διδακτορικής διατριβής: 26/04/2024, βαθμός: Άριστα
- Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Νικόλαος Φ. Αρκαδόπουλος

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

“Ὀμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντα με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἑμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἑμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ’ ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῳς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ’ ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ’ ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτέ ἐκλαλέεσθαι ἕξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. Παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιόρκοῦντι, τάναντία τουτέων.

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ορκίζομαι στον Θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στον Θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των Θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλον. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτόν και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

*Στους γονείς μου, Στέφανο και Νάνσυ*

*Στην αδερφή μου, Κέλλυ*

*Στον Βάιο*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ξεκινώντας τη συγγραφή της διδακτορικής μου διατριβής, επιθυμώ να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια Αιματολογίας και Διευθύντρια του Αιματολογικού Εργαστηρίου του Αρεταίειου Νοσοκομείου κα Μαριάννα Πολίτου για την επίβλεψη και επιμέλεια της διδακτορικής μου διατριβής, καθώς και για την επιστημονική και ηθική υποστήριξη που μου παρείχε σε όλο το διάστημα της συγγραφής.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Καθηγητή Αιματολογίας της Θεραπευτικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα ΓΝΑ κο Ευάγγελο Τέρπο, καθώς και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημείας του Αιματολογικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν» κα Αργυρή Γιαλεράκη για την καθοδήγηση και τις συμβουλές τους καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής της διδακτορικής μου διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον τέως διευθυντή της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Κοργιαλένιο- Μπενάκειο Ε.Ε.Σ κο Ευστάθιο Λάζαρη και τον διευθυντή της Ζ' Καρδιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Υγεία κο Μιχαήλ Κουτούζη για την πολύτιμη βοήθειά τους στην ανεύρεση των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη και για την ηθική υποστήριξη που μου παρείχαν.

Ευχαριστώ θερμά τους κ.κ. Φλώρα Ζαγουρή, Καθηγήτρια Ογκολογίας της Θεραπευτικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα ΓΝΑ, Μαρία Γαβριατοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Θεραπευτικής- Ογκολογίας της Θεραπευτικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα ΓΝΑ, Ιωάννη Βασιλειάδη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας- Εντατικής Θεραπείας της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός ΓΝΑ και Θεόδωρο Πιτταρά, Επίκουρο Καθηγητή Μικροβιολογίας του Εργαστηρίου Μικροβιολογίας ΕΚΠΑ, για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν ως μέλη της επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.

Ευχαριστώ τον κο Αβραάμ Πουλιάκη, Επιστημονικό Συνεργάτη του Εργαστηρίου Διαγνωστικής Κυτταρολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν», για τη συμβολή του στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Ευχαριστώ τους κ.κ. Δημήτριο Κορακάκη, Θεοδώρα Κασσή, Ντουένας Σεσίλ και Θεοδώρα Κουτσούρη από το Αιματολογικό Εργαστήριο του Αρεταίειου Νοσοκομείου για τη σημαντική συνεισφορά τους στη μελέτη και την άριστη συνεργασία. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και στον σύντροφό μου Βάϊο Κουλιόπουλο, δίχως την υποστήριξη των οποίων η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής δε θα ήταν εφικτή.

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**Όνοματεπώνυμο:** Φωτεινή Τσιουραντάνη

**Ημερομηνία γέννησης:** 14/07/1989

**Τόπος γέννησης:** Λάρισα, Ελλάδα

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

- 07/2013: Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 03/2019: Μεταπτυχιακό Δίπλωμα «Θρόμβωση- Αιμορραγία- Ιατρική των Μεταγγίσεων», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- 07/2019 – σήμερα: Υποψήφια Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών
- 11/2023: Απόκτηση τίτλου ιατρικής ειδικότητας Καρδιολογίας, Πανελλήνιες Εξετάσεις Ιατρικών Ειδικοτήτων, Εξεταστικό Κέντρο Αθήνας

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 07/2015 – 01/2019: Ειδικευόμενη Ιατρός Εσωτερικής Παθολογίας, Γ' Παθολογική Κλινική Νοσηλευτικού Ιδρύματος Μετοχικού Ταμείου Στρατού 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.
- 04/2019 – 05/2023: Ειδικευόμενη Ιατρός Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Κοργιαλένιο- Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.
- 03/2024 – σήμερα: Επιμελήτρια Καρδιολογίας, Ζ' Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Υγεία

### **ΜΕΛΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ**

Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών, Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Ομάδας Εργασίας Ηχκαρδιολογίας, Ομάδας Εργασίας Νέων Καρδιολόγων



## **ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ**

- 04/2019: Ευρωπαϊκή Πιστοποίηση Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής - Advanced Life Support (ALS) - Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης
- 05/2023: Ευρωπαϊκή Πιστοποίηση στο Διαθωρακικό Υπερηχογράφημα Καρδιάς - Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιαγγειακής Απεικόνισης - EACVI
- 06/2023: Πιστοποίηση Ευρωπαϊκών Εξετάσεων στην Ειδικότητα της Καρδιολογίας - European Examination in Core Cardiology - EECC

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

- Aggelopoulou E, Tzortzis S, Tsiourantani F, Agrios I, Lazaridis K. Atrial Fibrillation and Shock: Unmasking Theophylline Toxicity. Medical Principles and Practice (2018). doi: 10.1159/000490145
- Papafaklis et al. "Missing" acute coronary syndrome hospitalizations during the COVID-19 era in Greece: Medical care avoidance combined with a true reduction in incidence? Clinical Cardiology (2020). <https://doi.org/10.1002/clc.23424>
- Tsiourantani F. et al. Hemostasis disorders in coronary artery disease: a prospective comparative study of 130 patients. Georgian Medical News (2022). (332):12-21. PMID: 36701772

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- 42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 2021: Φλεβοκομβική βραδυκαρδία σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Σ. Κιόκας, Ι. Μιχελάκης, Α. Σακελλαροπούλου, Κ. Γκινή, Α. Μαντά, Γ. Μανώλης, Φ. Τσιουραντάνη, Σ. Γκαμάζ, Χ. Φλωροπούλου, Σ. Νικολιδάκης, Α. Λιονή. Αναρτημένη ανακοίνωση/ Poster
- Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, 2022: Διαταραχές της αιμόστασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία. Φ. Τσιουραντάνη, Μ. Κουτούζης, Χ. Φλωροπούλου, Ι. Καράλης, Α. Σακελλαροπούλου, Α. Καλέση, Ι. Παπαδόπουλος, Ε. Τέρπος, Α. Γιαλεράκη, Μ. Πολίτου. Αναρτημένη ανακοίνωση/ Poster
- 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, 2022: Διαταραχές της αιμόστασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία. Φ. Τσιουραντάνη, Χ. Φλωροπούλου, Α. Σακελλαροπούλου, Α. Καλέση, Δ. Κορακάκης, Θ. Κασσή, Θ. Κουτσούρη, Ι. Καράλης, Μ. Πολίτου, Α. Μανώλης. Αναρτημένη ανακοίνωση/ Poster

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά: Certificate of Proficiency in English – University of Michigan (επίπεδο C2)
- Γαλλικά: Diplôme d' études en langue française (DEL F) – 2<sup>nd</sup> Degré (επίπεδο B2)
- Γερμανικά: Zertifikat B2 - Goethe Institut (επίπεδο B2)

### ΓΝΩΣΕΙΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

- ECDL: Profile Certificate (Computer Essentials, Word Processing, Spreadsheets, Using Databases, Presentations, Online Essentials)

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .....	2
Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ .....	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	6
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	7
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ .....	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	14
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	17
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ .....	19
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	21
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	25
ABSTRACT .....	27
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	28
<b>1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ .....</b>	<b>29</b>
<b>1.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ .....</b>	<b>29</b>
<b>1.2 ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ .....</b>	<b>33</b>
<b>1.3 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ .....</b>	<b>34</b>
<b>1.4 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ .....</b>	<b>35</b>
<b>1.5 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....</b>	<b>36</b>
<b>1.6 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗΣ .....</b>	<b>37</b>
<b>1.6.1 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ NETs .....</b>	<b>37</b>
<b>1.6.2 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ .....</b>	<b>41</b>
<b>1.6.3 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΗΣ .....</b>	<b>43</b>
<b>1.6.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΓΜΟΝΗΣ .....</b>	<b>44</b>
<b>1.6.5 ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ COVID-19 .....</b>	<b>47</b>

1.6.6	<b>ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</b> .....	48
1.7	<b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ</b> .....	51
2	<b>ΟΙ ΕΝΝΟΙΕΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΣΗΣ</b> .....	54
2.1	<b>ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ</b> .....	54
2.2	<b>ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ</b> .....	57
2.3	<b>ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ</b> .....	59
3	<b>ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ</b> .....	61
3.1	<b>ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ</b> .....	61
3.2	<b>ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ</b> .....	62
3.2.1	<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</b> .....	62
3.2.2	<b>ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ</b> .....	63
3.2.3	<b>ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ</b> .....	65
4	<b>ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ</b> .....	68
4.1	<b>ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ – ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ</b> .....	68
4.2	<b>ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ</b> .....	70
5	<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗΣ</b> .....	71
5.1	<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ VON WILLEBRAND</b> .....	71
5.1.1	<b>ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥΜΕΡΙΣΜΟΣ vWF</b> .....	71
5.1.2	<b>ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ vWF</b> .....	75
5.2	<b>ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗ</b> .....	76
5.2.1	<b>ΔΟΜΗ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ</b> .....	76
5.2.2	<b>ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ</b> .....	78
5.3	<b>ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΑΣΗ ADAMTS13</b> .....	81
5.3.1	<b>ΔΟΜΗ ADAMTS13</b> .....	81
5.3.2	<b>ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ADAMTS13</b> .....	83
5.3.3	<b>ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ vWF/ADAMTS13 ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</b> .....	84

5.3.4	ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ vWF/ADAMTS13 ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ .....	86
5.4	ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗ .....	89
5.4.1	ΔΟΜΗ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ .....	89
5.4.2	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ .....	90
5.5	C- ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ- CRP .....	92
5.5.1	ΔΟΜΗ CRP .....	92
5.5.2	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ CRP .....	93
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	95
1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	96
2	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	98
2.1	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	98
2.2	ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ .....	99
2.2.1	ΜΕΘΟΔΟΣ ELISA .....	99
2.2.2	ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ADAMTS13: ΜΕΘΟΔΟΣ ATS-13 ACTIVITY .....	103
2.2.3	ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ vWF: ΜΕΘΟΔΟΣ INNOVANCE® vWF Ac .....	104
2.3	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	105
3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	106
3.1	ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΗΡΙΣΤΙΚΑ .....	106
3.2	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ- ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ..	108
3.3	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	113
3.4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ .....	115
3.5	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	117
3.6	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	121

<b>3.7</b>	<b>ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PCI ΚΑΙ ΜΕ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ .....</b>	<b>123</b>
<b>3.8</b>	<b>ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....</b>	<b>133</b>
<b>3.9</b>	<b>ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....</b>	<b>140</b>
<b>3.10</b>	<b>ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΦΥΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ .....</b>	<b>142</b>
<b>3.10.1</b>	<b>ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ .....</b>	<b>142</b>
<b>3.10.2</b>	<b>ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ .....</b>	<b>144</b>
<b>3.11</b>	<b>ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....</b>	<b>147</b>
<b>3.11.1</b>	<b>ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ .....</b>	<b>147</b>
<b>3.11.2</b>	<b>ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ .....</b>	<b>151</b>
<b>3.11.3</b>	<b>ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ .....</b>	<b>153</b>
<b>3.11.4</b>	<b>ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ .....</b>	<b>155</b>
<b>3.11.5</b>	<b>ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ .....</b>	<b>157</b>
<b>3.11.6</b>	<b>ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ...</b>	<b>159</b>
<b>3.11.7</b>	<b>ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ .....</b>	<b>161</b>
<b>4</b>	<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΕΠΙ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ .....</b>	<b>163</b>
	<b>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ- ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ .....</b>	<b>197</b>
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....</b>	<b>218</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 1.</b>	ΟΥΣΙΕΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΠΡΟΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ .....	53
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 2.</b>	ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΑΠΟ ΡΗΞΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΡΩΣΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ ΣΤΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ .....	60
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 3.</b>	ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	107
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 4.</b>	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ .....	109
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 5.</b>	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΧΑΜΗΛΗ, ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ, ΥΨΗΛΗ ΤΙΜΗ ΒΑΣΕΙ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΥΡΟΥΣ ΤΙΜΩΝ .....	110
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 6.</b>	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	112
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 7.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	114
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 8.</b>	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ .....	116
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 9.</b>	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	117
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 10.</b>	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	121
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 11.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	122
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 12.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	123
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 13.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	124
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 14.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI, ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	131
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 15.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI, ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	132
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 16.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΡΙΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	134

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 17.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΞΕΧΩΡΙΣΤΑ ΚΑΙ ΣΕ ΖΕΥΓΗ .....	139
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 18.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	141
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 19.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	142
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 20.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PCI ΒΑΣΕΙ ΗΛΙΚΙΑΣ .....	143
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 21.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ .....	145
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 22.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ PCI .....	145
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 23.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ PCI, ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	146
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 24.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ .....	148
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 25.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ, ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	149
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 26.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΠΡΩΗΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ .....	150
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 27.</b>	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΠΡΩΗΝ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	150
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 28.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ .....	152
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 29.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	152
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 30.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ .....	153
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 31.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	154
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 32.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ .....	155
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 33.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	156
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 34.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ .....	157



<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 35.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	158
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 36.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ .....	160
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 37.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	160
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 38.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ .....	161
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 39.</b>	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ, ΜΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ .....	162

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>ΕΙΚΟΝΑ 1.</b>	ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ .....	30
<b>ΕΙΚΟΝΑ 2.</b>	Ο ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ .....	32
<b>ΕΙΚΟΝΑ 3.</b>	ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ .....	34
<b>ΕΙΚΟΝΑ 4.</b>	Η ΟΔΟΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ C .....	35
<b>ΕΙΚΟΝΑ 5.</b>	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ NETs ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ .....	38
<b>ΕΙΚΟΝΑ 6.</b>	ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ NETs .....	40
<b>ΕΙΚΟΝΑ 7.</b>	ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΓΜΟΝΗΣ .....	46
<b>ΕΙΚΟΝΑ 8.</b>	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ..	50
<b>ΕΙΚΟΝΑ 9.</b>	ΣΤΑΔΙΑΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ .....	55
<b>ΕΙΚΟΝΑ 10.</b>	ΈΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ .....	56
<b>ΕΙΚΟΝΑ 11.</b>	ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ .....	58
<b>ΕΙΚΟΝΑ 12.</b>	ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ .....	61
<b>ΕΙΚΟΝΑ 13.</b>	ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ, ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	64
<b>ΕΙΚΟΝΑ 14.</b>	ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΤΥΠΟΥ 1 .....	66
<b>ΕΙΚΟΝΑ 15.</b>	ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΤΥΠΟΥ 2 .....	67
<b>ΕΙΚΟΝΑ 16.</b>	ΟΙ ΕΠΙΚΡΑΤΕΙΕΣ A, B, C ΚΑΙ D ΤΟΥ VWF ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΠΟΥ ΔΙΑΘΕΤΟΥΝ .....	72
<b>ΕΙΚΟΝΑ 17.</b>	ΠΡΩΤΕΟΛΥΣΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥΜΕΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ VWF .....	73
<b>ΕΙΚΟΝΑ 18.</b>	ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΑΠΟΥΣΙΑ ΤΗΣ ADAMTS13 .....	74
<b>ΕΙΚΟΝΑ 19.</b>	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ .....	75
<b>ΕΙΚΟΝΑ 20.</b>	ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΤΟΜΕΙΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ .....	77

<b>ΕΙΚΟΝΑ 21.</b>	ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ .....	78
<b>ΕΙΚΟΝΑ 22.</b>	ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ .....	80
<b>ΕΙΚΟΝΑ 23.</b>	ΒΑΣΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΑΣΗΣ ADAMTS13 .....	82
<b>ΕΙΚΟΝΑ 24.</b>	ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ADAMTS13 ΣΤΑ ΥΨΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΤΟΥ VWF .....	83
<b>ΕΙΚΟΝΑ 25.</b>	ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ .....	89
<b>ΕΙΚΟΝΑ 26.</b>	ΠΕΝΤΑΜΕΡΗΣ ΔΟΜΗ ΤΗΣ C- ΑΝΤΙΔΡΩΣΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ .....	92
<b>ΕΙΚΟΝΑ 27.</b>	ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ .....	101
<b>ΕΙΚΟΝΑ 28.</b>	ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ ....	102
<b>ΕΙΚΟΝΑ 29.</b>	ΤΕΛΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ FRET .....	104

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ HS- CRP ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	118
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ VWF ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	118
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ADAMTS13 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	119
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	119
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	120
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ HS- CRP ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	125
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ VWF ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	125
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ADAMTS13 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	126
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	126
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	127
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ SGOT ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	127
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ CK- MB ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI .....	128
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 13.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ HS- CRP ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	135
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 14.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ VWF ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	135
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 15.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ADAMTS13 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	136

<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 16.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	136
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 17.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	137
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 18.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΟΥ ΛΟΓΟΥ VWF/ADAMTS13 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	137
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 19.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ HS- CRP ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PCI ΒΑΣΕΙ ΗΛΙΚΙΑΣ ....	143
<b>ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 20.</b>	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ VWF ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PCI ΒΑΣΕΙ ΦΥΛΟΥ .....	147

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>ADAMTS13</b>	A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13, δισιντεγκρίνη και μεταλλοπρωτεΐνάση με θρομβοσπονδίνη τύπου 1, της ομάδας 13
<b>APC</b>	Activated Protein C, ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
<b>APTT</b>	Activated Partial Thromboplastin Time, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
<b>ASGPR</b>	Asialoglycoprotein Receptor, υποδοχέας της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης των ηπατοκυττάρων
<b>CABG</b>	Coronary Artery Bypass Surgery, χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης
<b>CAMP</b>	Cyclic Adenosine Monophosphate, κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
<b>CG</b>	Cathepsin G, καθεψίνη G
<b>CK- MB</b>	Creatine Kinase- Myocardial Band, καρδιακό ισσένζυμο της κινάσης της κρεατίνης
<b>Cl<sup>-</sup></b>	Chloride anions, χλωριούχα ανιόντα
<b>CPK</b>	Creatine Phosphokinase, κινάση της φωσφοκρεατίνης
<b>CRP</b>	C-Reactive Protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
<b>CS</b>	Controls, ομάδα ελέγχου
<b>ECMO</b>	Extracorporeal Membrane Oxygenation, συσκευές εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης
<b>EETs</b>	Eosinophil Extracellular Traps, εξωκυττάρια παγίδες των ηωσινόφιλων
<b>EGF</b>	Epidermal Growth Factor, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
<b>ELISA</b>	Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assay, ανοσο- απορροφητική μέθοδος συνδεδεμένου ενζύμου
<b>eNOS</b>	Endothelial Nitric Oxide Synthase, ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου
<b>EPCR</b>	Endothelial cell Protein C Receptor, ενδοθηλιακός υποδοχέας της πρωτεΐνης C
<b>FRET</b>	Fluorescence Resonance Energy Transfer, μεταφορά ενέργειας μεταξύ φθοριζόντων μορίων
<b>GPIb</b>	Glycoprotein Ib, γλυκοπρωτεΐνη Ib
<b>HDL</b>	High- Density Lipoprotein, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
<b>HMGB1</b>	High Mobility Group Box 1, πρωτεΐνη 1 της ομάδας υψηλής κινητικότητας

<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hydrogen peroxide, υπεροξείδιο του υδρογόνου
<b>HOBr</b>	Hypobromous acid, υποβρωμώδες οξύ
<b>HOCl</b>	Hypochlorous acid, υποχλωριώδες οξύ
<b>HOI</b>	Hypoiodous acid, υποϊώδες οξύ
<b>HOSCN</b>	Hypothiocyanous acid, υποθειοκυανικό οξύ
<b>Hs- CRP</b>	High sensitivity C-Reactive Protein, υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
<b>ICAM- 1</b>	Intercellular Adhesion Molecule 1, διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης- 1
<b>IL-8</b>	Interleukin- 8, ιντερλευκίνη 8
<b>ISTH</b>	International Society on Thrombosis and Haemostasis, Διεθνής Εταιρεία για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση
<b>LDL</b>	Low- Density Lipoprotein, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
<b>LRP1</b>	Low density Lipoprotein Receptor- related Protein 1, πρωτεΐνη σχετιζόμενη με τον υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης 1
<b>MBL</b>	Mannose- Binding Lectin, λεκτίνη συνδεόμενη με μαννόζη
<b>MBP</b>	Major Basic Protein, κύρια βασική πρωτεΐνη
<b>MCP- 1</b>	Monocyte Chemoattractant Protein 1, μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη- 1
<b>NADPH</b>	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate, φωσφορικό δινουκλεοτίδιο νικοτιναμίδης αδενίνης
<b>NE</b>	Neutrophil Elastase, ελαστάση των ουδετερόφιλων
<b>NETs</b>	Neutrophil Extracellular Traps, εξωκυττάρειες παγίδες των ουδετερόφιλων
<b>NO</b>	Nitric Oxide, μονοξείδιο του αζώτου
<b>NOX</b>	Nicotinamide- adenine dinucleotide phosphateoxidase, οξειδάση του φωσφορικού νικοτιναμιδο- αδενινο- δινουκλεοτιδίου
<b>NSTEMI</b>	Non- ST Elevation Myocardial Infarction, έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος
<b>PAD4</b>	Peptidyl-Arginine Deiminase 4, απαμινάση της πεπτιδυλ- αργινίνης τύπου 4
<b>PAF</b>	Platelet Activating Factor, παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων
<b>PAI- 1</b>	Plasminogen Activator Inhibitor 1, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1
<b>PAI- 2</b>	Plasminogen Activator Inhibitor 2, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 2

<b>PARs</b>	Protease- Activated Receptors, ενεργοποιημένοι με πρωτεάση υποδοχείς
<b>PCI</b>	Percutaneous Coronary Intervention, διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών
<b>PECAM- 1</b>	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1, μόριο- 1 προσκόλλησης αιμοπεταλίων- ενδοθηλιακών κυττάρων
<b>PGI2</b>	Prostaglandin I2, προστακυκλίνη
<b>PSGL1</b>	P- selectin Glycoprotein Ligand 1, γλυκοπρωτεϊνικός συνδέτης 1 της P-σελεκτίνης
<b>PT</b>	Prothrombin Time, χρόνος προθρομβίνης
<b>RAGE</b>	Receptor for Advanced Glycation Endproducts, υποδοχέας των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
<b>SD</b>	Standard Deviation, τυπική απόκλιση
<b>sGC</b>	Soluble Guanylate Cyclase, διαλυτή γουανυλική κυκλάση
<b>SGOT</b>	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
<b>SGPT</b>	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase, πυροσταφυλική τρανσαμινάση
<b>STEMI</b>	ST- Elevation Myocardial Infarction, έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος
<b>TAFI</b>	Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, ενεργοποιημένος από τη θρομβίνη αναστολέας της ινωδόλυσης
<b>TF</b>	Tissue Factor, ιστικός παράγοντας
<b>TFPI</b>	Tissue Factor Pathway Inhibitor, αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα
<b>TLRs</b>	Toll-like Receptors, υποδοχείς τύπου Toll
<b>TNF-α</b>	Tumor Necrosis Factor alpha, παράγοντας νέκρωσης όγκων τύπου α
<b>TPA</b>	Tissue Plasminogen Activator, ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
<b>TSP1</b>	Thrombospondin type 1 repeat, τομέας θρομβοσπονδίνης- 1
<b>TTP</b>	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα
<b>UA</b>	Unstable Angina, ασταθής στηθάγχη
<b>ULvWF</b>	Ultralarge multimers of von Willebrand Factor, υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή του παράγοντα von Willebrand
<b>uPA</b>	Urokinase Plasminogen Activator, ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης



- VCAM- 1** Vascular Cell Adhesion Molecule 1, μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων- 1
- vWF** Von Willebrand Factor, παράγοντας von Willebrand
- WHO** World Health Organization, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στεφανιογραφία αποτελεί μία μη χειρουργική, διαδερμική τεχνική που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου. Κύρια ένδειξη διενέργειάς της αποτελεί το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στο οποίο συμπεριλαμβάνονται το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (Non-ST- Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI) και η ασταθής στηθάγχη.

Η χρήση εργαστηριακών μεθόδων για την ανίχνευση και μέτρηση των παραγόντων που συμμετέχουν στον πηκτικό μηχανισμό επί ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά συμπεράσματα ως προς τη συμμετοχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας στις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις των στεφανιαίων αρτηριών στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Ο στόχος της συγκεκριμένης διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνηθούν οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και η σημασία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε στεφανιογραφία. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: 1) ασθενείς με NSTEMI, 2) ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και 3) ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας (control group).

Στους ασθενείς κάθε ομάδας πραγματοποιήθηκε αιμοληψία για βασικό αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, καθορισμό του λιπιδαιμικού προφίλ, μέτρηση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (high- sensitivity C- reactive protein, hs- CRP) και των βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη I και CK-MB). Ακολούθησε μέτρηση της δραστηριότητας του παράγοντα von Willebrand (von Willebrand Factor, vWF), της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13) καθώς και μέτρηση της θρομβομοντουλίνης και της μυελοϋπεροξειδάσης, ως δείκτες της ενδοθηλιακής βλάβης και ως παράγοντες ανοσοθρόμβωσης. Η ανίχνευση και μέτρηση των προθρομβωτικών παραγόντων και ενζύμων που συμμετέχουν στη διαδικασία της πήξης πραγματοποιήθηκε με ειδικές εργαστηριακές μεθόδους (με την ανοσοενζυμική μέθοδο της ELISA, Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assay και με λειτουργικές δοκιμασίες της πήξης).

Ο σκοπός της συγκεκριμένης διδακτορικής διατριβής είναι να προσθέσει στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεδομένα σχετικά με τη σημασία της διαταραχής της πήξης, της

ενδοθηλιακής βλάβης και της ανοσοθρόμβωσης σε ειδικές ομάδες ασθενών πριν τη διενέργεια της αγγειογραφίας των στεφανιαίων αγγείων και την πιθανή επακόλουθη αγγειοπλαστική, καθώς και τη συσχέτιση της παρουσίας των παραγόντων αυτών με τα ευρήματα του στεφανιογραφικού ελέγχου. Επιπρόσθετα, στόχος ήταν η σύγκριση των αποτελεσμάτων των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης για κάθε παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών. Οι παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν ξεχωριστά ήταν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

## **ABSTRACT**

Coronary angiography is a non-surgical, transcutaneous technique that is used for the diagnosis and therapeutic management of obstructive coronary artery disease. It is primarily indicated in acute coronary syndrome, which includes the ST- segment elevation myocardial infarction, the non ST- segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina.

The laboratory detection and measurement of factors that contribute to coagulation mechanisms in endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease may lead to important conclusions in regard to the contribution of endothelial function to atherosclerotic lesions of coronary arteries.

The purpose of this study is to examine the coagulation disorders and the role of endothelial dysfunction in patients that will undergo coronary angiography. The patients were categorized in three groups: 1) patients with NSTEMI 2) patients with unstable angina and 3) patients with angina pectoris and positive stress test (control group).

Blood samples were collected from each patient in order to determine complete blood count, biochemistry panel, lipidemic profile, hs- CRP and biomarkers of myocardial infarction (troponin I, CK-MB). Furthermore, the measurement of von Willebrand factor (vWF) activity, metalloprotease ADAMTS13 activity, thrombomodulin and myeloperoxidase as markers of endothelial injury and as factors of immunothrombosis was achieved by the use of ELISA and functional coagulation tests.

The main purpose of this study is to add more data to the current medical literature concerning the role of coagulation disorders, endothelial damage and immunothrombosis in patients undergoing coronary angiography and the correlation of these factors with the findings of the angiographic procedure and the subsequent angioplasty. In addition, the comparison of the markers of endothelial injury for each factor of cardiovascular risk of the patients was achieved. The risk factors that were separately studied were smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia, arterial hypertension, peripheral arterial disease, chronic renal disease and the family history of coronary artery disease.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

### 1.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

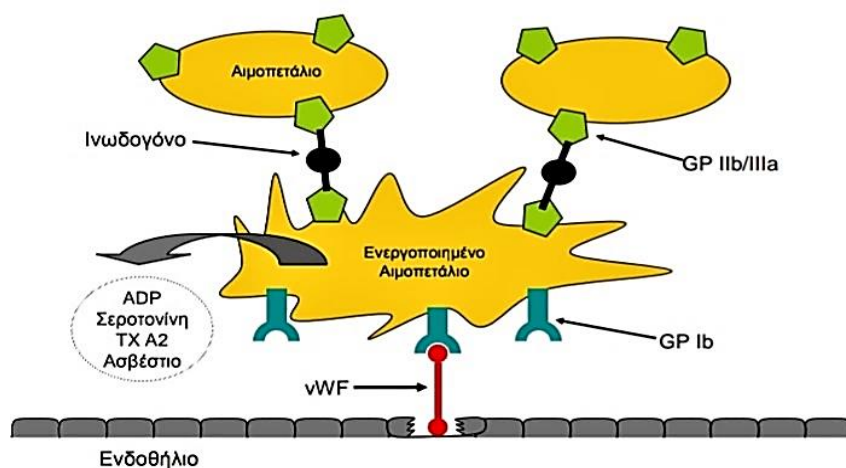
Η αιμόσταση αποτελεί έναν βασικό μηχανισμό άμυνας για τον ανθρώπινο οργανισμό, ο οποίος αποτελείται από πολύπλοκα βιοχημικά μονοπάτια και μηχανισμούς αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγόντων της πήξης, των κυττάρων του αίματος και του ενδοθηλίου του αγγείου. Ο βασικός στόχος της αιμόστασης είναι η εντοπισμένη επιδιόρθωση του τραυματισμένου αγγείου, η προστασία του οργανισμού από την αιμορραγία και η διατήρηση της ομοιοστασίας της πήξης με απομάκρυνση του θρόμβου μετά την αποκατάσταση της βλάβης. Στη φυσιολογική αιμόσταση, οι προπηκτικοί και οι αντιπηκτικοί παράγοντες βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ τους και τόσο αυτοί όσο και οι διαδοχικές αντιδράσεις που λαμβάνουν μέρος στον μηχανισμό αυτό, διέπονται από μηχανισμούς αυτοκατάλυσης και ανάδρασης. Η διαταραχή της ισορροπίας αυτής μπορεί να οδηγήσει τόσο σε θρομβωτικά όσο και σε αιμορραγικά επεισόδια. Η αιμόσταση μπορεί να διακριθεί σε τρία στάδια: την πρωτογενή αιμόσταση, τη δευτερογενή αιμόσταση και την ινωδόλυση <sup>[1]</sup>.

Η πρωτογενής αιμόσταση περιλαμβάνει το στάδιο της αγγειοσύσπασης, το οποίο ενεργοποιείται από νευρογενή αντανεκλαστικά κι έχει ως στόχο τον περιορισμό της απώλειας αίματος, καθώς και το στάδιο σχηματισμού του αιμοπεταλιακού θρόμβου. Το τελευταίο χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση και συσώρευση των αιμοπεταλίων στην περιοχή της βλάβης, σχηματίζοντας αρχικά έναν μη σταθερό, λευκό θρόμβο. Αυτός σταματά παροδικά την απώλεια αίματος, όμως δεν είναι αρκετά σταθερός για να αποτρέψει την αιμορραγία. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το ενδοθήλιο απελευθερώνει ουσίες που αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, όπως η προστακυκλίνη και το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric oxide, NO). Στην περίπτωση τραυματισμού του αγγείου προκαλείται άμεσα αγγειοσύσπαση, μειώνεται η ταχύτητα ροής του αίματος και τα αιμοπετάλια αποκτούν τη δυνατότητα να προσκολλώνται στις υπενδοθηλιακές δομές που έχουν αποκαλυφθεί <sup>[2, 3]</sup>.

Η μορφολογία των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων τροποποιείται από το λείο, δισκοειδές τους σχήμα σε ένα πιο ακανόνιστο σχήμα με προεξέχοντα ψευδοπόδια, τα οποία διευκολύνουν την περαιτέρω επαφή τους με τις υπενδοθηλιακές στιβάδες και με τα γειτονικά αιμοπετάλια <sup>[4]</sup>. Με την αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων, τα εκκριτικά τους κοκκία μεταφέρονται προς το κέντρο του κυττάρου, συντήκονται με την επιφανειακή μεμβράνη του συστήματος των μικροσωληνίσκων, η οποία εμφανίζει βαθιές εγκοιλώσεις και απελευθερώνουν τα κοκκιώδη συστατικά τους (π.χ. ADP, ινωδογόνο, vWF). Ταυτόχρονα

επιτείνεται η αγγειοσυστολή με τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε θρομβοξάνη A2 στο κυτταρόπλασμα [5]. Στη συνέχεια ενισχύεται η έκφραση επιφανειακών υποδοχέων, που οδηγεί σε αυξημένη προσκόλληση κι ενεργοποίηση επιπλέον αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης. Τα πυκνά κοκκία των αιμοπεταλίων περιέχουν ADP, Ca<sup>2+</sup> και σεροτονίνη, ενώ τα α-κοκκία περιέχουν vWF, FV, FXIII και ινωδογόνο. Τα ιόντα ασβεστίου είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης και για τη σύνδεση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους, ενώ η σεροτονίνη είναι ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας [6].

Ο παράγοντας vWF συμβάλλει στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στην περιοχή της βλάβης. Πιο συγκεκριμένα, ο vWF συνδέεται με το υπενδοθήλιο του τραυματισμένου αγγείου κι έπειτα με τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης GPIb που βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Μόλις γίνει η σύνδεση των αιμοπεταλίων με τον παράγοντα vWF, αυτά ενεργοποιούνται. Η σύνδεση μεταξύ των αιμοπεταλίων γίνεται μέσω του ινωδογόνου και των επιφανειακών τους υποδοχέων GPIIb/IIIa (Εικόνα 1) [7]. Οι γλυκοπρωτεΐνες GPIb και GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων αποτελούν απαραίτητα μόρια για τις συνδέσεις των αιμοπεταλίων με τον vWF και των αιμοπεταλίων μεταξύ τους, καθώς και για τη δημιουργία ενός πρωτογενούς, μη σταθερού αιμοστατικού θρόμβου. Ο θρόμβος αυτός δεν περιέχει ερυθρά αιμοσφαίρια στο εσωτερικό του και ονομάζεται λευκός θρόμβος.



**Εικόνα 1.** Ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων [7]

Στη δευτερογενή αιμόσταση πραγματοποιείται η ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης και ο σχηματισμός ινώδους, μέσω μιας σειράς αλυσιδωτών αντιδράσεων, του καταρράκτη της πήξης. Το δίκτυο ινώδους που προκύπτει μαζί με τα αιμοπετάλια

δημιουργούν έναν σταθερό, ερυθρό θρόμβο. Το σύστημα της πήξης περιλαμβάνει τους παράγοντες πήξης και τους φυσικούς ανασταλτές της πήξης, κυτταρικά στοιχεία και συστατικά του αγγειακού ενδοθηλίου. Όταν δεν υπάρχει αγγειακή βλάβη, οι περισσότεροι παράγοντες του συστήματος της πήξης βρίσκονται σε ανενεργό μορφή. Επί αγγειακής βλάβης, γίνεται η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και επομένως η ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης <sup>[8]</sup>.

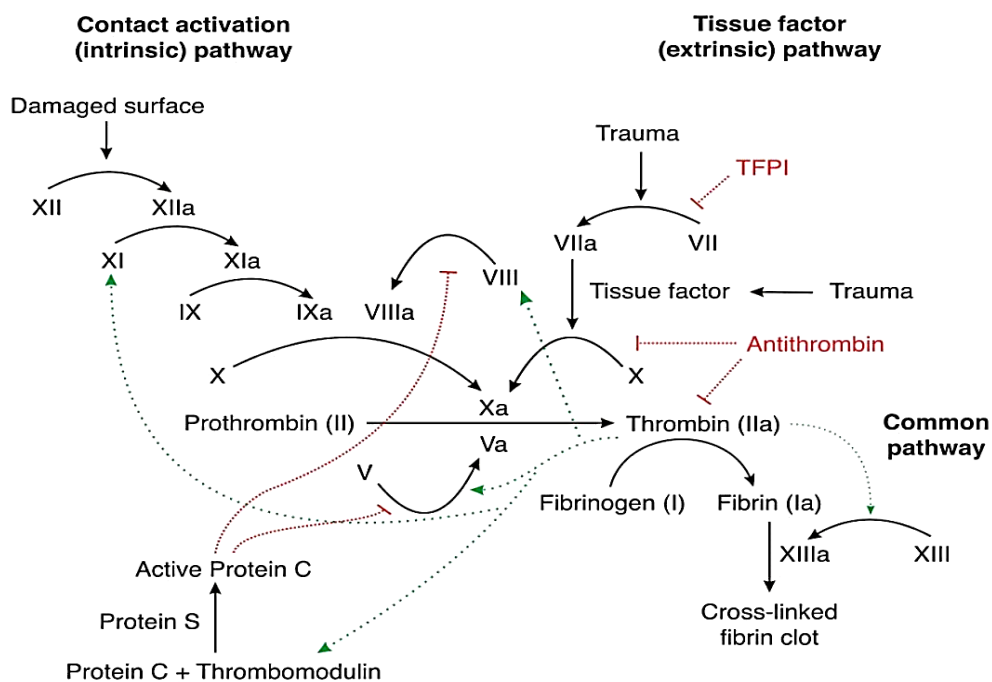
Σύμφωνα με το κλασικό μοντέλο του καταρράκτη της πήξης, πραγματοποιείται μία σειρά από ενζυμικές αντιδράσεις, οι οποίες προκαλούν τη διαδοχική ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης μέσω δύο ξεχωριστών οδών, της ενδογενούς και της εξωγενούς οδού και προοδευτικά καταλήγουν στη δημιουργία της θρομβίνης. Η θρομβίνη είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες και τελικά τη δημιουργία του πλέγματος ινικής (Εικόνα 2) <sup>[9]</sup>. Στην ενδογενή οδό τα κύρια αντιδραστήρια βρίσκονται στο πλάσμα του αίματος, ενώ για την εξωγενή οδό απαιτείται η παρουσία του ιστικού παράγοντα, ο οποίος δεν απαντάται φυσιολογικά στην κυκλοφορία του αίματος <sup>[10,11]</sup>.

Η ενδογενής οδός της πήξης πυροδοτείται με την ενεργοποίηση του παράγοντα FXII στο υπενδοθήλιο της περιοχής της βλάβης. Η ενεργοποίηση του παράγοντα FXII ευοδώνεται από το σύστημα επαφής, την προκαλλικρεΐνη, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο και τον παράγοντα FXI. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένα σύμπλεγμα στην περιοχή της βλάβης, το οποίο είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση του παράγοντα FXII. Έπειτα ο ενεργοποιημένος παράγοντας FXIIa δρώντας σαν ένζυμο καταλύει την ενεργοποίηση του παράγοντα FXI, ο οποίος στη συνέχεια ενεργοποιεί τον παράγοντα FIX. Η παρουσία ιόντων ασβεστίου είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση του παράγοντα FIX από τον FXIa. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας FIXa συνδέεται έπειτα με τον παράγοντα FVIII. Στη συνέχεια ο ενεργοποιημένος παράγοντας FIXa ενεργοποιεί τον παράγοντα FX με τη βοήθεια των ιόντων ασβεστίου κι ενός φωσφολιποειδούς. Η διεργασία αυτή λαμβάνει χώρα είτε στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων ή στο ενδοθήλιο των αγγείων.

Η ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού προϋποθέτει την έκθεση του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) στην κυκλοφορία. Ο TF αποτελεί μία γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα κι επί αγγειακής βλάβης εκτίθεται στην επιφάνεια των κυττάρων, έρχεται σε επαφή με τον παράγοντα FVII και σχηματίζει ισχυρό σύμπλεγμα με την ενεργοποιημένη του μορφή (σύμπλεγμα TF/FVIIa). Το σύμπλεγμα αυτό είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση του παράγοντα FX σε FXa, καθώς και για την ενεργοποίηση του παράγοντα FIX σε FIXa.



Στην κοινή οδό, ο παράγοντας FXa σχηματίζει σύμπλεγμα με τον ενεργοποιημένο παράγοντα FVa πάνω στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και μαζί με ιόντα ασβεστίου και φωσφολιπίδια σχηματίζεται το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, το οποίο καταλύει τη μετατροπή μεγάλων ποσοτήτων προθρομβίνης σε θρομβίνη. Αυτή η μαζική παραγωγή θρομβίνης μπορεί να ενεργοποιήσει τον παράγοντα FXIII και να αποσπάσει από το ινωδογόνο τα ινωδοπεπτίδια A και B. Τα μονομερή του ινώδους που παράγονται πολυμερίζονται και δημιουργούν έναν ασταθή θρόμβο, ο οποίος μετατρέπεται σε αδιάλυτο θρόμβο ινώδους με τη βοήθεια του ενεργοποιημένου παράγοντα FXIIIa. Ο ενεργοποιημένος από τη θρομβίνη αναστολέας της ινωδολύσης (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, TAFI), ο οποίος δραστηριοποιείται σε υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης, προστατεύει τον θρόμβο αυτόν από την ινωδολύση.



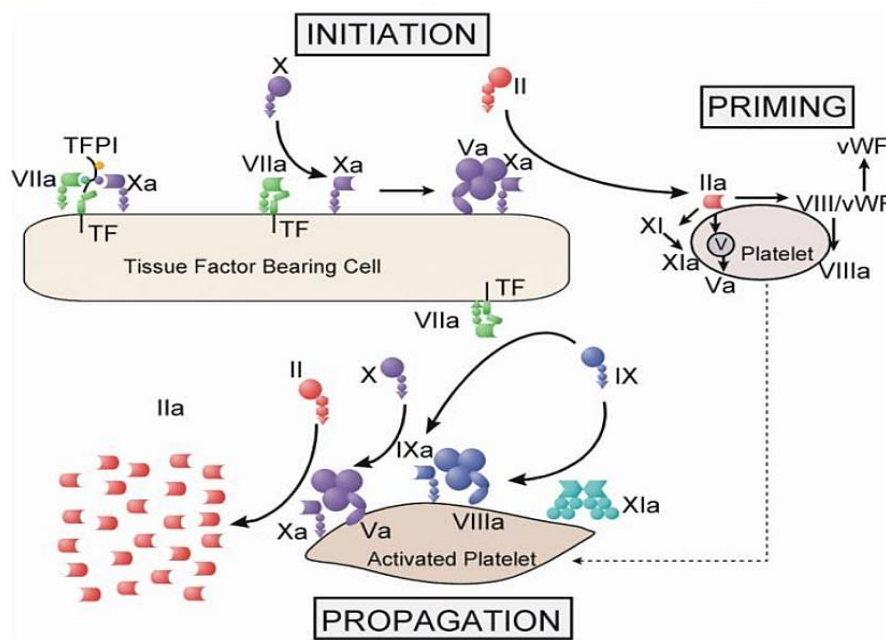
**Εικόνα 2.** Ο καταρράκτης της πήξης <sup>[9]</sup>

## 1.2 ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

Ο καταρράκτης της πήξης επικράτησε για πολλά χρόνια ως το μοντέλο ερμηνείας της διαδικασίας της πήξης του αίματος. Τα τελευταία έτη όμως δημιουργήθηκαν ερωτήματα σχετικά με τη διεργασία της αιμόστασης *in vivo*, καθώς η ενδογενής και η εξωγενής οδός δε μπορούν να λειτουργούν ως ανεξάρτητες οδοί. Η περαιτέρω έρευνα οδήγησε στη δημιουργία ενός νέου μοντέλου πήξης, του κυτταρικού μοντέλου, σύμφωνα με το οποίο η διαδικασία της πήξης δεν πραγματοποιείται σαν καταρράκτης αντιδράσεων, αλλά σε τρεις αλληλοεπικαλυπτόμενες φάσεις: την έναρξη, την ενίσχυση και τη διάδοση <sup>[12-14]</sup>. Η έναρξη πραγματοποιείται σε κυτταρική επιφάνεια που φέρει ιστικό παράγοντα και οδηγεί στην παραγωγή των ενεργοποιημένων παραγόντων της πήξης FXa, FIXa και της θρομβίνης. Στην ενίσχυση, τα αιμοπετάλια και οι συμπαράγοντες της πήξης ενεργοποιούνται ώστε να επιτευχθεί η μαζική παραγωγή θρομβίνης, ενώ στη διάδοση μεγάλες ποσότητες θρομβίνης παράγονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και συμβάλλουν στον πολυμερισμό του ινώδους.

Αυτές οι τρεις φάσεις λαμβάνουν χώρα στην κυτταρική μεμβράνη διαφόρων κυττάρων (π.χ. αιμοπετάλια), τα οποία παρέχουν ως υπόστρωμα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια και στα οποία συνδέονται τα προπηκτικά συμπλέγματα των πρωτεϊνών της πήξης. Ο TF αποτελεί το ερέθισμα έναρξης της πήξης και δρώντας μαζί με τον παράγοντα FVIIa, ενεργοποιεί τον παράγοντα FIX και το σύμπλοκο προθρομβινάσης (FVa, FXa, Ca<sup>2+</sup> και φωσφολιπίδια) στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Με αυτόν τον τρόπο συντελείται η μετατροπή μικρών ποσοτήτων προθρομβίνης σε θρομβίνη (Εικόνα 3) <sup>[15]</sup>. Αυτές οι μικρές ποσότητες θρομβίνης έχουν την ικανότητα να ενεργοποιήσουν αναδραστικά τα αιμοπετάλια, τον παράγοντα FVIII, έτσι ώστε αυτός να αποσυνδέεται από τον vWF με τον οποίο κυκλοφορεί ως σύμπλεγμα, καθώς και τους παράγοντες FV και FXI.

Επιπρόσθετα, ο ενεργοποιημένος από τη θρομβίνη παράγοντας FIXa σχηματίζει σύμπλεγμα με τον παράγοντα FVIIIa. Το σύμπλεγμα αυτό ονομάζεται σύμπλοκο τενάσης και η δημιουργία του ευοδώνεται από τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Το συγκεκριμένο σύμπλεγμα ενεργοποιεί περαιτέρω το σύμπλοκο προθρομβινάσης και οδηγεί στην παραγωγή μεγαλύτερων ποσοτήτων θρομβίνης <sup>[12, 13]</sup>. Η αθρόα παραγωγή θρομβίνης που παρατηρείται τόσο λόγω της συνεχιζόμενης ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όσο και λόγω της συνεχούς ενεργοποίησης των προπηκτικών παραγόντων, είναι ικανή να καταλύσει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες και να καταλήξει στη δημιουργία σταθερού θρόμβου.



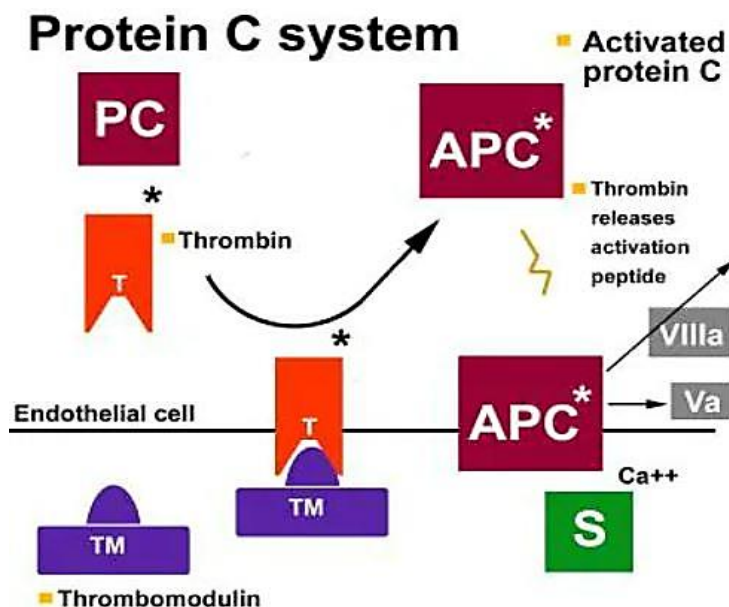
Εικόνα 3. Το κυτταρικό μοντέλο της πήξης <sup>[15]</sup>

### 1.3 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

Η αναστολή του μηχανισμού της πήξης είναι απαραίτητη για τον περιορισμό του θρόμβου στο σημείο της βλάβης, αλλά και για την λύση του θρόμβου όταν αυτή απαιτείται. Η ρύθμιση της διαδικασίας σχηματισμού του θρόμβου πραγματοποιείται με δύο βασικούς μηχανισμούς <sup>[16]</sup>:

- Το άμεσο σύστημα αναστολέων των πρωτεασών της σερίνης. Στο σύστημα αυτό ανήκουν η αντιθρομβίνη και ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI). Η αντιθρομβίνη αναστέλλει κυρίως τη θρομβίνη και τους παράγοντες FIXa, FXa και FXIa, δημιουργώντας συμπλέγματα 1:1, ενώ ο TFPI αναστέλλει τον TF, επομένως την εξωγενή οδό της πήξης
- Το έμμεσο σύστημα που αποτελείται από την πρωτεΐνη C και τον συμπαράγοντά της, την πρωτεΐνη S. Η οδός της πρωτεΐνης C ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης/ θρομβομοντουλίνης που βρίσκεται στο ενδοθήλιο. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C με την παρουσία της πρωτεΐνης S μπορεί να απενεργοποιήσει τους

ενεργοποιημένους παράγοντες FVa και FVIIIa, οδηγώντας στην αποτελεσματική αναστολή των συμπλεγμάτων της προθρομβινάσης και της τενάσης (Εικόνα 4) [17, 18].



Εικόνα 4. Η οδός της πρωτεΐνης C [17]

#### 1.4 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ

Η ινωδólυση αποτελεί το τελικό στάδιο της διαδικασίας της πήξης, το οποίο αποτρέπει την υπερβολική αύξηση του θρόμβου και συμβάλλει στη λύση του. Ταυτόχρονα με τη δημιουργία του θρόμβου ενεργοποιείται και το ινωδολυτικό σύστημα. Ο μηχανισμός της ινωδólυσης περιλαμβάνει ένα σύνολο ενζύμων και αναστολέων που προστατεύουν από τη θρόμβωση. Σε αυτά ανήκει ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο, το οποίο αφού μετατραπεί σε ενεργό ένζυμο, την πλασμίνη, διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα [19]. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου γίνεται από διάφορες ουσίες, τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, προκειμένου να σχηματιστεί η πλασμίνη [20]. Ενεργοποιητές του πλασμινογόνου είναι ο ιστικός ενεργοποιητής (tissue Plasminogen Activator, tPA), ο οποίος παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ο ενεργοποιητής τύπου ουροκινάσης (urokinase Plasminogen Activator, uPA), ο οποίος παράγεται στα νεφρικά κύτταρα και οι πλασματικοί ενεργοποιητές όπως οι παράγοντες FXI, FXII, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο και η καλλικρεΐνη [21].

Η σύνδεση των ιστικών παραγόντων ενεργοποίησης του πλασμινογόνου με το ινώδες αυξάνει τη δράση τους και με αυτόν τον τρόπο η παραγωγή της πλασμίνης εντοπίζεται στον θρόμβο. Η πλασμίνη προκαλεί αδρανοποίηση των παραγόντων FV, FVIII και FXIII, διάσπαση του ινωδογόνου (ινωδογονόλυση), παράγοντας D και E μονομερή και διάσπαση του ινώδους (ινωδόλυση), παράγοντας E μονομερή και D διμερή.

### 1.5 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Στους αναστολείς του ινωδολυτικού συστήματος ανήκουν οι αναστολείς ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και οι αδρανοποιητές της ενεργοποιημένης μορφής του ενζύμου, της πλασμίνης. Οι αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου περιλαμβάνουν τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (Plasminogen Activator Inhibitor- 1, PAI- 1), που παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων και στο ήπαρ και αδρανοποιεί τον tPA, καθώς και τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 2 (Plasminogen Activator Inhibitor- 2, PAI- 2), που παράγεται στον πλακούντα και αδρανοποιεί κυρίως την ουροκινάση και δευτερευόντως τον tPA <sup>[22, 23]</sup>. Η α2 αντιπλασμίνη θεωρείται κύριος αναστολέας της πλασμίνης, ενώ ως φαρμακευτικοί αναστολείς της ινωδολυτικού συστήματος χρησιμοποιούνται το ε- αμινοκαπροϊκό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ.

Περαιτέρω ρύθμιση της ινωδόλυσης συμβαίνει μέσω ενός μοναδικού αναδραστικού μηχανισμού παραγωγής θρομβίνης, του TAFI. Ο TAFI ενεργοποιείται από τη θρομβίνη και η συγκεκριμένη αντίδραση εκατονταπλασιάζεται παρουσία της θρομβομοντουλίνης. Ο TAFI αναστέλλει την ινωδόλυση μέσω της απομάκρυνσης των υπολειμμάτων λυσίνης από το καρβοξυτελικό άκρο των μονομερών της ινικής, εξουδετερώνοντας έτσι τις θέσεις πρόσδεσης του πλασμινογόνου και του tPA, οι οποίες φυσιολογικά αυξάνουν τον ρυθμό μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη μέσω tPA <sup>[24]</sup>. Οι συγκεντρώσεις του παρουσιάζουν μεγάλο εύρος διακύμανσης και επηρεάζονται σημαντικά από γενετικούς παράγοντες. Αυξημένα επίπεδα του TAFI πιθανόν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης <sup>[25, 26]</sup>.

## 1.6 Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

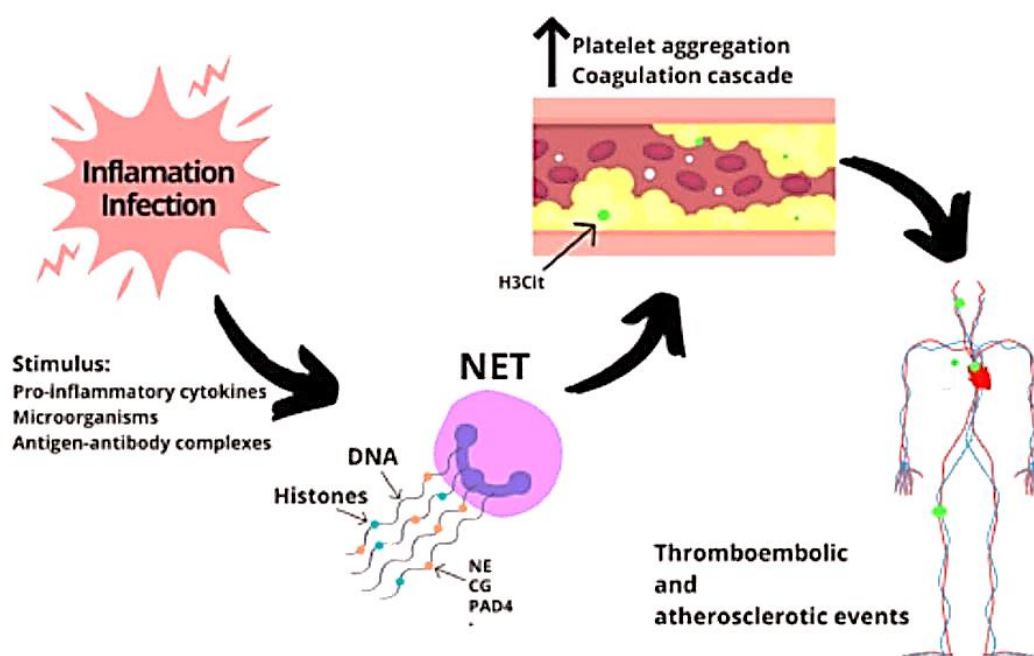
Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η σχέση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και των μηχανισμών της αιμόστασης διευκολύνει την αναγνώριση των παθογόνων μικροοργανισμών και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους. Όταν όμως επέλθει απορρύθμιση στον ανθρώπινο οργανισμό, η αλληλεπίδραση μεταξύ της αιμόστασης και της έμφυτης ανοσίας μετατρέπεται σε μία παθολογική διαδικασία, η οποία ονομάζεται ανοσοθρόμβωση. Η ανοσοθρόμβωση περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ των μακροφάγων, των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων, των αιμοπεταλίων, των παραγόντων της πήξης και των πρωτεϊνών του ανοσολογικού συστήματος, που έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβου στη μικροαγγειακή κυκλοφορία και την αναγνώριση και τον περιορισμό της επέκτασης της δράσης των παθογόνων μικροοργανισμών. Η ανοσοθρόμβωση βρίσκεται στη βάση θρομβωτικών διαταραχών που σχετίζονται με λοίμωξη και φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης COVID-19. Σε προχωρημένα στάδια, αλλαγές τόσο στους μηχανισμούς της πήξης όσο και στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω εμμένουσας φλεγμονής, οδηγούν σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας, θρομβώσεις και αυξημένη θνητότητα <sup>[27]</sup>. Η ανοσοθρόμβωση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση πληθώρας μηχανισμών, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η ενεργοποίηση των εξωκυττάρων παγίδων των ουδετερόφιλων (Neutrophil Extracellular Traps, NETs), η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης και η προαγωγή της θρομβοφλεγμονής.

### 1.6.1 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ NETs

Τα ουδετερόφιλα αποτελούν τα κυρίαρχα λευκοκύτταρα στο περιφερικό αίμα και συμμετέχουν ενεργά στον έμφυτο μηχανισμό άμυνας του οργανισμού έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών. Το 2004, περιεγράφηκαν για πρώτη φορά οι εξωκυττάρια παγίδες των ουδετερόφιλων (NETs). Τα NETs αποτελούν δίκτυα εξωκυττάρων ινών, περιλαμβάνουν κυρίως DNA των ουδετερόφιλων, ιστόνες και αντιμικροβιακά πεπτίδια και έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν παθογόνους μικροοργανισμούς <sup>[28, 29]</sup>. Τα NETs παράγονται από τα ουδετερόφιλα ως μέρος ενός αντιμικροβιακού μηχανισμού, ο οποίος επηρεάζεται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στη διαδικασία του κυτταρικού θανάτου, τη λεγόμενη NETωση <sup>[30]</sup>. Η NETωση φαίνεται πως σχετίζεται με πολλές φλεγμονώδεις

διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων, του καρκίνου, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της αθηροσκλήρυνσης και της θρόμβωσης [30, 31].

Τα NETs απελευθερώνονται ως απάντηση σε ποικίλα ερεθίσματα, όπως παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών σε ενεργό λοίμωξη, παρουσία προφλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκων τύπου α, Tumor Necrosis Factor alpha, TNF-α, καθώς και της ιντερλευκίνης 8, Interleukin- 8, IL-8), παρουσία συμπλεγμάτων αντιγόνου- αντισώματος και ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων (Εικόνα 5) [27]. Τα ερεθίσματα αυτά οδηγούν στην απελευθέρωση της αποσυμπυκνωμένης χρωματίνης με κοκκιδείς πρωτεΐνες στον εξωκυττάριο χώρο. Σε αυτήν τη φάση, τα ουδετερόφιλα μπορούν να παγιδεύσουν τον παθογόνο μικροοργανισμό και να απελευθερώσουν το ενδοκυττάριο περιεχόμενό του (γενετικό υλικό, ιστόνες και αντιμικροβιακά πεπτιδικά) στην επιφάνεια του αντιγόνου, προκαλώντας τη θανάτωση του παθογόνου μικροοργανισμού [30, 32]. Σε αυτήν τη διαδικασία συμμετέχουν τρία βασικά μόρια: η ελαστάση των ουδετερόφιλων (Neutrophil Elastase, NE), η απαμινάση της πεπτιδυλ-αργινίνης τύπου 4 (Peptidyl-Arginine Deiminase 4, PAD4) και η καθειψίνη G (Cathepsin G, CG). Τα μόρια αυτά φαίνεται επιπλέον πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό θρόμβου, στην αθηροσκλήρωση και σε αυτοάνοσες διεργασίες [33].

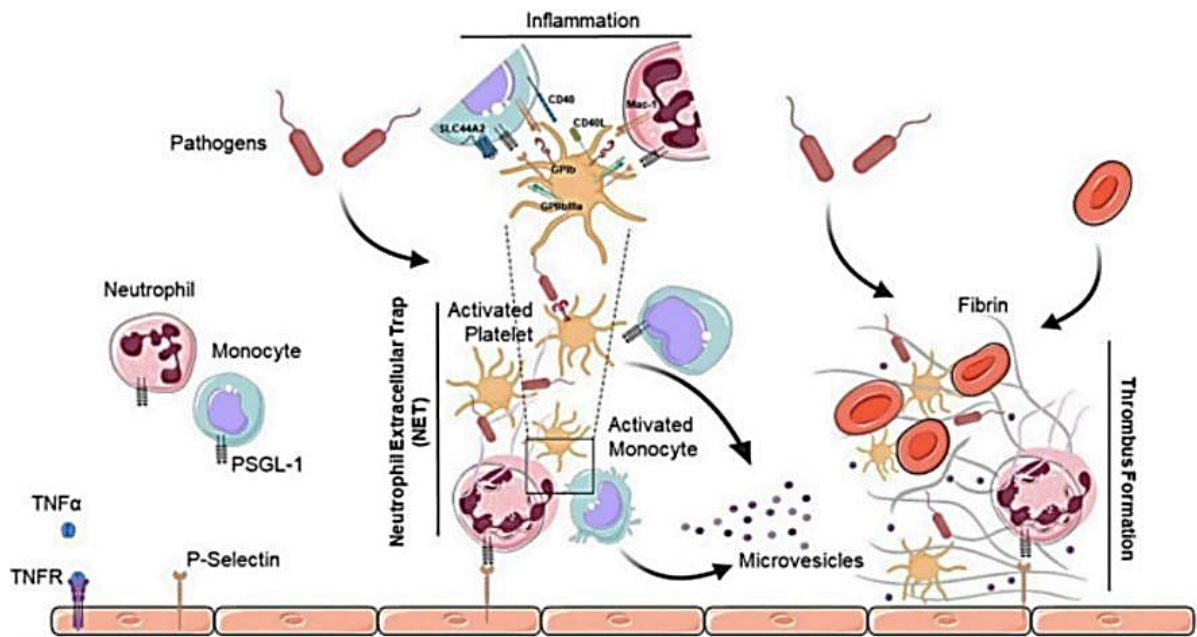


Εικόνα 5. Ο ρόλος των NETs στην ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης [27]

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια ξεκινούν με μία αλλαγή στην αιματική ροή, η οποία με βάση την τριάδα του Virchow οφείλεται σε διαταραχές της φλεβικής αιματικής ροής, σε ενεργοποίηση ή δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας. Με την παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών, αρχικά δημιουργείται τοπικά ιστική υποξία και ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, οπότε απελευθερώνονται ο παράγοντας vWF και η P-σελεκτίνη, μόρια τα οποία είναι υπεύθυνα για τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ταυτόχρονα ο παράγοντας TNF-α συνδέεται με τον υποδοχέα του TNRF και αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα συνεργάζονται για τον σχηματισμό των NETs, τα οποία είναι ανθεκτικά στην ινωδόλυση επαγόμενη από τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου. Τα αιμοπετάλια στη συνέχεια ενεργοποιούν τον TF, ο οποίος αυξάνει την παραγωγή θρομβίνης, καταλύοντας τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες και επέρχεται η σταθερότητα του θρόμβου.

Τα NETs αποτελούν έναν επιπρόσθετο παράγοντα στην προαγωγή της θρόμβωσης, καθώς επιτείνουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τα οποία υποστηρίζουν την ανοσο-θρομβωτική διαδικασία, ευοδώνοντας την παραγωγή ινώδους. Ο σχηματισμός του ινώδους ενισχύεται ταυτόχρονα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>[32, 34]</sup>. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στα εξωκυττάρια κυστίδια των αιμοπεταλίων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοπεταλίων και των ουδετερόφιλων ή των μονοκυττάρων προκύπτουν μέσω άμεσης επαφής μεταξύ των επιφανειακών κυτταρικών υποδοχέων, ή μέσω της σύνδεσης εκκρινόμενων συνδετών (Εικόνα 6)<sup>[35]</sup>.





Εικόνα 6. Θρόμβωση επαγόμενη από NETs [35]

Οι ιστόνες που απαρτίζουν τα δίκτυα των NETs παρουσιάζουν αυξημένη συγγένεια με τα φωσφολιπίδια και η σύνδεσή τους στις κυτταρικές μεμβράνες οδηγεί στον σχηματισμό πόρων και στην εισροή ιόντων, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου [34]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υπέρμετρη ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τον σχηματισμό θρόμβου. Επιπλέον, οι κεκαθαυμένες ιστόνες συνδέονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, πιθανά μέσω υποδοχών τύπου Toll (Toll-like Receptors, TLRs), ευοδώνοντας την ενδοκυττάρια εισροή ασβεστίου, η οποία προκαλεί την υπέρμετρη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Ταυτόχρονα τα NETs περιέχουν τα μόρια NE και CG, τα οποία ενισχύουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω πρωτεολυτικής ενεργοποίησης των υποδοχών των αιμοπεταλίων [32, 34].

Επομένως, η σύνθεση των NETs οδηγεί στην απορρύθμιση της ομοιόστασης της αιμόστασης, καθώς προάγει την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ευοδώνει την ενεργοποίηση των μηχανισμών της πήξης και μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών, όπως ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, πνευμονικής εμβολής, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κι εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Τα NETs προάγουν τον σχηματισμό ινώδους, καθώς ενεργοποιούν τα μονοπάτια της πήξης, τόσο της εξωγενούς όσο και της ενδογενούς οδού. Το ένζυμο NE απενεργοποιεί τον αναστολέα της οδού του TF κι επομένως αυξάνει τη δραστικότητα του ενεργοποιημένου παράγοντα FXa. Επιπρόσθετα, η NE συνδέεται με τον παράγοντα FXII και

προάγει τον σχηματισμό ινώδους μέσω της ενδογενούς οδού της πήξης. Τέλος, μέσω της δράσης της θρομβομοντουλίνης, οι ιστόνες αναστέλλουν την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C και με αυτόν τον τρόπο επαυξάνεται το ερέθισμα για την παραγωγή ινώδους [34, 36].

### 1.6.2 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Τα αιμοπετάλια φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο όχι μόνο στον μηχανισμό της αιμόστασης, αλλά και σε φλεγμονώδεις και ανοσολογικές απαντήσεις [37, 38]. Επί παρουσίας ενδοθηλιακής βλάβης, τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με το εκτεθειμένο κολλαγόνο της υπενδοθηλιακής στιβάδας, μέσω των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων GPIb και του παράγοντα vWF. Τα αιμοπετάλια στη συνέχεια τροποποιούν το σχήμα τους και προσκολλώνται στην περιοχή της βλάβης. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια στην περιοχή της ενδοθηλιακής βλάβης επάγουν τη συσσώρευση και προσκόλληση επιπρόσθετων αιμοπεταλίων της κυκλοφορίας. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκκριση από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια των κατάλληλων μορίων που μεσολαβούν στη συσσώρευση, όπως της σεροτονίνης, της θρομβοξανθής και της διφωσφορικής αδενοσίνης. Επομένως, μέσω της συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων προκύπτει ο σχηματισμός θρόμβου [39, 40].

Ταυτόχρονα, τα αιμοπετάλια στην περιοχή της βλάβης αποτελούν μία σημαντική πηγή χημειοκινών και κυτταροκινών, μόρια τα οποία εκκρίνονται από τα α- κοκκία και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην οξεία φλεγμονή. Σε καταστάσεις φλεγμονής, προκαλείται μία ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων επαγόμενη από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων πραγματοποιείται με τη σύνδεση της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων με την P-σελεκτίνη των λευκοκυττάρων [27]. Η διεργασία αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση των ιντεγκρινών β1 και β2 και στην αυξημένη προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο [38, 41]. Τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα μπορούν επίσης να αλληλεπιδράσουν με τα αιμοπετάλια στην περιοχή της βλάβης, δημιουργώντας συσσωματώματα αιμοπεταλίων- λευκοκυττάρων, τα οποία κατευθύνονται στην περιοχή της βλάβης του ενδοθηλίου.

Επιπρόσθετα, τα αιμοπετάλια εκκρίνουν πρωτεΐνη 1 της ομάδας υψηλής κινητικότητας (High Mobility Group Box 1, HMGB1), η οποία δύναται να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Receptor for Advanced Glycation Endproducts, RAGE) και τον υποδοχέα TLR4 στα ουδετερόφιλα. Με την ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων μπορεί να πραγματοποιηθεί η έναρξη σχηματισμού

των NETs. Τέλος, η απελευθέρωση των ADP και ATP από τα αιμοπετάλια, μπορεί να συμβάλλει στην ενεργοποίηση των πουρινεργικών υποδοχέων των ουδετερόφιλων [42, 43].

Η φλεγμονώδης διεργασία μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και λόγω των υψηλών επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών (ιντερλευκίνης 1, ιντερλευκίνης 6 και TNF) και τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα είναι ικανά να προάγουν την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης μέσω της έκφρασης του TF στην επιφάνειά τους, ή μέσω της έκκρισης μικροκυστιδίων του TF. Το αποτέλεσμα αυτής της ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα είναι η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και ινώδους, η οποία επάγει περαιτέρω τη σύνδεση μεταξύ αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων και την αμοιβαία ενεργοποίησή τους [43, 44].

Σημαντικός είναι ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην ανοσοθρόμβωση και μέσω της αλληλεπίδρασής τους με το σύστημα του συμπληρώματος. Τα αιμοπετάλια ενισχύουν τη δράση των λευκοκυττάρων, εκφράζοντας μία σειρά από υποδοχείς του συστήματος του συμπληρώματος, συμπεριλαμβανομένων των Cc1qR, Gc1qR, C3aR και C5aR και αποθηκεύοντας πρωτεΐνες του συμπληρώματος και ρυθμιστικά μόρια όπως το συμπλήρωμα C3 και τον παράγοντα H. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούν την κλασσική και την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος προκαλώντας τη συσσώρευση της οψωνίνης C3b και την απελευθέρωση των αναφυλατοξινών C3a και C5a, οι οποίες ελκύουν έμφυτα ανοσολογικά κύτταρα [45, 46]. Ανάμεσα στους υποδοχείς του έμφυτου ανοσολογικού συστήματος, οι υποδοχείς TLRs συνδέονται με ποικίλα μόρια των παθογόνων μικροοργανισμών, όπως λιποπολυσακχαρίτες, λιποπρωτεΐνες και άλλα συστατικά του βακτηριακού τοιχώματος [47].

Επομένως τα αιμοπετάλια μαζί με τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος δημιουργούν έναν φυσικό φραγμό, ο οποίος προλαμβάνει την επέκταση της δράσης των παθογόνων μικροοργανισμών και ενεργοποιεί τη δράση του ανοσολογικού συστήματος. Εφόσον τα αιμοπετάλια φέρουν αντίγραφα για τους υποδοχείς τύπου Toll των παθογόνων μικροοργανισμών, είναι ικανά σε συγκεκριμένες βακτηριακές λοιμώξεις να προάγουν προθρομβωτικές διεργασίες, να απελευθερώσουν κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αντιμικροβιακά πεπτίδια και να συμβάλλουν στην απομόνωση και καταστροφή των βακτηρίων. Επιπρόσθετα, με βάση υπάρχουσες μελέτες, τα αιμοπετάλια είναι ικανά να ενσωματώσουν συγκεκριμένους ιούς, όπως τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας C, αλλά και να αλληλεπιδρούν με βακτήρια, όπως ο *Staphylococcus Aureus* και ο *Staphylococcus Pneumoniae* [38, 41]. Οι υποδοχείς GPIIb/IIIa, FcγRIIa και IgG των αιμοπεταλίων φαίνεται πως τα βοηθούν να συσσωρεύονται και να προσκολλώνται στα βακτήρια [48, 49]. Επίσης, οι υποδοχείς TLR1, 2, 4, 6 και 9 των αιμοπεταλίων βοηθούν στη σύνδεσή τους με τα βακτήρια.

Η σύνδεση αυτή μπορεί είτε να οδηγήσει στην απελευθέρωση θρομβοσιδινών από τα αιμοπετάλια, οι οποίες αποτελούν αντιβακτηριακές πρωτεΐνες των α- κοκκίων των αιμοπεταλίων, είτε να καταλήξει στην παγίδευση των βακτηρίων από τα αιμοπετάλια και τελικά την καταστροφή τους από τα φαγοκύτταρα <sup>[50-52]</sup>.

Από την άλλη πλευρά, τα αιμοπετάλια όπως αναφέρθηκε αλληλεπιδρούν και με διάφορους τύπους ιών και ο φαινότυπός τους μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της ιογενούς λοίμωξης <sup>[53]</sup>. Οι ιογενείς λοιμώξεις είναι πιθανό να συνοδεύονται από θρομβοπενία, αλλά και από θρομβωτικά επεισόδια <sup>[54]</sup>. Οι ιοί διακρίνονται σε αυτούς που φέρουν ως γονιδίωμα DNA και σε αυτούς που φέρουν RNA. Αρκετοί DNA ιοί, όπως ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 και ο κυτταρομεγαλοϊός φαίνεται πως αλληλεπιδρούν με τα αιμοπετάλια, όμως παραμένει άγνωστο εάν οι συγκεκριμένοι ιοί ενσωματώνονται από τα αιμοπετάλια <sup>[55, 56]</sup>. Οι RNA ιοί, όπως ο ιός HIV, ο ιός της ηπατίτιδας C, ο ιός της γρίπης και ο δάγκειος ιός διαθέτουν μικρότερο μέγεθος και εσωτερικεύονται με μεγαλύτερη ευκολία στα αιμοπετάλια <sup>[57-60]</sup>.

### 1.6.3 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΗΞΗΣ

Ο μηχανισμός της αιμόστασης είναι απαραίτητος σε καταστάσεις ενδοθηλιακής βλάβης, για την πρόληψη της αιμορραγίας και την σταδιακή αναγέννηση του τραυματισμένου ιστού. Για την ενεργοποίηση της διαδικασίας της πήξης είναι απαραίτητη η έκθεση του TF, ο οποίος σε φυσιολογικές συνθήκες δε βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος <sup>[61]</sup>. Ο TF δημιουργεί σύμπλεγμα με τον ενεργοποιημένο παράγοντα FVIIa, ενεργοποιώντας με αυτόν τον τρόπο την εξωγενή οδό του καταρράκτη της πήξης.

Η απελευθέρωση του TF συνδέεται με την αύξηση των κυτταροκινών, των χημειοκινών και του παράγοντα προσκόλλησης στην κυκλοφορία του αίματος <sup>[62]</sup>. Η διαδικασία αυτή αποτελεί έναν έμφυτο μηχανισμό άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού. Επιπλέον, το σύμπλεγμα TF-FVIIa οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα FX. Ο παράγοντας FXa με τη σειρά του προάγει τον σχηματισμό της θρομβίνης από την προθρομβίνη. Τόσο ο παράγοντας FXa όσο και η θρομβίνη διαθέτουν προφλεγμονώδεις ιδιότητες, οι οποίες διαμεσολαβούνται από τους ενεργοποιημένους με πρωτεάση υποδοχείς (Protease- Activated Receptors, PARs) <sup>[63, 64]</sup>. Οι υποδοχείς PARs εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα αιμοπετάλια και στα λευκοκύτταρα και η θρομβίνη ενεργοποιεί

τον υποδοχέα PAR3, ενώ ο παράγοντας FX τους υποδοχείς PAR1 και PAR2, οδηγώντας στην απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Ο TF εκφράζεται όχι μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά και στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, στα εξωκυττάρια μικροκυστίδια και στα NETs [65]. Οι κυτταροκίνες επιδρούν στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων, ελκύουν ταυτόχρονα μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα και έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την αγγειακή διαπερατότητα, ευοδώνοντας τις φλεγμονώδεις διεργασίες [62]. Επιπρόσθετα, το ινώδες μπορεί να συμβάλλει στον περιορισμό της δράσης των βακτηρίων, καθώς αυτά είναι δυνατόν να παγιδεύονται εντός του σχηματισμένου θρόμβου. Το ινώδες προάγει τη χημειοταξία και την προσκόλληση ουδετερόφιλων, μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων και ο παράγοντας FXIIIa εμποδίζει την αποδόμηση του ινώδους, ευοδώνει την αγγειακή προσκόλληση των λευκοκυττάρων και βελτιώνει τις φαγοκυτταρικές ιδιότητες των μονοκυττάρων [62].

Τέλος, μία σειρά μορίων με αντιπηκτική δράση φαίνεται ότι εμπλέκονται και στον μηχανισμό ανοσολογικής απάντησης. Μελέτες υποδεικνύουν ότι ο TFPI εκτός από αντιπηκτική δράση διαθέτει και αντιμικροβιακή δράση έναντι βακτηρίων και μυκήτων, όπως η *Escherichia coli*, ο *Staphylococcus aureus* και η *Candida albicans*. Επιπλέον, η πρωτεΐνη C ενεργοποιεί τον υποδοχέα PAR1 και αυξάνει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα, οδηγώντας σε χημειοταξία των ουδετερόφιλων [62, 66]. Φαίνεται επίσης ότι η πλασμίνη ευοδώνει την ενεργοποίηση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων και ο tPA μπορεί να ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα και να προάγει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα [66].

#### **1.6.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΓΜΟΝΗΣ**

Η θρομβοφλεγμονή περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και εν τέλει τη μικροαγγειακή θρόμβωση, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργικότητα ζωτικών οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού [67]. Ο μηχανισμός της θρομβοφλεγμονής φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νόσο COVID-19 και έχουν γίνει αρκετές μελέτες όσον αφορά τον ρόλο των αιμοπεταλίων και της P- σελεκτίνης, της αλληλεπίδρασης του παράγοντα vWF και των NETs, καθώς και της δράσης των ουδετερόφιλων στον συγκεκριμένο μηχανισμό.

Τα αιμοπετάλια και η P- σελεκτίνη φαίνεται πως αποτελούν μόρια- κλειδιά στον μηχανισμό της θρομβοφλεγμονής. Τα αιμοπετάλια αφού ενεργοποιηθούν, σχηματίζουν

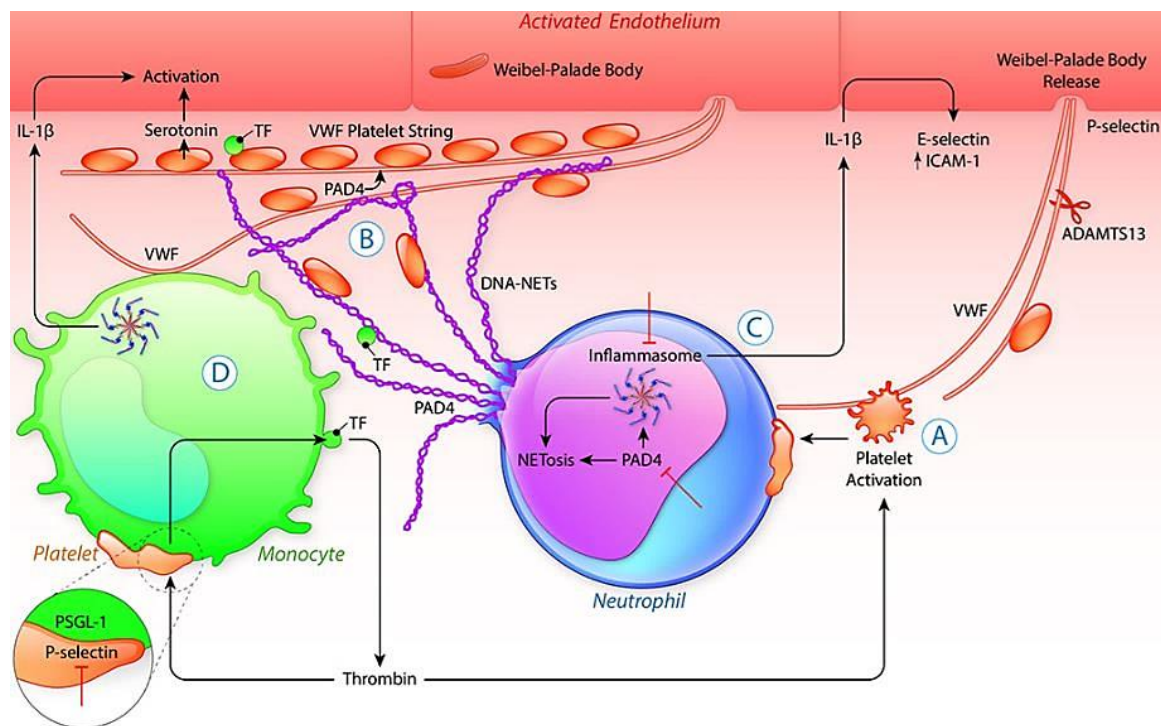
ενεργά συμπλέγματα με τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα. Η σύνδεση αυτή των κυττάρων γίνεται μέσω του μορίου προσκόλλησης P-σελεκτίνη που παράγεται από τα ακοκκία των αιμοπεταλίων, το οποίο συνδέεται με τον υποδοχέα PSGL-1 των λευκοκυττάρων. Η σύνδεση της P-σελεκτίνης στα μονοκύτταρα οδηγεί στην ταχεία έκθεση του ιστικού παράγοντα στην επιφάνεια των κυττάρων και σταδιακά, η αυξημένη έκφραση του TF οδηγεί στην αποκοπή του μορίου από την επιφάνεια των μονοκυττάρων σε εξωκυττάρια κυστίδια. Σε αυτήν τη φάση τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα γίνονται κύρια πηγή TF στην κυκλοφορία [68]. Ταυτόχρονα το σύμπλεγμα του TF με τον παράγοντα FVIIa διευκολύνει τη δράση του συμπλέγματος της προθρομβινάσης στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, οδηγώντας στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης. Φαίνεται επίσης ότι σε καταστάσεις φλεγμονής, η προαναφερθείσα αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα ουδετερόφιλα προάγει την απελευθέρωση των NETs [69]. Τα γεγονότα αυτά σε συνδυασμό με τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη σύνθεση του ινώδους οδηγούν σε μία παθολογική αγγειακή απόφραξη και στην ταυτόχρονη προαγωγή της φλεγμονής.

Από την άλλη πλευρά, η αλληλεπίδραση των NETs με τα υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή του vWF φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειακή απόφραξη που συμβαίνει στη θρομβοφλεγμονή. Όταν τα υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή του vWF δε διασπώνται από τη μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13 σε μικρότερα ολιγομερή, μετακινούνται από τα σωμάτια Weibel-Palade στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και μπορούν να εξέλθουν στον αυλό του αγγείου μέσω των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων [70, 71]. Τα πολυμερή αυτά στη συνέχεια διασπούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια και οδηγούν στον σχηματισμό σχιστοκυττάρων. Η αίμη που απελευθερώνεται από τα θραύσματα των ερυθροκυττάρων ενεργοποιεί τη NETωση, ενισχύοντας τη θρομβοφλεγμονώδη διαδικασία [72, 73]. Επίσης, ο παράγοντας vWF διαθέτει ικανότητες σταθεροποίησης του θρόμβου, δημιουργώντας γέφυρα μεταξύ του αγγειακού τοιχώματος και των NETs, ενώ ταυτόχρονα οι ιστόνες που απελευθερώνονται από τα NETs προάγουν την περαιτέρω απελευθέρωση του vWF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [74, 75]. Υπάρχει επομένως μία άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των NETs και του παράγοντα vWF.

Ως απάντηση σε διάφορα παθολογικά ερεθίσματα, όπως σε καταστάσεις ισχαιμίας, μία ομάδα ουδετερόφιλων οδηγείται στο μονοπάτι του κυτταρικού θανάτου, το οποίο ονομάζεται NETωση [76]. Κύριο μόριο στη διαδικασία αυτή αποτελεί το ένζυμο PAD4. Όταν βρεθεί στον πυρήνα, το ένζυμο PAD4 προκαλεί την αποσυμπύκνωση της χρωματίνης καταλύοντας την κιτρουλίωση θετικά φορτισμένων αργινιλικών υπολειμμάτων σε κιτρουλίνη, η οποία αποτελεί μη φορτισμένο αμινοξύ. Η απώλεια των θετικά φορτισμένων

υπολειμμάτων μειώνει την αλληλεπίδραση των ιστονών με τα νουκλεοσώματα και το DNA, επιτρέποντας την πρωτεόλυση της ιστόνης και τον σχηματισμό των NETs [77]. Τα NETs αποτελούν επιβλαβή μόρια για τον περιβάλλοντα ιστό, και παρουσιάζουν νεοαντιγόνα, ενισχύοντας την αυτοάνοση νόσο. Επιπρόσθετα, η PAD4 που απελευθερώνεται μαζί με τα NETs μεσολαβεί και στην κιτρουλίωση της ADAMTS13 και στην ευόδωση της θρόμβωσης [78].

Τέλος, η παραγωγή των NETs φαίνεται ότι προάγεται από το λεγόμενο φλεγμονόσωμα των ουδετερόφιλων. Η ενεργοποίηση της δομής αυτής πραγματοποιείται με τη βοήθεια του μορίου PAD4 και είναι απαραίτητη για τη NETωση. Το φλεγμονόσωμα, μέσω της παραγωγής της ενεργούς κασπάσης 1, προκαλεί την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης-β [79]. Αυτή υποστηρίζει την έκφραση μορίων προσκόλλησης από το ενδοθήλιο, όπως της E-σελεκτίνης και συμβάλλει στη συσσώρευση των λευκοκυττάρων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των αιμοπεταλίων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί, εν μέρει μέσω της ιντερλευκίνης-β, να παρουσιάσει έναν μηχανισμό κυκλικής ανατροφοδότησης, ο οποίος τελικά να οδηγήσει σε μαζική παραγωγή κυτταροκινών. Συνολικά οι μηχανισμοί που περιεγράφηκαν και κυριαρχούν στη θρομβοφλεγμονή φαίνονται στην Εικόνα 7 [67].



**Εικόνα 7.** Βασικοί μηχανισμοί της θρομβοφλεγμονής [67]

### 1.6.5 ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ COVID-19

Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με νόσο COVID-19 μπορεί να εμφανίσουν σοβαρές διαταραχές της πήξης και έχουν καταγραφεί περιπτώσεις όπου οι ασθενείς παρουσίασαν θρομβωτικά επεισόδια στην αιμοκάθαρση, καθώς και ασθενείς με συσκευές εξωσωματικής οξυγόνωσης μεμβράνης (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) οι οποίοι εμφάνισαν θρομβώσεις, παρά την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή που ελάμβαναν συστηματικά <sup>[80, 81]</sup>. Η θρομβοφλεγμονή και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελούν με βάση τις υπάρχουσες μελέτες θεμελιώδεις μηχανισμούς όσον αφορά την παθοφυσιολογία της νόσου COVID-19. Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι ασθενείς με τη νόσο παρουσιάζουν αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων- μονοκυττάρων, με αυξημένη έκφραση του TF των μονοκυττάρων <sup>[82-84]</sup>. Η χαρακτηριστική διαταραχή της πήξης σε ασθενείς με λοίμωξη SARS-CoV-2 περιλαμβάνει αυξημένα επίπεδα του παράγοντα vWF και του ινωδογόνου, καθώς και αύξηση των δ-διμερών <sup>[85, 86]</sup>. Στη νόσο COVID-19 έχουν παρατηρηθεί επίσης η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, η αυξημένη απελευθέρωση των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του vWF και ταυτόχρονα η μειωμένη δράση της ADAMTS13 <sup>[87]</sup>.

Όσον αφορά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυτή οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες, όπως στην άμεση εισβολή του ιού στο ενδοθήλιο, στην απελευθέρωση κυτταροκινών, στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος και στη μείωση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης 2. Το αποτέλεσμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι η απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα, του παράγοντα της πήξης FVIII, του παράγοντα vWF και της P- σελεκτίνης από τα σωματίδια Weibel- Palade, μόρια τα οποία οδηγούν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων της πήξης <sup>[88]</sup>.

Επιπρόσθετα, τα NETs φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θρομβοφλεγμονή στη νόσο COVID-19, καθώς και στη σοβαρή λοίμωξη των πνευμόνων που παρατηρείται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς <sup>[89]</sup>. Με βάση αναφορές περιστατικών της βιβλιογραφίας, τα NETs έχουν ανιχνευθεί στο πνευμονικό παρέγχυμα και στις κυψελίδες κατά την αυτοψία ασθενών που είχαν νοσήσει από COVID-19 <sup>[90]</sup>. Είναι πιθανόν ότι η νόσος COVID-19 επάγει την ανεξέλεγκτη παραγωγή κυτταροκινών από μονοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα, η οποία με τη σειρά της ενισχύει την απελευθέρωση των NETs από τα ουδετερόφιλα. Τα NETs παγιδεύουν αιμοπετάλια και προθρομβωτικές πρωτεΐνες, συμβάλλοντας στην εμφάνιση πνευμονικών θρομβωτικών επιπλοκών <sup>[88]</sup>.



Τέλος, σημαντικός φαίνεται πως είναι ο ρόλος του συστήματος του συμπληρώματος στον μηχανισμό της ανοσοθρόμβωσης στη νόσο COVID-19. Η σύνδεση της λεκτινής συνδεδεμένης με μαννόζη (Mannose- Binding Lectin, MBL) με την πρωτεΐνη ακίδας του ιού SARS-CoV-1 θεωρείται ο πιο πιθανός μηχανισμός της συστηματικής ενεργοποίησης του συμπληρώματος στη νόσο COVID-19 <sup>[91]</sup>. Οι αναφυλατοξίνες C3a και C5a ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες ευοδώνουν τον μηχανισμό της πήξης. Ο παράγοντας C5a αυξάνει την έκφραση του TF στα ουδετερόφιλα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οδηγεί ταυτόχρονα στην έκκριση του vWF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπρόσθετα, αυξάνει την απελευθέρωση του PAI- 1 από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα <sup>[92]</sup>. Τέλος, η έμμεση ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού από το σύστημα του συμπληρώματος επιτυγχάνεται μέσω της NETωσης προκαλούμενης από την αναφυλατοξίνη C5a, ενώ τα ίδια τα ουδετερόφιλα μπορούν να ενεργοποιήσουν το σύστημα του συμπληρώματος. Η υπερβολική ενεργοποίηση των οδών του συμπληρώματος στη νόσο COVID-19 συνδέεται με την εμφάνιση μικροαγγειακής θρόμβωσης.

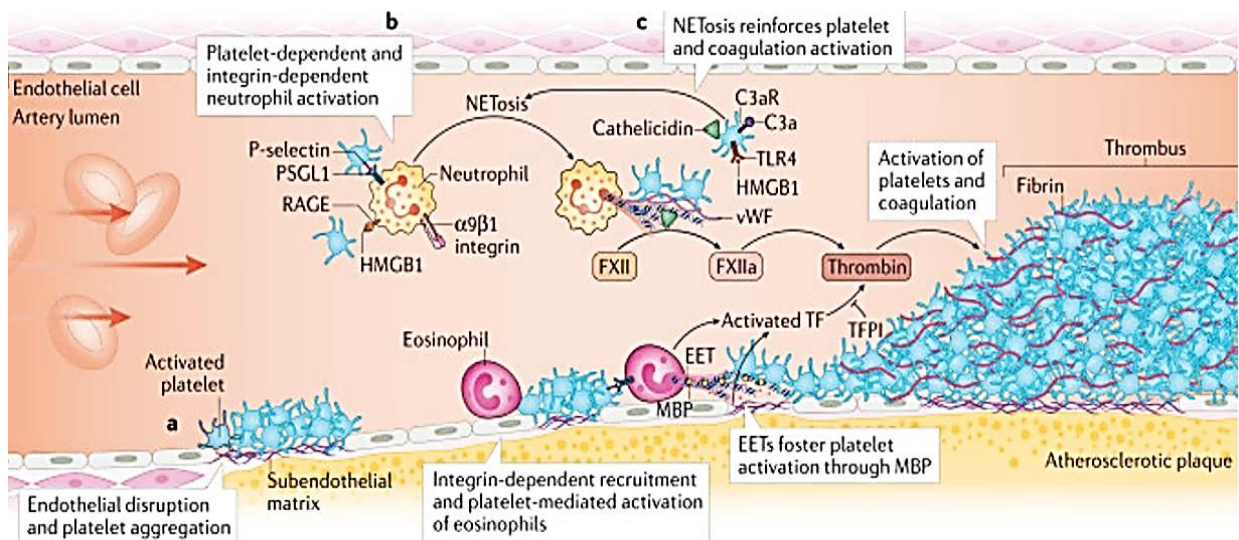
#### **1.6.6 ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Ο ρόλος της θρομβοφλεγμονής φαίνεται πως είναι καθοριστικός στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, καθώς οδηγεί σε θρομβωτικά επεισόδια, παρά την επαρκή αντιθρομβωτική αγωγή που λαμβάνουν. Επιπλέον, η υπέρμετρη εκδήλωση της θρομβοφλεγμονής συνδέεται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους και λοιμώξεις.

Η ανοσοθρόμβωση αποτελεί έναν μηχανισμό που ενεργοποιείται στον ξενιστή όταν υπάρχει η ανάγκη αντιμετώπισης λοιμώξεων, με την παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών στη συστηματική κυκλοφορία. Η ανεξέλεγκτη ανοσοθρόμβωση μπορεί να προκαλέσει σημαντικές βλάβες στη λειτουργία ζωτικών οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού μέσω της μικροαγγειακής θρόμβωσης, μία διεργασία η οποία ονομάζεται θρομβοφλεγμονή. Αυτή η διαδικασία δημιουργεί συστηματικά ένα προθρομβωτικό περιβάλλον με τυπικές εκδηλώσεις που συμπεριλαμβάνουν το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τη φλεβική θρομβοεμβολή <sup>[93]</sup>. Η σύνδεση μεταξύ της φλεγμονής και της θρόμβωσης υποστηρίζεται από κλινικές μελέτες, οι οποίες φανερώνουν τη συσχέτιση μεταξύ συστηματικών λοιμώξεων και θρομβωτικών επεισοδίων. Ακόμη και επί απουσίας κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, οι λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού

έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου <sup>[94]</sup>. Αυτός ο παροδικά αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης που προκαλείται από ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσει επιπλέον και σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή φλεβική θρομβοεμβολή <sup>[95]</sup>. Επίσης, η βακτηριαμία και η σοβαρή πνευμονία έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα αγγειακών συμβαμάτων, υποδεικνύοντας ότι η λοίμωξη σε συνδυασμό με την ανοσολογική αντίδραση στον οργανισμό αποτελούν το έναυσμα για την εκδήλωση μακροαγγειακών θρομβωτικών επεισοδίων <sup>[96,97]</sup>. Η μακροχρόνια χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής φάνηκε πως δεν προσφέρει όφελος στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου <sup>[98,99]</sup>.

Όσον αφορά την αρτηριακή θρόμβωση, αυτή προκαλείται από την ενδοθηλιακή βλάβη στα πλαίσια ρήξης ή διάβρωσης της αθηρωματικής πλάκας. Τα αιμοπετάλια τότε συγκεντρώνονται και δημιουργούν συσσωματώματα στον υπενδοθηλιακό ιστό. Στη συνέχεια τα ουδετερόφιλα ενεργοποιούνται με τρεις τρόπους: με τη σύνδεση της πρωτεΐνης HMGB1 των αιμοπεταλίων με τον υποδοχέα RAGE, με τη σύνδεση της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων με τον γλυκοπρωτεϊνικό συνδέτη 1 της P-σελεκτίνης (P-selectin Glycoprotein Ligand 1, PSGL1) των ουδετερόφιλων και μέσω της ιντεγκρίνης  $\alpha 9 \beta 1$  των ουδετερόφιλων <sup>[100]</sup>. Ταυτόχρονα, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούν τα ηωσινόφιλα και η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί περαιτέρω στον σχηματισμό των NETs. Αυτά προάγουν την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης, αποδομώντας τον TFPI και ενεργοποιώντας τον παράγοντα FXII. Η διαδικασία της NETωσης είναι επίσης μείζονος σημασίας για την ενεργοποίηση του παράγοντα FXII και την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ενισχύεται από την σύνδεση του HMGB1 με τον υποδοχέα TLR4 και από τη σύνδεση του ενεργοποιημένου παράγοντα του συμπληρώματος C3a στον υποδοχέα C3aR των αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μέσω της αλληλεπίδρασης της P-σελεκτίνης και του PSGL1 προκαλούν τον σχηματισμό εξωκυττάρων παγίδων των ηωσινόφιλων (Eosinophil Extracellular Traps, EETs). Αυτές περιέχουν την κύρια βασική πρωτεΐνη MBP (Major Basic Protein), η οποία ευοδώνει περαιτέρω τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επομένως αυτές οι διεργασίες οδηγούν στην υπερβολική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του μηχανισμού της πήξης, οδηγώντας σε αρτηριακές αποφράξεις και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο συνολικός μηχανισμός της αρτηριακής θρόμβωσης φαίνεται στην Εικόνα 8 <sup>[93]</sup>.



**Εικόνα 8.** Μηχανισμός θρομβοφλεγμονής στην αρτηριακή θρόμβωση <sup>[93]</sup>

Με βάση τα ευρήματα που υποδεικνύουν τη στενή σχέση μεταξύ της φλεγμονής και της θρόμβωσης στην εκδήλωση αρτηριακών θρομβώσεων και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αναπτύσσεται τα τελευταία χρόνια η μελέτη στοχευμένων φαρμάκων έναντι της θρομβοφλεγμονής για την πρόληψη των θρομβωτικών επεισοδίων. Με βάση υπάρχουσες μελέτες, φαίνεται ότι οι αντιθρομβωτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται στο έμφραγμα του μυοκαρδίου πιθανόν τροποποιούν ταυτόχρονα τις φλεγμονώδεις διεργασίες και από την άλλη πλευρά, αντιφλεγμονώδεις θεραπείες μπορεί να βοηθούν και στην πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων <sup>[101-104]</sup>. Παρόλα αυτά, οι επιπρόσθετες αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των θεραπειών αυτών είναι μη εκλεκτικές, γι' αυτό μία πιο εξατομικευμένη προσέγγιση που θα στοχεύει συγκεκριμένα στον μηχανισμό της θρομβοφλεγμονής είναι απαραίτητη.

Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, η μετεμφραγματική περίοδος χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσολογικού συστήματος, η οποία πιθανόν ευδώνει την αθηροσκλήρυνση <sup>[105]</sup>. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλεί τον πολλαπλασιασμό και την κινητοποίηση προγονικών κυττάρων και αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων του μυελού των οστών, τα οποία εμφυτεύονται στον σπλήνα και οδηγούν στην εμμένουσα παραγωγή μονοκυττάρων <sup>[105, 106]</sup>. Η αυξημένη παραγωγή των αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών εξαρτάται από την ιντερλευκίνη- 1β. Με βάση τα ευρήματα αυτά, η μελέτη CANTOS έδειξε ότι σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και αυξημένα επίπεδα της CRP, η θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης- 1β canakinumab

σε συνδυασμό με την κλασική φαρμακευτική αγωγή για δευτερογενή προφύλαξη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, προσέφερε επιπλέον όφελος στη μείωση των υποτροπών της νόσου και μείωση της ανάγκης για στεφανιαία επαναιμάτωση μελλοντικά <sup>[107]</sup>. Από την άλλη πλευρά, στη μελέτη COLCOT φάνηκε ότι η θεραπεία με κολχικίνη σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπών της νόσου <sup>[104]</sup>. Η κολχικίνη δρα αναστέλλοντας τον σχηματισμό των NETs και μειώνει την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3, το οποίο μειώνει την ενεργοποίηση της κασπάσης-1 και την απελευθέρωση των ιντερλευκινών 1β και 18 <sup>[108, 109]</sup>. Ταυτόχρονα όμως στη μελέτη COLCOT η θεραπεία με κολχικίνη είχε ανοσοκατασταλτική δράση και οδήγησε σε αυξημένη εμφάνιση πνευμονίας στους ασθενείς.

Επομένως, οι μελέτες CANTOS και COLCOT υποδεικνύουν ότι στοχεύοντας φαρμακευτικά στη μείωση της φλεγμονής στην περίοδο μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να επιτευχθεί ταυτόχρονα και η πρόληψη νέων ισχαιμικών επεισοδίων. Παρόλα αυτά χρειάζεται περαιτέρω μελέτη της συστηματικής ανοσολογικής απάντησης που παρατηρείται στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς επίσης και θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχευμένες στη θρομβοφλεγμονή, χωρίς να επηρεάζεται ταυτόχρονα η ανοσολογική απάντηση έναντι παθογόνων μικροοργανισμών.

## 1.7 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Το ενδοθήλιο αποτελεί ένα σύνθετο και οργανωμένο σύνολο κυττάρων, το οποίο καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφαγγείων και διαθέτει φυσιολογική αντιθρομβωτική δράση. Το φυσιολογικό ενδοθήλιο χαρακτηρίζεται από μία σειρά λειτουργιών στις οποίες συμπεριλαμβάνονται <sup>[110-112]</sup>:

- ✓ Η ρύθμιση της αγγειακής διαβατότητας
- ✓ Η αποτροπή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της πήξης του αίματος
- ✓ Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου, με κύρια ιδιότητα την αγγειοδιαστολή
- ✓ Η σύνθεση πρωτεϊνών και αναστολέων
- ✓ Η μετατροπή σημάτων από τα επερχόμενα κύτταρα
- ✓ Η απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα
- ✓ Η αγγειογένεση
- ✓ Η αποθήκευση και εξαγγείωση λευκοκυττάρων.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν έναν μεγάλο αριθμό μορίων, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση. Σε αυτά ανήκουν η προστακυκλίνη, το NO, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF), ο παράγοντας vWF, η θρομβομοντουλίνη, ο TF, ο παράγοντας tPA και τα ηπαρινοειδή. Η προστακυκλίνη αποτελεί αναστολέα της συνάθροισης των αιμοπεταλίων και των αγγειοσυσταλτικών παραγόντων, επομένως διαθέτει αντιθρομβωτική και αγγειοδιασταλτική δράση. Ενεργοποιεί τους υποδοχείς που συνδέονται με τις πρωτεΐνες Gs των αιμοπεταλίων κι ευοδώνει τη σύνθεση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (Cyclic Adenosine Monophosphate, CAMP). Το μόριο CAMP αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μειώνοντας τα επίπεδα του κυτταροπλασματικού ασβεστίου και με αυτόν τον τρόπο αναστέλλει την απελευθέρωση κοκκίων που θα οδηγούσαν σε ενεργοποίηση επιπρόσθετων αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης<sup>[113]</sup>.

Το NO εμποδίζει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και έχει κύρια αγγειοδιασταλτική δράση. Ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και την αιματική ροή με την ενεργοποίηση της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (soluble Guanylate Cyclase, sGC) στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και ελέγχει τη μιτοχονδριακή κατανάλωση οξυγόνου αναστέλλοντας την οξειδάση του κυτοχρώματος c<sup>[114, 115]</sup>. Ο παράγοντας PAF αποτελεί σημαντικό μόριο στο μηχανισμό της αιμόστασης, καθώς ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και τα λευκά αιμοσφαίρια, αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και ευοδώνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Ο παράγοντας vWF είναι απαραίτητος για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω της γλυκοπρωτεΐνης Ib (GPIb), αλλά και για τη μεταφορά του παράγοντα VIII<sup>[116]</sup>. Η θρομβομοντουλίνη λειτουργεί ως συμπαράγοντας στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, αποτελεί επομένως ένα ενδοθηλιακό αντιπηκτικό μόριο που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ενδαγγειακής πήξης<sup>[117]</sup>. Ο TF αποτελεί προπηκτικό παράγοντα που εκφράζεται μόνο σε ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και ο tPA αποτελεί παράγοντα ρύθμισης της ινωδόλυσης, με αντιθρομβογόνο δράση<sup>[118, 119]</sup>. Τέλος, τα ηπαρινοειδή ως φυσικά ανάλογα της ηπαρίνης αναστέλλουν τη διαδικασία της πήξης. Βρίσκονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και προσδίδοντάς τους αρνητικό φορτίο, εμποδίζουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ παράλληλα σε συνεργασία με τα μόρια της αντιθρομβίνης αναστέλλουν την ενδογενή οδό της πήξης. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι κύριες ουσίες που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και διαθέτουν είτε προθρομβωτική είτε αντιπηκτική δράση<sup>[120]</sup>.

Προθρομβωτικές ουσίες	Αντιπηκτικές ουσίες
Κολλαγόνο	ADPάση
Παράγοντας FVIII	Θειϊκές ηπαράνες
Φιμπρονεκτίνη	Οξείδιο του αζώτου
Ιντεγκρίνες	Προστακυκλίνη
Μόριο- 1 προσκόλλησης αιμοπεταλίων- ενδοθηλιακών κυττάρων (platelet endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM- 1)	Θρομβομοντουλίνη
Σελεκτίνες E και P	TFPI
vWF	TPA

**Πίνακας 1.** Ουσίες των ενδοθηλιακών κυττάρων με προθρομβωτικές και αντιπηκτικές ιδιότητες <sup>[120]</sup>

Στο φυσιολογικό ενδοθήλιο υπάρχει αιμοστατική ισορροπία, δηλαδή ισορροπία μεταξύ των προθρομβωτικών και των αντιθρομβωτικών παραγόντων κι επομένως αποτροπή της θρόμβωσης, μείωση της σύσπασης των λείων μυϊκών ινών και αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης. Από την άλλη πλευρά, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από μειωμένη αγγειοδιαστολή και από την επικράτηση μίας προφλεγμονώδους και προθρομβωτικής κατάστασης <sup>[121-123]</sup>. Η παρουσία της σχετίζεται με την πλειοψηφία των καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη στεφανιαία νόσο και την περιφερική αρτηριακή νόσο <sup>[124]</sup>. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου διαταράσσουν την ισορροπία του NO, προκαλούν οξειδωτικό στρες και βλάβη στο ενδοθήλιο, επιτρέποντας σε τοξικές ουσίες να εισέρχονται στους ιστούς <sup>[125]</sup>. Υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου στην κυκλοφορία, όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η υπεργλυκαιμία και οι μικροβιακές λοιμώξεις <sup>[126]</sup>.

Όταν υπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαταράσσεται η ισορροπία της αιμόστασης, προάγεται η αθηροσκλήρωση και η αγγειογένεση. Ο τραυματισμός του αγγείου προκαλεί άμεσα τη συστολή του, η οποία αφενός περιορίζει την απώλεια αίματος και αφετέρου επιταχύνει την έναρξη της αιμοστατικής διαδικασίας. Ο αγγειακός μηχανισμός κινητοποιείται από τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στις λείες μυϊκές ίνες του

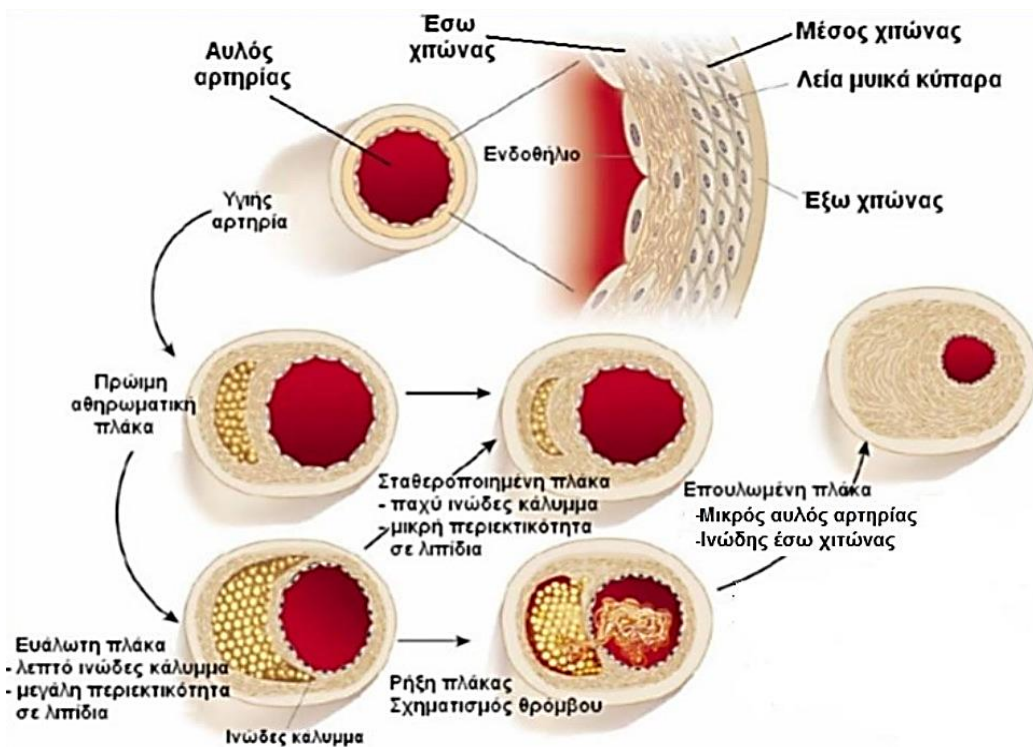
τοιχώματος των αγγείων με τη διαμεσολάβηση διαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη, η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη <sup>[127]</sup>. Η ασυνέχεια του αγγειακού τοιχώματος οδηγεί στην αποκάλυψη των συστατικών της υπενδοθηλιακής στιβάδας, δημιουργώντας έτσι το υπόστρωμα για τη συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό ινώδους. Επομένως, διαταράσσεται συνολικά η ισορροπία του φυσιολογικού ενδοθηλίου και προάγεται η θρόμβωση, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες.

## **2 ΟΙ ΕΝΝΟΙΕΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΣΗΣ**

### **2.1 ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ**

Η αθηρωμάτωση είναι μια διαδικασία που ξεκινάει από τις πρώτες δεκαετίες της ζωής και οδηγεί σε σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας, σε αγγειακή αναδιαμόρφωση και οξεία ή χρόνια απόφραξη του αυλού, με αποτέλεσμα διαταραχές της αιματικής ροής και μειωμένη παροχή οξυγόνου στα περιφερικά όργανα <sup>[128]</sup>. Η προοδευτική συσσώρευση λιπιδίων και φλεγμονωδών κυττάρων εντός του έσω χιτώνα των μεγάλων αρτηριών οδηγεί χρονίως στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Η πλάκα αποτελείται από ένα εξωτερικό ινώδες περίβλημα, το οποίο συντίθεται από λεία μυϊκά κύτταρα, κολλαγόνο και λιπίδια και από έναν νεκρωτικό πυρήνα που περιέχει κυτταρικά αποθέματα, χοληστερόλη και ασβέστιο <sup>[129]</sup>.

Η δημιουργία πλάκας συνδέεται με την πάχυνση του τοιχώματος του αιμοφόρου αγγείου λόγω της συσσώρευσης λείων μυϊκών ινών, μακροφάγων, λεμφοκυττάρων και εναποτιθέμενης χοληστερόλης, καθώς και πυκνού συνδετικού ιστού στη θεμέλια ουσία των κυττάρων <sup>[130, 131]</sup>. Η χρόνια εναπόθεση των συστατικών της πλάκας έχει ως αποτέλεσμα την αγγειακή στένωση και την ανεπαρκή ροή αίματος στο πάσχον αγγείο. Όταν η αθηρωματική πλάκα αναπτυχθεί σε μεγάλο βαθμό και υφίσταται ρήξη, αποτελεί τόπο προσκόλλησης αιμοπεταλίων, με συνέπεια τη δημιουργία θρόμβου. Ο θρόμβος αυτός διαθέτει ινωδογόνο στην επιφάνειά του, παγιδεύει και διάφορα άλλα κύτταρα του αίματος και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απόφραξη του αγγείου. Η σταδιακή εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας παρουσιάζεται στην Εικόνα 9 <sup>[132]</sup>.



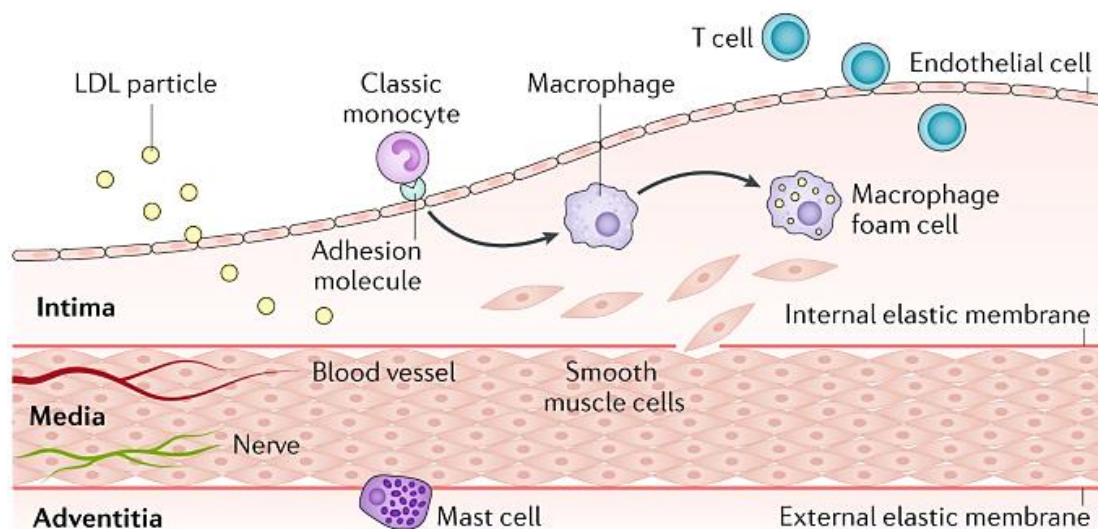
Εικόνα 9. Σταδιακή εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας <sup>[132]</sup>

Στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης εμπλέκονται πολλαπλοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση. Η ύπαρξη των παραγόντων αυτών μπορεί να διακόψει τη φυσιολογική συνέχεια του ενδοθηλίου και να οδηγήσει στην απώλεια των φυσιολογικών λειτουργιών του (ενεργοποιημένο ενδοθήλιο). Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί και το πρώτο βήμα της αθηροσκλήρωσης. Η παθογενετική διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης μπορεί να χωριστεί σε τρεις φάσεις: την έναρξη, την εξέλιξη και τις επιπλοκές <sup>[133]</sup>.

Η έναρξη της αθηρωμάτωσης χαρακτηρίζεται από την οξείδωση της LDL από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου σε περιοχές του αγγειακού τοιχώματος όπου υπάρχει ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και φλεγμονή. Ευοδώνεται με αυτόν τον τρόπο η είσοδος της οξειδωμένης LDL στον έσω χιτώνα. Ταυτόχρονα μονοκύτταρα συνδέονται με μόρια προσκόλλησης που εκφράζονται από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα και διεισδύουν στο τοίχωμα με τη βοήθεια κυτταροκινών. Έπειτα μετατρέπονται σε μακροφάγα, εκφράζουν υποδοχείς-εκκαθαριστές (scavenger receptors) που συνδέονται με τα τροποποιημένα μόρια LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα αφρώδη κύτταρα σχηματίζουν τις λιπώδεις



γραμμώσεις, οι οποίες αποτελούν την πιο πρώιμη απόδειξη της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας. Επιπλέον, T λεμφοκύτταρα καθώς και λεία μυϊκά κύτταρα που βρίσκονται στον μέσο χιτώνα μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα και αποτελούν σημαντικούς παράγοντες αθηροσκλήρυνσης (Εικόνα 10) <sup>[134]</sup>.



**Εικόνα 10.** Έναρξη της αθηροσκλήρυνσης <sup>[134]</sup>

Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου αποτελούν μικρά αντιδραστικά μόρια που ρυθμίζουν διάφορες κυτταρικές λειτουργίες και βιολογικές διεργασίες. Παρότι είναι απαραίτητες για την αγγειακή ομοιοστασία, η ανεξέλεγκτη παραγωγή τους εμπλέκεται στην αγγειακή βλάβη μέσω πολλαπλών μηχανισμών: συμμετέχουν στην οξειδωτική τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη μετανάστευση και διαφοροποίηση των λευκοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Επιπλέον, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση των μεταλλοπρωτεϊνών του εξωκυττάρου χώρου και την αποδόμηση του κολλαγόνου <sup>[135, 136]</sup>. Ενδογενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί αποτρέπουν τέτοιες συνέπειες, ωστόσο η ανισορροπία μεταξύ των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων δύναται να οδηγήσει σε αυξημένο οξειδωτικό στρες, το οποίο συμμετέχει στην αθηροσκλήρυνση.

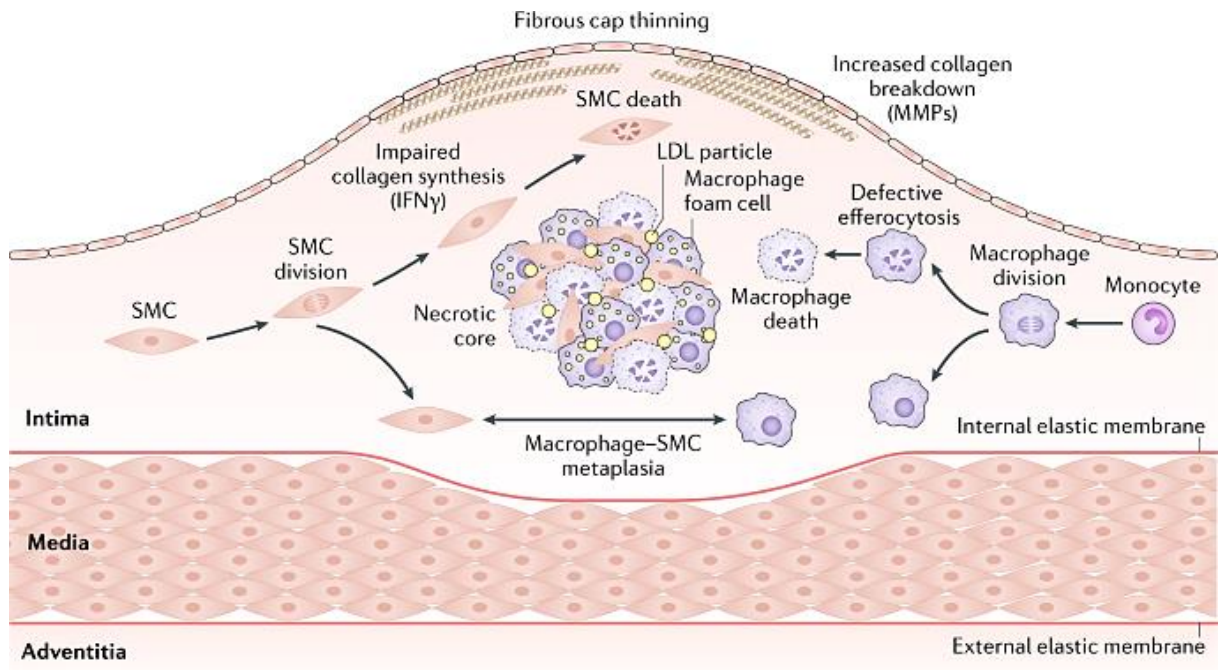
Στους ρυθμιστές της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου στα αγγεία ανήκουν η οξειδάση του φωσφορικού νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίου (nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX), η οξειδάση της ξανθίνης και η αποσύνδεση της

ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου (endothelial nitric oxide synthase, eNOS). Οι NOX αποτελούν το κυριότερο σύστημα παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου, καθώς η ενεργοποίησή τους οδηγεί σε δημιουργία ανιόντων υπεροξειδίου από μόρια οξυγόνου, μέσω της μεταφοράς ηλεκτρονίων από το φωσφορικό δινουκλεοτίδιο νικοτιναμίδης αδενίνης (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH). Όσον αφορά την οξειδάση της ξανθίνης, αυτή ενεργοποιεί τον τύπου λεκτίνης υποδοχέα οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein, LDL) - 1 και προωθεί την έκφραση του CD- 34 στα μακροφάγα και στα λεία μυϊκά κύτταρα, αυξάνοντας την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου και τη μετατροπή των μακροφάγων και των λείων μυϊκών κυττάρων σε αφρώδη κύτταρα. Η αποσύνδεση της eNOS διαδραματίζει εξίσου καταλυτικό ρόλο στο οξειδωτικό στρες, με την παραγωγή υπεροξειδίου αντί μονοξειδίου του αζώτου <sup>[137-139]</sup>.

Οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν συνδεθεί με αυξημένο οξειδωτικό στρες και προάγουν την αθηροσκλήρυνση με ποικίλους μηχανισμούς. Το κάπνισμα συντελεί στην αύξηση της κυκλοοξυγενάσης- 1 και -2 και της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης, οδηγώντας σε αποσύνδεση του eNOS και ευόδωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες <sup>[140, 141]</sup>. Ο σακχαρώδης διαβήτης συμβάλλει στην αύξηση του NOX, των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και στην ενεργοποίηση του μονοπατιού της εξοζαμίνης <sup>[142]</sup>. Στην αρτηριακή υπέρταση παρατηρείται αυξημένη δράση της αγγειοτενσίνης- 2 και της ενδοθηλίνης- 1, οι οποίες έχουν ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση, με την αγγειοτενσίνη- 2 να συντελεί επιπλέον στην ενεργοποίηση της φλεγμονής και της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Παρατηρείται επίσης αύξηση της NOX και της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης <sup>[143, 144]</sup>. Τέλος, στη δυσλιπιδαιμία χαρακτηριστική είναι η αύξηση των επιπέδων της οξειδωμένης LDL, γεγονός που συμβάλλει στην προαγωγή της αθηρωμάτωσης <sup>[145]</sup>.

## **2.2 ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ**

Στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, πραγματοποιείται ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων και η εναπόθεσή τους στον εξωκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα την υπερπλασία του έσω χιτώνα και τον σχηματισμό λιπιδών γραμμώσεων. Στη φάση αυτή υπάρχει παράλληλα πολλαπλασιασμός των μακροφάγων, αλλά και μειωμένη σύνθεση και αυξημένη αποδόμηση του κολλαγόνου από την ιντερφερόνη- γ και τις μεταλλοπρωτεϊνάσες, οδηγώντας σε λέπτυνση της ινώδους κάψας (Εικόνα 11) <sup>[134]</sup>.



**Εικόνα 11.** Εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης <sup>[134]</sup>

Στα αρχικά στάδια της αθηρωμάτωσης, η αθηρωματική πλάκα δεν επηρεάζει την αιματική ροή. Σταδιακά όμως στην εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, καθώς η αθηρωματική πλάκα αυξάνει σε μέγεθος προς τον αρτηριακό αυλό, η αιματική ροή διά μέσω του αυλού περιορίζεται όλο και περισσότερο. Η διαταραχή της στεφανιαίας ροής με τη μεγέθυνση της αθηρωματικής πλάκας στη φάση της εξέλιξης της αθηροσκλήρυνσης προκαλεί ισχαιμία και στηθάγχη, ιδίως σε καταστάσεις αυξημένων αναγκών σε οξυγόνο, όπως κατά τη φυσική δραστηριότητα.

## 2.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

Στις επιπλοκές της αθηρωμάτωσης συμπεριλαμβάνονται η διάβρωση και η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας είναι ο πιο συχνός λόγος οξείας θρόμβωσης των στεφανιαίων αρτηριών, προκαλώντας έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι συγκεκριμένες πλάκες έχουν συνήθως μεγάλους λιπώδεις πυρήνες περιβαλλόμενους από λεπτή ινώδη κάψα, συχνά αποκαλούμενες και ευάλωτες πλάκες. Αντιθέτως, οι πλάκες με περιορισμένη συσσώρευση λιπιδίων και πυκνότερη ινώδη κάψα αποκαλούνται σταθερές. Η ρήξη της πλάκας εκθέτει το περιεχόμενό της στο αίμα, με τα θρομβογόνα υλικά, όπως ο TF, να προκαλούν οξεία θρόμβωση. Σε συνδυασμό με την τοπικά διαταραγμένη λειτουργία του ενδοθηλίου, οι θρόμβοι αυτοί προκαλούν κριτική ισχαιμία (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με πλήρη ή ατελή απόφραξη του αυλού) <sup>[146, 147]</sup>.

Οι αρτηριακοί θρόμβοι που επιπλέκουν τις αθηροσκληρωτικές πλάκες προέρχονται από την παραγωγή ινικής από ινωδογόνο, με τη συμμετοχή της θρομβίνης. Η θρομβίνη επίσης προάγει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων, ενώ πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν τον ρόλο των NETs <sup>[148, 149]</sup>. Τα NETs αποτελούνται από αλυσίδες DNA που συνδέονται με κοκκίωδη ένζυμα ουδετερόφιλων και πρωτεΐνες όπως ο TF και επεξεργάζονται από τα ουδετερόφιλα, τα οποία υπόκεινται σε μια εξειδικευμένη μορφή κυτταρικού θανάτου γνωστή και ως NETωση. Ως αποτέλεσμα, οι θρόμβοι περιλαμβάνουν ινώδες, ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και NETs που μπορούν να επιδεινώσουν τη βλάβη του έσω χιτώνα. Στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, υπάρχει λεπτή ινώδης κάψα με ρωγμή, ο θρόμβος είναι πλούσιος σε ινική («κόκκινος θρόμβος») και η συχνότερη κλινική έκφραση της ρήξης είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (ST-Elevation Myocardial Infarction, STEMI) (Πίνακας 2) <sup>[128]</sup>.

Η διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί έναν διαφορετικό μηχανισμό πρόκλησης ισχαιμικών συμβαμάτων. Οι διαβρωμένες αθηρωματικές πλάκες έχουν συνήθως έναν πλούσιο εξωκυττάριο χώρο με πυκνή και άθικτη ινώδη κάψα, με λίγα λευκοκύτταρα και μικρότερο ποσοστό λιπιδίων. Παρότι οι μηχανισμοί της διάβρωσης δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί, τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν τον ρόλο της ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος, με τη συμμετοχή των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στη διαδικασία της θρόμβωσης. Πρόσφατα φάνηκε ότι τα NETs μπορούν να προάγουν τη θρόμβωση στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, ιδίως σε αυτά που προκαλούνται από διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας <sup>[150]</sup>. Η διάβρωση συνοδεύεται συνήθως από μη αποφρακτικό θρόμβο και NSTEMI (Πίνακας 2) <sup>[128]</sup>.

	Διάβρωση	Ρήξη
Ινώδης κάψα	Πυκνή και άθικτη	Λεπτή με ρωγμή
Θρόμβος	«Λευκός» Πλούσιος σε αιμοπετάλια	«Κόκκινος» Πλούσιος σε ινική
Μηχανισμός ενεργοποίησης	Κολλαγόνο	Ιστικός παράγοντας
Προεξέχοντα κύτταρα	Λεία μυϊκά κύτταρα	Μακροφάγα
Αναδιαμόρφωση	Μικρότερη αναδιαμόρφωση προς τα έξω	Επεκτατική αναδιαμόρφωση
Παρουσία NETs	++	+/-
Συχνότερη κλινική έκφραση	NSTEMI	STEMI

**Πίνακας 2.** Διαφορές στη θρόμβωση από ρήξη και διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες <sup>[128]</sup>

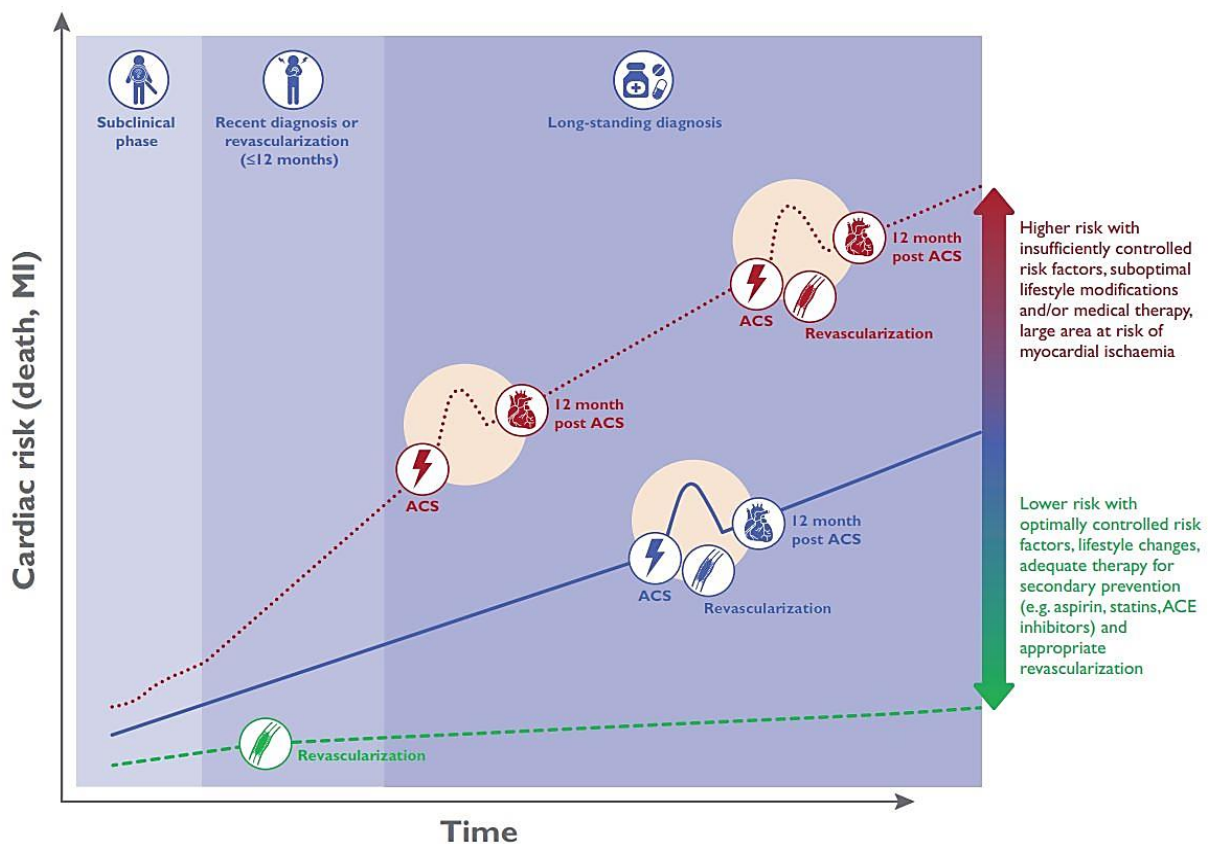
Τα ενδεχόμενα περαιτέρω εξέλιξης του θρόμβου συμπεριλαμβάνουν τις εξής καταστάσεις <sup>[151]</sup>:

- τη λύση, στην περίπτωση που ο αρτηριακός θρόμβος υποστεί αυτόματη λύση, αναλόγως της ενδογενούς θρομβολυτικής ικανότητας του οργανισμού
- την επέκταση, όπου η παρουσία του θρόμβου αποτελεί ερέθισμα για περαιτέρω θρόμβωση και απόφραξη του αγγείου
- την οργάνωση, με την είσοδο στοιχείων του συνδετικού ιστού εντός του θρόμβου, καθιστώντας τον πιο ανθεκτικό
- τη συραγγοποίηση, με τη δημιουργία αυλού από ενδοθηλιακά κύτταρα εντός του οργανωμένου θρόμβου
- τον εμβολισμό, με αποκοπή τμήματος του θρόμβου και εμβολισμό αυτού σε απομακρυσμένο σημείο της κυκλοφορίας.

### 3 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

#### 3.1 ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μία παθολογική διεργασία, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση της αθηρωματικής πλάκας στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες, είτε αυτή είναι αποφρακτική είτε μη αποφρακτική. Αυτή η διαδικασία μπορεί να τροποποιηθεί με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής, τις θεραπείες με φαρμακευτική αγωγή και τις επεμβατικές παρεμβάσεις, οι οποίες σχεδιάζονται ώστε να επιτύχουν σταθεροποίηση ή και υποχώρηση της νόσου. Η στεφανιαία νόσος μπορεί να παρουσιάζει μακρές, σταθερές περιόδους, αλλά μπορεί επίσης ανά πάσα στιγμή να γίνει ασταθής, τυπικά λόγω ενός οξέος αθηροθρομβωτικού συμβάματος που οφείλεται σε ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας (Εικόνα 12) <sup>[152]</sup>. Παρόλα αυτά, η νόσος είναι χρόνια, πιο συχνά προοδευτική και επομένως σοβαρή, ακόμη και σε φαινομενικά σιωπηλές περιόδους της. Η δυναμική φύση της εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου οδηγεί σε ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν είτε ως οξέα στεφανιαία σύνδρομα, ή ως χρόνια στεφανιαία σύνδρομα.



Εικόνα 12. Φυσική εξέλιξη των χρόνιων στεφανιαίων συνδρόμων <sup>[152]</sup>

Τα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα εκδηλώνονται με μια ποικιλία κλινικών σεναρίων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα εξής <sup>[152]</sup>:

2. Ασθενείς με αποφρακτική στεφανιαία νόσο και σταθερά στηθαγχικά συμπτώματα ή/ και δύσπνοια
3. Ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και υποψία στεφανιαίας νόσου
4. Ασυμπτωματικοί και συμπτωματικοί ασθενείς με σταθεροποιημένα συμπτώματα <1 έτους μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ή ασθενείς με πρόσφατη επαναιμάτωση
5. Ασυμπτωματικοί και συμπτωματικοί ασθενείς με σταθεροποιημένα συμπτώματα μετά από ένα έτος από την αρχική διάγνωση ή επαναιμάτωση
6. Ασθενείς με στηθάγχη και υποψία αγγειοσπαστικής ή μικροαγγειακής νόσου
7. Ασυμπτωματικοί ασθενείς στους οποίους η στεφανιαία νόσος ανιχνεύεται σε προληπτικό έλεγχο.

Όλα τα ανωτέρω σενάρια ανήκουν στα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα, αλλά συμπεριλαμβάνουν διαφορετικό κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο) και το ρίσκο μπορεί να τροποποιείται σε βάθος χρόνου. Η ανάπτυξη ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου μπορεί οξέως να αποσταθεροποιήσει την κατάσταση σε καθένα από τα κλινικά σενάρια της χρόνιας στεφανιαίας νόσου.

## **3.2 ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ**

### **3.2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), η καρδιαγγειακή νόσος, η οποία συμπεριλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο, αποτελεί τη συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως <sup>[153]</sup>. Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου κυμαίνεται στο 5- 8% σε παγκόσμιο επίπεδο και περίπου 7,5 εκατομμύρια ασθενείς πεθαίνουν ετησίως από ισχαιμική καρδιακή νόσο <sup>[154]</sup>. Πιο συγκεκριμένα, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα ευθύνονται για 1,8 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο παγκοσμίως. Στην Ευρώπη το 50% των συνολικών θανάτων ετησίως οφείλονται σε καρδιαγγειακή νόσο, ενώ στις ΗΠΑ 600.000 ασθενείς κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά με ισχαιμική καρδιακή νόσο και 300.000 ασθενείς με υποτροπή της νόσου <sup>[128, 155, 156]</sup>.

### 3.2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

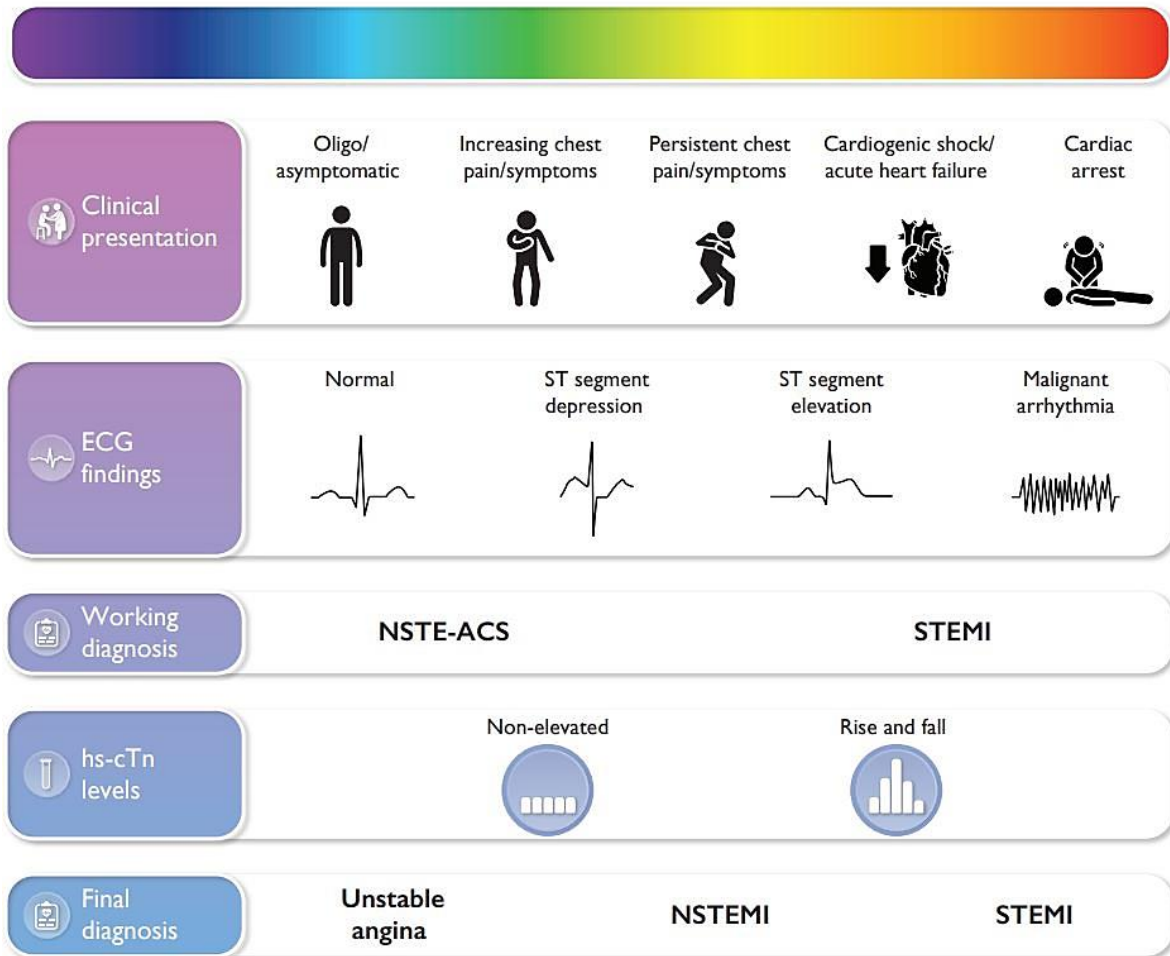
Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα ανήκουν το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI), το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) και η ασταθής στηθάγχη. Οι ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία οξέος στεφανιαίου συμβάματος, μπορεί τελικά να τεθεί η διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή της ασταθούς στηθάγχης. Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα περιλαμβάνεται ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων, με ασθενείς που εμφανίζονται με πρόσφατες αλλαγές στα κλινικά σημεία ή/ και συμπτώματα, με ή χωρίς αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας και στις εργαστηριακές τιμές της καρδιακής τροπονίνης (Εικόνα 13) <sup>[156]</sup>.

Η κλινική εικόνα των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα περιλαμβάνει τους ασυμπτωματικούς και ολιγοσυμπτωματικούς ασθενείς, τους ασθενείς με αυξανόμενης έντασης ή εμμένουσα στηθάγχη, καθώς και ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιογενή καταπληξία, μέχρι και καρδιακή ανακοπή. Στα συμπτώματα των ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο συμπεριλαμβάνονται η οξεία εμφάνιση προκάρδιας δυσφορίας, διάρκειας τουλάχιστον 20 λεπτών, η οποία συνήθως περιγράφεται ως άλγος, βάρος, καύσος ή αίσθημα πίεσης. Συχνά οι ασθενείς δεν αναφέρουν στηθαγχικά ενοχλήματα, αλλά αίσθημα δύσπνοιας, επιγαστρική δυσφορία ή άλγος στο αριστερό άνω άκρο με επέκταση στον τράχηλο και την μεσομοπλατιαία χώρα <sup>[156, 157]</sup>.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο μπορεί να είναι φυσιολογικό, να παρουσιάζει κατασπάσεις ή ανασπάσεις του ST διαστήματος, ακόμη και κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες. Τέλος, η καρδιακή τροπονίνη παρουσιάζει δυναμικές μεταβολές με αύξηση και μείωση των τιμών της σε ασθενείς με STEMI και NSTEMI, ενώ παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη.



## The ACS spectrum



**Εικόνα 13.** Το φάσμα της κλινικής εικόνας, των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων και της υψηλής ευαισθησίας καρδιακής τροπονίνης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο<sup>[156]</sup>

Με βάση τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τους ασθενείς με εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος και τους ασθενείς χωρίς εμμένουσα ανάσπαση αυτού. Στην πρώτη κατηγορία ασθενών, συνήθως υπάρχει ολική απόφραξη ενός στεφανιαίου αγγείου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα νέκρωση της αντίστοιχης μυοκαρδιακής περιοχής. Στην περίπτωση ασθενών χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος συνήθως υπάρχει μη ολική απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου, η οποία οδηγεί είτε σε νέκρωση τμήματος των αντίστοιχων μυοκαρδιακών περιοχών στους ασθενείς με NSTEMI, είτε σε μυοκαρδιακή ισχαιμία απουσία νέκρωσης σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη<sup>[158, 159]</sup>. Η ασταθής στηθάγχη

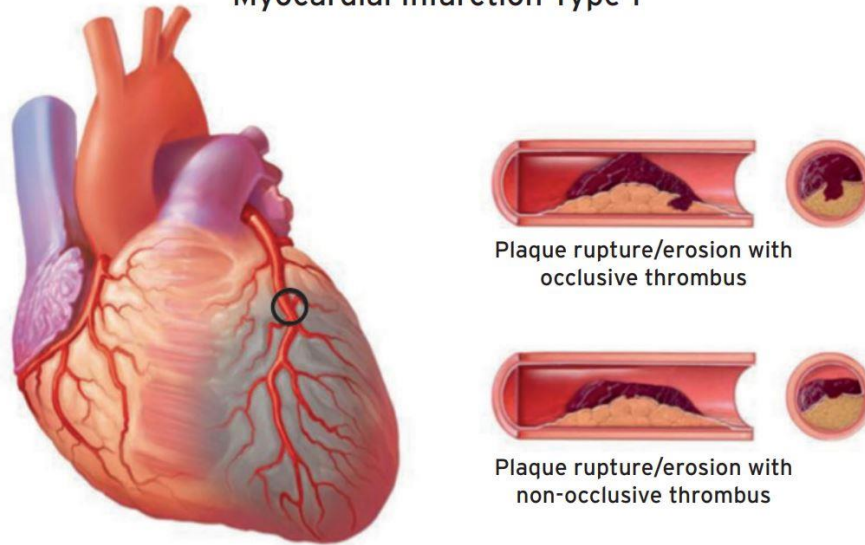
χαρακτηρίζεται από την παρουσία παρατεταμένης διάρκειας (>20 λεπτά) στηθάγχης στην ηρεμία, την εμφάνιση πρόσφατης έναρξης, σοβαρής στηθάγχης, την επιδείνωση προϋπάρχουσας στηθάγχης, ή την εμφάνιση στηθάγχης μετά από πρόσφατο επεισόδιο εμφράγματος του μυοκαρδίου.

### 3.2.3 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Ο κλινικός ορισμός του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου συμπεριλαμβάνει την παρουσία οξείας μυοκαρδιακής βλάβης, η οποία ανιχνεύεται με τις παθολογικές τιμές της καρδιακής τροπονίνης, καθώς και την απόδειξη οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας <sup>[160]</sup>. Διακρίνονται συνολικά πέντε τύποι εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στον τύπο 1 το έμφραγμα οφείλεται σε αθηροθρόμβωση, με ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας και σχηματισμό αποφρακτικού ή μη θρόμβου (Εικόνα 14) <sup>[161]</sup>. Και στις δύο περιπτώσεις ανιχνεύεται αύξηση ή/ και πτώση των τιμών της καρδιακής τροπονίνης, με τουλάχιστον μία τιμή υψηλότερη από το 99<sup>ο</sup> εκατοστημόριο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφοράς και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω ευρήματα <sup>[161]</sup>:

- Συμπτώματα συμβατά με οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία
- Νέες ισχαιμικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις
- Ανάπτυξη παθολογικών Q κυμάτων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας
- Απεικονιστική απόδειξη νέας απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή νέα τμηματική διαταραχή συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας, με κατανομή στεφανιαίου αγγείου, εικόνα συμβατή με ισχαιμική νόσο
- Αναγνώριση στεφανιαίου θρόμβου στη στεφανιογραφία ή στην αυτοψία.

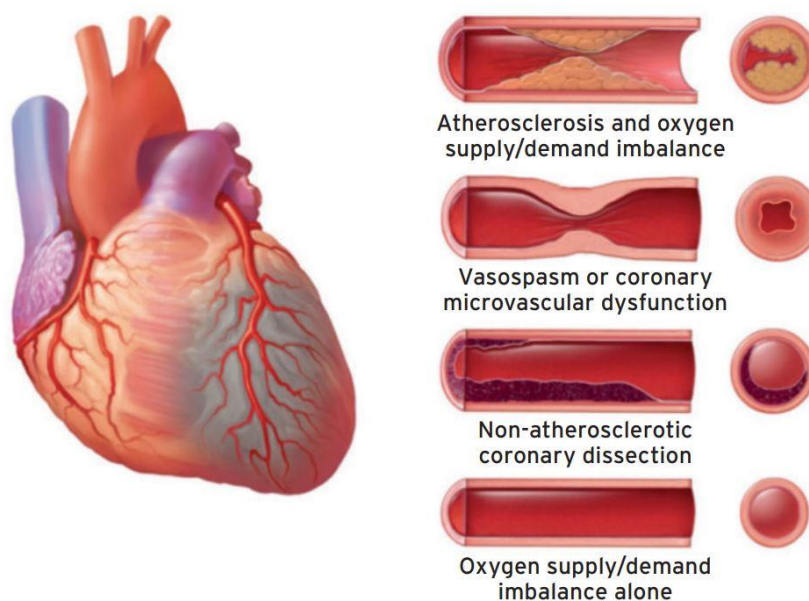
## Myocardial Infarction Type 1



**Εικόνα 14.** Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 1 <sup>[161]</sup>

Στο έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 2, ο μηχανισμός που οδηγεί στην ισχαιμική μυοκαρδιακή βλάβη αφορά την αναντιστοιχία μεταξύ της ζήτησης και της παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Ο ορισμός του περιλαμβάνει όλα τα κριτήρια του εμφράγματος του τύπου 1, εκτός από την ανάδειξη θρόμβου στα στεφανιαία αγγεία. Όσον αφορά την παθοφυσιολογία, μπορεί να εμφανίζεται σπασμός σε επικαρδιακό στεφανιαίο αγγείο ή στην στεφανιαία μικροκυκλοφορία, μικροαγγειακή δυσλειτουργία, διαχωρισμός αγγείου, ή αθηροσκληρωτική νόσος χωρίς οξεία αθηροθρόμβωση, αλλά με διαταραχή στην ισορροπία ζήτησης και παροχής οξυγόνου (Εικόνα 15) <sup>[161-163]</sup>. Στην περίπτωση του εμφράγματος τύπου 2, ένας στρεσογόνος παράγοντας συντελεί στη μυοκαρδιακή βλάβη και στην εμφάνιση οξείας ισχαιμίας. Οι στρεσογόνοι παράγοντες που συμμετέχουν στη διεργασία αυτή είναι η εμμένουσα ταχυαρρυθμία ή βραδυαρρυθμία, η σοβαρή υπέρταση ή το υποτασικό επεισόδιο, η υποξαιμία, η σοβαρή αναιμία και η αναπνευστική ανεπάρκεια.

## Myocardial Infarction Type 2



Εικόνα 15. Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 2 <sup>[161]</sup>

Στον τύπο 3 του εμφράγματος του μυοκαρδίου, οι ασθενείς παρουσιάζουν κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ισχαιμίας, όμως αποθνήσκουν πριν ληφθεί δείγμα αίματος για έλεγχο της καρδιακής τροπονίνης, ή έχει γίνει πρώιμη αιμοληψία και δεν έχει προλάβει να παρουσιαστεί η αύξηση των τιμών της μυοκαρδιακής βλάβης. Τέλος, οι τύποι 4 και 5 του εμφράγματος αφορούν την περιεπεμβατική εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και νέκρωσης.

Στον τύπο 4, το μυοκαρδιακό έμφραγμα εμφανίζεται σε λιγότερο από 48 ώρες μετά τη διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αρτηριών (Percutaneous Coronary Intervention, PCI), ενώ στον τύπο 5 το έμφραγμα παρουσιάζεται εντός 48 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary Artery Bypass Surgery, CABG) <sup>[161]</sup>. Για τον ορισμό του εμφράγματος τύπου 4, η καρδιακή τροπονίνη πρέπει να παρουσιάζει αύξηση τουλάχιστον πενταπλάσια από το 99<sup>ο</sup> εκατοστημόριο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφοράς, εάν η αρχική της τιμή στον ασθενή ήταν φυσιολογική, ενώ για τον ορισμό του εμφράγματος τύπου 5, η αύξηση της τροπονίνης οφείλει να είναι δεκαπλάσια. Σε ασθενείς με αυξημένη τιμή τροπονίνης προεπεμβατικά, απαιτείται αύξηση >20% των τιμών της για τον ορισμό και των δύο τύπων εμφράγματος. Ταυτόχρονα, είναι απαραίτητη η παρουσία ισχαιμικών αλλοιώσεων στο

ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας, η απεικονιστική απόδειξη νέας απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή η αναγνώριση νέας απόφραξης/ θρόμβωσης στον στεφανιογραφικό έλεγχο.

## 4 ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

### 4.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ- ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η στεφανιογραφία αποτελεί μία διαγνωστική εξέταση που πραγματοποιείται από την κερκιδική ή την μηριαία αρτηρία, προκειμένου να απεικονιστούν τα στεφανιαία αγγεία της καρδιάς. Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου. Οι ενδείξεις διενέργειάς της συμπεριλαμβάνουν τις εξής καταστάσεις <sup>[164-167]</sup>:

- Ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας και ασταθή στηθάγχη)
- Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όταν αυτοί παρουσιάζουν ενδιάμεση ή υψηλή κλινική πιθανότητα στεφανιαίας νόσου, όταν εμφανίζουν ισχαιμία σε μη επεμβατικές λειτουργικές δοκιμασίες ελέγχου, εάν έχουν εμμένουσα στηθάγχη παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και σε παρουσία συμπτωματικών, εμμενουσών κοιλιακών αρρυθμιών
- Ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, όταν αυτή δεν ελέγχεται με την ενδεικνυόμενη φαρμακευτική αγωγή, για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και της πρόγνωσης της νόσου
- Ασθενείς με εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες, όπου πιθανολογείται υποκείμενη στεφανιαία νόσος
- Ασθενείς που επιβίωσαν μετά από καρδιακή ανακοπή πιθανά καρδιακής αιτιολογίας
- Ασθενείς με πρώιμη επανεμφάνιση εμμένουσας στηθάγχης μετά από αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη, όταν πιθανολογείται επανέμφραγμα με βάση τα ευρήματα από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο και το ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας
- Ασυμπτωματικοί ασθενείς ή ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία, στους οποίους έχει διαπιστωθεί μετρίου έως σοβαρού βαθμού ισχαιμία του μυοκαρδίου με τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων ελέγχου, όπως με τη

δυναμική ηχωκαρδιογραφία και το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου

- Ασθενείς με βαλβιδική νόσο που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική αποκατάσταση, αλλά και μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, για τον προσδιορισμό της βατότητας των στεφανιαίων μοσχευμάτων
- Αρχικός έλεγχος και παρακολούθηση σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς.

Δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις για τη διενέργεια του στεφανιογραφικού ελέγχου. Ωστόσο, οι σχετικές αντενδείξεις που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν είναι το ιστορικό αναφυλακτοειδούς αντίδρασης σε προηγηθείσα χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή η σοβαρή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που δεν αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση, καθώς και η απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας και το οξύ πνευμονικό οίδημα που μπορεί να παρεμποδίσουν τον ασθενή από το να ξαπλώσει σε ύπτια θέση στη διάρκεια της εξέτασης. Ο ιατρός θα πρέπει επιπλέον να λάβει υπόψιν για τη διενέργεια της εξέτασης καταστάσεις του ασθενούς, όπως την ανεξέλεγκτη υπέρταση, την ενεργό λοίμωξη, την αιμορραγική διάθεση ή τη λήψη αντιπηκτικών, τις σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές και την ενεργό αιμορραγία (π.χ. αιμορραγία γαστρεντερικού) <sup>[166, 168]</sup>.

Το οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το ιστορικό πρόσφατου επεισοδίου (<1 μήνα) αποτελούν επιπρόσθετες σχετικές αντενδείξεις <sup>[128]</sup>. Επίσης, οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε στεφανιογραφία μόνο σε περιπτώσεις που κρίνεται απολύτως απαραίτητο (όπως σε STEMI και σε υψηλού ρίσκου NSTEMI), ώστε να αποφεύγουν την έκθεση στην ακτινοβολία <sup>[169]</sup>. Τέλος, η παρουσία συννοσηροτήτων που μπορεί να αυξήσουν σημαντικά το ρίσκο των επιπλοκών, θα πρέπει πάντα να συνηγορείται για τη λήψη της απόφασης διενέργειας στεφανιογραφίας. Η τελική ένδειξη της στεφανιογραφίας για τον κάθε ασθενή τίθεται με τον καθορισμό της σχέσης κινδύνου-οφέλους, λαμβάνοντας υπόψιν παράγοντες όπως η ηλικία, η ευαλωτότητα (frailty) του ασθενούς, το προσδόκιμο επιβίωσης, καθώς και η προτίμηση του ασθενούς.

## 4.2 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Πριν τη διενέργεια του στεφανιογραφικού ελέγχου, ο ιατρός οφείλει να εξηγήσει πλήρως στον ασθενή πώς πραγματοποιείται η προτεινόμενη διαγνωστική πράξη, το όφελος αλλά και τους ενδεχόμενους κινδύνους αυτής. Όσον αφορά τις επιπλοκές της στεφανιογραφίας, οι πιο σοβαρές είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο θάνατος. Οι μείζονες επιπλοκές συμβαίνουν σε λιγότερο από το 2% του πληθυσμού, με τη θνητότητα να προκύπτει σε λιγότερο από το 0,08% των ασθενών <sup>[170, 171]</sup>. Οι ελάσσονες επιπλοκές περιλαμβάνουν την αλλεργική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο (0,4%), τη νεφροπάθεια από σκιαγραφικό (3,3-16,5%), τις λοιμώξεις σχετιζόμενες με τον καθετηριασμό (<1%), τις αγγειακές τοπικές επιπλοκές, όπως το αιμάτωμα (1,3%), το ψευδοανεύρυσμα (0,5-2%) και την αρτηριοφλεβική επικοινωνία (0,5%), τον διαχωρισμό στεφανιαίας αρτηρίας (<0,1%) και τις αρρυθμίες (βραδυαρρυθμίες έως 3,5% και ταχυαρρυθμίες 0,1% των ασθενών) <sup>[172-176]</sup>.

Επιπρόσθετα, το υποτασικό επεισόδιο αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα κατά τη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού. Η πτώση της αρτηριακής πίεσης οφείλεται σε καταστάσεις που συμπεριλαμβάνουν: 1) την υποογκαιμία, οφειλόμενη σε ανεπαρκή ενυδάτωση του ασθενούς πριν την επέμβαση, ή σε υπερβολική διούρηση προκαλούμενη από σκιαγραφικό μέσο, 2) τη μείωση στην καρδιακή παροχή, παρουσία καρδιακού επιπωματισμού, αρρυθμίας ή βαλβιδικής ανεπάρκειας, 3) τη συστηματική αρτηριακή αγγειοδιαστολή ως απάντηση στο σκιαγραφικό μέσο και 4) την πιθανή οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία <sup>[170]</sup>.

## 5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

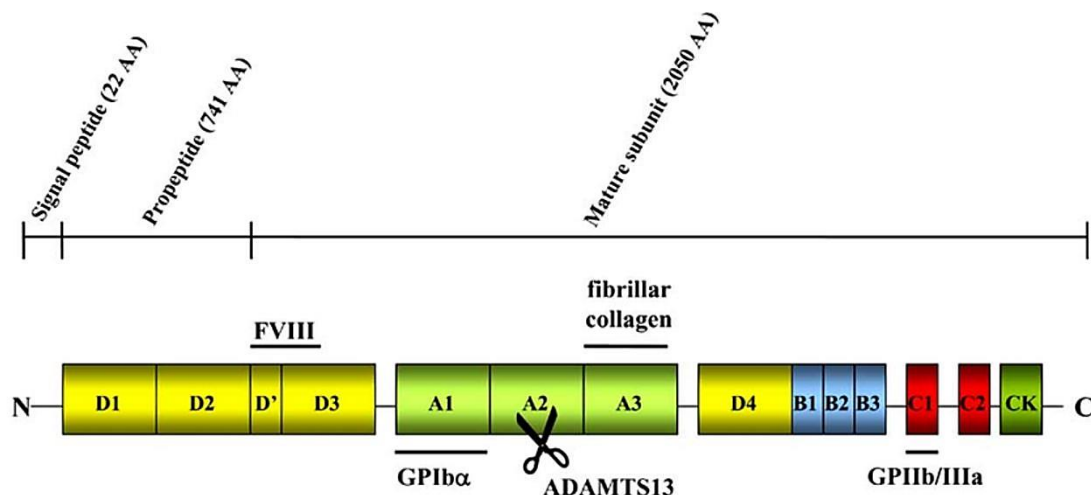
### 5.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ VON WILLEBRAND

#### 5.1.1 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥΜΕΡΙΣΜΟΣ vWF

Ο παράγοντας von Willebrand – vWF αποτελεί μία πολυμερή γλυκοπρωτεΐνη του αίματος, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της θρόμβωσης και της αιμορραγίας. Επί ενδοθηλιακής βλάβης, ευοδώνει την αιμόσταση με τη συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων και επιπλέον σταθεροποιεί τον παράγοντα πήξης FVIII στην κυκλοφορία. Η ποσοτική ή ποιοτική του ανεπάρκεια συνδέεται με αιμορραγική διάθεση και εμφανίζεται σε πληθώρα νοσημάτων, όπως στη νόσο von Willebrand, στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και στο σύνδρομο Heyde, το οποίο χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, μικροσκοπική απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα και αναιμία <sup>[177]</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα σε πολλές καρδιαγγειακές, νεοπλασματικές και μεταβολικές (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης) νόσους οφείλονται σε υποκείμενη βλάβη του ενδοθηλίου και πιθανόν να προμηνύουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης <sup>[178, 179]</sup>.

Η ανακάλυψη του παράγοντα vWF έγινε το 1971, ενώ η μοριακή ταυτοποίηση του γονιδίου πραγματοποιήθηκε το 1985 <sup>[180]</sup>. Το γονίδιο του vWF εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 12 (12p13.3), αποτελείται από 178kb και διαθέτει 52 εξόνια. Η σύνθεση του παράγοντα γίνεται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα στα σωματίδια Weibel- Palade και στα μεγακαρυοκύτταρα, στα α- κοκκία των αιμοπεταλίων <sup>[181]</sup>. Μετά τη σύνθεση in vivo στα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε εκκρίνεται άμεσα είτε αποθηκεύεται, ενώ μετά τη σύνθεση στα μεγακαρυοκύτταρα ακολουθεί μόνο το μονοπάτι της έκκρισης. Υφίσταται σε τρεις μορφές: τον ενδοκυττάριο vWF, τον διαλυτό στο πλάσμα με τη μορφή ετερογενών πολυμερών και τον παράγοντα της βασικής μεμβράνης. Το αρχικό μόριο αποτελεί τον προ- προ- vWF, ο οποίος περιλαμβάνει ένα σηματοδοτικό πεπτίδιο 22 αμινοξέων, ένα προδρομικό πεπτίδιο (προ- πεπτίδιο vWF) 741 αμινοξέων και ένα ώριμο πεπτίδιο 2050 αμινοξέων. Το προ- πεπτίδιο και το ώριμο πεπτίδιο συνθέτουν τον προ- vWF (2791 αμινοξέα), ο οποίος αποτελείται από 4 τύπους επαναλαμβανόμενων περιοχών (A- B- C- D) (Εικόνα 16) <sup>[182]</sup>. Κάθε μία από αυτές διαθέτει ειδικές λειτουργικές ιδιότητες και προσφέρει θέσεις πρόσδεσης σε διαφορετικά πρωτεϊνικά μόρια.





**Εικόνα 16.** Οι επικράτειες A, B, C και D του vWF και οι περιοχές δέσμησης που διαθέτουν

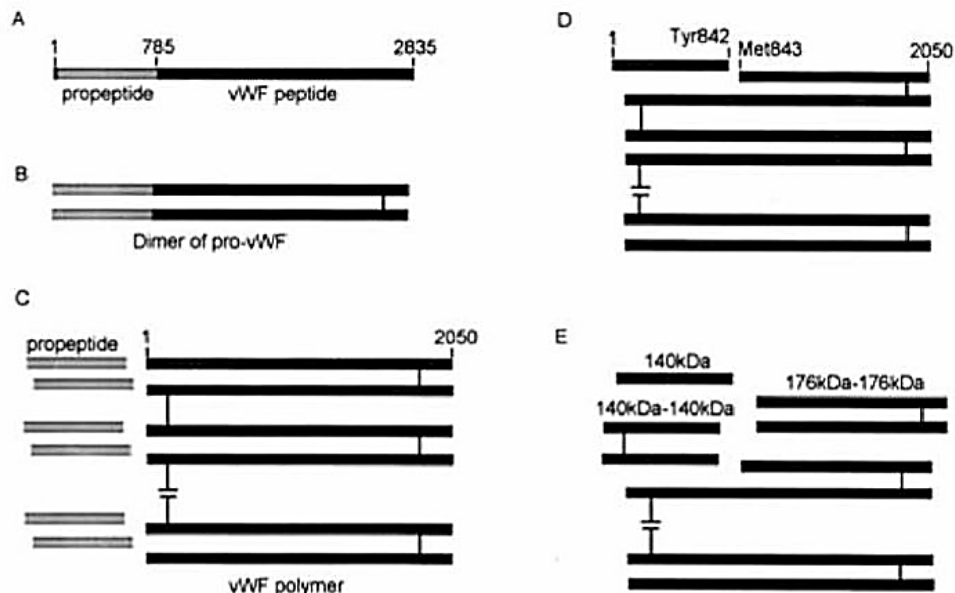
[182]

Η επικράτεια A1 είναι υπεύθυνη για την πρόσδεση του vWF στον γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα Ib των αιμοπεταλίων, ενώ η περιοχή A3 διαθέτει θέσεις δέσμησης του κολλαγόνου. Στην επικράτεια A2 εντοπίζεται μια περιοχή πρωτεόλυσης από την κυκλοφορούσα μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13, η οποία μετατρέπει τα μεγάλα πολυμερή του vWF σε μικρότερα. Στην περιοχή C1 βρίσκεται η θέση αναγνώρισης του υποδοχέα GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων. Τέλος, στην επικράτεια D'-D3 εντοπίζεται η περιοχή δέσμησης του παράγοντα FVIII.

Μετά την απόσπαση του σηματοδοτικού πεπτιδίου από τον προ-προ-vWF, ο προ-vWF μετατοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου τα μόριά του σχηματίζουν διμερή (περίπου 500kDA) με τον σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών μεταξύ των περιοχών πλούσιων σε κυστεΐνη, στις περιοχές του καρβοξυτελικού άκρου του μορίου. Έπειτα, ο παράγοντας μεταφέρεται στη συσκευή Golgi, όπου τα διμερή του vWF πολυμερίζονται και σχηματίζονται υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή (ultralarge multimers of von Willebrand factor, ULvWF, περί τα 20.000kDA). Ο πολυμερισμός επιτυγχάνεται με δισουλφιδικούς δεσμούς που συνδέουν τα αμινοτελικά άκρα του κάθε διμερούς στις επικράτειες D. Η πλειοψηφία των ULvWF συγκεντρώνεται σε μεγαλύτερα σωματίδια Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων, από τα οποία η έκκρισή τους γίνεται με εξωκυττάρωση.

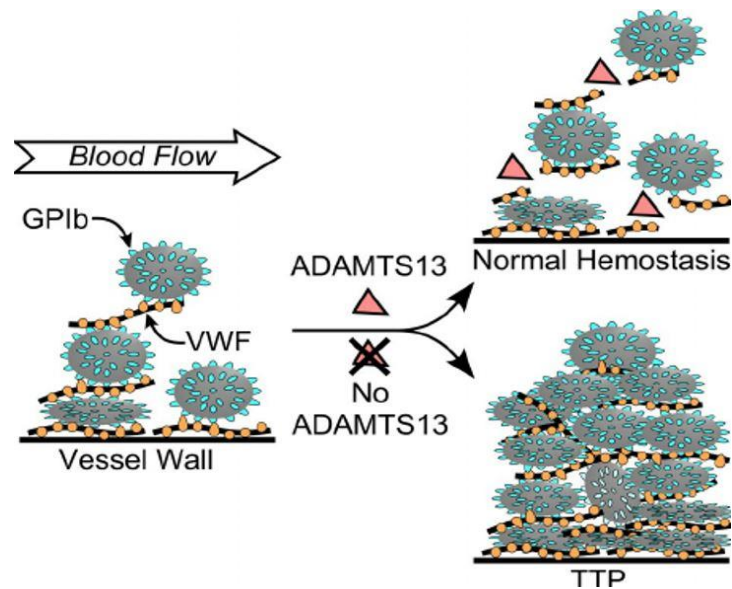
Ο παράγοντας vWF του πλάσματος προέρχεται αποκλειστικά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Κατά το 95% εκκρίνεται στο πλάσμα αμέσως μετά τη σύνθεσή του, ενώ το 5% αποθηκεύεται στα κοκκία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Εκλύεται μετά από τη διέγερση του ενδοθηλίου από διάφορους αγωνιστές, όπως από τη θρομβίνη, την ισταμίνη, τα οιστρογόνα, την επινεφρίνη και την προστακυκλίνη <sup>[183]</sup>. Ο vWF εκλύεται από τα α- κοκκία των αιμοπεταλίων μόνο μετά από τη διέγερσή τους.

Η λειτουργικότητα των πολυμερών του vWF εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από το μέγεθός τους. Τα μεγαλύτερα πολυμερή (ULvWF) πριν τη διάσπασή τους, διαθέτουν αυξημένες αιμοστατικές και θρομβογόνες ιδιότητες, δεδομένου ότι διαθέτουν πολλαπλές θέσεις σύνδεσης και αλληλεπίδρασης με τα στοιχεία του αγγειακού ενδοθηλίου και τα αιμοπετάλια. Τα ULvWF διασπώνται από τη μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13 σε πολυμερή μεγάλου, μεσαίου και μικρού μοριακού βάρους. Για τη δραστικότητα της ADAMTS13 απαιτείται η παρουσία ιόντων ασβεστίου ή ψευδαργύρου. Η διάσπαση γίνεται ελεγχόμενα στον δεσμό μεταξύ τυροσίνης 842 και μεθειονίνης 843 (Tyr842- Met843) στην περιοχή A2 του vWF. Η επανειλημμένη διάσπαση τελικά μετατρέπει τον vWF σε μια σειρά πολυμερών ποικίλου μοριακού βάρους, ενώ παράγονται και διμερή των 176 kDa και των 140 kDa (Εικόνα 17) <sup>[184]</sup>.



Εικόνα 17. Πρωτεόλυση και πολυμερισμός του vWF <sup>[184]</sup>

Σε φυσιολογικές συνθήκες, στο πλάσμα υπάρχει ισορροπία μεταξύ της παραγωγής των πολύ μεγάλων πολυμερών του vWF και της διάσπασής τους σε μικρότερα πολυμερή. Επί απουσίας της ADAMTS13, όπως σε σπάνια κληρονομικά νοσήματα και επί παρουσίας αντισωμάτων έναντι αυτής, προκύπτει αυξημένη κυκλοφορία των ULvWF, προκαλείται αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης και δημιουργούνται αιμοπεταλιακοί θρόμβοι ιδίως στα αρτηριόλια, προκαλώντας θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (Εικόνα 18) <sup>[185]</sup>. Επιπλέον, φαίνεται πως ακόμη και η μέτρια έλλειψη της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13 μπορεί να προδιαθέτει σε καρδιαγγειακή νόσο <sup>[186]</sup>.

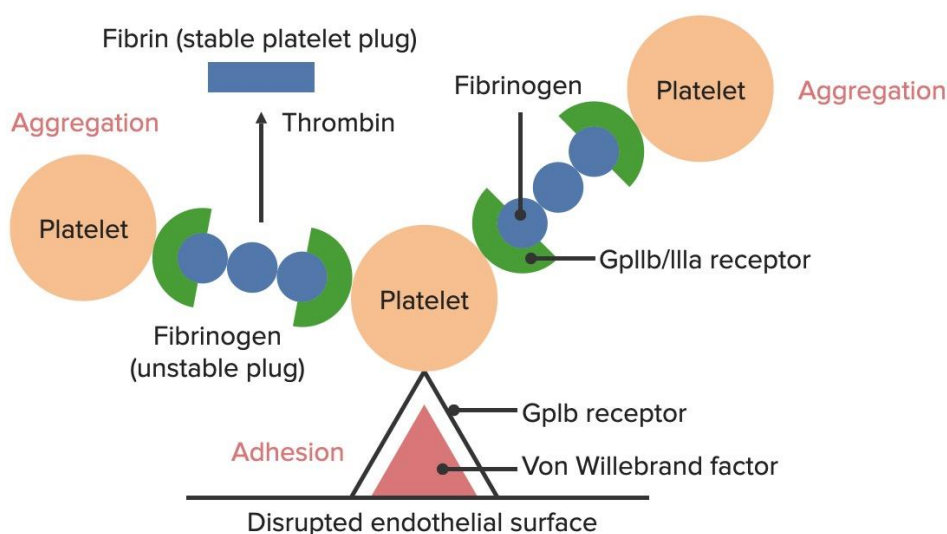


**Εικόνα 18.** Διαταραχή της αιμόστασης απουσία της ADAMTS13 <sup>[185]</sup>

### 5.1.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ vWF

Ο παράγοντας vWF κατέχει σημαντική θέση στον μηχανισμό της αιμόστασης, καθώς ενισχύει την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε περιοχές ενδοθηλιακής βλάβης. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων επιτυγχάνεται με τον vWF να αποτελεί μοριακή γέφυρα μεταξύ του υποδοχέα GPIIb των αιμοπεταλίων και του αγγειακού τοιχώματος (Εικόνα 19) <sup>[187]</sup>. Η προσκόλληση στα σημεία της αγγειακής βλάβης, ειδικά στις αρτηρίες, πραγματοποιείται σε συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης ( $> 500-1000 \text{ s}^{-1}$ ). Η αυξημένη διατμητική τάση προκαλεί μεταβολή στη διαμόρφωση του vWF η οποία ενώ φυσιολογικά είναι σφαιρική, αποκτά μια ραβδοειδή μορφή <sup>[188]</sup>. Στο σημείο της βλάβης τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από παράγοντες όπως η θρομβοξάνη A<sub>2</sub>, η θρομβίνη, η σεροτονίνη και το αραχιδονικό οξύ, μεταβάλουν το σχήμα τους και απελευθερώνουν από τα πυκνά κοκκία τους ουσίες όπως ADP, Ca<sup>2+</sup> και σεροτονίνη, ενώ τα α-κοκκία περιέχουν vWF, FV, FXIII και ινωδογόνο <sup>[189]</sup>. Τα ιόντα ασβεστίου είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης και για τη σύνδεση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους, ενώ η σεροτονίνη είναι ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας.

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων γίνεται μέσω των υποδοχέων GPIIb/IIIa γειτονικών αιμοπεταλίων. Η σύνδεση μεταξύ των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων των αιμοπεταλίων γίνεται μέσω του ινωδογόνου. Η πρώτη στιβάδα των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων στο σημείο του τραυματισμού μπορεί να αποτελέσει το υπόστρωμα για τη συσσώρευση περισσότερων αιμοπεταλίων και τελικά την ανάπτυξη θρόμβου.



Εικόνα 19. Μηχανισμός συσσώρευσης και προσκόλλησης αιμοπεταλίων <sup>[187]</sup>

Ο vWF αποτελεί επιπλέον τον μεταφορέα του παράγοντα FVIII στην κυκλοφορία, προστατεύοντας έτσι το μόριο από την κάθαρσή του και συμβάλλοντας στη διατήρηση σταθερών επιπέδων FVIII στο πλάσμα <sup>[190]</sup>. Ο vWF προσδέεται στον FVIII όταν είναι ανενεργός στην κυκλοφορία και τον μεταφέρει στην περιοχή της αγγειακής βλάβης, όπου είναι απαραίτητος στον μηχανισμό πήξης του αίματος. Εκεί η θρομβίνη διασπά το σύμπλοκο vWF- FVIII, ο παράγοντας FVIII ενεργοποιείται (FVIIIa) και σχηματίζει σύμπλεγμα με τον FIXa <sup>[191]</sup>. Η περίοδος ημιζωής του FVIII γίνεται πενταπλάσια με τη σύνδεσή του με τον vWF (αύξηση από 2 ώρες σε 8-12 ώρες). Όταν ο FVIII δεν είναι συνδεδεμένος με τον vWF αποικοδομείται από πρωτεάσες, όπως η ενεργή πρωτεάση C, ο παράγοντας FXa και η πρωτεΐνη σχετιζόμενη με τον υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης 1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) <sup>[192]</sup>. Ο παράγοντας vWF συνδέεται επίσης με το κολλαγόνο, όταν αυτό εκτίθεται κάτω από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, σε περίπτωση ενδαγγειακής βλάβης.

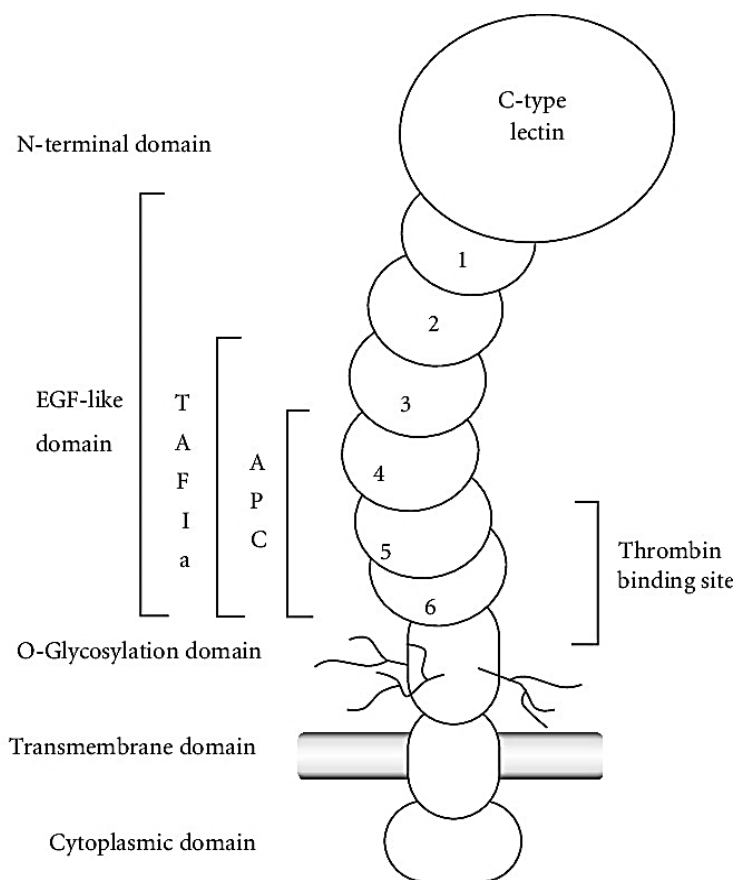
Ο χρόνος ημίσειας ζωής του vWF στο πλάσμα είναι περίπου 16 ώρες <sup>[193]</sup>. Οι παραλλαγές γλυκοζυλίωσης στα μόριά του οδηγούν σε ένα μεγαλύτερο χρονικό εύρος ημίσειας ζωής, από 4 έως 26 ώρες. Η κάθαρση του vWF πραγματοποιείται από τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα με τη δράση του LRP1 και του υποδοχέα της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης των ηπατοκυττάρων (asialoglycoprotein receptor, ASGPR) <sup>[194]</sup>.

## 5.2 ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗ

### 5.2.1 ΔΟΜΗ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ

Η ανθρώπινη θρομβομοντουλίνη ανακαλύφθηκε από τους Esmon και Owen το 1981 <sup>[195]</sup>. Αποτελεί μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου μονής αλυσίδας με 557 υπολείμματα αμινοξέων που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και περιλαμβάνει 5 περιοχές: 1) τη N- τελική περιοχή που περιλαμβάνει μία μονάδα με ομολογία προς άλλες λεκτίνες τύπου C, 2) την εξωκυττάρια περιοχή που αποτελείται από έναν εκτεταμένο μίσχο έξι μονάδων με ομολογία προς τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (epidermal growth factor, EGF), 3) μία περιοχή πλούσια σε σερίνη/ θρεονίνη που φέρει πιθανές θέσεις για μετα-μεταφραστική γλυκοζυλίωση, 4) μία διαμεμβρανική περιοχή και 5) μία μικρή κυτταροπλασματική περιοχή με ελεύθερη κυστεΐνη (Εικόνα 20) <sup>[196]</sup>. Οι περιοχές EGF 5 και 6 συνδέονται με τη θρομβίνη και παρεμποδίζουν τη δέσμευση προπηκτικών παραγόντων (π.χ. ινωδογόνο, παράγοντας FV) σε αυτήν. Η περιοχή EGF 4 έως 6 είναι απαραίτητη για

την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, ενώ η περιοχή EGF 3 έως 6 για την ενεργοποίηση του TAFI [197, 198].



**Εικόνα 20.** Δομή και τομείς της θρομβομοντουλίνης [196]

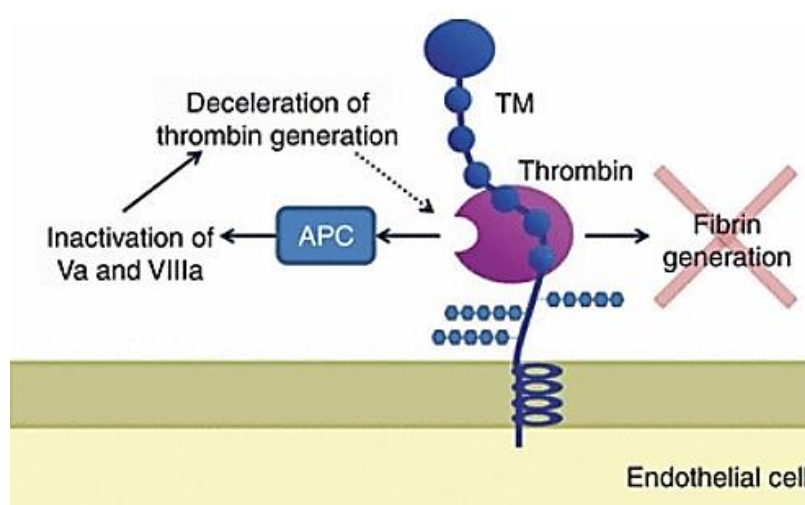
Η θρομβομοντουλίνη έχει μοριακό βάρος που μεταβάλλεται από 75kDa έως 105kDa και κωδικοποιείται από το γονίδιο THBD, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 20 και δεν περιέχει εσώνια [199]. Βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, απελευθερώνεται από αυτά επί ενδοθηλιακού τραυματισμού και έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες καθώς αναστέλλει τη δράση της θρομβίνης. Ονομάζεται και CD141 και τα επίπεδά της στο πλάσμα σχετίζονται με την ενδοθηλιακή βλάβη [200].

Το διαλυτό εξωκυττάριο τμήμα της πρωτεΐνης αποσχίζεται σε τμήματα με διαφορετικό μοριακό βάρος, τα οποία κυκλοφορούν στο αίμα και απεκκρίνονται στα ούρα. Στην κλινική πράξη, η διαλυτή θρομβομοντουλίνη του πλάσματος χρησιμοποιείται ως

δείκτης της ενδοθηλιακής βλάβης. Η συγκέντρωση της θρομβομοντουλίνης που δεσμεύεται στην κυτταρική επιφάνεια ρυθμίζεται από γενετικούς παράγοντες. Επί παρουσίας μεταλλάξεων του γονιδίου της παράγεται ένα μόριο με μικρότερη έκφραση ή με εξασθενημένη λειτουργία, γεγονός το οποίο συνδέεται με την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης θρόμβωσης. Επίσης, η αθηροσκλήρυνση φαίνεται πως σχετίζεται με τα επίπεδα της διαλυτής θρομβομοντουλίνης <sup>[201]</sup>. Τα αυξημένα επίπεδά της σχετίζονται με την επέκταση της αγγειακής παθολογίας και με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς που επιβιώνουν μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>[202]</sup>.

### 5.2.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ

Η θρομβομοντουλίνη κατέχει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C: δημιουργεί σύμπλοκο με τη θρομβίνη και κατόπιν το σύμπλοκο θρομβίνης-θρομβομοντουλίνης διασπά την πρωτεΐνη C στη θέση Arg- 12 της βαρείας αλυσού της, μετατρέποντάς την σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (activated protein C, aPC) (Εικόνα 21) <sup>[203]</sup>. Η aPC διαθέτει αντιπηκτική δράση, καταλύοντας την πρωτεολυτική αδρανοποίηση των ενεργοποιημένων παραγόντων της πήξης FVa και FVIIIa. Με αυτόν τον τρόπο καθώς και μέσω του συμπλόκου θρομβίνης- θρομβομοντουλίνης, μειώνεται η παραγωγή της θρομβίνης. Επίσης, η aPC συμμετέχει στην ινωδολυτική απάντηση δημιουργώντας σύμπλοκο με τον PAI- 1.



Εικόνα 21. Αντιθρομβωτικές δράσεις της θρομβομοντουλίνης <sup>[203]</sup>

Επομένως, η θρομβομοντουλίνη ασκεί την αντιπηκτική της δράση όχι μόνο παρεμποδίζοντας τη δράση της θρομβίνης, αλλά και επιταχύνοντας την παραγωγή της aPC. Το σύμπλοκο θρομβίνης- θρομβομοντουλίνης αυξάνει την ταχύτητα ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C κατά περίπου 1000 φορές. Η θρομβομοντουλίνη αναστέλλει άμεσα τις περισσότερες από τις προπηκτικές λειτουργίες της θρομβίνης, συμπεριλαμβανομένης της πήξης του ινωδογόνου, της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και της ενεργοποίησης του παράγοντα FV <sup>[204]</sup>.

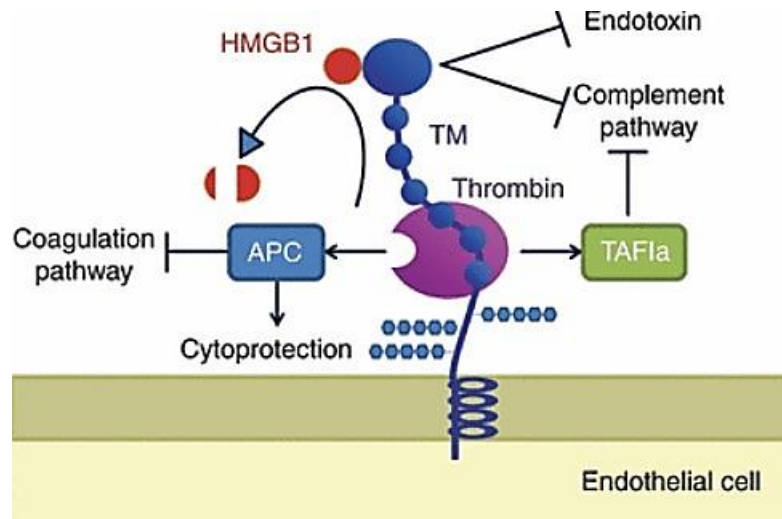
Επιπρόσθετα, η θρομβομοντουλίνη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση, η οποία σχετίζεται με την ευόδωση των δράσεων της aPC, την αναστολή των δράσεων της θρομβίνης και την ικανότητά της να καταστέλλει άμεσα την ενεργοποίηση του συμπληρωματικού συστήματος. Αρχικά, η aPC, η οποία παράγεται με τη δράση του συμπλόκου θρομβίνης- προθρομβίνης, διαθέτει πληθώρα αντιφλεγμονωδών δράσεων. Προλαμβάνει την προκαλούμενη από φλεγμονή αγγειακή διαπερατότητα, καταστέλλει την αύξηση της φλεγμονώδους κυτοκίνης στη σήψη, αναστέλλει την πρόσφυση των λευκοκυττάρων και μειώνει τη χημειοταξία τους <sup>[205-207]</sup>. Μετά την πρόσδεση στον ενδοθηλιακό υποδοχέα της πρωτεΐνης C (endothelial cell protein C receptor, EPCR), η aPC ενεργοποιεί τον υποδοχέα PAR- 1 και καταλήγει στον υποδοχέα φωσφορικής σηματοδότησης μονοπατιού 1 της σφιγγοσίνης- 1 για να εκτελέσει τις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις <sup>[205]</sup>.

Επιπλέον, η θρομβομοντουλίνη μειώνει τις προφλεγμονώδεις δράσεις της θρομβίνης όταν συνδέεται με αυτήν και ταυτόχρονα διευκολύνει την πρόσληψη κυκλοφορούντων μονοκυττάρων αυξάνοντας την ενδοθηλιακή έκφραση της μονοκυτταρικής χημειοελκυστικής πρωτεΐνης- 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP- 1) του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης- 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM- 1) και του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων- 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM- 1) <sup>[208, 209]</sup>. Η θρομβομοντουλίνη αναστέλλει επίσης την αλληλεπίδραση της θρομβίνης με τον PAR- 1 και μειώνει όλα τα προφλεγμονώδη αποτελέσματα της θρομβίνης. Επομένως, η θρομβομοντουλίνη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ του μονοπατιού φωσφορικού υποδοχέα- 1 της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C / EPCR / PAR- 1 / σφιγγοσίνης- 1 και των μονοπατιών φωσφορικού υποδοχέα 3 θρομβίνης / PAR- 1 / σφιγγοσίνης- 1 κατά τη διάρκεια της φλεγμονής <sup>[210]</sup>.

Τέλος, το σύμπλοκο θρομβίνης- θρομβομοντουλίνης ενεργοποιεί τον TAFI, μόριο γνωστό και ως προκαρβοξυπεπτιδάση R, ο οποίος αποικοδομεί αρκετούς προφλεγμονώδεις



μεσολαβητές, όπως η βραδυκίνη και οι παράγοντες του συμπληρώματος C3a και C5a. Το σύστημα του συμπληρώματος είναι σημαντικό για την ανθρώπινη ανοσία και η υπερβολική ενεργοποίησή του οδηγεί σε διάφορες φλεγμονώδεις ασθένειες. Παρόμοια με την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, ο TAFI ενεργοποιείται από το σύμπλοκο θρομβίνης-θρομβομοντουλίνης με καταλυτική απόδοση 1000 φορές καλύτερη από την ελεύθερη θρομβίνη μόνη της. Ο TAFI διασπά τις καρβονυλικές τερματικές αργινίνες των παραγόντων του συμπληρώματος και τη βραδυκίνη, απενεργοποιώντας τις βιολογικές τους δραστηριότητες και μειώνοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση <sup>[211]</sup>. Τέλος, η θρομβομοντουλίνη ρυθμίζει την κυτταρική προσκόλληση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω του δεσμευτικού της πεδίου της λεκτίνης και αναστέλλει τη φλεγμονή καθώς συνδέεται με την πρωτεΐνη υψηλής κινητικότητας της ομάδας B1 (high-mobility group box 1 protein, HMGB1) και προάγει την αποδόμησή της (Εικόνα 22) <sup>[203, 212-214]</sup>.



**Εικόνα 22.** Αντιφλεγμονώδεις δράσεις της θρομβομοντουλίνης <sup>[203]</sup>

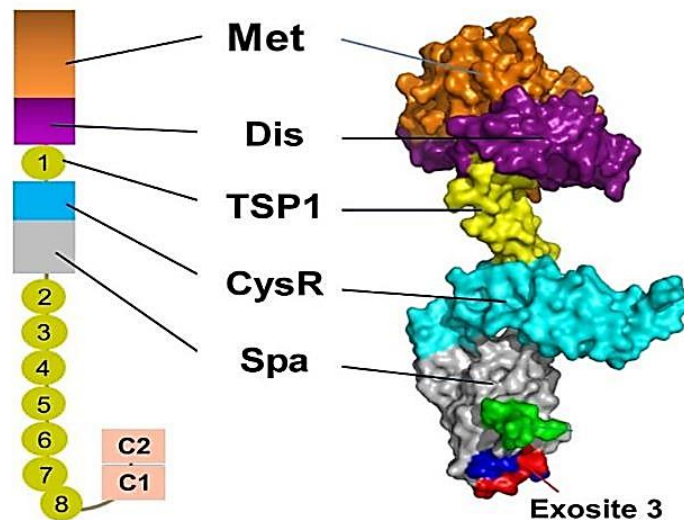
## 5.3 ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΑΣΗ ADAMTS13

### 5.3.1 ΔΟΜΗ ADAMTS13

Η μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13 αποτελεί μία κυκλοφορούσα μεταλλοπρωτεάση της οικογένειας των ενζύμων της δισιντεγκρίνης και μεταλλοπρωτεάσης με τομέα θρομβοσπονδίνης τύπου 1 της ομάδας 13, η οποία συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και διασπά τον vWF του πλάσματος στον πεπτιδικό δεσμό του Tyr842- Met843. Αποτελεί μία υδρόφοβη πρωτεΐνη με πολλαπλούς τομείς, η οποία εντοπίζεται στον μακρύ (α) βραχίονα του χρωμοσώματος 9 στη θέση 34.2 (9q34.2), και περιλαμβάνει 29 εξόνια, τα οποία εκτείνονται σε 37 kB στη γονιδιωματική αλληλουχία. Το DNA της ADAMTS13 προβλέπει τη δημιουργία μίας πρωτεΐνης 1427 αμινοξέων με υπολογιζόμενο μοριακό βάρος 145 kDa <sup>[215]</sup>. Το γονίδιο της ADAMTS13 μοιράζεται την ίδια βασική δομή σε σχέση με όλες τις πρωτεάσες της οικογένειας ADAMTS και αποτελείται από τις εξής περιοχές (Εικόνα 23) <sup>[216]</sup>:

- ένα πεπτίδιο σήματος και ένα μικρό προπεπτίδιο, ακολουθούμενο από μία επικράτεια μεταλλοπρωτεάσης που ομοιάζει με ρεπρολυσίνη και εκτελεί την πρωτεϊνική υδρόλυση (reprolysin- like metalloprotease domain)
- μία γειτονική επικράτεια δισιντεγκρίνης (disintegrin domain)
- τον τομέα θρομβοσπονδίνης-1 (thrombospondin type 1 repeat, TSP1)
- τομείς πλούσιους σε κυστεΐνη και περιοχές διαχωρισμού.

Το ανθρώπινο ώριμο γονίδιο της ADAMTS13 δεν περιλαμβάνει το πεπτίδιο σήματος και το προπεπτίδιο. Ο τομέας της δισιντεγκρίνης αποτελεί ισχυρό αναστολέα της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων και της προσκόλλησης κυττάρων που εξαρτώνται από την ιντεγκρίνη. Ο τομέας θρομβοσπονδίνης- 1 αποτελείται από 8 επικράτειες θρομβοσπονδίνης, η οποία ανήκει στην οικογένεια των εκκρινόμενων γλυκοπρωτεϊνών με αντιαγγειογενετικές λειτουργίες. Η θρομβοσπονδίνη- 1 αποτελεί μία υπομονάδα μιας ομοτριμετρικής πρωτεΐνης συνδεδεμένης με δισουλφίδιο, η οποία μπορεί να προσδένεται στο ινωδογόνο, τη φιβρονεκτίνη, τη λαμινίνη, το κολλαγόνο τύπου V και τις ιντεγκρίνες και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, την αγγειογένεση και την ογκογένεση.

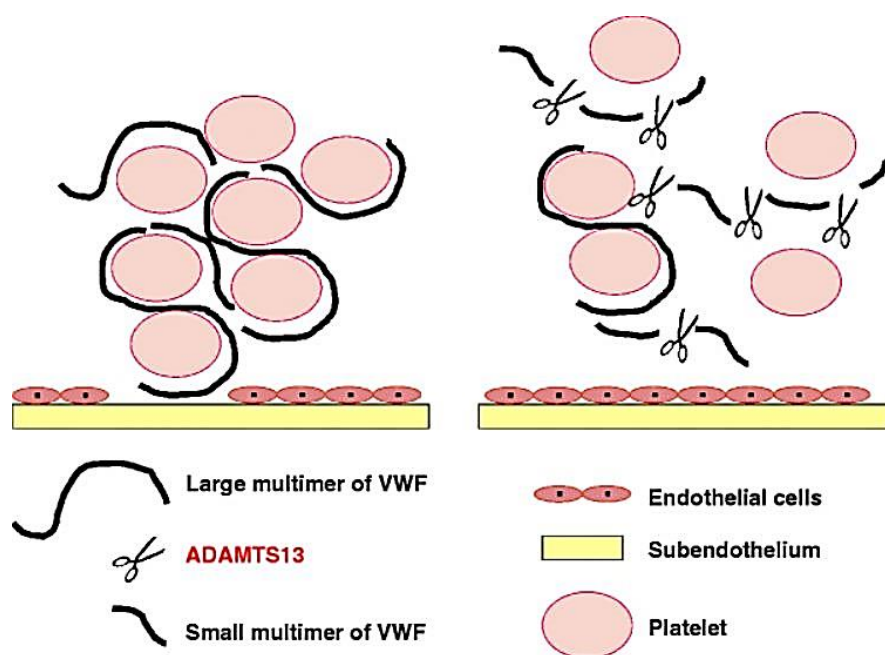


**Εικόνα 23.** Βασική οργάνωση και κρυσταλλική δομή της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13 <sup>[216]</sup>

Το προπεπτίδιο της ADAMTS13 περιέχει 41 αμινοξέα, σε αντίθεση με τα 200 περίπου αμινοξέα που περιλαμβάνουν τα προπεπτίδια των περισσότερων άλλων μελών της οικογένειας ADAMTS. Επίσης, το προπεπτίδιο της ADAMTS13 δε φαίνεται να περιέχει το μοτίβο τύπου «διακόπτη κυστεΐνης». Αυτό το μοτίβο λειτουργεί σε άλλες μεταλλοπρωτεάσες για την αναστολή της δραστηριότητας της πρωτεάσης σε συντονισμό με την ενεργή θέση  $Zn^{2+}$  στην περιοχή πρωτεάσης, ώστε να διατηρηθεί το μόριο σε ανενεργή μορφή μέχρις ότου αποκοπεί το προπεπτίδιο (με ένζυμο τύπου φουρίνης), γεγονός που συμπίπτει με την έκκρισή του από το κύτταρο <sup>[217, 218]</sup>. Σε αντίθεση με ό,τι έχει παρατηρηθεί για άλλες μεταλλοπρωτεάσες, η εξάλειψη του προπεπτιδίου της ADAMTS13 δεν εξασθενεί την έκκριση ή τη δραστηριότητα του ενζύμου, αποδεικνύοντας ότι το προπεπτίδιο δεν απαιτείται για την αναδίπλωση ή την έκκριση και πιθανώς δε λειτουργεί για να διατηρήσει την ADAMTS13 σε ανενεργή μορφή.

### 5.3.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ADAMTS13

Η κύρια λειτουργία της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13 είναι η αποδόμηση των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του vWF, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη δραστηριότητά τους και κατ' επέκταση τον σχηματισμό θρόμβου (Εικόνα 24) [219]. Τα πολυμερή ULvWF διασπώνται από τη μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13 σε πολυμερή μεγάλου, μεσαίου και μικρού μοριακού βάρους και για τη δραστηκότητά της απαιτείται η παρουσία ιόντων ασβεστίου ή ψευδαργύρου. Η διάσπαση γίνεται ελεγχόμενα στον δεσμό μεταξύ τυροσίνης 842 και μεθειονίνης 843 (Tyr842- Met843) στην περιοχή A2 του vWF. Η επανειλημμένη διάσπαση τελικά μετατρέπει τον vWF σε μια σειρά πολυμερών ποικίλου μοριακού βάρους, τα οποία έχουν μικρότερη δραστηκότητα από τα πολυμερή ULvWF.



Εικόνα 24. Δράση της ADAMTS13 στα υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή του vWF [219]

Ο vWF κυκλοφορεί σε σφαιρική διαμόρφωση με το σημείο δέσμευσης των αιμοπεταλίων να είναι απρόσιτο. Επιπλέον, ο χώρος διάσπασης της ADAMTS13 στον τομέα A2 του vWF δεν είναι διαθέσιμος. Και οι δύο αυτοί παράμετροι προστατεύουν τον vWF από τις πρόωρες αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων και την πρωτεόλυση που προκαλείται από

την ADAMTS13. Η έκθεση όμως σε αυξημένη διατμητική τάση ξεδιπλώνει την πρωτεΐνη, επιτρέποντας τη δέσμευση των αιμοπεταλίων και την πρωτεόλυση του vWF από την ADAMTS13 <sup>[220]</sup>. Επιπλέον, εκτίθενται κατάλοιπα μεθειονίνης, τα οποία είναι ευαίσθητα στην οξειδωση με ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Ο οξειδωμένος vWF παρουσιάζει αντίσταση έναντι της πρωτεόλυσης της ADAMTS13 και της αυξημένης δέσμευσης των αιμοπεταλίων. Η σύνδεση των αιμοπεταλίων ενισχύεται περαιτέρω με τον σχηματισμό νέων γεφυρών δισουλφιδίου στις περιοχές c- vWF. Η γεφύρωση δισουλφιδίου που προκαλείται από τη διατμητική τάση ρυθμίζεται αρνητικά από τη δραστικότητα της αναγωγάσης θειόλης που βρίσκεται στη C- τελική περιοχή της ADAMTS13 <sup>[221, 222]</sup>.

Η πρωτεολυτική διάσπαση των πολυμερών ULvWF από την ADAMTS13 είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ευαίσθητης ισορροπίας μεταξύ αιμόστασης και θρόμβωσης. Η αδυναμία διάσπασης των ULvWF λόγω σοβαρής ανεπάρκειας δραστικότητας της ADAMTS13 οδηγεί σε δυνητικά θανατηφόρα διαταραχή του αίματος, τη θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) <sup>[223]</sup>. Η αδυναμία διάσπασης του vWF επιτρέπει τη συσσώρευση των ULvWF και τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων που τελικά προκαλούν την απόφραξη των αρτηριδίων και των τριχοειδών. Επιπλέον, η μειωμένη δραστικότητα της ADAMTS13 στο πλάσμα σε συνδυασμό με την αυξημένη συγκέντρωση του vWF αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άλλων αρτηριακών και φλεγμονωδών ασθενειών <sup>[224]</sup>. Επίσης, έχει γίνει αποδεκτό ότι η αυξημένη έκθεση του vWF στην ADAMTS13 προδιαθέτει σε αιμορραγία, προκαλώντας αυξημένη αποικοδόμηση του vWF. Το φαινόμενο αυτό είναι χαρακτηριστικό της νόσου του von Willebrand τύπου 2A <sup>[225]</sup>.

### **5.3.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ vWF/ADAMTS13 ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Η διαταραχή του άξονα vWF/ADAMTS13 μπορεί να σχετίζεται με παθοφυσιολογικές διαδικασίες, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τόσο την προθρομβωτική όσο και την αιμορραγική τάση. Υπάρχει πληθώρα καρδιολογικών καταστάσεων στις οποίες εμφανίζεται διαταραχή του άξονα vWF/ADAMTS13, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια, στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στην κοιλιακή μαρμαρυγή, στη στένωση της αορτικής βαλβίδας και στην πνευμονική υπέρταση.

Όσον αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει αναγνωριστεί ως ένας βασικός παράγοντας της παθοφυσιολογίας της νόσου, καθώς επίσης οι διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας θεωρείται ότι συμβάλλουν στην καρδιακή

ανεπάρκεια και την πρόοδό της <sup>[226]</sup>. Η φλεγμονώδης ή ισχαιμική ενδοθηλιακή ενεργοποίηση οδηγεί στην απελευθέρωση του παράγοντα vWF από τα σωματίδια Weibel- Palade, οπότε προκαλείται αύξηση του παράγοντα vWF και μείωση της δράσης της ADAMTS13, πιθανώς ευοδώνοντας μία προθρομβωτική κατάσταση. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μη ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια διατακτικού τύπου, παρατηρήθηκε ότι η έκφραση του παράγοντα vWF ήταν αυξημένη. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνεχίζουν να παρουσιάζουν προοδευτική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν για τη νόσο <sup>[227]</sup>. Επίσης, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του παράγοντα vWF και μειωμένη δραστηριότητα της ADAMTS13 σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας <sup>[228]</sup>. Όταν η αύξηση του παράγοντα vWF είναι εμμένουσα, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για θρομβωτικά επεισόδια <sup>[229]</sup>. Τέλος, η χαμηλή δραστηριότητα της ADAMTS13 σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα vWF αποτελούν έναν ανεξάρτητο παράγοντα δυσμενούς πρόγνωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια <sup>[230]</sup>.

Όσον αφορά τους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, έχουν βρεθεί ελαττωμένα επίπεδα της ADAMTS13 και αυξημένα επίπεδα του παράγοντα vWF <sup>[231]</sup>. Και σε αυτήν την ομάδα ασθενών, είναι πιθανόν ότι η συγκεκριμένη ανισορροπία στον άξονα vWF/ADAMTS13 είναι ενδεικτική της αγγειακής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και μπορεί να προάγει την αθηροθρόμβωση στα στεφανιαία αγγεία. Επίσης, η χαμηλή δραστηριότητα της ADAMTS13 φαίνεται ότι αποτελεί προγνωστικό δείκτη για επανεμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο <sup>[232-234]</sup>.

Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, αλλαγές στα επίπεδα τόσο της ADAMTS13 όσο και του παράγοντα vWF έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, στους οποίους βρέθηκε διαταραχή του άξονα των δύο μορίων με αύξηση του λόγου vWF/ADAMTS13. Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με μία προθρομβωτική κατάσταση και με υψηλότερα επίπεδα του παράγοντα vWF σε σχέση με τους μη πάσχοντες από τη νόσο <sup>[235]</sup>. Επιπρόσθετα, με βάση πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα vWF στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σχετίζονταν με αυξημένο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc σκορ, δηλαδή με αυξημένο ρίσκο για εμφάνιση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε αυτήν την ομάδα ασθενών <sup>[236]</sup>. Τέλος, η χαμηλή δραστηριότητα της ADAMTS13 φαίνεται ότι σχετίζεται με τον κίνδυνο υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή <sup>[237]</sup>.

Μία ξεχωριστή καρδιολογική οντότητα στην οποία παρατηρείται ανισορροπία στον άξονα vWF/ADAMTS13 αποτελεί το σύνδρομο Heyde, το οποίο χαρακτηρίζεται από τη στένωση της αορτικής βαλβίδας, την παρουσία αγγειοδυσπλασιών του γαστρεντερικού συστήματος και την αναιμία. Στο σύνδρομο αυτό παρατηρείται διαταραχή της αιμόστασης η οποία ομοιάζει κλινικοεργαστηριακά με το σύνδρομο vWF τύπου 2Α. Χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του vWF κατά τη διόδό τους από τη στενωμένη αορτική βαλβίδα και την ενζυμική τους διάσπαση σε μικρότερα και λιγότερο δραστικά ολιγομερή από τη μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13. Ταυτόχρονα, παρατηρείται και μειωμένη έκκριση των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του vWF από το ενδοθήλιο. Επομένως, η ποσοτική και η λειτουργική ανεπάρκεια του παράγοντα vWF και η αυξημένη δράση της ADAMTS13 οδηγούν σε ήπια αιμορραγική διάθεση από το δέρμα και τους βλεννογόνους και υποτροπιάζουσες υποκλινικές αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σύστημα λόγω παρουσίας αγγειοδυσπλασιών <sup>[128, 238]</sup>. Η χρόνια μικροσκοπική απώλεια αίματος οδηγεί τελικά σε σιδηροπενική αναιμία. Είναι χαρακτηριστικό ότι το σύνδρομο Heyde υποστρέφει μετά από την επεμβατική αποκατάσταση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας, αποτελώντας επομένως μία επίκτητη θρομβοπάθεια.

Τέλος, η διαταραχή του άξονα vWF/ADAMTS13 έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση σε έδαφος χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αύξηση του παράγοντα vWF, ειδικά σε σύγκριση με τα επίπεδα της δραστηριότητας της ADAMTS13, σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση λόγω χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου, ακόμη και στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επεμβατική αντιμετώπιση της νόσου (πνευμονική ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική πνευμονικής αρτηρίας) <sup>[239]</sup>.

#### **5.3.4 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ vWF/ADAMTS13 ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ**

Εκτός από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η διαταραχή του άξονα vWF/ADAMTS13 έχει παρατηρηθεί σε πληθώρα άλλων νοσολογικών οντοτήτων, όπως στον καρκίνο, στη σήψη, στη νόσο COVID-19, στη δρεπανοκυτταρική νόσο και σε μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα.

Ο καρκίνος έχει συσχετιστεί τόσο με την έλλειψη όσο και με την αύξηση των επιπέδων του παράγοντα vWF. Η ανισορροπία του μορίου οδηγεί σε διαταραχή της φυσιολογικής αιμόστασης με αύξηση είτε των αιμορραγικών ή των θρομβωτικών επιπλοκών στους ασθενείς, όπως έχει παρατηρηθεί αντίστοιχα στο επίκτητο σύνδρομο vWF επί καρκινικής νόσου και στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σχετιζόμενη με τον καρκίνο. Φαίνεται επίσης

ότι ο παράγοντας vWF διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή, στην αγγειογένεση και στη βιολογική σύσταση του όγκου και πιθανόν προάγει τη μεταστατική νόσο <sup>[240]</sup>. Υψηλά επίπεδα του vWF έχουν παρατηρηθεί σε ποικίλες περιπτώσεις ασθενών με κακοήγη νόσο, όπως στον καρκίνο του μαστού, του γαστρεντερικού συστήματος, του πνεύμονα και του προστάτη <sup>[241]</sup>. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να προάγουν την απελευθέρωση του vWF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και μάλιστα ορισμένα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα για τη de novo έκφραση του παράγοντα vWF. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός προφλεγμονώδους περιβάλλοντος, το οποίο προάγει την εξέλιξη της καρκινικής νόσου, τη μετάσταση του όγκου και τη θρόμβωση <sup>[242-245]</sup>. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν επίσης ότι η μειωμένη δραστηριότητα της ADAMTS13 και τα υψηλά επίπεδα του vWF σχετίζονται με την εμφάνιση μεταστατικής νόσου και με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα <sup>[246, 247]</sup>.

Ο άξονας vWF/ADAMTS13 φαίνεται πως επηρεάζεται και στη σήψη. Η σήψη αποτελεί μία επικίνδυνη για τη ζωή δυσλειτουργία των ζωτικών οργάνων, η οποία προκαλείται από την υπερβολική απάντηση του ξενιστή στη λοίμωξη και είναι η πιο συχνή αιτία ενδονοσοκομειακής θνητότητας <sup>[248]</sup>. Με βάση μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε σηπτικούς ασθενείς, η δραστηριότητα της ADAMTS13 βρέθηκε μειωμένη ενώ ο παράγοντας vWF βρέθηκε αυξημένος σε σχέση με τους μη σηπτικούς ασθενείς <sup>[249, 250]</sup>. Οι σηπτικοί ασθενείς οι οποίοι δεν επιβίωσαν, εμφάνισαν τα χαμηλότερα επίπεδα της ADAMTS13. Εκτός από τα υψηλά επίπεδα του αντιγόνου του vWF και του προπεπτιδίου του μορίου, στη σήψη έχουν βρεθεί και αυξημένα επίπεδα των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του vWF, τα οποία σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου <sup>[251]</sup>. Επιπλέον, η εμμένουσα διαταραχή του άξονα vWF/ADAMTS13 στους σηπτικούς ασθενείς οι οποίοι εξήλθαν από τη μονάδα εντατικής θεραπείας μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση μίας εμμένουσας προθρομβωτικής κατάστασης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν τη σημασία της διαταραχής του άξονα vWF/ADAMTS13 και στους ασθενείς με νόσο COVID-19. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες, έχει παρατηρηθεί αύξηση του παράγοντα vWF και ταυτόχρονη μείωση της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13 σε ασθενείς με νόσο COVID-19, οι οποίοι χρειάστηκε να νοσηλευτούν, καθώς και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς <sup>[252, 253]</sup>. Φάνηκε μάλιστα πως η μεγαλύτερη αλλαγή στον λόγο vWF/ADAMTS13 συσχετιζόταν με βαρύτερη νόσο <sup>[254, 255]</sup>. Η ανισορροπία στον άξονα vWF/ADAMTS13 ευοδώνει την υπερπηκτική κατάσταση στους ασθενείς με COVID-19 και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών. Η διαταραχή του άξονα καθώς και η εμφάνιση θρομβώσεων σχετίζονται με τη γενικευμένη



ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στη νόσο COVID-19. Πιθανολογείται ότι στην περίπτωση κατά την οποία η λοίμωξη SARS-CoV-2 προκαλεί εκτεταμένη φλεγμονή του ενδοθηλίου, προάγεται η απελευθέρωση υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του vWF στην κυκλοφορία του αίματος, προκαλώντας ανισορροπία στον άξονα vWF/ADAMTS13. Η ανεπαρκής διάσπαση των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του vWF μπορεί να οδηγήσει σε υπερπηκτικές καταστάσεις, όπως δημιουργία αυτόματων αγγειακών θρόμβων και προσκόλληση του παράγοντα vWF στο εκτεθειμένο υπενδοθηλιακό κολλαγόνο, λόγω της ενδοθηλιακής βλάβης <sup>[256, 257]</sup>. Η διαταραχή του άξονα vWF/ADAMTS13 στη νόσο COVID-19 χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, καθώς οι σχετικές μελέτες στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένες.

Η διαταραχή του άξονα vWF/ADAMTS13 έχει παρατηρηθεί και στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του παράγοντα vWF και μειωμένα επίπεδα της ADAMTS13 σε ασθενείς με τη νόσο <sup>[258]</sup>. Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι τα επίπεδα του vWF αυξάνονται περισσότερο στους ασθενείς που παρουσιάζουν αγγειοαποφρακτική κρίση δρεπάνωσης σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή νόσο και είναι πιθανόν η διαταραχή του άξονα vWF/ADAMTS13 να αποτελεί δείκτη της σοβαρότητας της φλεγμονώδους αγγειοπάθειας, η οποία ευοδώνει τις αγγειοαποφρακτικές και θρομβωτικές επιπλοκές <sup>[259]</sup>.

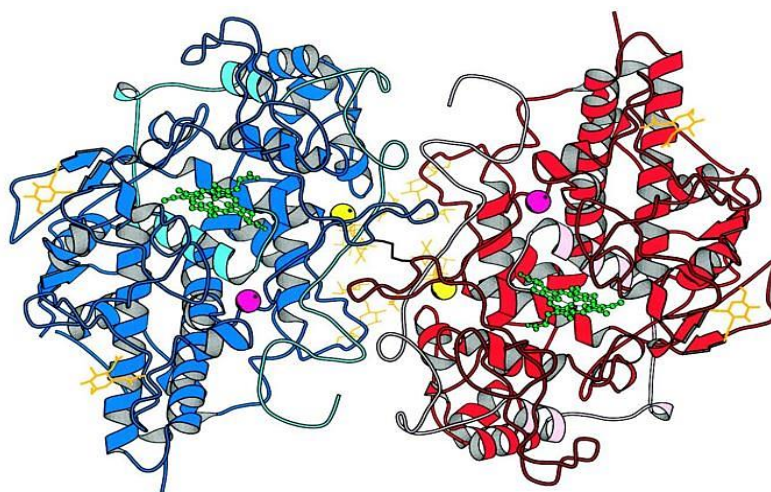
Τέλος, τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί η πιθανή εμπλοκή του άξονα vWF/ADAMTS13 στα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, χωρίς όμως να υπάρχει σαφής επιβεβαίωση της συγκεκριμένης συσχέτισης <sup>[260, 261]</sup>. Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα αποτελούν μια ομάδα αιματολογικών κακοηθειών που χαρακτηρίζονται από αυξημένο αριθμό κυττάρων του αίματος, όπως αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα και ουδετερόφιλα. Οι κύριες αιτίες της ασθένειας και του θανάτου σε ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα είναι οι αρτηριακές και οι φλεβικές θρομβώσεις καθώς και οι αιμορραγικές επιπλοκές. Στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα περιλαμβάνεται πληθώρα νοσημάτων, όπως η χρόνια μυελογενής, ηωσινοφιλική και ουδετεροφιλική λευχαιμία, η αληθής πολυκυτταραιμία, η ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία, η πρωτοπαθής μυελοϊνωση, η μαστοκυττάρωση και το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο <sup>[262]</sup>. Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, τα χαμηλά επίπεδα της δραστηριότητας της ADAMTS13 και του vWF σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία είναι πιθανό να σχετίζονται με θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές <sup>[263]</sup>. Η σημασία του άξονα vWF/ADAMTS13 στα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

## 5.4 ΜΥΕΛΟΥΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗ

### 5.4.1 ΔΟΜΗ ΜΥΕΛΟΥΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ

Η μυελοϋπεροξειδάση αποτελεί μία λυσοσωματική πρωτεΐνη, μέλος της οικογένειας των αιμοπεροξειδασών, η οποία εκφράζεται κυρίως στα αζουρόφιλα κοκκία των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων και σε μικρότερο βαθμό στα πρωτεύοντα λυσοσώματα των μονοκυττάρων. Το γονίδιο του ενζύμου εδράζεται στο χρωμόσωμα 17 [264]. Η μυελοϋπεροξειδάση σχηματίζει ένα διμερές, του οποίου κάθε μονομερές αποτελείται από μία ελαφρά αλυσίδα μοριακού βάρους 15 kDa και μία βαρεία αλυσίδα ποικίλου μοριακού βάρους. Οι δύο αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με μία ομάδα αίμης, η οποία είναι απαραίτητη για τη δράση του ενζύμου (Εικόνα 25) [265, 266].

Στην εικόνα 25 φαίνεται ολόκληρο το διμερές της μυελοϋπεροξειδάσης: η βαρεία πολυπεπτιδική αλυσίδα του μονομερούς αριστερά είναι χρωματισμένη με μπλε, ενώ η μικρή αλυσίδα με τρικούαζ χρώμα και η βαρεία πολυπεπτιδική αλυσίδα του μονομερούς δεξιά έχει κόκκινο χρώμα ενώ η μικρή αλυσίδα στο κέντρο ροζ χρώμα. Άλλα χρωματισμένα μόρια της εικόνας αποτελούν η ομάδα της αίμης με πράσινο χρώμα, οι υδατάνθρακες με πορτοκαλί χρώμα και το ασβέστιο με μωβ χρώμα. Στο κέντρο του μορίου η δισουλφιδική σύνδεση των δύο μονομερών παρουσιάζεται με μαύρο χρώμα.



Εικόνα 25. Μοριακή δομή της ανθρώπινης μυελοϋπεροξειδάσης [265]

#### 5.4.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΥΕΛΟΥΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗΣ

Όταν πραγματοποιείται η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα και στους ιστούς (π.χ. ως απάντηση στη φαγοκυττάρωση παθογόνων βακτηρίων), η μυελοϋπεροξειδάση απελευθερώνεται από τα αζουρόφιλα κοκκία των ουδετερόφιλων τόσο στα φαγολυσοσώματα όσο και στο εξωκυττάριο περιβάλλον, επιδρώντας στη λειτουργία των ουδετερόφιλων και των γειτονικών κυττάρων [267, 268]. Γενικά, η μυελοϋπεροξειδάση θεωρείται μέρος ενός σημαντικού έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος για την άμυνα του ξενιστή ενάντια στην εισβολή μικροοργανισμών, καθώς αποτελεί έναν από τους παράγοντες θανάτωσης των μικροβίων που έχουν υποστεί φαγοκυττάρωση [269]. Η έλλειψη ή η ανεπάρκεια του ενζύμου έχει ως αποτέλεσμα *in vitro* την καθυστέρηση της εξάλειψης των μικροβίων που φαγοκυτταρώθηκαν και *in vivo* την διαφόρου βαθμού ευαισθησία σε λοιμώξεις, ιδίως από μύκητες και σταφυλόκοκκους [270].

Πιο αναλυτικά, η μυελοϋπεροξειδάση παράγει υποχλωριώδες οξύ (hypochlorous acid, HOCl) από υπεροξείδιο του υδρογόνου (hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) και χλωριούχα ανιόντα (chloride anions, Cl<sup>-</sup>), κατά τη διάρκεια της αναπνευστικής έκρηξης των ουδετερόφιλων [271]. Η παρουσία της αίμης απαιτείται για τη διεργασία αυτή ως συμπαράγοντας. Το παραγόμενο υποχλωριώδες οξύ διοχετεύεται στο φαγόσωμα και συμβάλλει στην καταστροφή των παθογόνων μικροοργανισμών, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να ξεκινήσει και να ρυθμίσει τη φλεγμονώδη απάντηση [272]. Η φλεγμονώδης απάντηση επηρεάζει τα μεταβολικά μονοπάτια όταν γίνεται η ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Προκειμένου να διατεθεί η ενέργεια που είναι απαραίτητη για τη φλεγμονώδη απάντηση, αυξάνεται η γλυκόλυση, ώστε να παραχθεί ATP για τη φαγοκυττάρωση. Μετά τη φαγοκυττάρωση, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επιδιορθώνουν τους ιστούς που έχουν υποστεί βλάβη, με τη βοήθεια των οξειδωμένων προϊόντων της μυελοϋπεροξειδάσης.

Εκτός από το HOCl, το οποίο είναι το πρώτο σχηματιζόμενο προϊόν από τη δράση της μυελοϋπεροξειδάσης, η τελευταία είναι υπεύθυνη και για την παραγωγή υδροξυλικής ρίζας ( $\cdot$ OH), μοριακού χλωρίου, μονήρους οξυγόνου και όζοντος (O<sub>3</sub>). Τα μόρια αυτά δεν περιορίζονται μόνο στο φαγόσωμα, αλλά διοχετεύονται και στον εξωκυττάριο χώρο προκαλώντας οξειδωτική βλάβη πρωτεϊνών και λιπών [273].

Επιπρόσθετα, η μυελοϋπεροξειδάση οξειδώνει την τυροσίνη σε ρίζες τυροσουλίου, χρησιμοποιώντας ως οξειδωτικό μέσο το υπεροξείδιο του υδρογόνου [274]. Το HOCl και οι ρίζες

τυροσουλίου αποτελούν κυτταροτοξικά μόρια και χρησιμοποιούνται από τα ουδετερόφιλα για την εξάλειψη βακτηρίων και άλλων παθογόνων μικροοργανισμών. Ταυτόχρονα όμως το HOCl μπορεί να προκαλέσει οξειδωτική βλάβη στους ιστούς του ξενιστή. Η μυελοϋπεροξειδάση είναι ένα ένζυμο με αίμη, μοναδικό στα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα, το οποίο αντιπροσωπεύει το 5% και το 1,65% της ξηρής τους μάζας αντίστοιχα <sup>[275]</sup>. Τα ουδετερόφιλα και σε μικρότερο βαθμό τα μονοκύτταρα, δημιουργούν ζημιогόνες ποσότητες δραστικών ριζών οξυγόνου ως μέρος της φαγοκυτταρικής τους λειτουργίας, μέσω αλογόνωσης της μυελοϋπεροξειδάσης.

Η βακτηριοκτόνος δράση των ουδετερόφιλων μέσω της μυελοϋπεροξειδάσης αποδίδεται στον κύκλο αλογόνωσης, δημιουργώντας υποαλογονικά οξέα, συμπεριλαμβανομένου του HOCl, του υποβρωμιώδους οξέος (hypobromous acid, HOBr), του υποϊώδους οξέος (hyoiodous acid, HOI) και των υποθειοκυανικών οξέων (hyothiocyanous acid, HOSCN) <sup>[276]</sup>. Η απόδοση κάθε υποαλογονικού οξέος εξαρτάται από τον δότη και ως εκ τούτου η μυελοϋπεροξειδάση παράγει κυρίως HOCl και HOSCN σε φυσιολογικές συνθήκες. Σε παθολογικές συνθήκες μπορεί να ευνοηθεί η παραγωγή ενός συγκεκριμένου υποαλογονικού οξέος. Για παράδειγμα, το κάπνισμα και η διατροφή μπορεί να αυξήσουν σημαντικά τα ενδογενή επίπεδα HOSCN, σε σχέση με τον σχηματισμό άλλων οξέων <sup>[277]</sup>. Η παραγωγή του HOI θεωρείται αμελητέα in vivo λόγω έλλειψης βιολογικά διαθέσιμου ιωδίου, ενώ η παραγωγή HOBr και HOSCN αναφέρεται ότι είναι 15% και 40% αντίστοιχα, με το υπόλοιπο της παραγωγής να είναι HOCl, που ουσιαστικά αντιπροσωπεύει τα υποαλογονικά οξέα υπό φυσιολογικές συνθήκες <sup>[278]</sup>.

Συμπερασματικά, η μυελοϋπεροξειδάση αποτελεί έναν από τους παράγοντες θανάτωσης των μικροβίων που έχουν υποστεί φαγοκυττάρωση και μπορεί να βρεθεί στη θέση της φλεγμονής προκαλώντας βλάβες στους ιστούς του ξενιστή. Τα αυξημένα επίπεδα του ενζύμου στην κυκλοφορία σχετίζονται τόσο με τη φλεγμονή όσο και με αυξημένο οξειδωτικό στρες <sup>[279]</sup>. Η μυελοϋπεροξειδάση αποτελεί έναν κοινό δείκτη φλεγμονής και αυξημένα επίπεδα του ενζύμου έχουν παρατηρηθεί σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, στην καρδιαγγειακή νόσο, στην παχυσαρκία, στην αρθρίτιδα, στο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στον καρκίνο <sup>[280-289]</sup>.

Στην καρδιαγγειακή νόσο, η μυελοϋπεροξειδάση οξειδώνει τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, ευοδώνοντας τον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας και πιθανώς συμβάλλει στη ρήξη της πλάκας <sup>[290, 291]</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα του ενζύμου στην

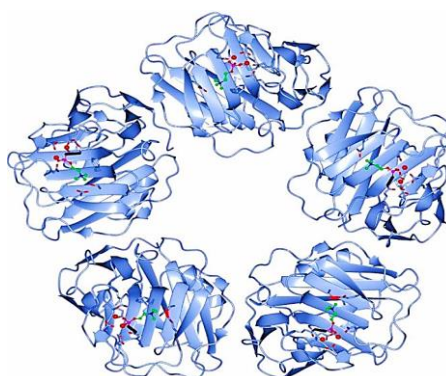
αθηροσκλήρυνση σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου και η αναστολή του ενζύμου βελτιώνει τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας <sup>[292]</sup>. Επιπλέον, η μυελοϋπεροξειδάση τροποποιεί την ακαμψία των αιμοπεταλίων, συμβάλλοντας στη συσσωμάτωσή τους και στην αγγειακή φλεγμονή <sup>[290, 293-295]</sup>.

## 5.5 C- ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ- CRP

### 5.5.1 ΔΟΜΗ CRP

Η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (C- reactive protein, CRP) αποτελεί μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών των πεντραξινών και παράγεται από το ήπαρ και τα λιποκύτταρα ως αντίδραση στη φλεγμονή <sup>[296]</sup>. Χαρακτηρίζεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, διότι τα επίπεδά της αυξάνονται γρήγορα στο αίμα, με τη συγκέντρωσή της να αυξάνεται τουλάχιστον κατά 25% κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Η CRP ανακαλύφθηκε το 1930 από τους William S. Tillett και Thomas Francis, οι οποίοι πρώτοι την προσδιόρισαν στον ορό ασθενών που έπασχαν από πνευμονιοκοκκική πνευμονία, όπου η CRP ήταν συνδεδεμένη με τον C- πολυσακχαρίτη του κυτταρικού τοιχώματος του πνευμονιόκοκκου <sup>[297]</sup>. Αρχικά θεωρήθηκε ότι αποτελούσε παθολογική έκκριση μιας σειράς ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, όμως η ανακάλυψη της παραγωγής της στο ήπαρ απέδειξε ότι αποτελεί αυτόχθονη πρωτεΐνη.

Το γονίδιο της CRP βρίσκεται στο πρώτο χρωμόσωμα (1q23.2) <sup>[298]</sup>. Η CRP αποτελεί μια μη- γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη με 5 υπομονάδες τοποθετημένες σε έναν κυκλικό πενταμερικό δίσκο (Εικόνα 26) <sup>[299]</sup>. Τα ιόντα ασβεστίου συνδέουν μεταξύ τους τις υπομονάδες και είναι απαραίτητα για τη σταθεροποίηση της πρωτεΐνης. Η κάθε υπομονάδα έχει μοριακό βάρος περίπου 23 kDa.



**Εικόνα 26.** Πενταμερής δομή της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης <sup>[299]</sup>

## 5.5.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ CRP

Η CRP αποτελεί μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών οξείας φάσης και τα επίπεδά της στο αίμα αυξάνονται δραματικά κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως σε λοιμώξεις, τραυματισμό ή νέκρωση των ιστών, κακοήθειες και αυτοάνοσες νόσους <sup>[300,301]</sup>. Οι καταστάσεις αυτές προκαλούν την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης- 6 και άλλων κυτοκινών που ενεργοποιούν τη σύνθεση της CRP και του ινωδογόνου από το ήπαρ. Στην οξεία φάση της φλεγμονής τα επίπεδα της CRP αυξάνονται ταχέως εντός 2 ωρών από την οξεία προσβολή και οι μέγιστες τιμές της πρωτεΐνης παρατηρούνται σε 48 ώρες. Τα επίπεδά της στο αίμα εξαρτώνται από τον ρυθμό παραγωγής της, επομένως από τη σοβαρότητα του παθογόνου παράγοντα. Όταν το ερέθισμα παύσει, οι τιμές της πρωτεΐνης μειώνονται εντός 18-20 ωρών περίπου κατά το ήμισυ <sup>[302]</sup>. Η CRP χρησιμοποιείται ως δείκτης φλεγμονής και με αυτήν μπορεί να καθοριστεί η πρόοδος της νόσου ή η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις ιογενείς λοιμώξεις οι τιμές της είναι χαμηλότερες από ό,τι στις βακτηριακές λοιμώξεις. Λόγω του μεγάλου αριθμού των συνθηκών που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα της CRP, η αύξησή της δεν υποδεικνύει μια συγκεκριμένη ασθένεια.

Παρότι το ήπαρ αποτελεί την κύρια θέση παραγωγής και απελευθέρωσης της CRP, η πρωτεΐνη έχει ανιχνευθεί και σε πολλές άλλες θέσεις, όπως στον λιπώδη ιστό, στους πνεύμονες, στα επιθηλιακά κύτταρα της φλοιώδους μοίρας των νεφρών, στα λεμφοκύτταρα, καθώς και σε αθηροσκληρωτικές βλάβες, τόσο στα μακροφάγα όσο και στα λεία μυϊκά κύτταρα <sup>[303-306]</sup>. Επίσης, η τοπική παραγωγή της πρωτεΐνης πιθανόν να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων <sup>[307]</sup>.

Ο ρόλος της CRP είναι επί παρουσίας ασβεστίου να συνδέεται με τη φωσφοχολίνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των νεκρών κυττάρων και των βακτηρίων και να σηματοδοτεί την κλασική οδό του συμπληρώματος, ενεργοποιώντας τον παράγοντα C1q. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί στη σύνδεσή του σε ξένα και κατεστραμμένα κύτταρα και ενισχύει τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα. Επομένως, η CRP συμμετέχει στην εκκαθάριση των νεκρωτικών και αποπτωτικών κυττάρων και παρουσιάζει ταυτόχρονα προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες <sup>[308]</sup>.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα της CRP έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο <sup>[309-311]</sup>. Επιπρόσθετα, αναφορικά με την καρδιαγγειακή νόσο, έχει παρατηρηθεί ότι συχνά ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παρουσιάζουν αυξημένα

επίπεδα hs- CRP και οι υψηλές τιμές της πρωτεΐνης στους ασθενείς αυτούς έχουν συσχετιστεί με υποτροπή των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων <sup>[312, 313]</sup>. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα της CRP σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση στους στεφανιαίους ασθενείς <sup>[314]</sup>. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει διαβάθμιση του ρίσκου των ασθενών με βάση τις εργαστηριακές τιμές ως εξής: 1) ασθενείς με τιμές CRP χαμηλότερες από 1 mg/ L παρουσιάζουν χαμηλό ρίσκο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, 2) ασθενείς με τιμές CRP μεταξύ 1 και 3 mg/ L εμφανίζουν ενδιάμεσο ρίσκο και 3) ασθενείς με τιμές CRP μεγαλύτερες από 3 mg/ L έχουν υψηλό ρίσκο <sup>[315-317]</sup>.

Τέλος, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες οι τιμές της CRP βρέθηκαν υψηλότερες σε ασθενείς με χρόνια συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς και ήταν πιο αυξημένες στην περίπτωση ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας, συγκριτικά με τις τιμές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας. Παρόλα αυτά, με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, δεν υπάρχουν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την προγνωστική αξία της CRP σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>[318, 319]</sup>.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση εργαστηριακών μεθόδων για την ανίχνευση και μέτρηση των παραγόντων που συμμετέχουν στον πηκτικό μηχανισμό επί ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά συμπεράσματα ως προς τη συμμετοχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας στις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις των στεφανιαίων αρτηριών στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Αναφορές γίνονται στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συμμετοχή και τον ρόλο των προθρομβωτικών μορίων στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ιδίως στο έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας. Η μελέτη της παρουσίας των μορίων αυτών σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της αθηροθρόμβωσης.

Οι παράγοντες ενδοθηλιακής βλάβης που διερευνήθηκαν στην παρούσα μελέτη ήταν η hs-CRP, η δραστικότητα του vWF, η δραστικότητα της ADAMTS13, η θρομβομοντουλίνη και η μυελοϋπεροξειδάση. Πιο συγκεκριμένα, έγινε σύγκριση των συγκεκριμένων δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έναντι ασθενών με χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο, αλλά και μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική μετά τον στεφανιογραφικό έλεγχο και αυτών που δεν προχώρησαν σε αγγειοπλαστική μετά τη στεφανιογραφία, αλλά έλαβαν συντηρητική αντιμετώπιση. Η σύγκριση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων έγινε ακολούθως μεταξύ των τριών βασικών ομάδων ασθενών της μελέτης, των ασθενών με NSTEMI, των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και της ομάδας ελέγχου (ασθενείς με θετική μη επεμβατική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας).

Τέλος, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των τιμών των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε κατηγορίες ασθενών με βάση την ηλικία και το φύλο, αλλά και σε σχέση με την παρουσία ή όχι κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που μελετήθηκαν στο σύνολο των ασθενών ήταν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Ο σακχαρώδης διαβήτης ορίζεται με βάση τη γλυκόζη νηστείας του πλάσματος, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, το από του στόματος τεστ ανοχής γλυκόζης και το τυχαίο δείγμα γλυκόζης του αίματος. Πιο συγκεκριμένα, ο σακχαρώδης διαβήτης ορίζεται όταν η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη βρεθεί  $\geq 6.5\%$  και τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας του πλάσματος είναι  $\geq 126\text{mg/dL}$ . Όταν τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα με τις δύο ανωτέρω

μετρήσεις, χρησιμοποιείται το τεστ ανοχής γλυκόζης, όπου η νόσος ορίζεται όταν οι τιμές της γλυκόζης σε 2 ώρες από τη δοκιμασία βρεθούν  $\geq 200$ mg/dL. Εναλλακτικά, μπορεί να μετρηθεί τυχαίο δείγμα γλυκόζης του αίματος, όπου οι τιμές  $\geq 200$ mg/dL στον ασθενή υποδεικνύουν τον σακχαρώδη διαβήτη <sup>[320]</sup>.

Η αρτηριακή υπέρταση ορίζεται ως το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης στο οποίο τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας αναμφίβολα υπερτερούν έναντι των κινδύνων από αυτή, με βάση μεγάλες κλινικές μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, η αρτηριακή υπέρταση ορίζεται όταν η τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης είναι  $\geq 140$ mmHg ή/ και η τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης βρεθεί  $\geq 90$ mmHg <sup>[321]</sup>.

Ως δυσλιπιδαιμία ορίζεται η ανισορροπία των τιμών των λιπιδίων στο αίμα, όπως της ολικής χοληστερόλης, της LDL λιποπρωτεΐνης, της HDL λιποπρωτεΐνης και των τριγλυκεριδίων. Συμπεριλαμβάνει μία σειρά γενετικών διαταραχών του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, όπως η οικογενής ομόζυγος και ετερόζυγος υπερχοληστερολαιμία, η οικογενής μεικτή υπερλιπιδαιμία, η οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία, η αναπλαστική λιποπρωτεϊναιμία και καταστάσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας <sup>[322]</sup>. Γενικά, οι ευνοϊκές τιμές της ολικής χοληστερόλης είναι  $< 200$ mg/dL, της HDL λιποπρωτεΐνης είναι για τους άνδρες  $> 55$ mg/dL και για τις γυναίκες  $> 65$ mg/dL, της LDL λιποπρωτεΐνης  $< 130$ mg/dL και των τριγλυκεριδίων  $< 160$ mg/dL.

Η περιφερική αρτηριακή νόσος αναφέρεται στην αρτηριακή νόσο των κάτω άκρων. Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώνεται με τη χρήση του σφυροβραχιόνιου δείκτη, καθώς και με απεικονιστικές μεθόδους, όπως το υπερηχογράφημα και η αξονική ή η μαγνητική αγγειογραφία. Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης ορίζεται ως ο λόγος της συστολικής αρτηριακής πίεσης στον αστράγαλο προς την πίεση στον βραχίονα. Για τον ορισμό της νόσου πρέπει ο σφυροβραχιόνιος δείκτης να έχει τιμή  $\leq 0.90$ , όμως και η τιμή του δείκτη  $\geq 1.40$  υποδεικνύει αρτηριακή σκληρία και σχετίζεται με υψηλό ρίσκο καρδιαγγειακών συμβαμάτων <sup>[323]</sup>.

Η χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως η παρουσία νεφρικής βλάβης ή η παρουσία τιμών του ρυθμού σπειραματικής διήθησης  $< 60$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>, που εμμένουν για τουλάχιστον τρεις μήνες, ανεξάρτητα από την αιτιολογία <sup>[324]</sup>. Αποτελεί μία κατάσταση προοδευτικής απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, η οποία οδηγεί τελικά στην ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού). Η νεφρική βλάβη αναφέρεται σε νεφρική παθολογία που ανιχνεύεται με απεικονιστικές μεθόδους ή με βιοψία νεφρού, σε ανωμαλίες στο ίζημα ούρων ή σε υψηλά επίπεδα έκκρισης αλβουμίνης στα ούρα.

Τέλος, το θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ορίζεται στον ασθενή όταν έχει συγγενή πρώτου βαθμού ο οποίος έχει παρουσιάσει στεφανιαία νόσο, σε ηλικία <55 έτη για τους άνδρες και <60 έτη για τις γυναίκες <sup>[322]</sup>.

## **2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη νοσηλεύτηκαν στη Β' Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου Κοργιαλένιο- Μπενάκειο Ε.Ε.Σ. και η εργαστηριακή διερεύνηση των δειγμάτων αίματος που ελήφθησαν από τον κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε στο Αιματολογικό Εργαστήριο του Αρεταίειου Νοσοκομείου Αθηνών. Η μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο τόσο του Νοσοκομείου Κοργιαλένιο- Μπενάκειο Ε.Ε.Σ. (αριθμός πρωτοκόλλου 25078, 15/10/2019), όσο και από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Αρεταίειου Νοσοκομείου (αριθμός πρωτοκόλλου 145/05-12-19).

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη νοσηλεύτηκαν στη Β' Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου Κοργιαλένιο- Μπενάκειο Ε.Ε.Σ κατά την περίοδο Δεκέμβριος 2019- Ιούλιος 2021 και εντάχθηκαν σε αυτήν κατόπιν ενημέρωσης και υπογραφής του εντύπου συγκατάθεσης. Στα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριλαμβάνονταν η ηλικία <35 ετών, η αδυναμία λήψης συγκατάθεσης από τον ασθενή και η ύπαρξη παροδικών ανασπάσεων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας. Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό τους.

Πραγματοποιήθηκε μία προοπτική κλινική έρευνα παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων στην οποία συμμετείχαν 130 ασθενείς. Αυτοί με βάση τα ευρήματα από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, το ιστορικό και το ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας, εντάχθηκαν σε τρεις ομάδες: 1) 50 ασθενείς με NSTEMI, 2) 50 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και 3) 30 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και θετική μη επεμβατική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας (θετική δοκιμασία κοπώσεως για ισχαιμία ή θετικό δυναμικό ηχοκαρδιογράφημα) (control group). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Πριν τη στεφανιογραφία, έγινε σε κάθε ασθενή αιμοληψία για:

1. Αιματολογικό έλεγχο (προσδιορισμός του αριθμού και του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων, μέτρηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη, προσδιορισμός του αριθμού των αιμοπεταλίων)
2. Βιοχημικό έλεγχο (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT), πυροσταφυλική τρανσαμινάση (serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT))
3. Έλεγχο λιπιδαιμικού προφίλ (ολική χοληστερόλη, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (high-density lipoprotein, HDL), LDL, τριγλυκερίδια)
4. Μέτρηση βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη I, καρδιακό ισοένζυμο της κινάσης της κρεατίνης, creatine kinase- myocardial band, CK-MB)
5. Μέτρηση της hs-CRP
6. Μέτρηση της δραστικότητας του παράγοντα vWF (vWF activity) και της δραστικότητας της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13 (ADAMTS13 activity), καθώς και μέτρηση της θρομβομοντουλίνης και της μυελοϋπεροξειδάσης, ως δείκτες της ενδοθηλιακής βλάβης και της ανοσοθρόμβωσης.

Τα δείγματα που συλλέχθηκαν για τη μέτρηση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης φυγοκεντρήθηκαν άμεσα και έπειτα καταψύχθηκαν στους  $-80^{\circ}\text{C}$ , μέχρι να χρησιμοποιηθούν για την πραγματοποίηση ειδικών εργαστηριακών μεθόδων, της ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA και λειτουργικών δοκιμασιών της πήξης.

## **2.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ**

### **2.2.1 ΜΕΘΟΔΟΣ ELISA**

Οι μετρήσεις της μυελοϋπεροξειδάσης και της θρομβομοντουλίνης πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο της ELISA.

Η μυελοϋπεροξειδάση υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την ανοσολογική δοκιμασία Quantikine® Human MPO (R&D Systems®, a Bio-Techne® brand, Minneapolis, MN, USA). Αυτή αποτελεί μία στερεάς φάσης ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA, η οποία έχει σχεδιαστεί προκειμένου να μετρά την ανθρώπινη μυελοϋπεροξειδάση στον ορό. Αντίστοιχα, η θρομβομοντουλίνη μετρήθηκε με την ανοσολογική δοκιμασία Quantikine® Human Thrombomodulin/BDCA-3 (R&D Systems®, a Bio-Techne® brand, Minneapolis, MN, USA), η οποία αποτελεί και αυτή μία στερεάς φάσης ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA, η οποία σκοπό

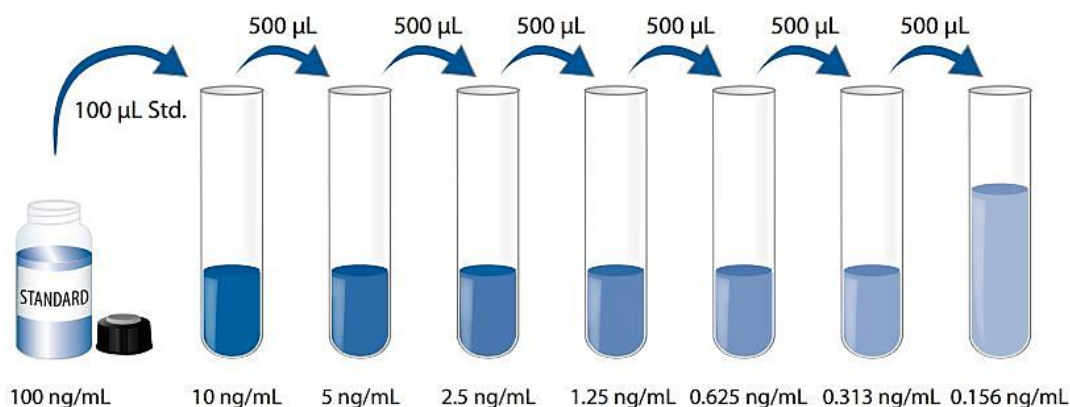
έχει τη μέτρηση της ανθρώπινης θρομβομοντουλίνης στο πλάσμα και τον ορό. Περιέχει NSO- εκφραζόμενη, ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θρομβομοντουλίνη.

Οι προαναφερθείσες μέθοδοι χρησιμοποιούν την ποσοτική μέθοδο της ανοσοενζυμικής δοκιμασίας. Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για την ανθρώπινη μυελοϋπεροξειδάση/ θρομβομοντουλίνη επικαλύφθηκε επάνω σε μία μικροπλάκα. Τα δείγματα τοποθετήθηκαν στα αντίστοιχα πηγάδια και η παρουσία οποιασδήποτε ποσότητας μυελοϋπεροξειδάσης/ θρομβομοντουλίνης συνδέθηκε με το ακινητοποιημένο αντίσωμα. Αφού έγινε απόρριψη οποιασδήποτε μη συνδεδεμένης ουσίας, ένα ενζυμικά συνδεδεμένο πολυκλωνικό αντίσωμα ειδικό για την ανθρώπινη μυελοϋπεροξειδάση και αντίστοιχα ένα ενζυμικά συνδεδεμένο μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για την ανθρώπινη θρομβομοντουλίνη προστέθηκε στα πηγάδια. Ακολουθώντας ένα επιπλέον πλύσιμο για να απομακρυνθεί κάθε μη συνδεδεμένο αντιδραστήριο αντισώματος- ενζύμου, διάλυμα υποστρώματος προστέθηκε στα πηγάδια και αναπτύχθηκε κίτρινο χρώμα, σε ένταση ανάλογη με την ποσότητα της μυελοϋπεροξειδάσης/ θρομβομοντουλίνης στο αρχικό στάδιο. Η αλλαγή χρώματος έπειτα διεκόπη και μετρήθηκε η ένταση του χρώματος σε κάθε πηγάδι. Οι μετρήσεις τόσο της μυελοϋπεροξειδάσης όσο και της θρομβομοντουλίνης πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του μηχανήματος Thermo Scientific Wellwash® Versa Microplate Washer.

Για τη μέτρηση της ανθρώπινης μυελοϋπεροξειδάσης πραγματοποιήθηκαν κατά σειρά τα εξής βήματα: η προετοιμασία των δειγμάτων, η προετοιμασία των αντιδραστηρίων, η διαδικασία της μεθόδου ELISA και ο υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

Αρχικά για την προετοιμασία των δειγμάτων έγινε αραίωση του ορού κάθε δείγματος με διάλυση 1:50. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν 10μL δείγματος στα οποία προστέθηκαν 90μL του διαλύτη βαθμονόμησης RD6-58. Από τα δείγματα που προέκυψαν με την αραίωση, ελήφθησαν 50μL για περαιτέρω διάλυση με 200μL του διαλύτη βαθμονόμησης RD6-58. Στη συνέχεια ακολούθησε η προετοιμασία των αντιδραστηρίων, κατά την οποία για το διάλυμα υποστρώματος έγινε ανάμιξη των αντιδραστηρίων χρώματος A και B σε ίσους όγκους, 15 λεπτά πριν από τη χρήση. Από το προκύπτον διάλυμα χρησιμοποιήθηκαν 200μL σε κάθε πηγάδι. Για την προετοιμασία του πρότυπου διαλύματος της μυελοϋπεροξειδάσης, χρειάστηκε να πραγματοποιηθεί η ανασύστασή του με απιονισμένο νερό. Από την ανασύσταση προέκυψε ένα διάλυμα παρακαταθήκης με συγκέντρωση 100ng/mL. Ακολούθησε η ανάδευση του διαλύματος για να είναι βέβαιη η πλήρης ανασύσταση και μία ήπια ανακίνηση για 15 λεπτά. Κατόπιν προστέθηκαν 900μL του διαλύτη βαθμονόμησης RD6-

58 στο σωληνάριο με συγκέντρωση 10ng/mL και 500μL του κατάλληλου αραιωτικού μέσου στα υπόλοιπα σωληνάρια. Έπειτα χρησιμοποιήθηκε το διάλυμα παρακαταθήκης για να παραχθεί μία σειρά διαλύσεων (Εικόνα 27). Το πρότυπο διάλυμα των 10ng/mL αποτέλεσε την υψηλή σταθερά, ενώ το διάλυμα βαθμονόμησης αποτέλεσε τη μηδενική σταθερά (0 ng/mL).

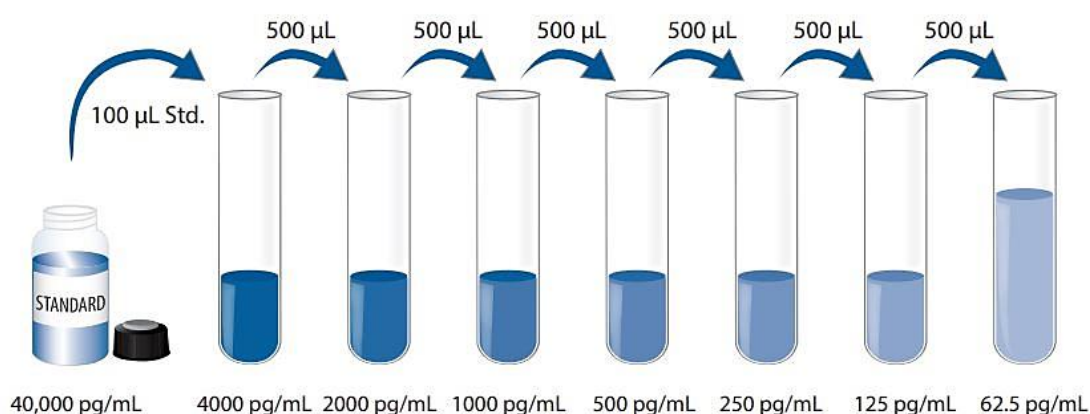


**Εικόνα 27.** Προετοιμασία πρότυπων διαλυμάτων μυελουπεροξειδάσης

Κατά τη διενέργεια της ELISA, προστέθηκαν 100μL του διαλύτη βαθμονόμησης RD1-27, καθώς και 50μL του πρότυπου διαλύματος σε κάθε πηγάδι. Έπειτα ακολούθησε επώαση για δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, σε τροχιακό αναδευτήρα μικροπλακών στις 500 στροφές ανά λεπτό. Στη συνέχεια το περιεχόμενο από κάθε πηγάδι αναρροφήθηκε και έγινε πλύσιμο αυτού με 400μL του ρυθμιστικού διαλύματος τέσσερις φορές. Μετά το τελευταίο πλύσιμο απομακρύνθηκε το εναπομείναν ρυθμιστικό διάλυμα με αναρρόφηση. Σε κάθε πηγάδι προστέθηκαν στη συνέχεια 200μL του συνδέτη της ανθρώπινης μυελουπεροξειδάσης και ακολούθησε επώαση για δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου στον τροχιακό αναδευτήρα μικροπλακών. Ακολούθησε ξανά η αναρρόφηση του περιεχομένου από κάθε πηγάδι και το πλύσιμο τέσσερις φορές με 400μL ρυθμιστικού διαλύματος. Έπειτα προστέθηκαν 200μL διαλύματος υποστρώματος σε κάθε πηγάδι και ακολούθησε επώαση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου στην επιφάνεια εργασίας, με προστασία από το φως. Ακολούθως προστέθηκαν 50μL διαλύματος τερματισμού της αντίδρασης σε κάθε πηγάδι, οπότε το χρώμα στα πηγάδια άλλαξε από μπλε σε κίτρινο. Ακολούθησε ο προσδιορισμός της οπτικής απορρόφησης για κάθε πηγάδι εντός 30 λεπτών, χρησιμοποιώντας ειδικό φωτόμετρο για πλάκες ELISA, ρυθμισμένο σε μήκος κύματος 540nm.

Για τη μέτρηση της ανθρώπινης θρομβομοντουλίνης πραγματοποιήθηκαν κατά σειρά τα εξής βήματα: η προετοιμασία των δειγμάτων, η προετοιμασία των αντιδραστηρίων, η διαδικασία της μεθόδου ELISA και ο υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

Για την προετοιμασία των δειγμάτων έγινε αραιώση του ορού κάθε δείγματος με διάλυση 1:10. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν 20μL δείγματος στα οποία προστέθηκαν 180μL του διαλύτη βαθμονόμησης RD5P. Στη συνέχεια ακολούθησε η προετοιμασία των αντιδραστηρίων, κατά την οποία για το διάλυμα υποστρώματος έγινε ανάμειξη των αντιδραστηρίων χρώματος Α και Β σε ίσους όγκους, 15 λεπτά πριν από τη χρήση. Από το προκύπτον διάλυμα χρησιμοποιήθηκαν 200μL σε κάθε πηγάδι. Για την προετοιμασία του πρότυπου διαλύματος της θρομβομοντουλίνης, χρειάστηκε να πραγματοποιηθεί η ανασύστασή του με απιονισμένο νερό. Από την ανασύσταση προέκυψε ένα διάλυμα παρακαταθήκης με συγκέντρωση 40,000 pg/mL. Ακολούθησε η ανάδευση του διαλύματος για να είναι βέβαιη η πλήρης ανασύσταση και μία ήπια ανακίνηση για 15 λεπτά. Κατόπιν προστέθηκαν 900μL του διαλύτη βαθμονόμησης RD5P στο σωληνάριο με συγκέντρωση 4000 pg/mL και 500μL στα υπόλοιπα σωληνάρια. Έπειτα χρησιμοποιήθηκε το διάλυμα παρακαταθήκης για να παραχθεί μία σειρά διαλύσεων (Εικόνα 28). Το πρότυπο διάλυμα των 4000 pg/mL αποτέλεσε την υψηλή σταθερά, ενώ ο διαλύτης βαθμονόμησης RD5P αποτέλεσε τη μηδενική σταθερά (0 pg/mL).



**Εικόνα 28.** Προετοιμασία πρότυπων διαλυμάτων θρομβομοντουλίνης

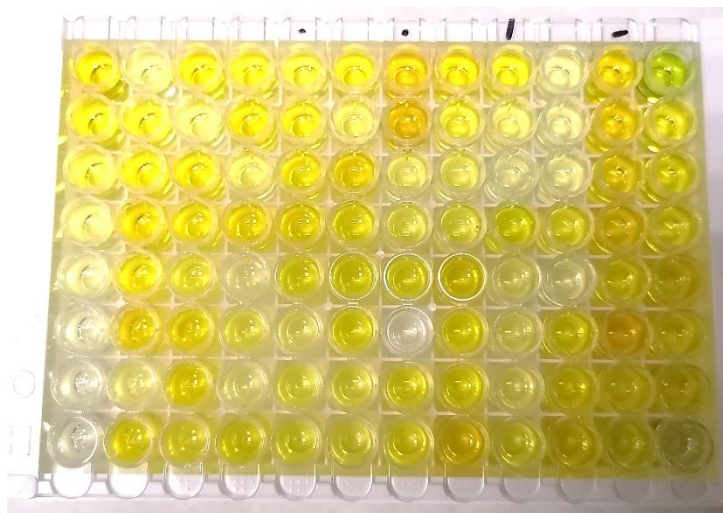
Κατά τη διενέργεια της ELISA, προστέθηκαν 100μL του διαλύτη βαθμονόμησης RD1X, καθώς και 50μL του πρότυπου διαλύματος σε κάθε πηγάδι. Έπειτα ακολούθησε επώαση για

δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια το περιεχόμενο από κάθε πηγάδι αναρροφήθηκε και έγινε πλύσιμο αυτού με 400μL του ρυθμιστικού διαλύματος τέσσερις φορές. Μετά το τελευταίο πλύσιμο απομακρύνθηκε το εναπομείναν ρυθμιστικό διάλυμα με αναρρόφηση. Σε κάθε πηγάδι προστέθηκαν στη συνέχεια 200μL του συνδέτη της ανθρώπινης θρομβομοντουλίνης και ακολούθησε επώαση για δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε ξανά η αναρρόφηση του περιεχομένου από κάθε πηγάδι και το πλύσιμο τέσσερις φορές με 400μL ρυθμιστικού διαλύματος. Έπειτα προστέθηκαν 200μL διαλύματος υποστρώματος σε κάθε πηγάδι και ακολούθησε επώαση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, με προστασία από το φως. Ακολούθως προστέθηκαν 50μL διαλύματος τερματισμού της αντίδρασης σε κάθε πηγάδι, οπότε το χρώμα στα πηγάδια άλλαξε από μπλε σε κίτρινο. Ακολούθησε ο προσδιορισμός της οπτικής απορρόφησης για κάθε πηγάδι εντός 30 λεπτών, χρησιμοποιώντας ειδικό φωτόμετρο για πλάκες ELISA, ρυθμισμένο σε μήκος κύματος 540nm.

### **2.2.2 ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ADAMTS13: ΜΕΘΟΔΟΣ ATS-13 ACTIVITY**

Η δραστικότητα της ADAMTS13 μετρήθηκε με τη χρήση της μεθόδου ATS-13 Activity (Immucor GTI Diagnostics, Inc., Waukesha, WI, USA). Αυτή η δοκιμασία βασίζεται στην τεχνολογία FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer, μεταφορά ενέργειας μεταξύ φθορίζοντων μορίων). Ένα συνθετικό τμήμα της πρωτεΐνης vWF χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα. Η διάσπαση αυτού του πεπτιδίου σε δύο τροποποιημένα κατάλοιπα απελευθέρωσε τις ικανότητες του φθίνοντος φθορισμού. Αυτή η μέθοδος βασίζεται στην ποσοτικοποίηση της διάσπασης ενός μικρού τμήματος του vWF από την πρωτεάση ADAMTS13 και τη μελέτη του φθορισμού που προήλθε από τη διάσπαση. Για τις μετρήσεις της δραστικότητας της ADAMTS13 χρησιμοποιήθηκε το μηχάνημα Thermo Scientific Fluoroskan Immucor®. Αρχικά προστέθηκαν 50μL του διαλύματος βαθμονόμησης και τα προδιαλυμένα διαλύματα του πλάσματος στην πλάκα εργασίας σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστέθηκαν 50μL του διαλύματος υποστρώματος σε κάθε πηγάδι και η πλάκα τοποθετήθηκε στο μηχάνημα φθορισμού σε θερμοκρασία δωματίου. Η πρώτη μέτρηση πραγματοποιήθηκε σε κάθε πηγάδι άμεσα, ενώ η τελική μέτρηση της αντίδρασης φθορισμού πραγματοποιήθηκε στα 30 λεπτά (Εικόνα 29).





**Εικόνα 29.** Τελική μέτρηση αντίδρασης φθορισμού με τη μέθοδο FRET

### **2.2.3 ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ vWF: ΜΕΘΟΔΟΣ INNOVANCE® vWF Ac**

Η δραστηριότητα του vWF μετρήθηκε με τη μέθοδο Innovance® VWF Ac (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Germany), η οποία περιλαμβάνει ενισχυμένα σωματίδια για τον αυτοματοποιημένο καθορισμό της δραστηριότητας του παράγοντα vWF στο ανθρώπινο πλάσμα. Η αρχή της μεθόδου χρησιμοποιεί τη σύνδεση του vWF στον υποδοχέα του, τη γλυκοπρωτεΐνη GPIb, η οποία αποτελεί τον κύριο υποδοχέα του στα αιμοπετάλια. Σωματίδια πολυστυρενίου επικαλύφθηκαν με ένα αντίσωμα έναντι της GPIb. Στη συνέχεια προστέθηκε ανασυνδυασμένη GPIb, η οποία συμπεριλάμβανε δύο μεταλλάξεις ενίσχυσης λειτουργίας (gain-of-function μεταλλάξεις) και συνδέθηκε τόσο με το αντίσωμα όσο και με τον παράγοντα vWF του δείγματος. Λόγω των μεταλλάξεων κέρδους λειτουργίας, η σύνδεση του παράγοντα vWF με την GPIb δε χρειάστηκε ριστοσετίνη. Αυτή η σύνδεση του παράγοντα vWF προκάλεσε συγκόλληση των μορίων, η οποία μετρήθηκε ως αύξηση της εξάλειψης του παράγοντα με θολοσιμετρική μέθοδο. Για τις μετρήσεις της δραστηριότητας του vWF χρησιμοποιήθηκε το μηχάνημα BCSxP Siemens.

### 2.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε αρχείο Microsoft Excel ώστε σε κάθε στήλη να αντιστοιχεί μία μετρούμενη παράμετρος και σε κάθε γραμμή τα δεδομένα ενός περιστατικού. Με αυτόν τον τύπο καταγραφής διευκολύνεται η καταγραφή των δεδομένων και η εξαγωγή κάποιων συγκεντρωτικών στοιχείων για τη μελέτη των δεδομένων. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πακέτο λογισμικού SAS 9.4 for Windows (SAS Institute Inc. NC, USA, DiMaggio, 2013; SAS Institute, 2014). Τα περιγραφικά στοιχεία εκφράστηκαν με τη διάμεση τιμή (median value) και το πρώτο και τρίτο τεταρτημόριο (Quartile 1- Q1 και Quartile 3- Q3) ως μέτρο διασποράς, ενώ για λόγους πληρότητας αναφέρονται επιπλέον και η μέση τιμή με την τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation- SD).

Στο επίπεδο της στατιστικής συμπερασματολογίας, για τα δεδομένα που εκφράζονται με κατηγορικό τρόπο χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$  (χ τετράγωνο) και εφόσον απαιτούνταν εφαρμόστηκε η δοκιμασία Fisher exact. Για την ανάλυση των στοιχείων που εκφράζονται με αριθμητική τιμή, δεδομένου ότι δεν ήταν εφικτό να διασφαλισθεί η κανονικότητα των δεδομένων (όπως ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov Smirnov), εφαρμόστηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες και συγκεκριμένα η δοκιμασία Mann Whitney U και η δοκιμασία Kruskal-Wallis test (αναλόγως του πλήθους των ομάδων, για δύο ομάδες η πρώτη και για πλέον των δύο ομάδων η δεύτερη). Ειδικά για τα εργαστηριακά δεδομένα, εφαρμόστηκαν στατιστικές δοκιμασίες τόσο στις αριθμητικές τιμές των αποτελεσμάτων όσο και για κατηγοριοποιημένα αποτελέσματα (φυσιολογική τιμή, υψηλότερη από την φυσιολογική και χαμηλότερη από την φυσιολογική τιμή, normal, high και low αντίστοιχα). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας όλης της μελέτης τέθηκε στην τιμή  $p < 0.05$  και όλες οι δοκιμασίες ήταν αμφίδρομες.

Κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού της μελέτης καθορίστηκε ότι 50 ασθενείς είναι επαρκές δείγμα για την ομάδα ασθενών με ασταθή στηθάγχη, καθώς και 50 επιπλέον περιστατικά για την ομάδα ασθενών με NSTEMI και 30 για την ομάδα ελέγχου (control group), δεδομένου ότι αναμένεται μεγάλη επίδραση (effect size) για τα περισσότερα από τα χαρακτηριστικά αξιολόγησης της πήξης. Τέλος, προκειμένου να ληφθεί υπόψιν το γεγονός ότι υπήρξαν πολλαπλές δοκιμασίες, εφαρμόστηκε η μέθοδος του ποσοστού ψευδούς ανακάλυψης (false discovery rate method).

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 130 ασθενείς. Από αυτούς, 50 (38.46%) νοσηλεύτηκαν για NSTEMI, 50 (38.46%) για ασταθή στηθάγχη (Unstable Angina, UA) και 30 (23.08%) είχαν σταθερή στηθάγχη και θετική μη επεμβατική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας (θετική δοκιμασία κοπώσεως για ισχαιμία ή θετικό δυναμικό ηχοκαρδιογράφημα) (ομάδα ελέγχου, controls, CS). Οι γυναίκες ασθενείς στη μελέτη ήταν 28 (21.54%) και η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν τα 62 έτη (Q1-Q3= 54-71 έτη).

Τα βασικά χαρακτηριστικά από το ιατρικό ιστορικό των ασθενών της μελέτης εξετάστηκαν στο σύνολο των συμμετεχόντων αλλά και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά (Πίνακας 3). Συνολικά στον πληθυσμό της μελέτης παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά ασθενών με καπνιστική συνήθεια. Πιο συγκεκριμένα, 47 ασθενείς (36.1%) ήταν ενεργοί καπνιστές και 56 ασθενείς (43.1%) ήταν πρώην καπνιστές. Επιπρόσθετα, 37 ασθενείς (28.5%) εμφάνιζαν σακχαρώδη διαβήτη, 70 ασθενείς (53.9%) έπασχαν από δυσλιπιδαιμία και 76 ασθενείς (58.5%) εμφάνιζαν αρτηριακή υπέρταση. Μόνο 9 ασθενείς (6.9%) παρουσίαζαν περιφερική αρτηριακή νόσο, 14 ασθενείς (10.8%) έπασχαν από χρόνια νεφρική νόσο και 19 ασθενείς (14.6%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Στην ομάδα των ασθενών με NSTEMI, αναφορικά με την καπνιστική συνήθεια, 22 ασθενείς (44%) ήταν ενεργοί καπνιστές και 21 ασθενείς (42%) ήταν πρώην καπνιστές. Επίσης, 14 ασθενείς (28%) έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, 24 ασθενείς (48%) από δυσλιπιδαιμία και 27 ασθενείς (54%) από αρτηριακή υπέρταση. Ο αριθμός των ασθενών που εμφάνιζαν περιφερική αρτηριακή νόσο ήταν μικρός, με 4 από τους ασθενείς της ομάδας αυτής (8%) να παρουσιάζουν τη νόσο και 9 ασθενείς (18%) έπασχαν από χρόνια νεφρική νόσο. Αναφορικά με το οικογενειακό ιστορικό των ασθενών με NSTEMI, 8 από αυτούς (16%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Στην ομάδα των ασθενών με ασταθή στηθάγχη, 18 (36%) ήταν ενεργοί καπνιστές και 21 (42%) πρώην καπνιστές. Από σακχαρώδη διαβήτη έπασχαν 17 ασθενείς (34%), δυσλιπιδαιμία εμφάνιζαν 22 ασθενείς (44%) και αρτηριακή υπέρταση είχαν 30 ασθενείς (60%). Μόνο 4 ασθενείς (8%) έπασχαν από περιφερική αρτηριακή νόσο και χρόνια νεφρική νόσο αντίστοιχα. Επίσης, 6 ασθενείς (12%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Τέλος, στην ομάδα των ασθενών με θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας, 7 ασθενείς (23.3%) ήταν ενεργοί καπνιστές και 14 ασθενείς (46.7%) αποτελούσαν πρώην καπνιστές. Επιπρόσθετα, 6 ασθενείς (20%) έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, 24 ασθενείς (80%) από δυσλιπιδαιμία και 19 ασθενείς (63.3%) από αρτηριακή υπέρταση. Μόνο ένας ασθενής (3.3%) εμφάνιζε περιφερική αρτηριακή νόσο και χρόνια νεφρική νόσο αντίστοιχα και 5 ασθενείς (16.6%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Χαρακτηριστικά	Πληθυσμός μελέτης (N-130) (%)	NSTEMI ασθενείς (N-50) (%)	UA ασθενείς (N-50) (%)	Ομάδα ελέγχου CS (N-30) (%)
<b>Μέση ηλικία (Q1-Q3)</b>	62 (54-71)	67.5 (54-75)	61.5 (55-69)	59 (53-68)
<b>Φύλο (θήλυ)</b>	28 (21.5%)	9 (18%)	10 (20%)	9 (30%)
<b>Καπνιστής</b>	47 (36.1%)	22 (44%)	18 (36%)	7 (23.3%)
<b>Πρώην καπνιστής</b>	56 (43.1%)	21 (42%)	21 (42%)	14 (46.7%)
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	37 (28.5%)	14 (28%)	17 (34%)	6 (20%)
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	70 (53.9%)	24 (48%)	22 (44%)	24 (80%)
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>	76 (58.5%)	27 (54%)	30 (60%)	19 (63.3%)
<b>Περιφερική αρτηριακή νόσος</b>	9 (6.9%)	4 (8%)	4 (8%)	1 (3.3%)
<b>Χρόνια νεφρική νόσος</b>	14 (10.8%)	9 (18%)	4 (8%)	1 (3.3%)
<b>Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου</b>	19 (14.6%)	8 (16%)	6 (12%)	5 (16.6%)

**Πίνακας 3.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

### 3.2 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ- ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ

Για όλες τις εργαστηριακές παραμέτρους που μετρήθηκαν σε κάθε ασθενή, έγινε κατηγοριοποίηση των τιμών που ανευρέθησαν σε χαμηλή, φυσιολογική ή υψηλή τιμή σε σύγκριση με το φυσιολογικό εύρος τιμών. Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα φυσιολογικά όρια τιμών για κάθε εργαστηριακή παράμετρο που αναλύθηκε στη μελέτη και στον πίνακα 5 εμφανίζεται η κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών δεδομένων. Επιπλέον, στον πίνακα 6 φαίνονται η ελάχιστη, η μέγιστη, η μέση και η διάμεση τιμή για κάθε εργαστηριακή παράμετρο που εξετάστηκε στο σύνολο των ασθενών της μελέτης (N=130).

Όσον αφορά τον αιματολογικό έλεγχο, η πλειοψηφία των ασθενών (95.38%) παρουσίασε αυξημένη τιμή ουδετερόφιλων στη γενική εξέταση αίματος, ενώ μόνο 6 ασθενείς (4.62%) είχαν αυξημένη τιμή λεμφοκυττάρων. Από τον βιοχημικό εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε ότι 54 ασθενείς (41.54%) είχαν αυξημένη τιμή γλυκόζης στο αίμα. Η ουρία και η κρεατινίνη είχαν φυσιολογικές τιμές στην πλειοψηφία των ασθενών (73.85% και 69.23% αντίστοιχα) και οι ηλεκτρολύτες κάλιο και νάτριο είχαν επίσης φυσιολογικό εύρος τιμών στους περισσότερους ασθενείς (90.77%). Τα ηπατικά ένζυμα SGOT και SGPT είχαν φυσιολογική τιμή σε 105 (80.77%) και 115 ασθενείς (88.46%) αντίστοιχα. Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, η HDL ήταν χαμηλή στην πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης (120 ασθενείς, 92.31%), ενώ το 23.08% των ασθενών παρουσίασε αυξημένη τιμή LDL και το 31.54% των ασθενών αυξημένη τιμή τριγλυκεριδίων.

Επιπλέον, η hs-CRP βρέθηκε αυξημένη σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών (90.77%), ενώ η δραστικότητα του vWF βρέθηκε αυξημένη σε 59 ασθενείς (45.38%). Τέλος, η δραστικότητα της ADAMTS13 παρουσιάστηκε χαμηλή στο 36.15% των ασθενών της μελέτης, οι τιμές της θρομβομοντουλίνης ήταν χαμηλότερες του φυσιολογικού εύρους τιμών στο 43.85% και οι τιμές της μυελοϋπεροξειδάσης εμφανίστηκαν υψηλότερες των φυσιολογικών τιμών σε ποσοστό 34.62% των ασθενών.

Παράμετροι	Φυσιολογικό εύρος τιμών	Παράμετροι	Φυσιολογικό εύρος τιμών
Λευκά αιμοσφαίρια (10 <sup>3</sup> /μL)	4,5 - 10,5	Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	<200
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	14 - 17,5	HDL (mg/dL)	>60
Αιματοκρίτης (%)	42 - 52	LDL (mg/dL)	<130
Αιμοπετάλια (10 <sup>3</sup> /μL)	140 - 440	Τριγλυκερίδια (mg/dL)	<160
Γλυκόζη (mg/dL)	65 - 110	CK - MB (U/L)	<25
Ουρία (mg/dL)	6 - 22	CPK (U/L)	<170
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,6 - 1,2	Τροπονίνη I (ng/mL)	<0,04
Κάλιο (mmol/L)	3,5 - 5,1	Hs - CRP (mg/L)	<3
Νάτριο (mmol/L)	136 - 145	Δραστικότητα vWF (% d.N.)	51,7 - 173,9
SGOT (U/L)	<37	Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	>67
SGPT (U/L)	<41	Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	2866 - 5318
Γαλακτική αφυδρογονάση (U/L)	135 - 225	Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	21,4 - 229

Πίνακας 4. Φυσιολογικό εύρος τιμών εργαστηριακών παραμέτρων

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Χαμηλή τιμή n (%)	Φυσιολογική τιμή n (%)	Υψηλή τιμή n (%)
Τύπος λευκών αιμοσφαιρίων	ουδετερόφιλα: 124 (95.38%), λεμφοκύτταρα: 6 (4.62%)		
Αιμοσφαιρίνη	91 (70%)	39 (30%)	-
Αιματοκρίτης	86 (66.15%)	44 (33.85%)	-
Αιμοπετάλια	2 (1.54%)	127 (97.69%)	1 (0.77%)
Σάκχαρο	-	76 (58.46%)	54 (41.54%)
Ουρία	-	96 (73.85%)	34 (26.15%)
Κρεατινίνη	1 (0.77%)	90 (69.23%)	39 (30%)
Κάλιο	4 (3.08%)	118 (90.77%)	8 (6.15%)
Νάτριο	11 (8.46%)	118 (90.77%)	1 (0.77%)
SGOT	-	105 (80.77%)	25 (19.23%)
SGPT	-	115 (88.46%)	15 (11.54%)
Γαλακτική αφυδρογονάση	8 (6.15%)	79 (60.77%)	43 (33.08%)
Ολική χοληστερόλη	-	98 (75.38%)	32 (24.62%)
HDL	120 (92.31%)	10 (7.69%)	-
LDL	-	100 (76.92%)	30 (23.08%)
Τριγλυκερίδια	-	89 (68.46%)	41 (31.54%)
CK - MB	-	93 (71.54%)	37 (28.46%)
CPK	-	90 (69.23%)	40 (30.77%)
Τροπονίνη I	-	68 (52.31%)	62 (47.69%)
Hs - CRP	-	12 (9.23%)	118 (90.77%)
Δραστικότητα vWF	-	71 (54.62%)	59 (45.38%)
Δραστικότητα ADAMTS13	47 (36.15%)	83 (63.85%)	-
Θρομβομοντουλίνη	57 (43.85%)	50 (38.46%)	23 (17.69%)
Μυελοϋπεροξειδάση	1 (0.77%)	84 (64.62%)	45 (34.62%)

Πίνακας 5. Εργαστηριακά δεδομένα με κατηγοριοποίηση σε χαμηλή, φυσιολογική, υψηλή τιμή βάσει του φυσιολογικού εύρους τιμών

Αναφορικά με τα ευρήματα του πίνακα 6, οι εργαστηριακές παράμετροι που μετρήθηκαν στη γενική εξέταση αίματος (λευκά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης και αιμοπετάλια) βρέθηκαν εντός των φυσιολογικών ορίων. Σχετικά με τον βιοχημικό έλεγχο, βρέθηκε αυξημένη η μέση τιμή της γλυκόζης στη μελέτη του συνόλου των ασθενών (N=130, γλυκόζη=123.98mg/ dL), χωρίς να εμφανίζεται αντίστοιχα και αύξηση της διάμεσης τιμής, ενώ οι τιμές της ουρίας, της κρεατινίνης και των ηλεκτρολυτών κάλιο και νάτριο ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων τόσο στη μέτρηση της μέσης όσο και της διάμεσης τιμής.

Επίσης, οι τιμές των ενζύμων SGOT και SGPT ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ η μέση τιμή της γαλακτικής αφυδρογονάσης βρέθηκε αυξημένη (237.72 U/L), χωρίς αύξηση της διάμεσης τιμής της. Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, η μέση αλλά και η διάμεση τιμή της HDL βρέθηκαν χαμηλότερες των φυσιολογικών ορίων (41.68 mg/dL και 40 mg/dL αντίστοιχα), αλλά οι τιμές της ολικής χοληστερόλης, της LDL και των τριγλυκεριδίων ήταν φυσιολογικές. Η μέση τιμή της CK- MB και της CPK βρέθηκαν υψηλότερες του φυσιολογικού (28.62 U/L και 234.89 U/L αντίστοιχα). Τέλος, η μέση και η διάμεση τιμή της hs-CRP ήταν αυξημένες (15.09 mg/L και 4.16 mg/L αντίστοιχα) και η μέση τιμή της δραστηριότητας του vWF βρέθηκε αυξημένη, χωρίς αύξηση της διάμεσης τιμής. Δε βρέθηκαν παθολογικές τιμές στις μετρήσεις της θρομβομοντουλίνης, της μυελοϋπεροξειδάσης και της δραστηριότητας της ADAMTS13.



Εργαστηριακές παράμετροι	Μέση τιμή	SD	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Διάμεση τιμή
Λευκά αιμοσφαίρια (10 <sup>3</sup> /μL)	8.19	2.65	3.4	17.9	7.75
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	13.2	1.7	8.2	17	13.4
Αιματοκρίτης (%)	40.15	4.93	24.6	51.7	40.25
Αιμοπετάλια (10 <sup>3</sup> /μL)	228.6	63.02	123	469	217.5
Γλυκόζη (mg/dL)	<b>123.98</b>	51.77	78	346	106
Ουρία (mg/dL)	21.41	14.54	8	79	16
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.34	1.24	0.5	6.7	0.95
Κάλιο (mmol/L)	4.29	0.46	3.2	6	4.3
Νάτριο (mmol/L)	139.12	2.74	129	145	139
SGOT (U/L)	31.52	34.4	7	177	19
SGPT (U/L)	23.46	15.83	7	91	18
Γαλακτική αφυδρογονάση (U/L)	<b>237.72</b>	144.16	85	958	185.5
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	167.41	48.92	77	398	162
HDL (mg/dL)	<b>41.68</b>	12.5	22	97	<b>40</b>
LDL (mg/dL)	97.24	43.93	28	321	91
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	142.99	82.85	40	600	123
CK - MB (U/L)	<b>28.62</b>	32.24	7	202	17
CPK (U/L)	<b>234.89</b>	337.93	22	1945	115.5
Τροπονίνη I (ng/mL)	5.58	15.92	0.01	86.49	0.03
Hs- CRP (mg/L)	<b>15.09</b>	27.22	2.86	168	<b>4.16</b>
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	<b>191.91</b>	97.73	56.5	575.1	158.95
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3882.9	2481.36	1467	16950	3222
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	210.9	151.86	16.75	500	161.75
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	78.2	31.45	5	106	91.76

Πίνακας 6. Εκτίμηση των εργαστηριακών παραμέτρων στο σύνολο των ασθενών της μελέτης

### 3.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι διάμεσες τιμές για κάθε εργαστηριακή παράμετρο συγκρίθηκαν στους ασθενείς με NSTEMI, στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και στην ομάδα ελέγχου και παρατηρήθηκαν τα εξής στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Πίνακας 7):

- Τα λευκά αιμοσφαίρια βρέθηκαν σε υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με NSTEMI σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, καθώς επίσης και στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0003$  και  $p=0.0069$  αντίστοιχα).
- Η γλυκόζη βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με NSTEMI συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0097$ ).
- Η κρεατινίνη είχε υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη, σε σύγκριση με τους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο ( $p=0.0056$  και  $p=0.0084$  αντίστοιχα).
- Όσον αφορά τους ηλεκτρολύτες, το κάλιο είχε υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ( $p=0.0298$  και  $p=0.029$ ) και το νάτριο ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ( $p=0.0327$ ).
- Η SGOT βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς με NSTEMI σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών, καθώς επίσης και στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη έναντι των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο (κατά σειρά  $p=0.0009$ ,  $p<0.0001$  και  $p=0.0463$ ).
- Η γαλακτική αφυδρογονάση ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με NSTEMI σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς της μελέτης και στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0002$ ,  $p<0.0001$  και  $p=0.0043$  αντίστοιχα).
- Σχετικά με το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι η ολική χοληστερόλη και η LDL ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με NSTEMI έναντι των ασθενών με σταθερή στηθάγχη ( $p=0.0277$  και  $p=0.0087$  αντίστοιχα), η HDL βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0081$  και  $p=0.0041$  αντίστοιχα) και τα τριγλυκερίδια ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη έναντι των ασθενών της ομάδας ελέγχου ( $p=0.0001$ ).
- Η CPK ήταν αυξημένη στους ασθενείς με NSTEMI έναντι των ασθενών με ασταθή και σταθερή στηθάγχη ( $p=0.0007$  και  $p=0.0001$  αντίστοιχα).

- Τέλος, η CK- MB βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με NSTEMI σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών ( $p < 0.0001$ ), καθώς και στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p = 0.0364$ ).

	NSTEMI (N=50)	UA (N=50)	CS (N=30)	P (NSTEMI vs. UA)	p (NSTEMI vs. CS)	p (UA vs. CS)
Εργαστηριακές παράμετροι	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)			
Λευκά αιμοσφαίρια ( $10^3/\mu\text{L}$ )	8.9 (7.2-10.8)	7.9 (6.5-9)	6.8 (5.3-7.7)	0.0829	<b>0.0003</b>	<b>0.0069</b>
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	13.5 (12.1-14.5)	13.4 (12.1-14.6)	13.5 (11.8-13.8)	0.9588	0.3474	0.3448
Αιματοκρίτης (%)	40.7 (37.5-44.1)	40.5 (37.3-44.1)	39.6 (36.2-41.8)	0.7277	0.0689	0.1781
Αιμοπετάλια ( $10^3/\mu\text{L}$ )	229.5 (185-294)	214.5 (188-247)	213.5 (179-249)	0.2198	0.3083	0.9208
Γλυκόζη (mg/dL)	110.5 (99-141)	105.5 (97-131)	104 (93-109)	0.2329	<b>0.0097</b>	0.1371
Ουρία (mg/dL)	17 (13-30)	16 (13-21)	15 (12-18)	0.2876	0.0932	0.3362
Κρεατινίνη (mg/dL)	1 (0.8-1.4)	1 (0.9-1.2)	0.8 (0.7-1)	0.3973	<b>0.0056</b>	<b>0.0084</b>
Κάλιο (mmol/L)	4.4 (4-4.6)	4.3 (4.1-4.5)	4 (3.9-4.5)	0.6088	<b>0.0298</b>	<b>0.0290</b>
Νάτριο (mmol/L)	139.5 (138-141)	140 (138-141)	139 (137-140)	0.5314	0.1185	<b>0.0327</b>
SGOT (U/L)	29 (18-45)	18 (15-24)	16 (13-19)	<b>0.0009</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0463</b>
SGPT (U/L)	19 (12-31)	20 (13-28)	16.5 (14-28)	0.8495	0.7314	0.8189
Γαλακτική αφυδρογονάση (U/L)	248 (186-304)	177 (164-218)	159 (140-178)	<b>0.0002</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0043</b>
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	176 (136-216)	160.5 (134-185)	146 (124-186)	0.1320	<b>0.0277</b>	0.2831
HDL (mg/dL)	37.5 (32-46)	37 (31-44)	45.5 (39-58)	0.5365	<b>0.0081</b>	<b>0.0041</b>
LDL (mg/dL)	111 (69-144)	90.5 (63-116)	75 (59-98)	0.1082	<b>0.0087</b>	0.1283
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	136.5 (101-194)	131 (105-181)	78.5 (62-126)	0.8415	<b>0.0001</b>	<b>0.0001</b>
CK - MB (U/L)	25.5 (19-49)	15.5 (13-20)	12.5 (11-17)	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0364</b>
CPK (U/L)	184.5 (98-406)	95 (54-155)	83 (61-119)	<b>0.0007</b>	<b>0.0001</b>	0.4866

Πίνακας 7. Σύγκριση των κλασικών εργαστηριακών παραμέτρων στις τρεις ομάδες ασθενών

### 3.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Οι παράμετροι που ελέγχθηκαν σε κάθε ασθενή κατά την εξέταση ήταν η παρουσία ή όχι αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, η εντόπιση της βλάβης στα στεφανιαία αγγεία, η αναγνώριση της ένοχης βλάβης για το στεφανιαίο επεισόδιο του ασθενούς και ο τρόπος περαιτέρω αντιμετώπισης σε κάθε περίπτωση. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη στεφανιογραφία διαπιστώθηκε νόσος στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας σε 56 ασθενείς (43.08%), 47 ασθενείς (36.15%) παρουσίασαν νόσο στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, 35 ασθενείς (26.92%) είχαν αποφρακτική βλάβη στην περισπώμενη αρτηρία και 13 ασθενείς (10%) εμφάνισαν νόσο στελέχους (Πίνακας 8).

Όσον αφορά την ένοχη βλάβη του στεφανιαίου αγγείου για την κλινική εμφάνιση των ασθενών, αυτή εντοπίστηκε στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο σε 36 ασθενείς (27.69%), στην περισπώμενη αρτηρία σε 16 ασθενείς (12.31%), στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία σε 25 ασθενείς (19.23%) και στο στέλεχος σε 6 ασθενείς (4.62%). Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (36.15%) δεν ανευρέθηκε αιμοδυναμικά σημαντική στένωση στεφανιαίου αγγείου. Σχετικά με τον τρόπο περαιτέρω αντιμετώπισης των ασθενών μετά τον στεφανιογραφικό έλεγχο, σε 59 ασθενείς πραγματοποιήθηκε άμεσα PCI της ένοχης βλάβης, ενώ σε 17 ασθενείς χρειάστηκε αορτοστεφανιαία παράκαμψη για την πλήρη επαναιμάτωση. Οι υπόλοιποι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, είτε συνεχίζοντας τη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με μη αιμοδυναμικά σημαντικές βλάβες των στεφανιαίων αγγείων, είτε χωρίς περαιτέρω αντιμετώπιση επεμβατικά και φαρμακευτικά, σε ασθενείς στους οποίους δε βρέθηκαν βλάβες των στεφανιαίων αγγείων.

Αναφορικά με τον αριθμό των στεφανιαίων αρτηριών που παρουσίαζαν αποφρακτική νόσο συνολικά σε κάθε ασθενή της μελέτης, δεν ανευρέθηκε αιμοδυναμικά σημαντική στεφανιαία νόσος σε 47 ασθενείς (36.15%), ενώ νόσος ενός αγγείου υπήρξε σε 37 ασθενείς (28.46%). 24 ασθενείς (18.46%) είχαν στεφανιαία νόσο δύο αγγείων και 10 ασθενείς (7.69%) παρουσίασαν στεφανιαία νόσο τριών αγγείων. Τέλος, 5 ασθενείς (3.85%) παρουσίασαν νόσο στελέχους κι ενός στεφανιαίου αγγείου, 2 ασθενείς (1.54%) εμφάνισαν νόσο στελέχους και δύο στεφανιαίων αγγείων και 5 ασθενείς (3.85%) είχαν νόσο στελέχους και τριών στεφανιαίων αγγείων.

<b>Παράμετροι</b>	<b>n (%)</b>
<b>Νόσος στελέχους</b>	13 (10%)
<b>Νόσος πρόσθιου κατιόντα</b>	56 (43.08%)
<b>Νόσος περισπωμένης αρτηρίας</b>	35 (26.92%)
<b>Νόσος δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας</b>	47 (36.15%)
<b>Ένοχο αγγείο</b>	
Πρόσθιος κατιόντας	36 (27.69%)
Περισπώμενη αρτηρία	16 (12.31%)
Στέλεχος	6 (4.62%)
Δεξιά στεφανιαία αρτηρία	25 (19.23%)
Κανένα	47 (36.15%)
<b>Τρόπος αντιμετώπισης</b>	
Άμεση PCI	59 (45.38%)
Συνέχιση φαρμακευτικής αγωγής	19 (14.62%)
Χωρίς περαιτέρω αντιμετώπιση	35 (26.92%)
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	17 (13.08%)
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	
Κανένα αγγείο	47 (36.15%)
1 αγγείο	37 (28.46%)
2 αγγεία	24 (18.46%)
3 αγγεία	10 (7.69%)
Στέλεχος + 1 αγγείο	5 (3.85%)
Στέλεχος + 2 αγγεία	2 (1.54%)
Στέλεχος + 3 αγγεία	5 (3.85%)

**Πίνακας 8.** Αποτελέσματα στεφανιογραφικού ελέγχου

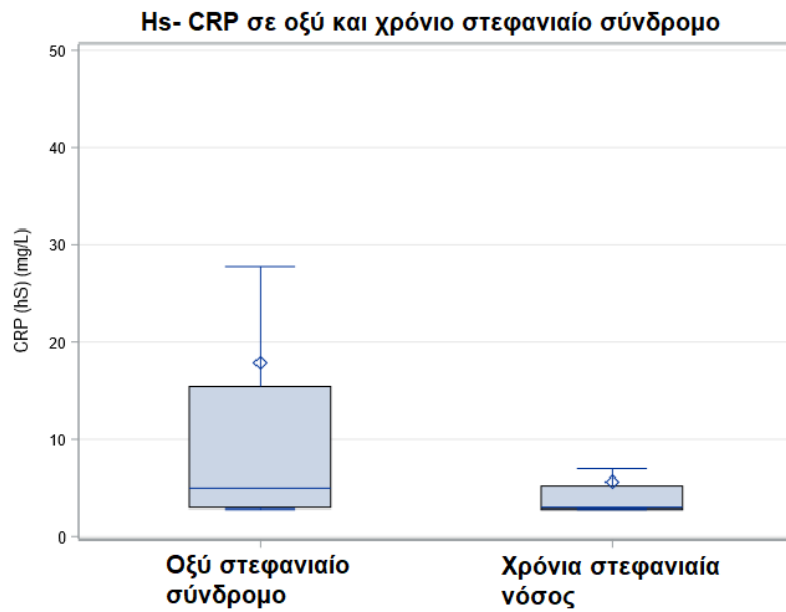
### 3.5 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Σχετικά με τη διερεύνηση των εργαστηριακών τιμών που αφορούν την ενδοθηλιακή βλάβη και την ανοσοθρόμβωση, αρχικά έγινε σύγκριση μεταξύ των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (NSTEMI ή ασταθή στηθάγχη, N=100) και των ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο (CS, N=30). Η σύγκριση ανέδειξε ότι οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο είχαν υψηλότερες τιμές hs-CRP ( $p < 0.0001$ ) και υψηλότερη δραστικότητα του vWF (διάμεση τιμή 166 έναντι 146), χωρίς όμως επιβεβαιωμένη στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p = 0.46$ ). Επιπρόσθετα, η δραστικότητα της ADAMTS13 ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα ( $p = 0.00214$ ), ενώ η θρομβομοντουλίνη βρέθηκε χαμηλότερη στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σύγκριση με όσους έπασχαν από σταθερή στεφανιαία νόσο ( $p = 0.0016$ ). Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της μυελοϋπεροξειδάσης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (Πίνακας 9, διαγράμματα 1 έως 5).

Στα διαγράμματα 1 έως 5 φαίνονται τα θηκογράμματα για τους παράγοντες ενδοθηλιακής βλάβης συγκριτικά σε ασθενείς με οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο. Τα όρια των ορθογώνιων πλαισίων αντιστοιχούν στο πρώτο και στο τρίτο τεταρτημόριο (Quartile 1 και Quartile 3, Q1 και Q3), οι γραμμές εντός των ορθογώνιων αντιστοιχούν στη διάμεση τιμή (median value), οι ρόμβοι αντιστοιχούν στη μέση τιμή (mean value) και τα όρια από τις μπάρες (whisker limits) στην ελάχιστη και στη μέγιστη τιμή, χωρίς όμως να λαμβάνονται υπόψη οι ακραίες τιμές.

	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (N=100)	Χρόνια στεφανιαία νόσος (N=30)	
Παράμετροι	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	p
Hs-CRP (mg/L)	5 (3-15.5)	3 (2.9-5.3)	<b>&lt;0.0001</b>
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	166.1 (131.5-225.3)	146.3 (130.3-200.4)	0.465752
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	97.3 (62.2-106)	62 (34.7-91.9)	<b>0.00214</b>
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	2741 (2103-4338.5)	4574 (3436-6212)	<b>0.001649</b>
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	177.3 (100-334.9)	133.3 (74.7-250.9)	0.062332

Πίνακας 9. Παράμετροι ενδοθηλιακής βλάβης σε οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο

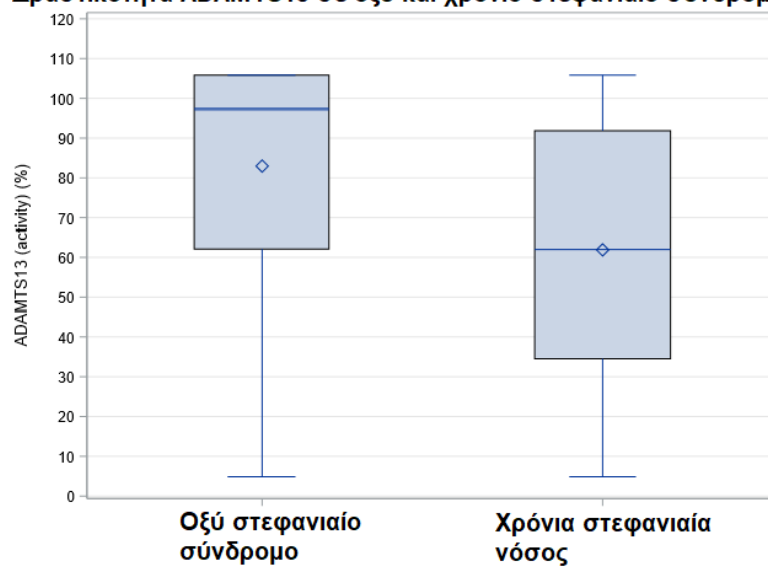


**Διάγραμμα 1.** Θηκόγραμμα της hs- CRP σε ασθενείς με οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο



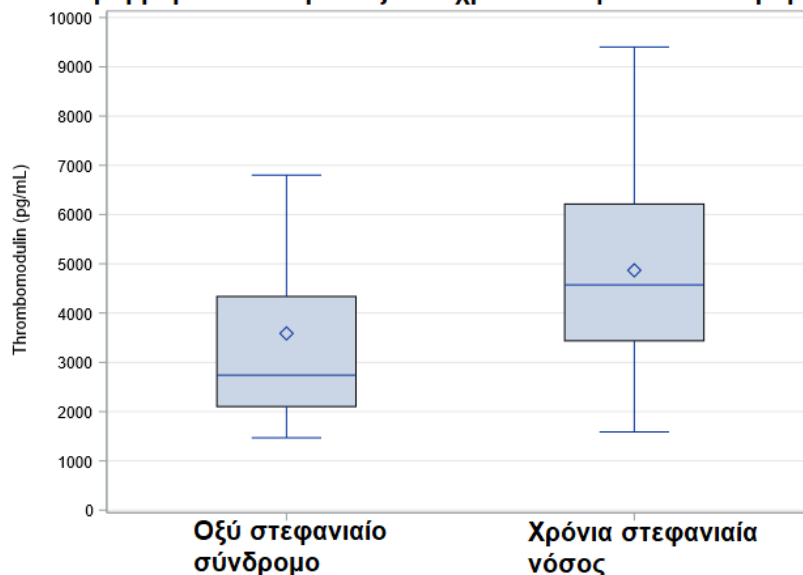
**Διάγραμμα 2.** Θηκόγραμμα της δραστικότητας του vWF σε ασθενείς με οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο

**Δραστικότητα ADAMTS13 σε οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο**



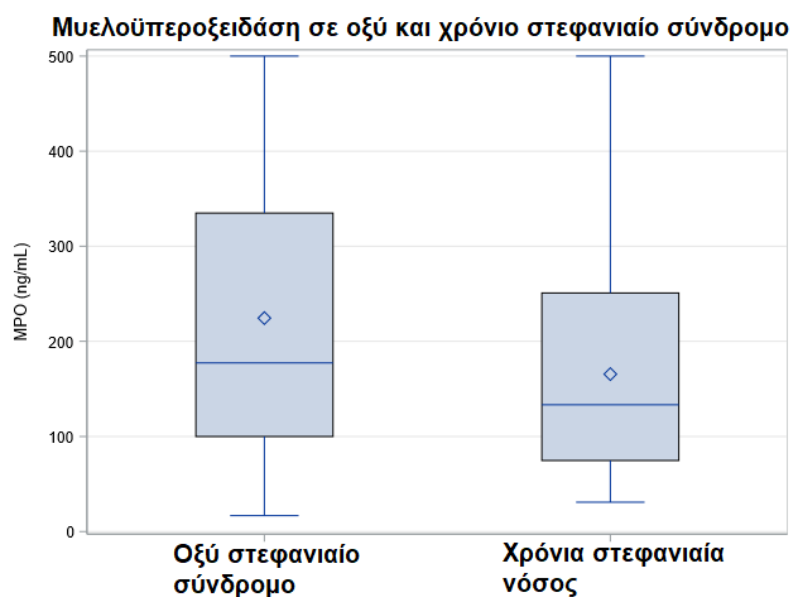
**Διάγραμμα 3.** Θηκόγραμμα της δραστικότητας της ADAMTS13 σε ασθενείς με οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο

**Θρομβομοντουλίνη σε οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο**



**Διάγραμμα 4.** Θηκόγραμμα της θρομβομοντουλίνης σε ασθενείς με οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο





**Διάγραμμα 5.** Θηκόγραμμα της μυελοϋπεροξειδάσης σε ασθενείς με οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο

Στη συνέχεια έγινε η κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε χαμηλή, φυσιολογική και υψηλή τιμή κι εφαρμόστηκε η δοκιμασία Fisher exact. Τα αποτελέσματα της μελέτης της hs- CRP και της θρομβομοντουλίνης με τη μέθοδο της κατηγοριοποίησης ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα των αριθμητικών τιμών. Πιο συγκεκριμένα, το 99% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εμφάνισαν υψηλή hs- CRP σε σύγκριση με το 63% των ασθενών με χρόνια στηθάγχη που είχαν υψηλή hs- CRP ( $p < 0.0001$ ). Επιπλέον, μικρότερο ποσοστό ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είχε χαμηλότερη τιμή δραστηριότητας της ADAMTS13 σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο (29% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα έναντι 60% των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο,  $p = 0.0042$ ) και υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο εμφάνισε χαμηλότερη θρομβομοντουλίνη (52% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο έναντι 16.67% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη,  $p = 0.0007$ ) (Πίνακας 10). Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη σύγκριση των τιμών της δραστηριότητας του παράγοντα vWF και της μυελοϋπεροξειδάσης στις δύο ομάδες ασθενών.

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	p	OR & 95% CI
<b>Hs- CRP</b>	Οξύ στεφανιαίο vs. υψηλή (99/ <b>99%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (1/1%)	<b>&lt;0.0001</b>	57.3 (7-470.5)
	Χρόνιο στεφανιαίο vs. υψηλή (19/ <b>63.33%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (11/36.67%)		
<b>Δραστικότητα vWF</b>	Οξύ στεφανιαίο vs. υψηλή (48/48%), vs. φυσιολογική τιμή (52/52%),	0.3026	1.6 (0.7-3.7)
	Χρόνιο στεφανιαίο vs. υψηλή (11/36.67%), vs. φυσιολογική τιμή (19/63.33%)		
<b>Δραστικότητα ADAMTS13</b>	Οξύ στεφανιαίο vs. χαμηλή (29/ <b>29%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (71/71%)	<b>0.0042</b>	0.3 (0.1-0.6)
	Χρόνιο στεφανιαίο vs. χαμηλή (18/ <b>60%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (12/40%)		
<b>Θρομβομοντουλίνη</b>	Οξύ στεφανιαίο vs. υψηλή (13/13%), vs. χαμηλή (52/ <b>52%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (35/35%)	<b>0.0007</b>	-
	Χρόνιο στεφανιαίο vs. υψηλή (10/33.33%), vs. χαμηλή (5/ <b>16.67%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (15/50%)		
<b>Μυελοϋπεροξειδάση</b>	Οξύ στεφανιαίο vs. υψηλή (36/36%), vs. χαμηλή (1/1%), vs. φυσιολογική τιμή (63/63%)	0.7405	-
	Χρόνιο στεφανιαίο vs. υψηλή (9/30%), vs. φυσιολογική τιμή (21/70%)		

**Πίνακας 10.** Παράμετροι ενδοθηλιακής βλάβης σε οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο με κατηγοριοποίηση των τιμών

### 3.6 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ PCI

Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που μελετήθηκαν σε κάθε ασθενή ήταν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση το κριτήριο της PCI κι επομένως έγινε σύγκριση της παρουσίας των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI και σε όσους έγινε μόνο στεφανιογραφικός έλεγχος. Διαπιστώθηκε ότι

οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI είχαν σε υψηλότερο ποσοστό θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου απ' ό,τι οι ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε PCI, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.0291$ ). Πιο συγκεκριμένα, το 22% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ενώ το 8.45% των ασθενών που υποβλήθηκαν μόνο σε στεφανιογραφικό έλεγχο είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση της παρουσίας ή όχι των υπόλοιπων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στις δύο ομάδες ασθενών (Πίνακας 11).

Παράγοντες κινδύνου	Ενδεχόμενα	pValue	OR και 95% CI
<b>Κάπνισμα</b>	Χωρίς PCI vs. όχι (45/63.38%), vs. ναι (26/36.62%)	0.9035	1 (0.5-2)
	PCI vs. όχι (38/64.41%), vs. ναι (21/35.59%)		
<b>Πρώην καπνιστής</b>	Χωρίς PCI vs. όχι (18/40.00%), vs. ναι (27/60.00%)	0.1139	2.1 (0.8-5.6)
	PCI vs. όχι (9/23.68%), vs. ναι (29/76.32%)		
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	Χωρίς PCI vs. όχι (49/69.01%), vs. ναι (22/30.99%)	0.4841	0.8 (0.4-1.6)
	PCI vs. όχι (44/74.58%), vs. ναι (15/25.42%)		
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	Χωρίς PCI vs. όχι (36/50.7%), vs. ναι (35/49.3%)	0.2536	1.5 (0.7-3)
	PCI vs. όχι (24/40.68%), vs. ναι (35/59.32%)		
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>	Χωρίς PCI vs. όχι (27/38.03%), vs. ναι (44/61.97%)	0.3730	0.7 (0.4-1.5)
	PCI vs. όχι (27/45.76%), vs. ναι (32/54.24%)		
<b>Περιφερική αρτηριακή νόσος</b>	Χωρίς PCI vs. όχι (67/94.37%), vs. ναι (4/5.63%)	0.5253	1.6 (0.4-6.1)
	PCI vs. όχι (54/91.52%), vs. ναι (5/8.48%)		
<b>Χρόνια νεφρική νόσος</b>	Χωρίς PCI vs. όχι (64/90.14%), vs. ναι (7/9.86%)	0.7135	1.2 (0.4-3.7)
	PCI vs. όχι (52/88.14%), vs. ναι (7/11.86%)		
<b>Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου</b>	Χωρίς PCI vs. όχι (65/91.55%), vs. ναι (6/ <b>8.45%</b> )	<b>0.0291</b>	3.1 (1.1-8.6)
	PCI vs. όχι (46/77.97%), vs. ναι (13/ <b>22.03%</b> )		

**Πίνακας 11.** Σύγκριση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με και χωρίς PCI

### 3.7 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PCI ΚΑΙ ΜΕ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στη σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI και των ασθενών που έγινε μόνο στεφανιογραφικός έλεγχος (χωρίς επακόλουθη PCI), φάνηκε ότι οι ασθενείς που οδηγήθηκαν σε PCI, επομένως αυτοί οι οποίοι είχαν αποφρακτική στεφανιαία νόσο, είχαν υψηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης ( $p=0.007$ ) (Πίνακας 12). Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των υπόλοιπων εργαστηριακών παραμέτρων στις δύο ομάδες ασθενών.

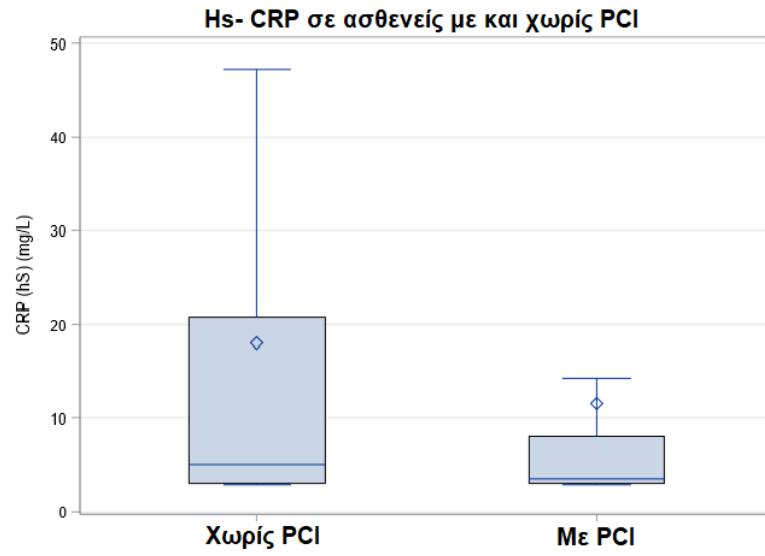
Στη συνέχεια έγινε ανάλογη σύγκριση των δεικτών του αιματολογικού και του βιοχημικού εργαστηριακού ελέγχου και βρέθηκε ότι οι τιμές των SGOT και CK- MB ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο σε στεφανιογραφικό έλεγχο ( $p=0.0125$  και  $p=0.022$  αντίστοιχα) (Πίνακας 13). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των υπόλοιπων εργαστηριακών τιμών στις δύο ομάδες ασθενών. Στα διαγράμματα 6 έως 10 φαίνονται τα θηκογράμματα για τους παράγοντες ενδοθηλιακής βλάβης συγκριτικά σε ασθενείς με και χωρίς PCI, ενώ στα διαγράμματα 11 και 12 απεικονίζονται τα θηκογράμματα από τον εργαστηριακό έλεγχο των SGOT και CK- MB, των οποίων τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά στη σύγκριση των ασθενών των δύο ομάδων.

Παράμετροι	PCI (N=59)	Στεφανιογραφία χωρίς PCI (N=71)	p
	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	
Hs- CRP (mg/L)	3.5 (3-8.1)	5.1 (3-20.8)	0.140371
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	159.9 (130.3-235.5)	158 (128.2-208.8)	0.838808
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	79.4 (59.5-106)	105.7 (52.9-106)	0.212373
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3617 (2436-5092)	2632 (2012-4447)	<b>0.007423</b>
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	218 (90.8-408.9)	150.1 (87.1-248.8)	0.136019

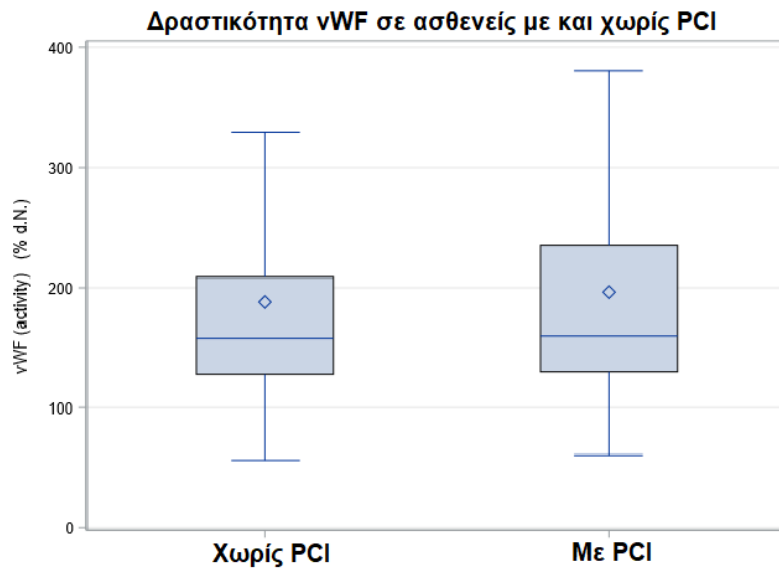
Πίνακας 12. Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε ασθενείς με και χωρίς PCI

	Ασθενείς με PCI (N=59)	Ασθενείς χωρίς PCI (N=71)	
Παράμετροι	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	p
Λευκά αιμοσφαίρια (10 <sup>3</sup> /μL)	8.1 (6.7-10)	7.5 (6-9)	0.169104
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	13.5 (12.3-14.2)	13.2 (11.8-14.4)	0.523105
Αιματοκρίτης (%)	40.9 (37.5-43.2)	39.6 (36.6-43.6)	0.444489
Αιμοπετάλια (10 <sup>3</sup> /μL)	217 (185-273)	218 (184-261)	0.576272
Σάκχαρο (mg/dL)	106 (97-115)	108 (97-134)	0.319068
Ουρία (mg/dL)	16 (13-19)	16 (14-29)	0.117594
Κρεατινίνη (mg/dL)	0.9 (0.8-1.2)	1 (0.8-1.3)	0.172564
Κάλιο (mmol/L)	4.4 (3.9-4.5)	4.3 (4-4.6)	0.825595
Νάτριο (mmol/L)	140 (137-141)	139 (138-141)	0.808149
SGOT (U/L)	22 (16-43)	18 (13-24)	<b>0.012511</b>
SGPT (U/L)	20 (13-29)	18 (12-28)	0.593565
Γαλακτική αφυδρογονάση (U/L)	186 (163-259)	181 (161-259)	0.782607
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	169 (137-212)	156 (124-186)	0.128531
HDL (mg/dL)	40 (32-49)	40 (32-48)	0.784198
LDL (mg/dL)	93 (63-132)	89 (62-120)	0.230301
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	129 (81-191)	119 (89-159)	0.543212
CK - MB (U/L)	20 (14-34)	16 (12-23)	<b>0.022165</b>
CPK (U/L)	133 (69-269)	98 (64-176)	0.071419
Τροπονίνη (ng/mL)	0 (0-3.8)	0 (0-0.4)	0.161028

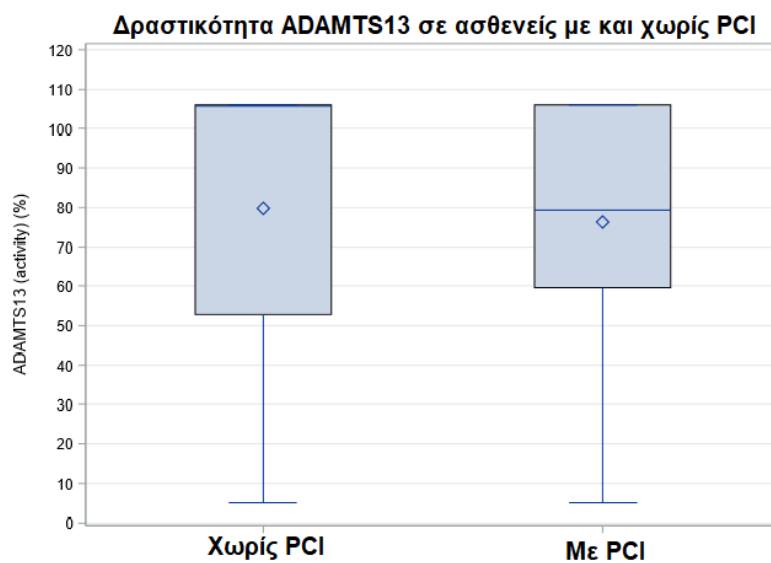
Πίνακας 13. Σύγκριση αιματολογικού και βιοχημικού ελέγχου σε ασθενείς με και χωρίς PCI



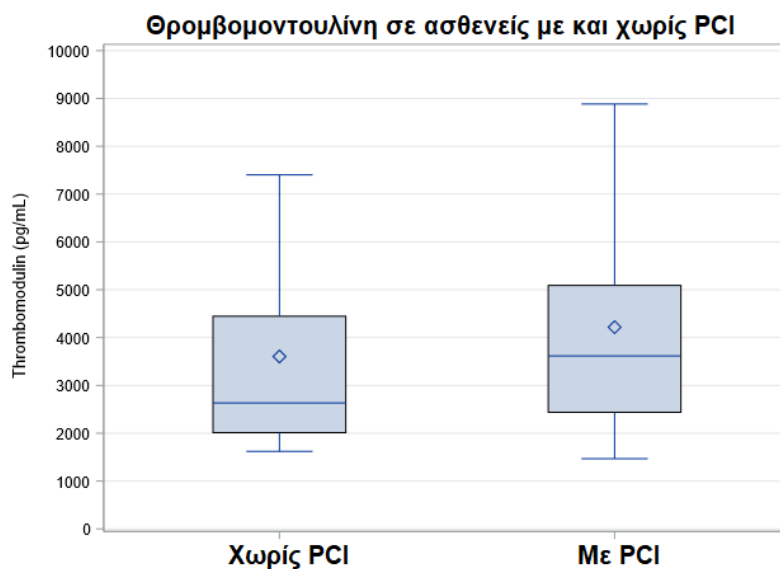
**Διάγραμμα 6.** Θηκόγραμμα της hs- CRP συγκριτικά σε ασθενείς με και χωρίς PCI



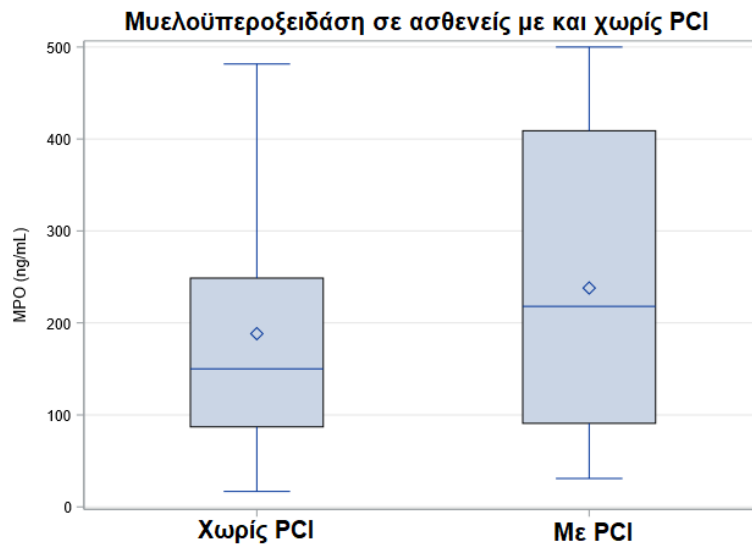
**Διάγραμμα 7.** Θηκόγραμμα της δραστικότητας του vWF συγκριτικά σε ασθενείς με και χωρίς PCI



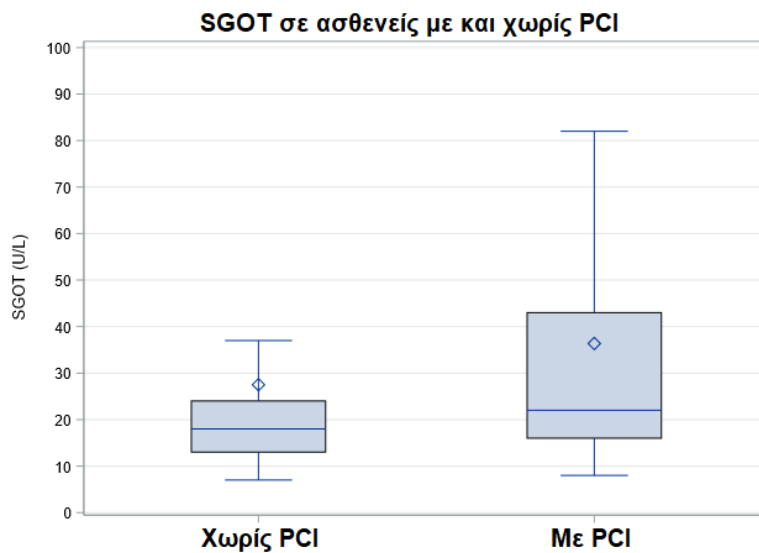
**Διάγραμμα 8.** Θηκόγραμμα της δραστικότητας της ADAMTS13 συγκριτικά σε ασθενείς με και χωρίς PCI



**Διάγραμμα 9.** Θηκόγραμμα της θρομβομοντουλίνης συγκριτικά σε ασθενείς με και χωρίς PCI

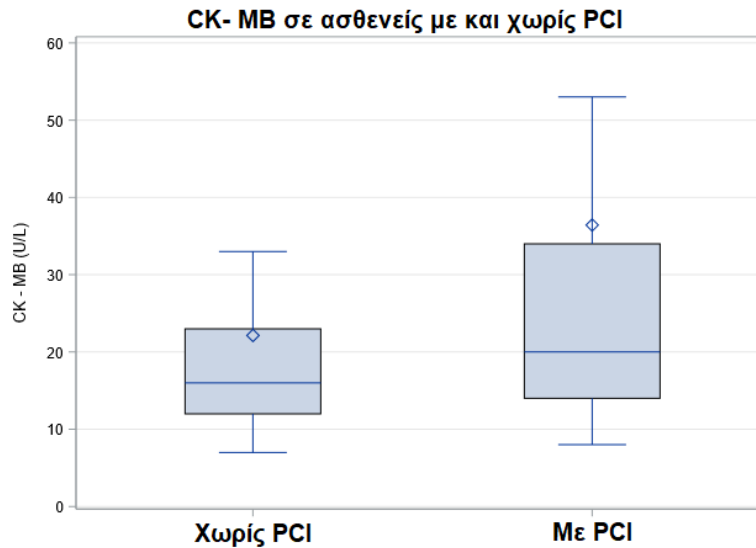


**Διάγραμμα 10.** Θηκόγραμμα της μυελοϋπεροξειδάσης συγκριτικά σε ασθενείς με και χωρίς PCI



**Διάγραμμα 11.** Θηκόγραμμα του εργαστηριακού δείκτη SGOT συγκριτικά σε ασθενείς με και χωρίς PCI





**Διάγραμμα 12.** Θηκόγραμμα του εργαστηριακού δείκτη CK- MB συγκριτικά σε ασθενείς με και χωρίς PCI

Στη συνέχεια έγινε η κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών δεδομένων σε υψηλή, φυσιολογική και χαμηλή τιμή για τη σύγκριση αυτών στις δύο ομάδες ασθενών (ασθενείς με και χωρίς PCI). Στον πίνακα 14 φαίνεται η σύγκριση των κλασικών εργαστηριακών παραμέτρων και στον πίνακα 15 η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε ασθενείς με PCI και με συντηρητική αντιμετώπιση, με κατηγοριοποίηση των τιμών. Με βάση τα δεδομένα του πίνακα 14, οι ασθενείς που προχώρησαν σε PCI εμφάνισαν υψηλότερες τιμές SGOT σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν συντηρητική αντιμετώπιση (27.12% στους ασθενείς με PCI έναντι 12.68% στους ασθενείς χωρίς PCI,  $p=0.0455$ ), καθώς και μεγαλύτερο ποσοστό υψηλότερων τιμών ολικής χοληστερόλης σε σχέση με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε PCI (33.9% στους ασθενείς με PCI και 16.9% στους ασθενείς χωρίς PCI,  $p=0.0399$ ). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI είχαν μεγαλύτερο ποσοστό υψηλών τιμών CK- MB σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν συντηρητική αντιμετώπιση (40.68% στους ασθενείς με PCI έναντι 18.31% στους ασθενείς χωρίς PCI,  $p=0.0063$ ). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη σύγκριση των υπόλοιπων κλασικών εργαστηριακών παραμέτρων στις δύο ομάδες ασθενών.

Παρομοίως, εξετάστηκαν τα εργαστηριακά αποτελέσματα των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης μετά από κατηγοριοποίηση των τιμών σε υψηλή, φυσιολογική και χαμηλή τιμή μεταξύ των ασθενών με και χωρίς PCI και διαπιστώθηκε ότι η θρομβομοντουλίνη ήταν υψηλή

σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με PCI, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε PCI (22% έναντι 14%), ωστόσο με οριακή σημαντικότητα ( $p=0.0526$ ) (Πίνακας 15). Από την άλλη πλευρά, η μυελοϋπεροξειδάση ήταν υψηλή στο 45.76% των ασθενών με PCI και στο 25.35% των ασθενών χωρίς PCI. Στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με PCI είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υψηλές τιμές της πρωτεΐνης σε σχέση με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε PCI, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.0258$ ). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα με τη μέθοδο της κατηγοριοποίησης στους υπόλοιπους εργαστηριακούς δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης που εξετάστηκαν στις δύο ομάδες ασθενών.

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	pFisher	OR και 95% CI
<b>Λευκά αιμοσφαίρια</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (13/18.31%), vs. χαμηλή (2/2.82%), vs. φυσιολογική τιμή (56/78.87%)	0.8783	-
	Με PCI vs. υψηλή (10/16.95%), vs. χαμηλή (3/5.08%), vs. φυσιολογική τιμή (46/77.97%)		
<b>Αιμοσφαιρίνη</b>	Χωρίς PCI vs. χαμηλή (50/70.42%), vs. φυσιολογική τιμή (21/29.58%)	1.000	1 (0.5-2.2)
	Με PCI vs. χαμηλή (41/69.49%), vs. φυσιολογική τιμή (18/30.51%)		
<b>Αιματοκρίτης</b>	Χωρίς PCI vs. χαμηλή (48/67.61%), vs. φυσιολογική τιμή (23/32.39%)	0.7138	1.2 (0.6-2.4)
	Με PCI vs. χαμηλή (38/64.41%), vs. φυσιολογική τιμή (21/35.59%)		
<b>Αιμοπετάλια</b>	Χωρίς PCI vs. χαμηλή (1/1.41%), vs. φυσιολογική τιμή (70/98.59%)	0.7268	-
	Με PCI vs. υψηλή (1/1.7%), vs. χαμηλή (1/1.7%), vs. φυσιολογική τιμή (57/96.61%)		
<b>Γλυκόζη</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (32/45.07%), vs. φυσιολογική τιμή (39/54.93%)	0.3791	1.4 (0.7-2.8)
	Με PCI vs. υψηλή (22/37.29%), vs. φυσιολογική τιμή (37/62.71%)		
<b>Ουρία</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (23/32.39%), vs. φυσιολογική τιμή (48/67.61%)	0.1082	2.1 (0.9-4.8)
	Με PCI vs. υψηλή (11/18.64%), vs. φυσιολογική τιμή (48/81.36%)		

<b>Κρεατινίνη</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (24/33.8%), vs. χαμηλή (1/1.41%), vs. φυσιολογική τιμή (46/64.79%)	0.3843	-
	Με PCI vs. υψηλή (15/25.42%), vs. φυσιολογική τιμή (44/74.58%)		
<b>Κάλιο</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (6/8.45%), vs. χαμηλή (2/2.82%), vs. φυσιολογική τιμή (63/88.73%)	0.5771	-
	Με PCI vs. υψηλή (2/3.39%), vs. χαμηλή (2/3.39%), vs. φυσιολογική τιμή (55/93.22%)		
<b>Νάτριο</b>	Χωρίς PCI vs. χαμηλή (4/5.63%), vs. φυσιολογική τιμή (67/94.37%)	0.1599	-
	Με PCI vs. υψηλή (1/1.7%), vs. χαμηλή (7/11.86%), vs. φυσιολογική τιμή (51/86.44%)		
<b>SGOT</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (9/12.68%), vs. φυσιολογική τιμή (62/87.32%)	<b>0.0455</b>	0.4 (0.2-1)
	Με PCI vs. υψηλή (16/27.12%), vs. φυσιολογική τιμή (43/72.88%)		
<b>SGPT</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (9/12.68%), vs. φυσιολογική τιμή (62/87.32%)	0.7853	1.3 (0.4-3.8)
	Με PCI vs. υψηλή (6/10.17%), vs. φυσιολογική τιμή (53/89.83%)		
<b>Γαλακτική αφυδρογονάση</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (23/32.39%), vs. χαμηλή (3/4.22%), vs. φυσιολογική τιμή (45/63.38%)	0.5993	-
	Με PCI vs. υψηλή (20/33.9%), vs. χαμηλή (5/8.48%), vs. φυσιολογική τιμή (34/57.63%)		
<b>Ολική χοληστερόλη</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (12/16.9%), vs. φυσιολογική τιμή (59/83.1%)	<b>0.0399</b>	0.4 (0.2-0.9)
	Με PCI vs. υψηλή (20/33.9%), vs. φυσιολογική τιμή (39/66.1%)		
<b>HDL</b>	Χωρίς PCI vs. χαμηλή (65/91.55%), vs. φυσιολογική τιμή (6/8.45%)	1.0000	0.8 (0.2-2.9)
	Με PCI vs. χαμηλή (55/93.22%), vs. φυσιολογική τιμή (4/6.78%)		
<b>LDL</b>	Χωρίς PC vs. υψηλή (12/16.9%), vs. φυσιολογική τιμή (59/83.1%)	0.0938	0.5 (0.2-1.1)
	Με PCI vs. υψηλή (18/30.51%), vs. φυσιολογική τιμή (41/69.49%)		

<b>Τριγλυκερίδια</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (17/23.94%), vs. φυσιολογική τιμή (54/76.06%)	0.0575	0.5 (0.2-1)
	Με PCI vs. υψηλή (24/40.68%), vs. φυσιολογική τιμή (35/59.32%)		
<b>CK - MB</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (13/ <b>18.31%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (58/81.69%)	<b>0.0063</b>	0.3 (0.1-0.7)
	Με PCI vs. υψηλή (24/ <b>40.68%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (35/59.32%)		
<b>CPK</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (18/25.35%), vs. φυσιολογική τιμή (53/74.65%)	0.1819	0.6 (0.3-1.2)
	Με PCI vs. υψηλή (22/37.29%), vs. φυσιολογική τιμή (37/62.71%)		
<b>Τροπονίνη</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (30/42.25%), vs. φυσιολογική τιμή (41/57.75%)	0.2174	0.6 (0.3-1.2)
	Με PCI vs. υψηλή (32/54.24%), vs. φυσιολογική τιμή (27/45.76%)		

**Πίνακας 14.** Σύγκριση κλασικών εργαστηριακών παραμέτρων σε ασθενείς με και χωρίς PCI, με κατηγοριοποίηση των τιμών

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	pFisher	OR και 95% CI
<b>Hs- CRP</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (66/92.96%), vs. φυσιολογική τιμή (5/7.04%)	0.3771	1.8 (0.5-5.9)
	Με PCI vs. υψηλή (52/88.14%), vs. φυσιολογική τιμή (7/11.86%)		
<b>Δραστικότητα vWF</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (32/45.07%), vs. φυσιολογική τιμή (39/54.93%)	1.0000	1 (0.5-1.9)
	Με PCI vs. υψηλή (27/45.76%), vs. φυσιολογική τιμή (32/54.24%)		
<b>Δραστικότητα ADAMTS13</b>	Χωρίς PCI vs. χαμηλή (26/36.62%), vs. φυσιολογική τιμή (45/63.38%)	1.0000	1 (0.5-2.1)
	Με PCI vs. χαμηλή (21/35.59%), vs. φυσιολογική τιμή (38/64.41%)		
<b>Θρομβομοντουλίνη</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (10/14.08%), vs. χαμηλή (38/53.52%), vs. φυσιολογική τιμή (23/32.39%)	0.0526	-
	Με PCI vs. υψηλή (13/22.03%), vs. χαμηλή (19/32.2%), vs. φυσιολογική τιμή (27/45.76%)		
<b>Μυελοϋπεροξειδάση</b>	Χωρίς PCI vs. υψηλή (18/ <b>25.35%</b> ), vs. χαμηλή (1/1.41%), vs. φυσιολογική τιμή (52/73.24%)	<b>0.0258</b>	-
	Με PCI vs. υψηλή (27/ <b>45.76%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (32/54.24%)		

**Πίνακας 15.** Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε ασθενείς με και χωρίς PCI, με κατηγοριοποίηση των τιμών

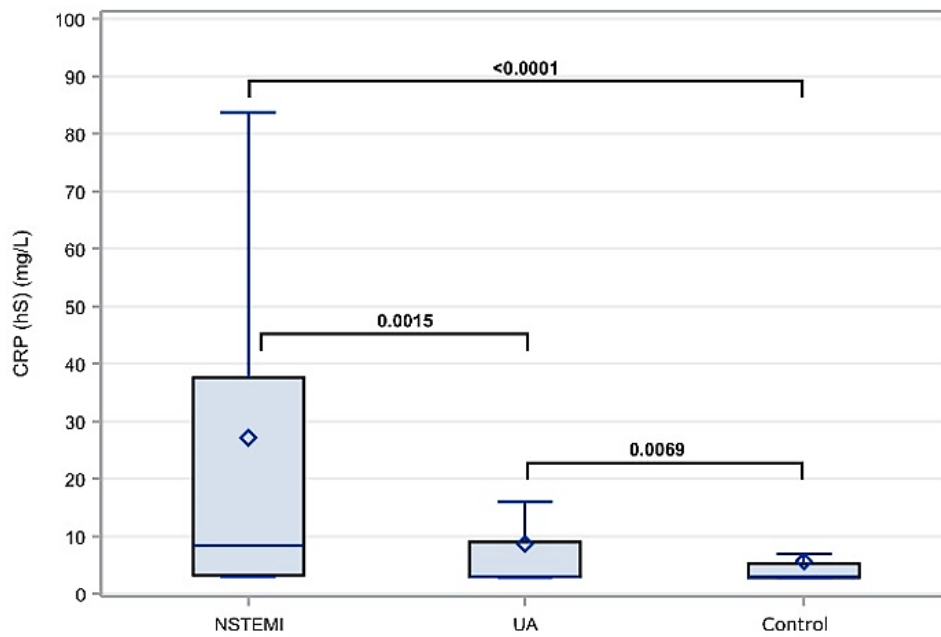
### 3.8 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στο επόμενο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης, έγινε η σύγκριση των αποτελεσμάτων των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης ανάμεσα στις τρεις ομάδες ασθενών της μελέτης: ασθενείς με NSTEMI, ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και ομάδα ελέγχου (controls, CS). Σε αυτήν την περίπτωση, προέκυψαν αρκετά στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Πίνακας 16, Διαγράμματα 13 έως 17):

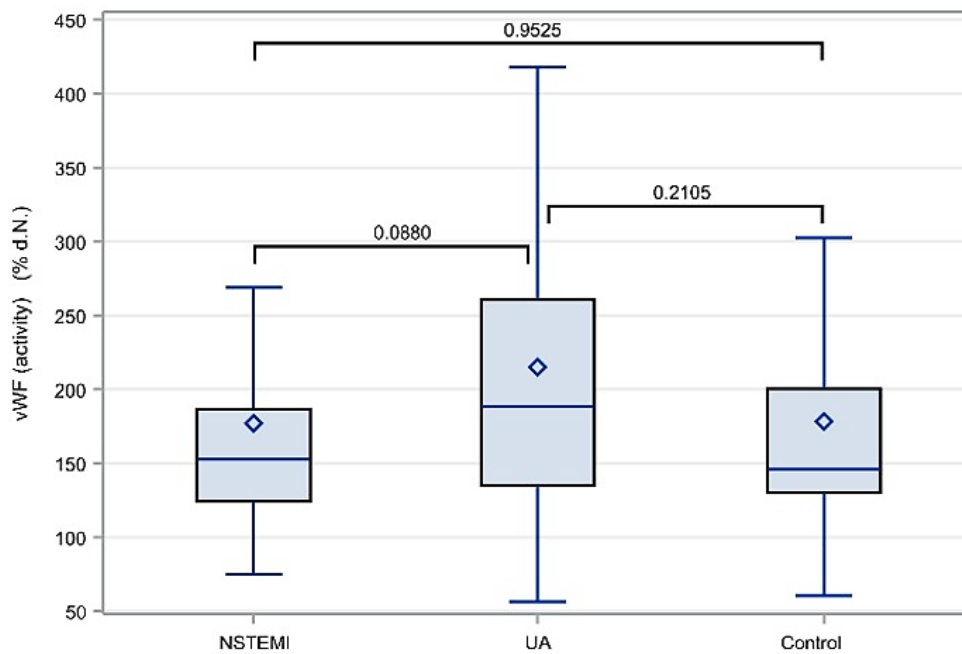
- η hs- CRP βρέθηκε υψηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI σε σχέση με τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας ( $p=0.0015$  και  $p<0.0001$  αντίστοιχα). Επιπλέον, η hs- CRP ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με τους ασθενείς με χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο ( $p=0.0069$ ).
- Η δραστικότητα της ADAMTS13 ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0035$  και  $p=0.0102$  αντίστοιχα). Δε βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών της δραστικότητας της ADAMTS13 μεταξύ των ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη.
- Η θρομβομοντουλίνη βρέθηκε χαμηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών ( $p=0.0307$  στη σύγκριση με τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και  $p=0.0002$  συγκριτικά με τους ασθενείς με θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας).
- Η μυελοϋπεροξειδάση ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ( $p=0.0227$ ) και υψηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στην τελευταία περίπτωση.
- Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη σύγκριση της δραστικότητας του vWF και του λόγου vWF/ADAMTS13 στις τρεις ομάδες ασθενών.

Παράμετροι	NSTEMI (N=50)	UA (N=50)	CS (N=30)	p (NSTEMI vs. UA vs. CS)	p (NSTEMI vs. UA)	p (NSTEMI vs. CS)	p (UA vs. CS)
	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)				
Hs- CRP (mg/L)	8.4 (3.3-37.6)	3.5 (3-9)	3 (2.9-5.3)	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0015</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0069</b>
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	152.7 (124.3- 186.7)	188.4 (135.4- 260.7)	146.3 (130.3- 200.4)	0.2022	0.0880	0.9525	0.2105
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	106 (63.8-106)	93.3 (60.1-106)	62 (34.7-91.9)	<b>0.0067</b>	0.3718	<b>0.0035</b>	<b>0.0102</b>
Θρομβο- μοντουλίνη (pg/mL)	2413 (2103- 3423)	3320 (2224- 5020)	4574 (3436- 6212)	<b>0.0007</b>	<b>0.0307</b>	<b>0.0002</b>	0.0583
Μυελοϋπε- ροξειδάση (ng/mL)	163.1 (76.4- 293.9)	183.8 (126.2- 396.1)	133.3 (74.7- 250.9)	0.0804	0.2270	0.2829	<b>0.0227</b>
vWF/ ADAMTS13	1.70 (1.38-2.96)	2.19 (1.43-4.44)	2.71 (1.48-5.05)	0.1740	0.2496	0.0690	0.4038

Πίνακας 16. Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών

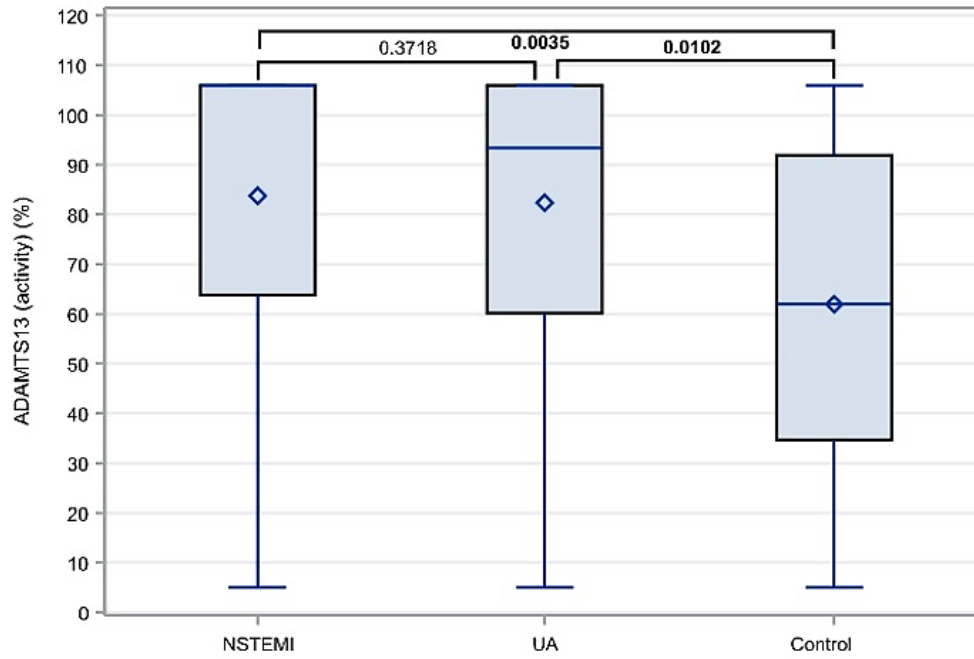


**Διάγραμμα 13.** Θηκόγραμμα της hs- CRP συγκριτικά στις τρεις ομάδες ασθενών

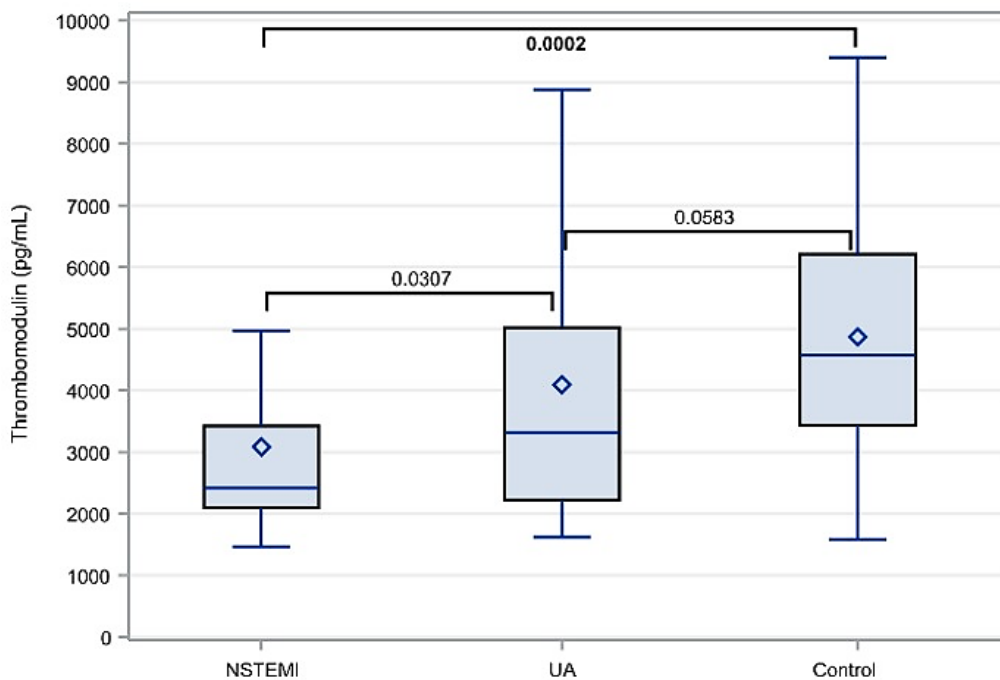


**Διάγραμμα 14.** Θηκόγραμμα της δραστηριότητας του vWF συγκριτικά στις τρεις ομάδες ασθενών

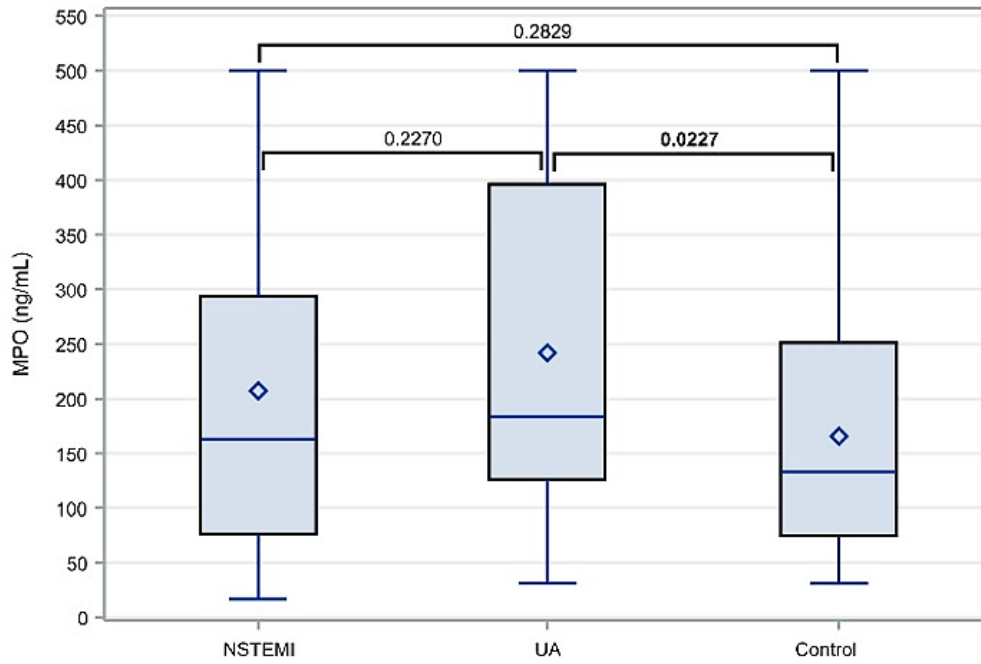




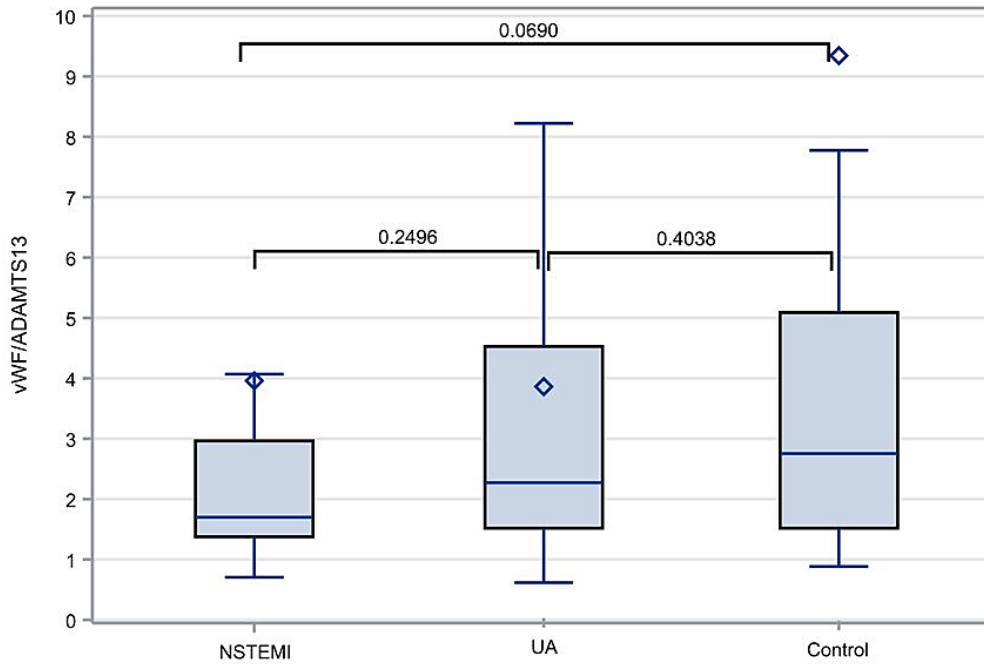
**Διάγραμμα 15.** Θηκόγραμμα της δραστικότητας της ADAMTS13 συγκριτικά στις τρεις ομάδες ασθενών



**Διάγραμμα 16.** Θηκόγραμμα της θρομβομοντουλίνης συγκριτικά στις τρεις ομάδες ασθενών



**Διάγραμμα 17.** Θηκόγραμμα της μυελοϋπεροξειδάσης συγκριτικά στις τρεις ομάδες ασθενών



**Διάγραμμα 18.** Θηκόγραμμα του λόγου vWF/ADAMTS13 συγκριτικά στις τρεις ομάδες ασθενών

Όταν έγινε η κατηγοριοποίηση των δεδομένων του εργαστηριακού ελέγχου των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης και ακολούθησε η σύγκριση αυτών μεταξύ των ασθενών με NSTEMI, ασταθή στηθάγχη και σταθερή στηθάγχη με θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας, η hs-CRP βρέθηκε υψηλότερη σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με NSTEMI σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, καθώς και σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με τους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά και στις δύο περιπτώσεις ( $p < 0.0001$ ) (Πίνακας 17). Πιο συγκεκριμένα, η hs-CRP ήταν αυξημένη σε όλους τους ασθενείς με NSTEMI, στο 98% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και στο 63% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη.

Επιπρόσθετα, η δραστικότητα της ADAMTS13 βρέθηκε με χαμηλότερες τιμές σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο, σε σχέση με τους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη ( $p = 0.0041$  και  $p = 0.0197$  αντίστοιχα). Σε αυτήν την περίπτωση, το 60% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη εμφάνισαν χαμηλές τιμές της δραστικότητας ADAMTS13, ενώ το 26% των ασθενών με NSTEMI και το 32% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές της δραστικότητας της μεταλλοπρωτεάσης.

Τέλος, αναφορικά με τη θρομβομοντουλίνη, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα ήταν υψηλότερο στις ομάδες ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p = 0.0002$  και  $p = 0.0315$  αντίστοιχα). Το 60% των ασθενών με NSTEMI παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης, ενώ το 44% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και το 16.67% των ασθενών της ομάδας ελέγχου είχαν αντίστοιχα χαμηλές τιμές της πρωτεΐνης. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όταν η δραστικότητα του παράγοντα vWF και η μυελοϋπεροξειδάση μελετήθηκαν συγκριτικά στις τρεις ομάδες ασθενών, με τη μέθοδο της κατηγοριοποίησης.

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση	Ενδεχόμενα	NSTEMI vs. UA			NSTEMI vs. CS			UA vs. CS		
		P	OR και 95% CI	P	OR και 95% CI	P	OR και 95% CI	P	OR και 95% CI	
<b>Hs- CRP</b>	CS vs. υψηλή (19/63.33%), vs. φυσιολογική τιμή (11/36.67%)									
	NSTEMI vs. υψηλή τιμή (50/100%)	1.0000	-	<0.0001	-	-	<0.0001	0	(0-0.3)	
	UA vs. υψηλή (49/98%), vs. φυσιολογική τιμή (1/2%)									
<b>Δραστικότητα vWF</b>	CS vs. υψηλή (11/36.67%), vs. φυσιολογική τιμή (19/63.33%)									
	NSTEMI vs. υψηλή (20/40%), vs. φυσιολογική τιμή (30/60%)	0.1609	0.5 (0.2-1.2)	0.8162	0.9 (0.3-2.2)	0.5 (0.2-1.2)	0.1104	0.5 (0.2-1.2)		
	UA vs. υψηλή (28/56%), vs. φυσιολογική τιμή (22/44%)									
<b>Δραστικότητα ADAMTS13</b>	CS vs. χαμηλή (18/60%), vs. φυσιολογική τιμή (12/40%)									
	NSTEMI vs. χαμηλή (13/26%), vs. φυσιολογική τιμή (37/74%)	0.6598	0.7 (0.3-1.8)	<b>0.0041</b>	4.3 (1.6-11.2)	3.2 (1.2-8.2)	<b>0.0197</b>	3.2 (1.2-8.2)		
	UA vs. χαμηλή (16/32%), vs. φυσιολογική τιμή (34/68%)									
<b>Θρομβομονουλίνη</b>	CS vs. υψηλή (10/33.33%), vs. χαμηλή (5/16.67%), vs. φυσιολογική τιμή (15/50%)									
	NSTEMI vs. υψηλή (4/8%), vs. χαμηλή (30/60%), vs. φυσιολογική τιμή (16/32%)	0.1937	-	<b>0.0002</b>	-	-	<b>0.0315</b>	-	-	
	UA vs. υψηλή (9/18%), vs. χαμηλή (22/44%), UA vs. φυσιολογική τιμή (19/38%)									
<b>Μυελοϋπεροξειδάση</b>	CS vs. υψηλή (9/30%), vs. φυσιολογική τιμή (21/70%)									
	NSTEMI vs. υψηλή (18/36%), vs. χαμηλή (1/2%), vs. φυσιολογική τιμή (31/62%)	1.0000	-	0.7680	-	-	0.6326	0.8 (0.3-2)		
	UA vs. υψηλή (18/36%), vs. φυσιολογική τιμή (32/64%)									

**Πίνακας 17.** Συγκρίσεις με κατηγοριοποίηση των παραγόντων ενδοθηλιακής βλάβης στις τρεις ομάδες ασθενών ξεχωριστά και σε ζεύγη

### 3.9 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΙΣ ΤΡΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Όσον αφορά το ατομικό αναμνηστικό των ασθενών και την παρουσία ή όχι παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στο ιστορικό τους, έγινε σύγκριση της παρουσίας κλασικών παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ανάμεσα στις τρεις ομάδες ασθενών (ασθενείς με NSTEMI, ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο). Σε αυτήν την περίπτωση της στατιστικής ανάλυσης, παρατηρήθηκε ότι η δυσλιπιδαιμία ως παράγοντας κινδύνου ήταν συχνότερος στους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη συγκριτικά με τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ( $p=0.0052$  στη σύγκριση των ασθενών με NSTEMI και των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και  $p=0.0022$  στη σύγκριση των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και σταθερή στεφανιαία νόσο) (Πίνακας 18). Πιο συγκεκριμένα, το 80% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη έπασχε από δυσλιπιδαιμία, ενώ το 48% των ασθενών με NSTEMI και το 44% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη παρουσίαζε τη νόσο. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη σύγκριση της παρουσίας δυσλιπιδαιμίας στις δύο ομάδες ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Επιπλέον, κατά τη σύγκριση της παρουσίας ή όχι χρόνιας νεφρικής νόσου στους ασθενείς της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι περισσότεροι ασθενείς με NSTEMI έπασχαν από χρόνια νεφρική νόσο σε σχέση με τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ( $p=0.0338$ ). Το 18% των ασθενών με NSTEMI έπασχαν από χρόνια νεφρική νόσο, ενώ το 8% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και το 3.33% των ασθενών της ομάδας ελέγχου παρουσίαζαν τη νόσο. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση των ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη έναντι των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο.

Τέλος, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με NSTEMI είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.0338$ ). Βάσει της στατιστικής ανάλυσης, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με NSTEMI είχαν σε ποσοστό 16% θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ενώ θετικό ιστορικό εμφάνιζε το 12% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και το 16.67% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση των ομάδων ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη έναντι της ομάδας ελέγχου. Επίσης, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στον έλεγχο των υπόλοιπων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων του καπνίσματος, του σακχαρώδους διαβήτη, της αρτηριακής υπέρτασης και της περιφερικής αρτηριακής νόσου, κατά τη σύγκριση της παρουσίας αυτών στις τρεις ομάδες ασθενών.

Χαρακτηριστικό	Ενδεχόμενα	NSTEMI vs. UA			NSTEMI vs. CS			UA vs. CS		
		P	OR και 95% CI	P	OR και 95% CI	P	OR και 95% CI	P	OR και 95% CI	
<b>Κάπνισμα</b>	CS vs. όχι (23/76.67%), vs. ναι (7/23.33%)									
	NSTEMI vs. όχι (28/56%), vs. ναι (22/44%)	0.5406	0.7 (0.3-1.6)	0.0923	2.6 (0.9-7.1)	0.3205	1.8 (0.7-5.1)			
<b>Πρώην καπνιστής</b>	UA vs. όχι (32/64%), vs. ναι (18/36%)									
	CS vs. όχι (8/34.78%), vs. ναι (15/65.22%)	0.6297	0.8 (0.3-2.3)	0.6343	1.3 (0.4-4.4)	0.9750	1.0 (0.3-3.1)			
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	UA vs. όχι (11/34.38%), vs. ναι (21/65.63%)									
	CS vs. όχι (24/80%), vs. ναι (6/20%)	0.8411	0.9 (0.4-1.9)	0.5947	1.6 (0.5-4.6)	0.2108	2.1 (0.7-6)			
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	NSTEMI vs. όχι (36/72%), vs. ναι (14/28%)	0.6865	1.3 (0.6-2.8)	0.0052	0.2 (0.1-0.7)	0.0022	0.2 (0.1-0.6)			
	UA vs. όχι (28/56%), vs. ναι (22/44%)									
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>	CS vs. όχι (11/36.67%), vs. ναι (19/63.33%)									
	NSTEMI vs. όχι (23/46%), vs. ναι (27/54%)	1.0000	1 (0.2-4.2)	0.4872	0.7 (0.3-1.7)	0.8162	0.9 (0.3-2.2)			
<b>Περιφερική αρτηριακή νόσος</b>	UA vs. όχι (20/40%), vs. ναι (30/60%)									
	CS vs. όχι (29/96.67%), vs. ναι (1/3.33%)	0.2336	0.4 (0.1-1.4)	0.6453	2.5 (0.3-23.7)	0.6453	2.5 (0.3-23.7)			
<b>Χρόνια νεφρική νόσος</b>	UA vs. όχι (46/92%), vs. ναι (4/8%)									
	CS vs. όχι (29/96.67%), vs. ναι (1/3.33%)	0.0338	3.2 (1.2-8.5)	0.0809	6.4 (0.8-53)	0.6453	2.5 (0.3-23.7)			
<b>Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου</b>	UA vs. όχι (46/92%), vs. ναι (4/8%)									
	CS vs. όχι (25/83.33%), vs. ναι (5/16.67%)	0.0338	3.2 (1.2-8.5)	1.0000	1 (0.3-3.2)	0.7387	0.7 (0.2-2.5)			
	UA vs. όχι (44/88%), vs. ναι (6/12%)									

Πίνακας 18. Σύγκριση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στις τρεις ομάδες ασθενών

### 3.10 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΦΥΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

#### 3.10.1 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

Αρχικά πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε σχέση με την ηλικία των ασθενών της μελέτης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες βάσει της ηλικίας τους: ασθενείς <60 ετών, 60-70 ετών και άνω των 70 ετών. Με τον διαχωρισμό αυτόν, παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης στους ασθενείς ηλικίας >70 ετών σε σχέση με τους ασθενείς <70 ετών, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών (Πίνακας 19). Δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τους υπόλοιπους εργαστηριακούς δείκτες στις τρεις κατηγορίες ασθενών.

	Ηλικία <60 έτη (N=50)	Ηλικία 60-70 έτη (N=44)	Ηλικία >70 έτη (N=36)	
Παράμετροι	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	p
Hs- CRP (mg/L)	3.4 (3-7.2)	3.2 (3-10.7)	8.1 (3-21.6)	0.064915
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	148.3 (121.8-208.8)	151.5 (134.5-208)	184.9 (145-300.6)	0.104076
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	89.6 (59.5-106)	94 (56.5-106)	92.9 (54.7-106)	0.993888
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3048 (2103-3902)	2910.5 (2042.5-4801)	<b>3993</b> <b>(2466-5088)</b>	0.088395
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	195.8 (115.7-396.1)	151.1 (104.1-270.1)	126.6 (69.7-243.7)	0.115033

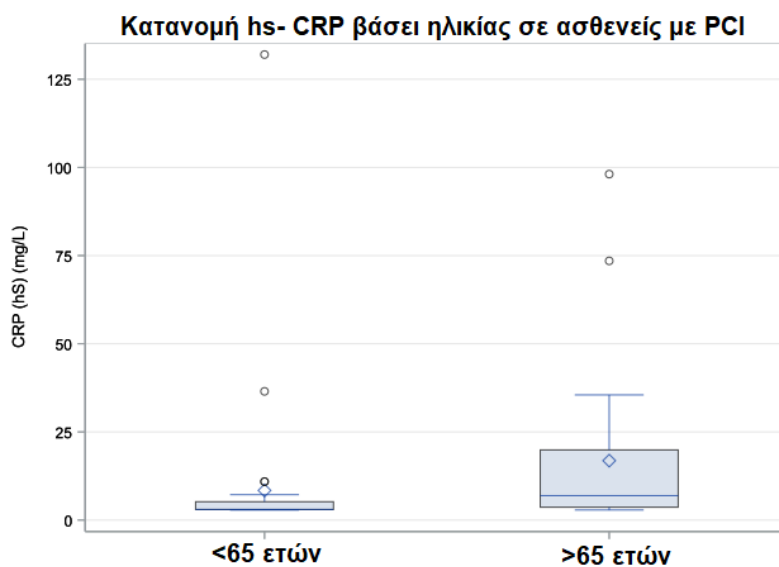
Πίνακας 19. Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης με βάση την ηλικία των ασθενών

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών βιοδεικτών χρησιμοποιήθηκαν και για τη σύγκριση στην κατηγορία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI. Οι ασθενείς αυτοί χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση την ηλικία (<65 ετών και >65 ετών), και φάνηκε πως η hs-CRP ήταν υψηλότερη στους ασθενείς άνω των 65 ετών που υποβλήθηκαν σε PCI, σε σχέση με τις τιμές της στους ασθενείς <65 ετών (p=0.0018) (Πίνακας 20, Διάγραμμα 19). Δεν υπήρξαν

στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των υπόλοιπων δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με PCI στις δύο ομάδες ασθενών.

Παράμετροι	Ηλικία <65 ετών (N=37)	Ηλικία ≥65 ετών (N=22)	p
	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	
Hs- CRP (mg/L)	3 (3-5.2)	6.9 (3.6-19.9)	0.001861
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	147.7 (130.3-235.5)	177.3 (133.4-222.3)	0.480582
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	79.3 (60.1-106)	82.6 (56.1-106)	0.855228
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3503 (2525-4731)	4241.5 (2436-5699)	0.233541
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	229 (118.2-426.8)	190.3 (80.4-276.1)	0.278602

Πίνακας 20. Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε ασθενείς με PCI βάσει ηλικίας



Διάγραμμα 19. Θηκόγραμμα της hs- CRP σε ασθενείς με PCI βάσει ηλικίας



### 3.10.2 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ

Στη μελέτη των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης με βάση το φύλο, δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των τιμών μεταξύ γυναικών και ανδρών (Πίνακας 21). Γενικά φάνηκε ότι οι άνδρες εμφάνισαν υψηλότερες τιμές της hs- CRP, της δραστηριότητας της ADAMTS13 και της μυελοϋπεροξειδάσης, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με τις τιμές των γυναικών. Επιπλέον, οι γυναίκες παρουσίασαν υψηλότερες τιμές δραστηριότητας του vWF και της θρομβομοντουλίνης σε σχέση με τις τιμές των ανδρών, ομοίως όμως χωρίς στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Όταν η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μόνο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, και επομένως εμφάνιζαν αποφρακτική στεφανιαία νόσο, βρέθηκε ότι η δραστηριότητα του παράγοντα vWF ήταν υψηλότερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.0136$ ) (Πίνακας 22, διάγραμμα 20). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και όταν έγινε η κατηγοριοποίηση των τιμών του vWF. Επομένως, το ποσοστό των γυναικών με PCI που είχαν υψηλότερη δραστηριότητα του vWF ήταν υψηλότερο σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό των ανδρών, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.0137$ ) (Πίνακας 23). Πιο συγκεκριμένα, το 76.92% των γυναικών της μελέτης εμφάνισαν υψηλότερη του φυσιολογικού εύρους δραστηριότητα του παράγοντα vWF, ενώ το 36.96% των ανδρών αντίστοιχα παρουσίασε μεγαλύτερη δραστηριότητα του παράγοντα vWF.

Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των υπόλοιπων δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης μεταξύ των γυναικών και των ανδρών με PCI. Παρόλα αυτά, αξίζει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες με PCI παρουσίασαν υψηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης σε σχέση με τους άνδρες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, όπως παρατηρήθηκε και κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ γυναικών και ανδρών στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Τέλος, οι άνδρες με PCI είχαν υψηλότερες τιμές hs- CRP, υψηλότερες τιμές της δραστηριότητας της ADAMTS13 και υψηλότερες τιμές μυελοϋπεροξειδάσης σε σχέση με τις γυναίκες, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων.

	Γυναίκες (N=28)	Άνδρες (N=102)	
Παράμετροι	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	p
Hs- CRP (mg/L)	3.9 (3-7.1)	4.4 (3-16)	0.211951
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	166.9 (134-235.6)	158.5 (129.6-218.5)	0.731872
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	90.1 (60.5-106)	91.8 (56.3-106)	0.801259
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3247.5 (1967-4363.5)	3222 (2163-4962)	0.397159
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	141 (80.4-251.8)	163.2 (90.8-317.2)	0.412717

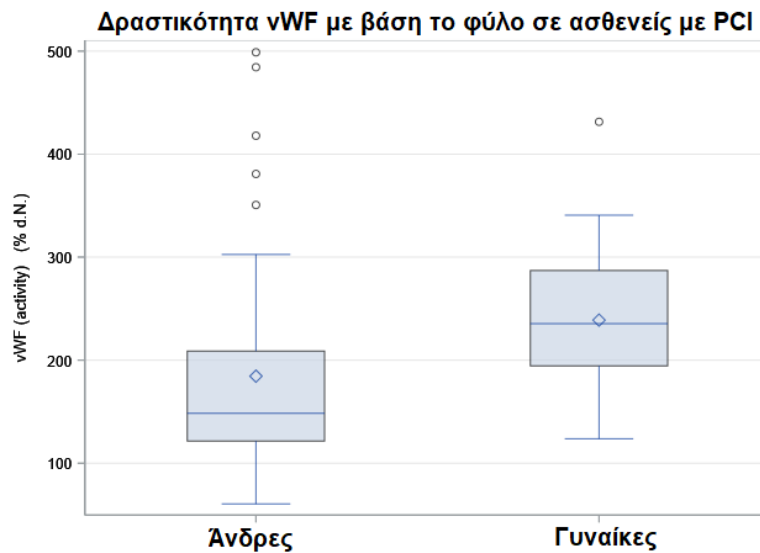
Πίνακας 21. Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης με βάση το φύλο

	Γυναίκες με PCI (N=13)	Άνδρες με PCI (N=46)	
Παράμετροι	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	p
Hs- CRP (mg/L)	3.3 (3-5.8)	3.6 (3-10.9)	0.371542
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	235.5 (194.5-287)	148.4 (121.5-208.8)	<b>0.013554</b>
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	72.1 (59.4-106)	82.6 (60.1-106)	0.470357
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3902 (3364-5456)	3560 (2405-4994)	0.341619
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	135.7 (86-298.8)	219.2 (91.8-408.9)	0.74158

Πίνακας 22. Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης με βάση το φύλο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	p	OR και 95% CI
<b>Hs- CRP</b>	Γυναίκα vs. υψηλή (11/84.62%), vs. φυσιολογική τιμή (2/15.38%)	0.6431	0.7 (0.1-3.9)
	Άνδρας vs. υψηλή (41/89.13%), vs. φυσιολογική τιμή (5/10.87%)		
<b>Δραστικότητα vWF</b>	Γυναίκα vs. υψηλή (10/76.92%), vs. φυσιολογική τιμή (3/23.08%)	0.0137	5.7 (1.4-23.6)
	Άνδρας vs. υψηλή (17/36.96%), vs. φυσιολογική τιμή (29/63.04%)		
<b>Δραστικότητα ADAMTS13</b>	Γυναίκα vs. χαμηλή (6/46.15%), vs. φυσιολογική τιμή (7/53.85%),	0.5131	1.8 (0.5-6.2)
	Άνδρας vs. χαμηλή (15/32.61%), vs. φυσιολογική τιμή (31/67.39%)		
<b>Θρομβομοντουλίνη</b>	Γυναίκα vs. υψηλή (4/30.77%) vs. χαμηλή (2/15.38%), vs. φυσιολογική τιμή (7/53.85%)	0.3390	-
	Άνδρας vs. υψηλή (9/19.57%), vs. χαμηλή (17/36.96%), vs. φυσιολογική τιμή (20/43.48%)		
<b>Μυελοϋπεροξειδάση</b>	Γυναίκα vs. υψηλή (6/46.15%), vs. φυσιολογική τιμή (7/53.85%)	1.0000	1 (0.3-3.5)
	Άνδρας vs. υψηλή (21/45.65%), vs. φυσιολογική τιμή (25/54.35%)		

**Πίνακας 23.** Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης με βάση το φύλο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, με κατηγοριοποίηση των τιμών



**Διάγραμμα 20.** Θηκόγραμμα της δραστικότητας του vWF σε ασθενείς με PCI βάσει φύλου

### 3.11 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η στατιστική ανάλυση ολοκληρώθηκε με τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης για κάθε παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών. Οι παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν ξεχωριστά ήταν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

#### 3.11.1 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στους καπνιστές και στους μη καπνιστές (συμπεριλαμβανομένων και των πρώην καπνιστών) στην παρούσα εξέταση των εργαστηριακών ευρημάτων. Σε αυτήν την περίπτωση, η μυελοϋπεροξειδάση βρέθηκε υψηλότερη στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.02$ ) και όταν έγινε η κατηγοριοποίηση των τιμών των εργαστηριακών

παραμέτρων σε χαμηλή, φυσιολογική και υψηλή τιμή, φάνηκε ότι οι ενεργοί καπνιστές είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υψηλή τιμή hs- CRP σε σχέση με τους μη καπνιστές, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.004$ ) (Πίνακες 24, 25). Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο όσον αφορά το κάπνισμα, με τη μέθοδο της κατηγοριοποίησης.

Στην κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε επίσης ότι η hs- CRP ήταν αυξημένη σε όλους τους ενεργούς καπνιστές (47 ασθενείς, 100% των συγκεκριμένων ασθενών). Επιπρόσθετα, η δραστικότητα του παράγοντα vWF βρέθηκε υψηλή στο 48.94% των καπνιστών και στο 43.37% των μη καπνιστών, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Η δραστικότητα της ADAMTS13 βρέθηκε χαμηλότερη του φυσιολογικού στο 40.43% των καπνιστών και στο 33.74% των μη καπνιστών, ομοίως χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών. Τέλος, η θρομβομοντουλίνη ήταν χαμηλότερη των φυσιολογικών τιμών στο 42.55% των καπνιστών και στο 44.58% των μη καπνιστών, ενώ η μυελοϋπεροξειδάση βρέθηκε υψηλότερη στο 40.43% των ενεργών καπνιστών και στο 31.32% των μη καπνιστών. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση της θρομβομοντουλίνης και της μυελοϋπεροξειδάσης στις δύο ομάδες ασθενών, με βάση την κατηγοριοποίηση.

Παράμετροι	Καπνιστής (N=47)	Μη καπνιστής (N=83)	p
	Μέση τιμή ± SD	Μέση τιμή ± SD	
Hs- CRP (mg/L)	14.1±22.4	15.7±29.7	0.75
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	198.5±100	188.2±96.8	0.5649
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	77.3±32	78.7±31.3	0.8114
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3571.3±1753.8	4059.3±2806	0.2831
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	251.9±167.6	187.7±137.9	<b>0.02</b>

**Πίνακας 24.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και κάπνισμα

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	p	OR και 95% CI
<b>Hs- CRP</b>	Μη καπνιστής vs. υψηλή (71/ <b>85.54%</b> ), vs. φυσιολογική τιμή (12/14.46%) Καπνιστής vs. υψηλή τιμή (47/ <b>100%</b> )	<b>0.004</b>	-
<b>Δραστικότητα vWF</b>	Μη καπνιστής vs. υψηλή (36/43.37%), vs. φυσιολογική τιμή (47/56.63%) Καπνιστής vs. υψηλή (23/48.94%), vs. φυσιολογική τιμή (24/51.06%)	0.5851	0.8 (0.4-1.6)
<b>Δραστικότητα ADAMTS13</b>	Μη καπνιστής vs. χαμηλή (28/33.74%), vs. φυσιολογική τιμή (55/66.26%) Καπνιστής vs. χαμηλή (19/40.43%), vs. φυσιολογική τιμή (28/59.57%)	0.4544	0.8 (0.4-1.6)
<b>Θρομβομοντουλίνη</b>	Μη καπνιστής vs. υψηλή (16/19.28%), vs. χαμηλή (37/44.58%), vs. φυσιολογική τιμή (30/36.15%) Καπνιστής vs. υψηλή (7/14.89%), vs. χαμηλή (20/42.55%), vs. φυσιολογική τιμή (20/42.55%)	0.7401	-
<b>Μυελοϋπεροξειδάση</b>	Μη καπνιστής vs. υψηλή (26/31.32%), vs. χαμηλή (1/1.2%), vs. φυσιολογική τιμή (56/67.47%) Καπνιστής vs. υψηλή (19/40.43%), vs. φυσιολογική τιμή (28/59.57%)	0.5799	-

**Πίνακας 25.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και κάπνισμα, με κατηγοριοποίηση των τιμών

Όταν έγινε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης με βάση τα αριθμητικά δεδομένα μεταξύ των πρώην καπνιστών και των μη καπνιστών, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Πίνακας 26). Στην κατηγοριοποίηση όμως των εργαστηριακών δεδομένων φάνηκε ότι οι πρώην καπνιστές είχαν υψηλότερο ποσοστό χαμηλών τιμών θρομβομοντουλίνης συγκριτικά με τους μη καπνιστές, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.0274$ ) (Πίνακας 27). Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό των πρώην καπνιστών που εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης ήταν 48.21%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των μη καπνιστών ήταν 37%. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη σύγκριση των υπόλοιπων δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε πρώην και μη καπνιστές με τη μέθοδο της κατηγοριοποίησης των τιμών.

	Πρώην καπνιστής (N=56)	Μη καπνιστής (N=27)	
Παράμετροι	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	p
Hs- CRP (mg/L)	3.3 (3-13.3)	7 (3-14)	0.533311
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	159.9 (132.2-232.5)	147.6 (121.8-196)	0.381671
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	87.3 (58.2-106)	91.9 (61.6-106)	0.92423
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3071 (2125.5-5318.5)	3601 (2148-4179)	0.819309
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	144.5 (76.3-293.8)	161.7 (58.8-263.7)	0.807982

Πίνακας 26. Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε πρώην και μη καπνιστές

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	pFisher	OR και 95% CI
Hs- CRP	Όχι vs. υψηλή (22/81.48%), vs. φυσιολογική τιμή (5/18.52%)	0.5138	0.6 (0.2-2.2)
	Πρώην vs. υψηλή (49/87.5%), vs. φυσιολογική τιμή (7/12.5%)		
Δραστικότητα vWF	Όχι vs. υψηλή (11/40.74%), vs. φυσιολογική τιμή (16/59.26%)	0.8154	0.9 (0.3-2.2)
	Πρώην vs. υψηλή (25/44.64%), vs. φυσιολογική τιμή (31/55.36%)		
Δραστικότητα ADAMTS13	Όχι vs. χαμηλή (9/33.33%), vs. φυσιολογική τιμή (18/66.67%)	1.0000	1 (0.4-2.6)
	Πρώην vs. χαμηλή (19/33.93%), vs. φυσιολογική τιμή (37/66.07%)		
Θρομβομοντουλίνη	Όχι vs. υψηλή (2/7.41%), vs. χαμηλή (10/37.04%), vs. φυσιολογική τιμή (15/55.56%)	0.0274	-
	Πρώην vs. υψηλή (14/25%), vs. χαμηλή (27/48.21%), vs. φυσιολογική τιμή (15/26.79%)		
Μυελοϋπεροξειδάση	Όχι vs. υψηλή (8/29.63%), vs. χαμηλή (1/3.7%), vs. φυσιολογική τιμή (18/66.67%)	0.5361	-
	Πρώην vs. υψηλή (18/32.14%), vs. φυσιολογική τιμή (38/67.86%)		

Πίνακας 27. Σύγκριση δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε πρώην και μη καπνιστές με κατηγοριοποίηση των τιμών

### 3.11.2 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που μελετήθηκαν στο σύνολο των ασθενών. Κατά τη στατιστική ανάλυση, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των τιμών των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης μεταξύ των ασθενών με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν υψηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.040$ ) (Πίνακας 28). Στην περίπτωση της κατηγοριοποίησης των εργαστηριακών τιμών, η σημαντικότητα στη σύγκριση των αντίστοιχων ομάδων ασθενών ήταν οριακή ( $p=0.0761$ ) (Πίνακας 29). Πιο συγκεκριμένα, οι τιμές της θρομβομοντουλίνης βρέθηκαν χαμηλότερες του φυσιολογικού στο 37.84% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και στο 46.24% των ασθενών χωρίς τη νόσο. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη σύγκριση των υπόλοιπων δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στις δύο ομάδες ασθενών.

Επιπλέον, στην περίπτωση της κατηγοριοποίησης των εργαστηριακών τιμών των δεικτών της ενδοθηλιακής βλάβης σε υψηλή, φυσιολογική και χαμηλή τιμή, διαπιστώθηκε ότι η hs-CRP ήταν υψηλή στο 89.19% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και στο 91.4% των ασθενών χωρίς διαβήτη. Η δραστικότητα του παράγοντα vWF βρέθηκε υψηλότερη των φυσιολογικών τιμών στο 54% των ασθενών με τη νόσο και στο 41.94% των ασθενών χωρίς τη νόσο, ενώ αναφορικά με τις τιμές της δραστικότητας της ADAMTS13, αυτή εμφανίστηκε με χαμηλή τιμή στο 37.84% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και στο 35.48% των ασθενών χωρίς τη νόσο. Τέλος, η μυελοϋπεροξειδάση εμφανίστηκε με τιμές υψηλότερες του φυσιολογικού εύρους τιμών στο 29.73% των ασθενών με τη νόσο και στο 36.56% των ασθενών χωρίς τη νόσο. Συνολικά δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης μεταξύ των ασθενών με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, με βάση την κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών.



Παράμετροι	Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (N=37)	Ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (N=93)	p
	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	
Hs- CRP (mg/L)	5.8 (3-13.4)	3.5 (3-10.9)	0.520683
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	191.5 (137-287)	156.2 (129.6-197.4)	0.168324
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	84.9 (56.9-106)	91.9 (59.4-106)	0.808271
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	4179 (2284-5699)	2935 (2118-4447)	<b>0.040016</b>
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	138.8 (74.7-276.1)	178 (102.5-298.8)	0.176862

**Πίνακας 28.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και σακχαρώδης διαβήτης

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	pFisher	OR και 95% CI
Hs- CRP	Χωρίς διαβήτη vs. υψηλή (85/91.4%), vs. φυσιολογική τιμή (8/8.6%)	0.7407	1.3 (0.4-4.6)
	Με διαβήτη vs. υψηλή (33/89.19%), vs. φυσιολογική τιμή (4/10.81%)		
Δραστικότητα vWF	Χωρίς διαβήτη vs. υψηλή (39/41.94%), vs. φυσιολογική τιμή (54/58.06%)	0.2441	0.6 (0.3-1.3)
	Με διαβήτη vs. υψηλή (20/54.05%), vs. φυσιολογική τιμή (17/45.95%)		
Δραστικότητα ADAMTS13	Χωρίς διαβήτη vs. χαμηλή (33/35.48%), vs. φυσιολογική τιμή (60/64.52%)	0.8412	0.9 (0.4-2)
	Με διαβήτη vs. χαμηλή (14/37.84%), vs. φυσιολογική τιμή (23/62.16%)		
Θρομβομοντουλίνη	Χωρίς διαβήτη vs. υψηλή (12/12.9%), vs. χαμηλή (43/46.24%), vs. φυσιολογική τιμή (38/40.86%)	0.0761	-
	Με διαβήτη vs. υψηλή (11/29.73%), vs. χαμηλή (14/37.84%), vs. φυσιολογική τιμή (12/32.43%)		
Μυελοϋπεροξειδάση	Χωρίς διαβήτη vs. υψηλή (34/36.56%), vs. χαμηλή (1/1.08%), vs. φυσιολογική τιμή (58/62.37%)	0.6718	-
	Με διαβήτη vs. υψηλή (11/29.73%), vs. φυσιολογική τιμή (26/70.27%)		

**Πίνακας 29.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και σακχαρώδης διαβήτης, με κατηγοριοποίηση των τιμών

### 3.11.3 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Κατά τη στατιστική ανάλυση ακολούθησε η σύγκριση των εργαστηριακών τιμών των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με και χωρίς δυσλιπιδαιμία και βρέθηκε ότι η τιμή της hs- CRP ήταν χαμηλότερη σε όσους είχαν τη νόσο, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.001$ ). Το εύρημα όμως αυτό δεν επιβεβαιώθηκε κατά την κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών δεδομένων (Πίνακες 30 και 31). Επίσης, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αναφορικά με τις υπόλοιπες εργαστηριακές παραμέτρους.

Με βάση την κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών σε υψηλή, φυσιολογική και χαμηλή τιμή, υψηλή τιμή της hs- CRP βρέθηκε στο 89.19% των ασθενών με δυσλιπιδαιμία και η δραστικότητα του παράγοντα vWF ήταν υψηλότερη του φυσιολογικού εύρους τιμών στο 54% των ασθενών αυτών. Η δραστικότητα της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13 παρουσιάστηκε χαμηλή στο 37.84% των ασθενών με δυσλιπιδαιμία, ενώ η θρομβομοντουλίνη ήταν υψηλότερη του φυσιολογικού στο 29.73% των ασθενών με νόσο. Τέλος, η μυελοϋπεροξειδάση ανευρέθηκε υψηλότερη στο 29.73% των ασθενών με δυσλιπιδαιμία. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των εργαστηριακών παραμέτρων στις δύο ομάδες ασθενών, με βάση τη μέθοδο της κατηγοριοποίησης.

Παράμετροι	Ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (N=70)	Ασθενείς χωρίς δυσλιπιδαιμία (N=60)	p
	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	
Hs- CRP (mg/L)	3.1 (3-6.8)	6.7 (3-22.5)	<b>0.001386</b>
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	151.2 (130.3-218.9)	175.9 (132-228.9)	0.344297
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	90.7 (55.2-106)	92.8 (61-106)	0.634441
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3494 (2118-5020)	2851.5 (2178.5-4520.5)	0.460569
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	161.9 (90.2-315.9)	161.6 (89.4-262.5)	0.703225

**Πίνακας 30.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και δυσλιπιδαιμία

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	pValue	OR και 95% CI
<b>Hs- CRP</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (85/91.4%), vs. φυσιολογική τιμή (8/8.6%)	0.6946	1.3 (0.4-4.6)
	Με νόσο vs. υψηλή (33/89.19%), vs. φυσιολογική τιμή (4/10.81%)		
<b>Δραστικότητα vWF</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (39/41.94%), vs. φυσιολογική τιμή (54/58.06%)	0.2105	0.6 (0.3-1.3)
	Με νόσο vs. υψηλή (20/54.05%), vs. φυσιολογική τιμή (17/45.95%)		
<b>Δραστικότητα ADAMTS13</b>	Χωρίς νόσο vs. χαμηλή (33/35.48%), vs. φυσιολογική τιμή (60/64.52%)	0.8010	0.9 (0.4-2)
	Με νόσο vs. χαμηλή (14/37.84%), vs. φυσιολογική τιμή (23/62.16%)		
<b>Θρομβομοντουλίνη</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (12/12.9%), vs. χαμηλή (43/46.24%), vs. φυσιολογική τιμή (38/40.86%)	0.0761	-
	Με νόσο vs. υψηλή (11/29.73%), vs. χαμηλή (14/37.84%), vs. φυσιολογική τιμή (12/32.43%)		
<b>Μυελοϋπεροξειδάση</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (34/36.56%), vs. χαμηλή (1/1.08%), vs. φυσιολογική τιμή (58/62.37%)	0.6034	-
	Με νόσο vs. υψηλή (11/29.73%), vs. φυσιολογική τιμή (26/70.27%)		

**Πίνακας 31.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και δυσλιπιδαιμία με κατηγοριοποίηση των τιμών

### 3.11.4 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των παραγόντων ενδοθηλιακής βλάβης σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σε ασθενείς χωρίς τη νόσο ( $p > 0.05$  για όλους τους παράγοντες), με βάση τη σύγκριση σε αριθμητικά δεδομένα και σε κατηγοριοποίηση των τιμών (Πίνακες 32 και 33). Όταν έγινε η κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών παραμέτρων, διαπιστώθηκε ότι η hs- CRP ήταν αυξημένη στο 90.79% των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και η δραστικότητα του παράγοντα vWF βρέθηκε αυξημένη στο 42.1% της ίδιας κατηγορίας ασθενών. Αναφορικά με τη δραστικότητα της ADAMTS13, βρέθηκε χαμηλότερη των φυσιολογικών τιμών στο 34.21% των ασθενών με υπέρταση, ενώ η θρομβομοντουλίνη ήταν χαμηλότερη στο 39.47% των ασθενών της ίδιας ομάδας. Επιπλέον, η μυελοϋπεροξειδάση ήταν υψηλότερη των φυσιολογικών τιμών στο 34.21% των ασθενών με υπέρταση.

Παράμετροι	Ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (N=76)	Ασθενείς χωρίς αρτηριακή υπέρταση (N=54)	p
	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	
Hs- CRP (mg/L)	4.6 (3-12.4)	3.8 (3-14.2)	0.976925
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	156.6 (134.9-220.4)	173.6 (121.8-235.5)	0.91347
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	91.9 (55.6-106)	90.7 (60.1-106)	0.898966
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3412.5 (2178.5-5011)	2800 (2103-4319)	0.128177
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	141 (76.3-304)	185.6 (104.8-276.6)	0.261394

**Πίνακας 32.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και αρτηριακή υπέρταση

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	p	OR και 95% CI
<b>Hs- CRP</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (49/90.74%), vs. φυσιολογική τιμή (5/9.26%)	0.9925	1 (0.3-3.3)
	Με νόσο vs. υψηλή (69/90.79%), vs. φυσιολογική τιμή (7/9.21%)		
<b>Δραστικότητα vWF</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (27/50%), vs. φυσιολογική τιμή (27/50%)	0.3730	1.4 (0.7-2.8)
	Με νόσο vs. υψηλή (32/42.1%), vs. φυσιολογική τιμή (44/57.9%)		
<b>Δραστικότητα ADAMTS13</b>	Χωρίς νόσο vs. χαμηλή (21/38.89%), vs. φυσιολογική τιμή (33/61.11%)	0.5843	1.2 (0.6-2.5)
	Με νόσο vs. χαμηλή (26/34.21%), vs. φυσιολογική τιμή (50/65.79%)		
<b>Θρομβομοντουλίνη</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (7/12.96%), vs. χαμηλή (27/50%), vs. φυσιολογική τιμή (20/37.04%)	0.3653	-
	Με νόσο vs. υψηλή (16/21.05%), vs. χαμηλή (30/39.47%), vs. φυσιολογική τιμή (30/39.47%)		
<b>Μυελοϋπεροξειδάση</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (19/35.18%), vs. χαμηλή (1/1.85%), vs. φυσιολογική τιμή (34/62.96%)	0.4831	-
	Με νόσο vs. υψηλή (26/34.21%), vs. φυσιολογική τιμή (50/65.79%)		

**Πίνακας 33.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και αρτηριακή υπέρταση με κατηγοριοποίηση των τιμών

### 3.11.5 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Στη συνέχεια της στατιστικής ανάλυσης, ακολούθησε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με και χωρίς περιφερική αρτηριακή νόσο και διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές μυελοϋπεροξειδάσης σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς περιφερική αρτηριοπάθεια, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.04$ ) (Πίνακας 34). Σημειώνεται ότι μόνο 9 ασθενείς έπασχαν από περιφερική αρτηριακή νόσο κι επομένως λόγω του μικρού δείγματος ασθενών είναι αμφίβολη η ερμηνεία του συγκεκριμένου αποτελέσματος.

Όταν έγινε η κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών μεταξύ των ασθενών με και χωρίς περιφερική αρτηριακή νόσο (Πίνακας 35). Σε όλους τους ασθενείς με τη νόσο, η hs- CRP βρέθηκε αυξημένη, ενώ η δραστικότητα του παράγοντα vWF ήταν αυξημένη στο 22.22% των ασθενών αυτών. Επιπρόσθετα, η δραστικότητα της ADAMTS13 παρουσιάστηκε χαμηλότερη του φυσιολογικού εύρους τιμών στο 33% των ασθενών με περιφερική αρτηριοπάθεια και η θρομβομοντουλίνη ήταν χαμηλότερη στο 33.33% των ίδιων ασθενών. Τέλος, η μυελοϋπεροξειδάση βρέθηκε υψηλότερη του φυσιολογικού στο 22.22% των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο.

Παράμετροι	Ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (N=9)	Ασθενείς χωρίς περιφερική αρτηριακή νόσο (N=121)	p
	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	
Hs- CRP (mg/L)	6.8 (4.9-8.7)	3.6 (3-13.4)	0.277667
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	135.4 (119.2-154.1)	162.9 (133.4-222.3)	0.109501
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	79.4 (58.9-106)	92 (56.9-106)	0.842199
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	3883 (2118-4553)	3147 (2133-4891)	0.865262
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	65.1 (54-150.8)	164.5 (97.5-293.9)	<b>0.043902</b>

Πίνακας 34. Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και περιφερική αρτηριακή νόσος

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	pValue	OR και 95% CI
<b>Hs- CRP</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (109/90.08%), vs. φυσιολογική τιμή (12/9.92%)	0.3214	-
	Με νόσο vs. υψηλή τιμή (9/100%)		
<b>Δραστικότητα vWF</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (57/47.11%), vs. φυσιολογική τιμή (64/52.89%)	0.1480	3.1 (0.6-15.6)
	Με νόσο vs. υψηλή (2/22.22%), vs. φυσιολογική τιμή (7/77.78%)		
<b>Δραστικότητα ADAMTS13</b>	Χωρίς νόσο vs. χαμηλή (44/36.36%), vs. φυσιολογική τιμή (77/63.64%)	0.8552	1.1 (0.3-4.8)
	Με νόσο vs. χαμηλή (3/33.33%), vs. φυσιολογική τιμή (6/66.67%)		
<b>Θρομβομοντουλίνη</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (23/19.01%), vs. χαμηλή (54/44.63%), vs. φυσιολογική τιμή (44/36.36%)	0.1385	-
	Με νόσο vs. χαμηλή (3/33.33%), vs. φυσιολογική τιμή (6/66.67%)		
<b>Μυελοϋπεροξειδάση</b>	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (43/35.54%), vs. χαμηλή (1/0.83%), vs. φυσιολογική τιμή (77/63.64%)	0.6829	-
	Με νόσο vs. υψηλή (2/22.22%), vs. φυσιολογική τιμή (7/77.78%)		

**Πίνακας 35.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και περιφερική αρτηριακή νόσος με κατηγοριοποίηση των τιμών

### 3.11.6 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η μελέτη των παραγόντων ενδοθηλιακής βλάβης συγκριτικά στους ασθενείς με και χωρίς χρόνια νεφρική νόσο οδήγησε σε αρκετά στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο διαπιστώθηκε ότι είχαν υψηλότερες τιμές hs- CRP και υψηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο ( $p=0.007$  και  $p=0.014$  αντίστοιχα). Επιπλέον, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές μυελοϋπεροξειδάσης ( $p=0.03$ ) και δραστηριότητας ADAMTS13 (οριακά,  $p=0.096$ ), συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο (Πίνακας 36). Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη σύγκριση της δραστηριότητας του vWF στις δύο ομάδες ασθενών.

Με βάση τη στατιστική ανάλυση με την κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών, όλοι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είχαν αυξημένες τιμές hs- CRP, οι μισοί ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη δραστηριότητα vWF και το 57.14% των ασθενών εμφάνισε χαμηλότερη του φυσιολογικού δραστηριότητα της ADAMTS13 (Πίνακας 37). Επιπλέον, η θρομβομοντουλίνη βρέθηκε αυξημένη σε μεγαλύτερο ποσοστό στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p= 0.0242$ ). Πιο συγκεκριμένα, η θρομβομοντουλίνη ήταν υψηλότερη του φυσιολογικού εύρους τιμών στο 42.86% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, ενώ βρέθηκε αυξημένη στο 14.66% των ασθενών χωρίς τη νόσο. Τέλος, η μυελοϋπεροξειδάση ήταν υψηλή στο 21.43% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και στο 21.43% των ασθενών χωρίς τη νόσο, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών. Εκτός των εργαστηριακών αποτελεσμάτων της θρομβομοντουλίνης, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη σύγκριση των υπόλοιπων εργαστηριακών παραμέτρων στις δύο ομάδες ασθενών, με βάση την κατηγοριοποίηση των τιμών.



Παράμετροι	Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (N=14)	Ασθενείς χωρίς χρόνια νεφρική νόσο (N=116)	p
	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	
Hs- CRP (mg/L)	9.8 (5.8-20.8)	3.4 (3-11)	<b>0.007148</b>
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	174.1 (133.4-255.6)	157.5 (130-218.7)	0.617467
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	57.9 (35.9-106)	92.1 (59.8-106)	0.096655
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	4627.5 (2995-8882)	2950 (2118-4587)	<b>0.014956</b>
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	88.6 (46.7-150.8)	174.5 (99.1-304)	<b>0.032766</b>

Πίνακας 36. Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και χρόνια νεφρική νόσος

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	pValue	OR και 95% CI
Hs- CRP	Χωρίς νόσο vs. υψηλή(104/89.66%), vs. φυσιολογική τιμή (12/10.34%)	0.2065	-
	Με νόσο vs. υψηλή τιμή (14/100%)		
Δραστικότητα vWF	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (52/44.83%), vs. φυσιολογική τιμή (64/55.17%)	0.7135	0.8 (0.3-2.5)
	Με νόσο vs. υψηλή (7/50%), vs. φυσιολογική τιμή (7/50%)		
Δραστικότητα ADAMTS13	Χωρίς νόσο vs. χαμηλή (39/33.62%), vs. φυσιολογική τιμή (77/66.38%)	0.0836	0.4 (0.1-1.2)
	Με νόσο vs. χαμηλή (8/57.14%), vs. φυσιολογική τιμή (6/42.86%)		
Θρομβομοντουλίνη	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (17/ <b>14.66%</b> ), vs. χαμηλή (54/46.55%), vs. φυσιολογική τιμή (45/38.79%)	<b>0.0242</b>	-
	Με νόσο vs. υψηλή (6/ <b>42.86%</b> ), vs. χαμηλή (3/21.43%), vs. φυσιολογική τιμή (5/35.71%)		
Μυελοϋπεροξειδάση	Χωρίς νόσο vs. υψηλή (42/36.21%), vs. χαμηλή (1/0.86%), vs. φυσιολογική τιμή (73/62.93%)	0.5011	-
	Με νόσο vs. υψηλή (3/21.43%), vs. φυσιολογική τιμή (11/78.57%)		

Πίνακας 37. Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και χρόνια νεφρική νόσος με κατηγοριοποίηση των τιμών

### 3.11.7 ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΘΕΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Κατά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των παραγόντων ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου συγκριτικά με τους ασθενείς με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, τόσο στην ανάλυση με αριθμητικά δεδομένα όσο και στην κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών ευρημάτων ( $p > 0.05$  για όλους τους παράγοντες) (Πίνακες 38, 39).

Στην περίπτωση που έγινε η κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών δεδομένων, διαπιστώθηκε ότι η hs-CRP ήταν αυξημένη στο 94.74% των ασθενών με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, καθώς και ότι η δραστικότητα του παράγοντα vWF ήταν αυξημένη στο 47.37% του ίδιου πληθυσμού. Επιπλέον, η δραστικότητα της ADAMTS13 βρέθηκε χαμηλότερη του φυσιολογικού εύρους τιμών στο 42.1% των ασθενών με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και στο 47.37% της ίδιας κατηγορίας ασθενών η θρομβομοντουλίνη μετρήθηκε χαμηλή. Τέλος, η μυελοϋπεροξειδάση ανευρέθηκε υψηλότερη του φυσιολογικού εύρους τιμών στο 47.37% των ασθενών με θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Παράμετροι	Ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου (N=19)	Ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου (N=111)	p
	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	Διάμεση τιμή (Q1-Q3)	
Hs- CRP (mg/L)	3.3 (3-7)	4.8 (3-15)	0.322888
Δραστικότητα vWF (% d.N.)	172.8 (124.9-194.5)	158 (132.9-229.5)	0.464445
Δραστικότητα ADAMTS13 (%)	72.1 (56.3-106)	92.3 (56.9-106)	0.404003
Θρομβομοντουλίνη (pg/mL)	2904 (2284-4600)	3297 (2118-4891)	0.876914
Μυελοϋπεροξειδάση (ng/mL)	134.1 (86-500)	161.9 (90.2-276.6)	0.539556

**Πίνακας 38.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου

Παράμετροι με κατηγοριοποίηση τιμών	Ενδεχόμενα	pValue	OR και 95% CI
<b>Hs- CRP</b>	Χωρίς ιστορικό vs. υψηλή (100/90.09%), vs. φυσιολογική τιμή (11/9.91%) Με ιστορικό vs. υψηλή (18/94.74%), vs. φυσιολογική τιμή (1/5.26%)	0.5179	0.5 (0.1-4.2)
<b>Δραστικότητα vWF</b>	Χωρίς ιστορικό vs. υψηλή (50/45.04%), vs. φυσιολογική τιμή (61/54.96%) Με ιστορικό vs. υψηλή (9/47.37%), vs. φυσιολογική τιμή (10/52.63%)	0.8509	0.9 (0.3-2.4)
<b>Δραστικότητα ADAMTS13</b>	Χωρίς ιστορικό vs. χαμηλή (39/35.14%), vs. φυσιολογική τιμή (72/64.86%) Με ιστορικό vs. χαμηλή (8/42.1%), vs. φυσιολογική τιμή (11/57.9%)	0.5590	0.7 (0.3-2)
<b>Θρομβομοντουλίνη</b>	Χωρίς ιστορικό vs. υψηλή (19/17.12%), vs. χαμηλή (48/43.24%), vs. φυσιολογική τιμή (44/39.64%) Με ιστορικό vs. υψηλή (4/21.05%), vs. χαμηλή (9/47.37%), vs. φυσιολογική τιμή (6/31.58%)	0.7870	-
<b>Μυελοϋπεροξειδάση</b>	Χωρίς ιστορικό vs. υψηλή (36/32.43%), vs. χαμηλή (1/0.9%), vs. φυσιολογική τιμή (74/66.67%) Με ιστορικό vs. υψηλή (9/47.37%), vs. φυσιολογική τιμή (10/52.63%)	0.4250	-

**Πίνακας 39.** Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης και θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, με κατηγοριοποίηση των τιμών

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΕΠΙ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ενδοθήλιο κατέχει προστατευτικό ρόλο έναντι της θρόμβωσης, καθώς αποτρέπει την προσκόλληση των κυκλοφορούντων κυττάρων του αίματος, διατηρεί τα αγγεία σε κατάσταση αγγειοδιαστολής και παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων <sup>[325]</sup>. Παρόλα αυτά, όταν προκύπτει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε καταστάσεις όπως η στεφανιαία νόσος, το ενδοθήλιο συμβάλλει στην ενίσχυση της απάντησης της αγγειοσύσπασης, στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων και στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων <sup>[326-328]</sup>. Τα μειωμένα επίπεδα του NO και της προστακυκλίνης οδηγούν τοπικά σε αγγειόσπασμο, αύξηση του αγγειακού τόνου και διευκόλυνση του σχηματισμού θρόμβου <sup>[329-331]</sup>. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ευοδώνεται περαιτέρω με την παρουσία κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία <sup>[332-334]</sup>. Οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, η δυσλειτουργία του άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της εξασθενημένης ενδοθηλιακής λειτουργίας, η οποία χαρακτηρίζεται από την επηρεασμένη ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή και τις προπηκτικές και προφλεγμονώδεις διεργασίες <sup>[335-338]</sup>. Η εργαστηριακή ανίχνευση και μέτρηση των παραγόντων που συμβάλλουν στους μηχανισμούς της πήξης σε καταστάσεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι σημαντική, για τη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών. Επιπρόσθετα, η συσχέτιση των μορίων αυτών με τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της προόδου της αθηροσκληρωτικής νόσου και των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, αρχικά έγινε η καταγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Η καταγραφή αυτή πραγματοποιήθηκε με κατηγοριοποίηση των αποτελεσμάτων αρχικά στον πληθυσμό της μελέτης (N=130 ασθενείς) κι έπειτα στις τρεις βασικές ομάδες ασθενών, στους ασθενείς με NSTEMI, στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και στους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας. Όσον αφορά τη μέση ηλικία του συνόλου των ασθενών της μελέτης, αυτή βρέθηκε στα 62 έτη, με τους ασθενείς που εμφάνισαν NSTEMI να έχουν τη μεγαλύτερη μέση ηλικία (67.5 έτη) σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών. Ακολούθως, οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη παρουσίασαν μέση ηλικία στα 61.5 έτη και οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου παρουσίασαν τη

μικρότερη μέση ηλικία (59 έτη). Το αποτέλεσμα αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η σταθερή στεφανιαία νόσος προηγείται χρονικά της εμφάνισης του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, συμπεριλαμβανομένων της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI. Είναι επομένως σύνηθες οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη να έχουν μικρότερη ηλικία συγκριτικά με τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Όσον αφορά το φύλο των ασθενών της μελέτης, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων σε όλες τις ομάδες ασθενών ήταν άρρενες. Πιο συγκεκριμένα, στον πληθυσμό της μελέτης το 21.5% των ασθενών ήταν γυναίκες, στην ομάδα ασθενών με NSTEMI οι γυναίκες αποτέλεσαν το 18%, στην ομάδα των ασθενών με ασταθή στηθάγχη το 20% και στην ομάδα ελέγχου το 30%. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, είναι γεγονός ότι οι γυναίκες που συμμετέχουν στην πλειοψηφία των μελετών αναφορικά με τη στεφανιαία νόσο εκπροσωπούνται σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τους άρρενες <sup>[339]</sup>. Με βάση μία συστηματική μετα- ανάλυση 740 μελετών σχετικών με την καρδιαγγειακή νόσο, που δημοσιεύτηκαν από το 2010 έως και το 2017, φάνηκε ότι 1 στους 3 συμμετέχοντες ήταν γυναίκες <sup>[340]</sup>. Ένας πιθανός λόγος της μειωμένης εκπροσώπησης των γυναικών στις κλινικές μελέτες είναι η μικρότερη προθυμία τους να συμμετάσχουν σε αυτές σε σχέση με τους άντρες <sup>[341]</sup>. Αναφορικά με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών, μελετήθηκαν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος και το θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Το κάπνισμα αποτέλεσε κυρίαρχο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς της παρούσας μελέτης. Στον πληθυσμό της μελέτης το 79.2% των ασθενών ήταν καπνιστές ή πρώην καπνιστές. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους ασθενείς με NSTEMI βρέθηκαν στο 86%, για τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη στο 78% και για την ομάδα ελέγχου στο 70%. Η αρτηριακή υπέρταση αποτέλεσε ακολούθως βασικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς το 58.5% των ασθενών της μελέτης παρουσίαζαν τη νόσο, όπως και το 54% των ασθενών με NSTEMI, το 60% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και το 63.3% των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Με βάση υπάρχουσες μελέτες της βιβλιογραφίας σχετικά με τη στεφανιαία νόσο, φαίνεται ομοίως ότι το κάπνισμα και η αρτηριακή υπέρταση αποτελούν δύο από τους συχνότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου των συμμετεχόντων <sup>[342, 343]</sup>. Στην παρούσα μελέτη, η δυσλιπιδαιμία αποτέλεσε επίσης βασικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Στο σύνολο των ασθενών, το 53.9% έπασχε από τη νόσο, ενώ σε κάθε ομάδα ξεχωριστά φάνηκε ότι το 48% των ασθενών με NSTEMI, το 44% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και το 80% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη εμφάνιζαν τη νόσο. Αρκετά υψηλό βρέθηκε το ποσοστό στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, πιθανόν όμως να σχετίζεται με το μικρότερο δείγμα ασθενών της συγκεκριμένης ομάδας (30 ασθενείς της ομάδας ελέγχου έναντι 50 ασθενών των ομάδων με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη). Ακολούθησε σε

συχνότητα εμφάνισης ο σακχαρώδης διαβήτης τόσο στο σύνολο των ασθενών (28.5%) αλλά και στις τρεις ομάδες ασθενών (28% στους ασθενείς με NSTEMI, 34% στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και 20% στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο). Σε χαμηλότερα ποσοστά οι ασθενείς παρουσίαζαν περιφερική αρτηριακή νόσο, χρόνια νεφρική νόσο και θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Πιο συγκεκριμένα, το 6.9% των ασθενών της μελέτης έπασχε από περιφερική αρτηριακή νόσο, το 10.8% από χρόνια νεφρική νόσο και το 14.6% είχε θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τα αντίστοιχα ευρήματα από μελέτες της βιβλιογραφίας, όπου φαίνεται ότι οι βασικότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών είναι το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία και ακολουθούν σε χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης η χρόνια νεφρική νόσος, η περιφερική αρτηριακή νόσος και το θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου <sup>[344, 345]</sup>.

Το σύνολο των εργαστηριακών δεδομένων της μελέτης κατηγοριοποιήθηκαν στη συνέχεια σε χαμηλή, φυσιολογική και υψηλή τιμή, με βάση το φυσιολογικό εύρος τιμών για την κάθε εργαστηριακή παράμετρο. Η κατηγοριοποίηση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό της μελέτης (N=130). Επιπλέον, έγινε και η εκτίμηση των εργαστηριακών παραμέτρων με βάση τη μέση και τη διάμεση τιμή στο σύνολο των ασθενών της μελέτης. Σε αυτήν την περίπτωση, στη γενική εξέταση αίματος βρέθηκε ότι τα ουδετερόφιλα ήταν αυξημένα στο 95.38% των ασθενών, η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης είχαν χαμηλή τιμή στο 70% και στο 66.15% των ασθενών αντίστοιχα και τα αιμοπετάλια βρέθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών να έχουν φυσιολογική τιμή (97.69%). Όσον αφορά τα αυξημένα επίπεδα των ουδετερόφιλων, το εύρημα αυτό συνάδει με τα αντίστοιχα ευρήματα σε μελέτες της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, καθώς τα αυξημένα ουδετερόφιλα έχουν συσχετιστεί με την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο και η αυξημένη τιμή τους στη γενική εξέταση αίματος αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο <sup>[346]</sup>. Η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη, όπως αναφέρθηκε, να έχουν σε σημαντικά ποσοστά χαμηλότερα επίπεδα του φυσιολογικού εύρους τιμών. Τα ευρήματα αυτά είναι επίσης σύμφωνα με τα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, καθώς τόσο τα χαμηλότερα όσο και τα υψηλότερα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης έχουν συσχετιστεί με τη στεφανιαία νόσο <sup>[347]</sup>. Όσον αφορά τα επίπεδα των αιμοπεταλίων στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, τα ευρήματα στις υπάρχουσες μελέτες ποικίλλουν, με τις τιμές τους να βρίσκονται τόσο σε φυσιολογικά, όσο και σε παθολογικά επίπεδα. Έχει παρατηρηθεί επιπλέον ότι ο παθολογικός αριθμός των αιμοπεταλίων σχετίζεται με τη χειρότερη πρόγνωση των ασθενών και την αυξημένη πιθανότητα υποτροπής της νόσου μελλοντικά <sup>[348]</sup>. Στη

συνέχεια ακολούθησε η κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών του βιοχημικού ελέγχου, κατά την οποία βρέθηκε ότι το 41.54% των ασθενών εμφάνισαν υψηλή τιμή σακχάρου (με αύξηση και της μέσης τιμής, Glu= 123.98 mg/dL), το 26.15% υψηλή τιμή ουρίας και το 30% υψηλή τιμή κρεατινίνης. Παρόμοια αύξηση των συγκεκριμένων εργαστηριακών παραμέτρων έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες της βιβλιογραφίας και έχει βρεθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορούν να επιδεινώσουν την αθηροσκληρωτική νόσο καθώς και την καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω μηχανισμών αυξημένου οξειδωτικού στρες, ενεργοποίησης της οδού της πολυόλης και τροποποιήσεων στη βασική κυτταρική μεμβράνη [349]. Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης φαίνεται πως σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση στη στεφανιαία νόσο και αυξημένη θνητότητα [350]. Όσον αφορά τους ηλεκτρολύτες κάλιο και νάτριο, αυτοί βρέθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα στην πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης (90.77%). Το 8.46% των ασθενών είχαν χαμηλή τιμή νατρίου και το 3.08% χαμηλή τιμή καλίου στον βιοχημικό έλεγχο. Η υπονατρίαμια στους ασθενείς της μελέτης πιθανόν συσχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια που αυτοί παρουσίασαν στα πλαίσια της στεφανιαίας νόσου και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα νατρίου [351]. Επιπλέον, η υποκαλιαιμία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και με αυξημένη θνητότητα καρδιαγγειακής ή άλλης αιτιολογίας [352]. Τα ένζυμα SGOT και SGPT βρέθηκαν αυξημένα στο 19.23% και στο 11.54% των ασθενών της μελέτης αντίστοιχα και η γαλακτική αφυδρογονάση βρέθηκε αυξημένη στο 33.08% των ασθενών (με αύξηση και της μέσης τιμής, μέση τιμή= 237.72 U/l). Με βάση τη βιβλιογραφία, είναι γνωστό ότι τόσο η SGOT όσο και η γαλακτική αφυδρογονάση μπορούν να αυξηθούν σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το ένζυμο SGOT έχει υψηλή ενεργό δράση στον μυοκαρδιακό ιστό, επομένως η μυοκαρδιακή νέκρωση μπορεί να προκαλέσει αύξηση των τιμών του στον ορό των ασθενών. Μάλιστα η ένταση της αύξησης του ενζύμου μπορεί να υποδεικνύει και την έκταση της βλάβης του μυοκαρδιακού ιστού [353]. Από την άλλη πλευρά, η αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης παρατηρείται συχνά στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποδεικνύει τη μυοκαρδιακή βλάβη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επικουρικός εργαστηριακός δείκτης για τη διάγνωση της νόσου [354]. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών των δεικτών του λιπιδαιμικού προφίλ, κατά την οποία διαπιστώθηκε ότι η ολική χοληστερόλη ήταν αυξημένη στο 24.62% των ασθενών, η HDL βρέθηκε μειωμένη στο 92.31% των ασθενών (μείωση και της μέσης και της διάμεσης τιμής, 41.68 mg/dL και 40mg/dL αντίστοιχα), η LDL ήταν αυξημένη στο 23.08% των ασθενών και τα τριγλυκερίδια βρέθηκαν αυξημένα στο 31.54%. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με αντίστοιχα ευρήματα από μελέτες της

βιβλιογραφίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και εξαρτώνται σε σημαντικό βαθμό και από την παρουσία ή όχι δυσλιπιδαιμίας στον πληθυσμό της μελέτης. Από τον περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο, βρέθηκε ότι η CK και η CK-MB ήταν αυξημένες στο 30.77% και στο 28.46% των ασθενών αντίστοιχα, με αύξηση και της μέσης τιμής αυτών (28.62 U/l και 234.89 U/l αντίστοιχα). Ομοίως με τα ευρήματα του ελέγχου της SGOT και της γαλακτικής αφυδρογονάσης, οι CK και CK-MB αποτελούν επιπλέον παραμέτρους που μπορούν να συνηγορήσουν στη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές των μορίων αυτών στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στα πλαίσια της υποξίας του μυοκαρδίου <sup>[355]</sup>. Τέλος, πραγματοποιήθηκε η κατηγοριοποίηση των τιμών της ενδοθηλιακής βλάβης, όπου η hs- CRP βρέθηκε αυξημένη στο 90.77% των ασθενών (με αύξηση και της μέσης και της διάμεσης τιμής της, 15.09 και 4.16 αντίστοιχα), η δραστικότητα του παράγοντα vWF βρέθηκε αυξημένη στο 45.38% των ασθενών της μελέτης (αύξηση και της μέσης τιμής= 191.91 % d.N.), η δραστικότητα της ADAMTS13 ήταν χαμηλή στο 36.15%, η θρομβομοντουλίνη βρέθηκε μειωμένη στο 43.85% και η μυελοϋπεροξειδάση ήταν αυξημένη στο 34.62% των ασθενών. Η CRP αποτελεί μία πρωτεΐνη του πλάσματος η οποία αυξάνεται ταχέως σε καταστάσεις όπως η φλεγμονή, η λοίμωξη και το τραύμα, γι' αυτό αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη φλεγμονής που μετράται συχνά στους ασθενείς <sup>[300, 301]</sup>. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα της hs- CRP είναι αυξημένα σε μεγάλο αριθμό ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα της hs- CRP προμηνύουν τη χειρότερη πρόγνωση στους στεφανιαίους ασθενείς καθώς και την υποτροπή του στεφανιαίου επεισοδίου <sup>[312-314, 356-358]</sup>. Επομένως, το αποτέλεσμα της αύξησης της hs- CRP στην παρούσα μελέτη είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα των μελετών της βιβλιογραφίας. Αναφορικά με τον παράγοντα vWF, η παρουσία του διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων επί αυξημένης διατμητικής τάσης, όπως σε βλάβες των στεφανιαίων αρτηριών <sup>[359]</sup>. Αυξημένα επίπεδα του vWF έχουν αναφερθεί ως απάντηση σε συνθήκες οξειδωτικού στρες, φλεγμονής και ενδοθηλιακού τραυματισμού και έχουν συσχετιστεί με θρομβωτικές επιπλοκές, όπως φλεβική θρομβοεμβολή και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>[360-363]</sup>. Επομένως, ο παράγοντας vWF αποτελεί έναν δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και τα επίπεδά του στο πλάσμα αυξάνονται σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, γεγονός που συνάδει με τα αποτελέσματα της δραστικότητας του vWF στην παρούσα μελέτη. Από την άλλη πλευρά, η μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13 είναι υπεύθυνη για τη διάσπαση των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του vWF σε μικρότερα, ανενεργά θραύσματα. Η μειωμένη δραστικότητα της ADAMTS13 οδηγεί σε συσσώρευση των πολυμερών του vWF στην κυκλοφορία και τελικά σε συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων <sup>[364, 365]</sup>. Με βάση της υπάρχουσες μελέτες, τα χαμηλότερα επίπεδα της ADAMTS13 έχουν



συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου επεισοδίου και μειωμένη δραστικότητα της ADAMTS13 έχει βρεθεί σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>[366-368]</sup>. Το εύρημα αυτό συνάδει με τις τιμές της δραστικότητας της ADAMTS13 που βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη. Όσον αφορά τα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης, υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία όπου ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές αυτών, επομένως τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης βρίσκονται σε αντιστοιχία με τα αποτελέσματα άλλων μελετών. Τα χαμηλότερα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε υγιή φαινομενικά άτομα, ενώ στην ισχαιμική καρδιακή νόσο τα αυξημένα της επίπεδα έχουν συσχετιστεί με επανειλημμένα οξέα συμβάματα <sup>[369-371]</sup>. Τέλος, η μυελοϋπεροξειδάση έχει ανιχνευθεί και αυτή σε αυξημένες τιμές σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, γεγονός που συνάδει με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Τα αυξημένα επίπεδα της γλυκοπρωτεΐνης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε φαινομενικά υγιή άτομα και με αυξημένο ρίσκο υποτροπών της νόσου σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο <sup>[372, 373]</sup>.

Ακολούθως πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των κλασικών εργαστηριακών παραμέτρων στις τρεις ομάδες ασθενών, στους ασθενείς με NSTEMI, στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Κατά τη σύγκριση αυτή παρατηρήθηκε ότι τα λευκά αιμοσφαίρια βρέθηκαν σε υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με NSTEMI και στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0003$  και  $p=0.0069$  αντίστοιχα). Το εύρημα αυτό συνάδει με τα αντίστοιχα ευρήματα στις μελέτες της βιβλιογραφίας. Έχει φανεί ότι τα λευκά αιμοσφαίρια είναι περισσότερο αυξημένα στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συγκριτικά με υγιείς συμμετέχοντες (controls) <sup>[374]</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην διαδικασία επιδιόρθωσης μετά από το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, προκειμένου ο νεκρωτικός ιστός του μυοκαρδίου να αντικατασταθεί από κολλαγόνο <sup>[375]</sup>. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε επίσης ότι η γλυκόζη ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0097$ ). Η υπεργλυκαιμία αποτελεί γνωστό εύρημα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και επομένως δικαιολογείται το ανωτέρω αποτέλεσμα. Επιπλέον, η κρεατινίνη βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (NSTEMI και ασταθή στηθάγχη) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0056$  και  $p=0.0084$  αντίστοιχα), η SGOT βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς με NSTEMI συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών ( $p=0.0009$  και  $p<0.0001$  αντίστοιχα) και η γαλακτική αφυδρογονάση ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με

NSTEMI σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς της μελέτης ( $p=0.0002$  και  $p<0.0001$  αντίστοιχα). Οι υψηλότερες τιμές της SGOT και της γαλακτικής αφυδρογονάσης στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι αναμενόμενες σε σύγκριση με τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, καθώς είναι γνωστό ότι τα επίπεδα των μορίων αυτών αυξάνονται σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αύξηση της κρεατινίνης στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα πιθανόν να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Όσον αφορά τους ηλεκτρολύτες, το κάλιο είχε υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0298$  και  $p=0.029$  αντίστοιχα). Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η υπερκαλιαιμία είναι σύνηθες εύρημα στους ασθενείς που νοσηλεύονται με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα υψηλότερα επίπεδα καλίου και ο αυξημένος αριθμός επεισοδίων υπερκαλιαιμίας συνδέονται με αύξηση των επιπλοκών και της θνητότητας<sup>[376]</sup>. Επιπρόσθετα, το νάτριο βρέθηκε υψηλότερο στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0327$ ). Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, έχουν παρατηρηθεί υψηλότερα επίπεδα νατρίου σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, οι οποίοι είναι καπνιστές και πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη<sup>[377]</sup>. Ομοίως, οι ασθενείς της μελέτης που εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα νατρίου στον ορό, ήταν στην πλειοψηφία τους καπνιστές και πολλοί από αυτούς έπασχαν επιπλέον από σακχαρώδη διαβήτη. Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, η ολική χοληστερόλη και η LDL ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με NSTEMI έναντι των ασθενών με σταθερή στηθάγχη ( $p=0.0277$  και  $p=0.0087$  αντίστοιχα), η HDL βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0081$  και  $p=0.0041$  αντίστοιχα) και τα τριγλυκερίδια ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη έναντι των ασθενών της ομάδας ελέγχου ( $p=0.0001$ ). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, με υψηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης, LDL και τριγλυκεριδίων επί οξέος στεφανιαίου συμβάματος. Στην παρούσα μελέτη, οι υψηλότερες τιμές της HDL στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο πιθανόν να οφείλονται στον χρόνο που μεσολάβησε από την έναρξη του επεισοδίου μέχρι την αιμοληψία. Στην παρούσα μελέτη, η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε άμεσα στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, πριν τον στεφανιογραφικό έλεγχο και ήδη από τις πρώτες ώρες της έναρξης των συμπτωμάτων, δε συμπεριελήφθησαν επομένως στη μελέτη ασθενείς με καθυστερημένη προσέλευση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Έχει παρατηρηθεί ότι στις πρώτες 48 ώρες μετά το έμφραγμα, το λιπιδαιμικό προφίλ μεταβάλλεται σε σημαντικό βαθμό, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL μειώνονται σε μεγάλο βαθμό και γ' αυτό συστήνεται η αιμοληψία για έλεγχο του λιπιδαιμικού προφίλ να γίνεται όσο πιο άμεσα γίνεται, στις πρώτες ώρες νοσηλείας του ασθενούς<sup>[378]</sup>. Τέλος, αναφορικά με τις μετρήσεις των CK και CK-MB, βρέθηκε ότι η CPK ήταν

αυξημένη στους ασθενείς με NSTEMI έναντι των ασθενών με ασταθή και σταθερή στηθάγχη ( $p=0.0007$  και  $p=0.0001$  αντίστοιχα) και η CK-MB βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με NSTEMI σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών ( $p<0.0001$ ), καθώς και στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0364$ ). Είναι γνωστό, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ότι τόσο η CK όσο και η CK-MB αυξάνονται στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, επομένως τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με τα αντίστοιχα ευρήματα σε μελέτες της βιβλιογραφίας.

Στο επόμενο βήμα της στατιστικής ανάλυσης, έγινε η διερεύνηση των αποτελεσμάτων του στεφανιογραφικού ελέγχου στο σύνολο των ασθενών ( $N=130$ ). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και βρέθηκε ότι 56 ασθενείς (43.08%) είχαν νόσο στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, 47 ασθενείς (36.15%) παρουσίασαν νόσο στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, 35 ασθενείς (26.92%) είχαν αποφρακτική νόσο στην περισπώμενη αρτηρία και 13 ασθενείς (10%) είχαν νόσο στελέχους. Με βάση τη βιβλιογραφία, στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου το αγγείο που εμφανίζει πιο συχνά βλάβη είναι ο πρόσθιος κατιόντας κλάδος και ακολουθούν η δεξιά στεφανιαία αρτηρία και τα υπόλοιπα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία<sup>[379]</sup>. Στην παρούσα μελέτη επομένως τα αποτελέσματα συνάδουν με αυτά της βιβλιογραφίας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το ίδιο ισχύει και για την ένοχη βλάβη στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, όπου το ένοχο αγγείο για το οξύ επεισόδιο βρίσκεται συνήθως στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο. Στην παρούσα μελέτη, η ένοχη βλάβη εντοπίστηκε στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο σε 36 ασθενείς (27.69%) και ακολούθως στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία σε 25 ασθενείς (19.23%), στην περισπώμενη αρτηρία σε 16 ασθενείς (12.31%) και στο στέλεχος σε 6 ασθενείς (4.62%). Αναφορικά με τον τρόπο περαιτέρω αντιμετώπισης των ασθενών με αποφρακτική στεφανιαία νόσο, σε 59 ασθενείς ακολούθησε άμεσα PCI της ένοχης βλάβης, σε 17 ασθενείς πραγματοποιήθηκε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Η απόφαση για τον τρόπο περαιτέρω αντιμετώπισης των ασθενών λαμβάνεται έχοντας υπόψιν μία πληθώρα σημαντικών παραγόντων: τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, την ευαλωτότητά του, τις συννοσηρότητες που παρουσιάζει, τον αριθμό, την πολυπλοκότητα και τα γενικά χαρακτηριστικά των βλαβών των στεφανιαίων αγγείων, τη διαθεσιμότητα των μεθόδων αντιμετώπισης και την επιθυμία του ασθενούς. Η πιο συνηθισμένη μέθοδος επαναιμάτωσης στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο βάσει της βιβλιογραφίας είναι η διαδερμική αγγειοπλαστική, καθώς αποτελεί μία μη χειρουργική, διαδερμική τεχνική, εύκολα προσβάσιμη και με ικανοποιητικά αποτελέσματα στην πλειοψηφία των περιπτώσεων<sup>[380]</sup>. Τέλος, αναφορικά με

τον αριθμό των στεφανιαίων αρτηριών που παρουσίαζαν αποφρακτική νόσο στους ασθενείς της μελέτης, δεν ανευρέθηκε αιμοδυναμικά σημαντική στένωση σε 47 ασθενείς (36.15%), νόσο ενός αγγείου παρουσίασαν 37 ασθενείς (28.46%), νόσο δύο αγγείων εμφάνισαν 24 ασθενείς (18.46%) και 10 ασθενείς (7.69%) είχαν νόσο τριών αγγείων. Επιπρόσθετα, 5 ασθενείς (3.85%) παρουσίασαν νόσο στελέχους κι ενός στεφανιαίου αγγείου, 2 (1.54%) ασθενείς εμφάνισαν νόσο στελέχους και δύο στεφανιαίων αγγείων και 5 (3.85%) ασθενείς είχαν νόσο στελέχους και τριών στεφανιαίων αγγείων. Η πολυαγγειακή νόσος και η νόσος στελέχους είναι λιγότερο συνήθεις σε σύγκριση με τη νόσο ενός ή δύο στεφανιαίων αγγείων και συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση του ασθενούς. Επιπλέον, οι προαναφερθείσες νόσοι συχνά απαιτούν αορτοστεφανιαία παράκαμψη για την πλήρη επαναιμάτωση, λόγω της πολυπλοκότητας της νόσου που συνήθως παρουσιάζεται στα στεφανιαία αγγεία.

Η στατιστική ανάλυση συνεχίστηκε με τη σύγκριση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων των παραγόντων ενδοθηλιακής βλάβης μεταξύ των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο. Ακολούθησε και η σύγκριση με βάση την κατηγοριοποίηση των τιμών των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης. Στη σύγκριση φάνηκε ότι οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είχαν υψηλότερες τιμές hs-CRP σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο ( $p < 0.0001$ ). Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των τιμών, το 99% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εμφάνισαν υψηλή τιμή της hs-CRP, σε σύγκριση με το 63% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη που είχαν υψηλή hs-CRP ( $p < 0.0001$ ). Έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα της hs-CRP είναι αυξημένα σε μεγάλο αριθμό ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα επίπεδά της προμηνύουν τη χειρότερη πρόγνωση στους στεφανιαίους ασθενείς καθώς και την υποτροπή του στεφανιαίου επεισοδίου [312-314, 356-358]. Όλα τα ανωτέρω ευρήματα συνάδουν με τα υπάρχοντα δεδομένα της βιβλιογραφίας σχετικά με την αύξηση της CRP σε οξεία στεφανιαία συμβάματα και προσθέτουν δεδομένα σχετικά με τη σύγκριση αυτής στους ασθενείς με NSTEMI, ασταθή στηθάγχη και σταθερή στεφανιαία νόσο. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε επίσης ότι όσον αφορά τη δραστηριότητα του παράγοντα vWF, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (NSTEMI και ασταθή στηθάγχη) και χρόνια στεφανιαία νόσο, τόσο με αριθμητικά δεδομένα όσο και με την κατηγοριοποίηση των τιμών. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του παράγοντα vWF σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, με την πλειοψηφία των μελετών να αναφέρονται σε ασθενείς με STEMI και NSTEMI [361, 381, 382]. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία δεδομένα σύγκρισης της δραστηριότητας του παράγοντα vWF στους ασθενείς των τριών ομάδων της

μελέτης (ασθενείς με NSTEMI, ασταθή στηθάγχη και σταθερή στεφανιαία νόσο). Σχετικά με τη δραστηριότητα της ADAMTS13, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα συγκριτικά με τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ( $p=0.00214$ ). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα με την κατηγοριοποίηση των τιμών ( $p=0.0042$ ). Όσον αφορά τα ευρήματα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, μειωμένη δραστηριότητα της ADAMTS13 έχει βρεθεί σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>[366-368]</sup>. Το αντικρουόμενο αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι η δραστηριότητα της ADAMTS13 μπορεί να είναι χαμηλότερη τοπικά στη στεφανιαία κυκλοφορία κατά το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, ιδίως στο σημείο της βλάβης του στεφανιαίου αγγείου, αλλά όχι και στη συστηματική κυκλοφορία στους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη. Στη συγκεκριμένη μελέτη οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν από περιφερική φλέβα και όχι ενδοστεφανιαία. Η υπόθεση αυτή απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, καθώς δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία συγκριτικές μελέτες με καταγραφή της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεάσης στη στεφανιαία και στη συστηματική κυκλοφορία των ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη. Με βάση τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με STEMI, φαίνεται ότι η ADAMTS13 και η δραστηριότητα αυτής ήταν μειωμένες στην περιοχή της ένοχης βλάβης του στεφανιαίου αγγείου, συγκριτικά με τις τιμές της συστηματικής κυκλοφορίας <sup>[366, 367]</sup>. Σχετικά με τη θρομβομοντουλίνη, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ( $p=0.0016$ ) και το συγκεκριμένο αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε και με την κατηγοριοποίηση των τιμών ( $p=0.0007$ ). Σε ασθενείς με έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο, τα υψηλά επίπεδα της θρομβομοντουλίνης αντικατοπτρίζουν τον βαθμό της ενδοθηλιακής βλάβης και την έκταση της νόσου και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης χρήζουν περαιτέρω επιβεβαίωσης από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, καθώς δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία αντίστοιχες αναφορές για τις συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Τέλος, αναφορικά με τη μυελοϋπεροξειδάση, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σύγκριση μεταξύ των ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και σταθερή στεφανιαία νόσο, τόσο με βάση τα αριθμητικά δεδομένα, όσο και με βάση την κατηγοριοποίηση των τιμών. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, αυξημένα επίπεδα του μορίου αυτού έχουν βρεθεί σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις που συμπεριλαμβάνουν την αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως σε συστηματική φλεγμονή και σε καρδιαγγειακή νόσο <sup>[372, 383-385]</sup>. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα της γλυκοπρωτεΐνης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο ρίσκο υποτροπών της νόσου σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο <sup>[372, 373]</sup>. Δεν υπάρχουν αντίστοιχα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία όσον αφορά τη σύγκριση της μυελοϋπεροξειδάσης στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και σταθερή στηθάγχη,

οπότε τα συγκεκριμένα ευρήματα της παρούσας μελέτης χρήζουν περαιτέρω έρευνας. Συνολικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά τη σύγκριση των δεικτών της ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο και συγκεκριμένα στους ασθενείς με NSTEMI, με ασταθή στηθάγχη και με σταθερή στεφανιαία νόσο αποτελούν καινούρια προσθήκη στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Στο επόμενο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με και χωρίς PCI. Επομένως οι ασθενείς σε αυτήν την περίπτωση χωρίστηκαν στην ομάδα αυτών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και στην ομάδα όσων υποβλήθηκαν μόνο σε στεφανιογραφικό έλεγχο. Οι παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν ήταν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος και το θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Όσον αφορά το κάπνισμα, οι περισσότεροι ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε PCI ήταν μη καπνιστές (45 ασθενείς, 63.38%) και καπνιστές σε αυτήν την κατηγορία ήταν 26 ασθενείς (36.62%). Από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, ενεργοί καπνιστές ήταν 21 ασθενείς (35.59%). Φάνηκε επομένως ότι η πλειοψηφία των ασθενών που δε χρειάστηκε να υποβληθούν σε PCI ήταν μη καπνιστές και ταυτόχρονα μικρότερο ποσοστό όσων υποβλήθηκαν σε PCI ήταν ενεργοί καπνιστές. Ακολούθησε η σύγκριση για την περίπτωση των πρώην καπνιστών, όπου βρέθηκε ότι οι πρώην καπνιστές που υποβλήθηκαν σε απλό στεφανιογραφικό έλεγχο ήταν 18 (40%), ενώ οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI και ήταν πρώην καπνιστές ήταν 29 (76.32%). Παρότι το ποσοστό των πρώην καπνιστών ήταν σημαντικά αυξημένο σε σχέση με των μη καπνιστών που υποβλήθηκαν σε PCI, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση των δύο ομάδων, καθώς επίσης δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά και στις υπόλοιπες ομάδες ασθενών που συγκρίθηκαν αναφορικά με το κάπνισμα. Με βάση αντίστοιχη μελέτη της βιβλιογραφίας, με συμμετοχή 8582 ασθενών, το ποσοστό των ασθενών που ήταν ενεργοί καπνιστές και υποβλήθηκαν σε PCI ήταν 22.6% <sup>[386]</sup>. Στην παρούσα μελέτη, το αντίστοιχο ποσοστό όπως αναφέρθηκε βρέθηκε στο 35.59%. Δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία συγκριτικές μελέτες που να διαχωρίζουν τους ασθενείς σε ενεργούς και πρώην καπνιστές στη σύγκριση της διενέργειας ή όχι PCI, επομένως αυτό αποτελεί μία νέα προσθήκη στα υπάρχοντα δεδομένα. Ακολούθως, στη σύγκριση της παρουσίας του σακχαρώδους διαβήτη, οι περισσότεροι ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε PCI δεν έπασχαν από τη νόσο (49 ασθενείς, 69.01%) και από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI 35 ασθενείς (49.3%) έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σύγκριση της παρουσίας της νόσου στους ασθενείς με και χωρίς PCI, καθώς επίσης δεν

υπάρχει στη βιβλιογραφία αντίστοιχη σύγκριση της παρουσίας του σακχαρώδους διαβήτη με βάση τη διενέργεια ή όχι PCI. Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, η παρουσία της νόσου στους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση και με αυξημένα ποσοστά επιπλοκών, όπως επαναστένωση <sup>[387]</sup>. Αναφορικά με τη δυσλιπιδαιμία, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι 36 ασθενείς (50.7%) χωρίς τη νόσο υποβλήθηκαν σε απλό στεφανιογραφικό έλεγχο και από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, οι 35 (59.32%) έπασχαν από δυσλιπιδαιμία. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση της παρουσίας της νόσου στους ασθενείς με και χωρίς PCI. Δεν υπάρχει αντίστοιχη σύγκριση στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, καθώς οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στην παρουσία της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μετά τη διενέργεια της αγγειοπλαστικής <sup>[388]</sup>. Όσον αφορά την αρτηριακή υπέρταση, ομοίως δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση της παρουσίας της νόσου σε ασθενείς με και χωρίς PCI. Πιο συγκεκριμένα, από τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε PCI οι 27 (38.03%) δεν έπασχαν από τη νόσο, ενώ από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, οι 32 (54.24%) έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση. Δεν υπάρχει αντίστοιχη σύγκριση της παρουσίας αρτηριακής υπέρτασης στους συγκεκριμένους ασθενείς στη βιβλιογραφία. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, η αρτηριακή υπέρταση πριν τη διενέργεια της PCI έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση στους στεφανιαίους ασθενείς και με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης μετά την αγγειοπλαστική <sup>[389, 390]</sup>. Στη σύγκριση της παρουσίας περιφερικής αρτηριακής νόσου, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε PCI δεν εμφάνιζαν τη νόσο (67 ασθενείς, 94.37%) και από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, 5 ασθενείς (8.48%) εμφάνιζαν περιφερική αρτηριακή νόσο. Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση της παρουσίας ή όχι περιφερικής αρτηριακής νόσου στους ασθενείς με και χωρίς PCI. Είναι γνωστό ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της στεφανιαίας νόσου και της περιφερικής αρτηριακής νόσου κι επομένως συχνά ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο μπορεί να πάσχουν ταυτόχρονα από στεφανιαία νόσο και το αντίστροφο <sup>[128]</sup>. Είναι επομένως δικαιολογημένη η διερεύνηση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο. Στην παρούσα μελέτη, το χαμηλό ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζαν περιφερική αρτηριακή νόσο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI (5 ασθενείς, 8.48%) πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι συνολικά ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη και έπασχαν από περιφερική αρτηριακή νόσο ήταν μικρός (9 ασθενείς, 6.9%). Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υπάρχει αντίστοιχη σύγκριση της παρουσίας περιφερικής αρτηριακής νόσου σε σχέση με τη διενέργεια ή όχι PCI. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η σύγκριση της παρουσίας χρόνιας νεφρικής νόσου στους ασθενείς με και χωρίς PCI, όπου δε βρέθηκαν

στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε PCI δεν έπασχαν από τη νόσο (64 ασθενείς, 90.14%), ενώ από τους ασθενείς που προχώρησαν σε αγγειοπλαστική 7 (11.86%) έπασχαν από χρόνια νεφρική νόσο. Είναι πιθανόν ο χαμηλός αριθμός των ασθενών με τη νόσο που υποβλήθηκαν σε PCI να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζουν συχνά πολυαγγειακή νόσο ή πολύπλοκες βλάβες των στεφανιαίων αρτηριών, οπότε υποβάλλονται συχνά σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη για την πλήρη επαναμιάτωση <sup>[391]</sup>. Τέλος, στην παρούσα μελέτη έγινε η σύγκριση της παρουσίας θετικού οικογενειακού ιστορικού στους ασθενείς με και χωρίς PCI και διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI είχαν σε υψηλότερο ποσοστό θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου απ' ό,τι οι ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε PCI, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.0291$ ). Πιο συγκεκριμένα, το 22% των ασθενών που προχώρησαν σε αγγειοπλαστική είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ενώ το 8.45% των ασθενών που υποβλήθηκαν μόνο σε στεφανιογραφικό έλεγχο είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με τα αντίστοιχα ευρήματα από μελέτες της βιβλιογραφίας, καθώς είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό είναι πιθανότερο να εμφανίσουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ακόμη και απουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, κι επομένως είναι πιο πιθανόν να παρουσιάζουν αποφρακτική στεφανιαία νόσο η οποία να απαιτεί αγγειοπλαστική.

Στο επόμενο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των παραμέτρων ενδοθηλιακής βλάβης καθώς και των εργαστηριακών τιμών του αιματολογικού και του βιοχημικού ελέγχου στους ασθενείς με PCI και στους ασθενείς με συντηρητική αντιμετώπιση, τόσο με βάση τα αριθμητικά δεδομένα όσο και σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των τιμών. Όσον αφορά την hs-CRP, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της στους ασθενείς με και χωρίς PCI. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, έχει βρεθεί πιο αυξημένη η τιμή της CRP σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, σε σχέση με ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο σε στεφανιογραφικό έλεγχο <sup>[392]</sup>. Αναφορικά με τη δραστικότητα του παράγοντα vWF, ομοίως στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν ή όχι σε PCI. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, φαίνεται ότι η αυξημένη δραστικότητα του παράγοντα vWF σχετίζεται με τη σοβαρότητα της στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας, δεν υπάρχει όμως αντίστοιχη μελέτη της σύγκρισης της δραστικότητας του παράγοντα σε ασθενείς που υποβάλλονται ή όχι σε αγγειοπλαστική <sup>[393]</sup>. Επομένως, το συγκεκριμένο εύρημα της παρούσας μελέτης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Αναφορικά με τη δραστικότητα της ADAMTS13, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών της στους ασθενείς με PCI



σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλό στεφανιογραφικό έλεγχο. Το εύρημα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, καθώς δεν υπάρχει αντίστοιχη σύγκριση των τιμών της ADAMTS13 στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης από την άλλη πλευρά ήταν στατιστικά σημαντικά, όσον αφορά τα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης, καθώς φάνηκε ότι οι ασθενείς που οδηγήθηκαν σε PCI, επομένως αυτοί οι οποίοι είχαν αποφρακτική στεφανιαία νόσο, εμφάνισαν και υψηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης σε σχέση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλή στεφανιογραφία ( $p=0.007$ ). Το εύρημα αυτό υποδεικνύει τη χειρότερη πρόγνωση στους ασθενείς με υψηλές τιμές της πρωτεΐνης, καθώς αυτοί εμφάνιζαν αποφρακτική στεφανιαία νόσο που έχρηζε περαιτέρω αντιμετώπισης, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις, οι οποίοι είχαν χαμηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης. Τα υψηλά επίπεδα του μορίου σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου <sup>[394]</sup>. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν έχει γίνει η σύγκριση της πρωτεΐνης σε ασθενείς με και χωρίς PCI. Τέλος, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη σύγκριση των τιμών της μυελοϋπεροξειδάσης στους ασθενείς με και χωρίς αγγειοπλαστική με βάση τα αριθμητικά δεδομένα, όμως στην κατηγοριοποίηση των τιμών διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με PCI είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υψηλές τιμές της πρωτεΐνης σε σχέση με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε PCI ( $p=0.0258$ ). Το αποτέλεσμα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, καθώς δεν υπάρχουν αντίστοιχες συγκριτικές μελέτες στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλογη σύγκριση των δεικτών του αιματολογικού και του βιοχημικού εργαστηριακού ελέγχου στους ασθενείς με και χωρίς PCI. Με βάση τα συγκεκριμένα αποτελέσματα, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους δείκτες ελέγχου της γενικής εξέτασης αίματος (λευκά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης και αιμοπετάλια) μεταξύ των ασθενών με αγγειοπλαστική και όσων υποβλήθηκαν σε απλή στεφανιογραφία. Πιθανόν το αποτέλεσμα αυτό να υποδεικνύει πως οι τιμές της γενικής εξέτασης αίματος δε διαφοροποιούνται σημαντικά στους ασθενείς που έχουν αποφρακτική στεφανιαία νόσο και υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, σε σχέση με τους ασθενείς που διενεργείται απλή στεφανιογραφία. Το εύρημα αυτό όμως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, ιδίως όσον αφορά τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, αφού είναι γνωστό πως αυτά μπορούν να αυξηθούν σημαντικά στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο <sup>[395]</sup>. Κατά τον αντίστοιχο συγκριτικό έλεγχο των τιμών του βιοχημικού ελέγχου, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών για την πλειοψηφία των παραμέτρων μεταξύ ασθενών με και χωρίς PCI, με εξαίρεση τις τιμές της SGOT και της CK-MB. Πιο συγκεκριμένα, τόσο η SGOT όσο και η CK-MB βρέθηκαν υψηλότερες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν

μόνο σε στεφανιογραφικό έλεγχο ( $p=0.0125$  και  $p=0.022$  αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και με την κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών. Τα ανωτέρω ευρήματα είναι αποδεκτά καθώς είναι γνωστό ότι η SGOT και η CK-MB αυξάνονται σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, οι οποίοι είναι πολύ πιθανόν να χρειαστούν αγγειοπλαστική για την πλήρη επαναιμάτωση. Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, με βάση τα αριθμητικά δεδομένα δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ενώ με την κατηγοριοποίηση των τιμών διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με PCI είχαν υψηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική (33.9% στους ασθενείς με PCI έναντι 16.9% στους ασθενείς χωρίς PCI,  $p=0.0399$ ). Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα διαφοροποιείται στις υπάρχουσες μελέτες, καθώς οι τιμές των δεικτών του λιπιδαιμικού προφίλ, και επομένως και της ολικής χοληστερόλης, επηρεάζονται από την παρουσία οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, από τον χρόνο της αιμοληψίας (πριν την PCI ή μετά) και από την παρουσία ή όχι δυσλιπιδαιμίας στον ασθενή και την αντίστοιχη λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής.

Στη συνέχεια της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στις τρεις ομάδες ασθενών, στους ασθενείς με NSTEMI, στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και στους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας. Σε αυτήν την περίπτωση, η hs- CRP βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με NSTEMI σε σχέση με τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0015$  και  $p<0.0001$  αντίστοιχα). Επιπλέον, η hs- CRP ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με τους ασθενείς με χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο ( $p= 0.0069$ ). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και με την κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών. Σε αυτήν την περίπτωση, η hs- CRP βρέθηκε υψηλότερη σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με NSTEMI σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, καθώς και σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με τους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά και στις δύο περιπτώσεις ( $p<0.0001$ ). Πιο συγκεκριμένα, η hs- CRP ήταν αυξημένη σε όλους τους ασθενείς με NSTEMI, στο 98% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και στο 63% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη. Τα ευρήματα της υψηλότερης hs- CRP στους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου συνάδουν με τα υπάρχοντα δεδομένα της βιβλιογραφίας σχετικά με την αύξηση της CRP σε οξέα στεφανιαία συμβάματα και κυρίως σε STEMI και NSTEMI <sup>[396, 397]</sup>. Όσον αφορά την αύξηση της hs- CRP σε ασθενείς με NSTEMI συγκριτικά με τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, αυτή αποτελεί μία νέα προσθήκη στη βιβλιογραφία, καθώς δεν υπάρχουν συγκριτικά δεδομένα σε αυτές τις δύο ομάδες ασθενών.

Σχετικά με τη δραστικότητα του παράγοντα vWF, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των τιμών της στις τρεις ομάδες ασθενών, τόσο σε αριθμητικά δεδομένα όσο και με την κατηγοριοποίηση των τιμών. Οι υπάρχουσες μελέτες της βιβλιογραφίας υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα του vWF στο πλάσμα είναι αυξημένα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ιδίως με ανάσπαση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας <sup>[361-363]</sup>. Δεν υπάρχουν όμως συγκριτικές μελέτες της δραστικότητας του vWF στις τρεις ομάδες ασθενών, όπως αναφέρονται στην παρούσα μελέτη, επομένως τα παρόντα αποτελέσματα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Όσον αφορά τη δραστικότητα της ADAMTS13, αυτή ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0035$  και  $p=0.0102$  αντίστοιχα). Δε βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών της δραστικότητας της ADAMTS13 μεταξύ των ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη. Το ίδιο αποτέλεσμα βρέθηκε και με την κατηγοριοποίηση των τιμών, όπου το 60% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη εμφάνισαν χαμηλές τιμές της δραστικότητας ADAMTS13, ενώ το 26% των ασθενών με NSTEMI και το 32% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές της δραστικότητας της μεταλλοπρωτεάσης. Το αποτέλεσμα αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι η δραστικότητα της ADAMTS13 μπορεί να είναι χαμηλότερη τοπικά στη στεφανιαία κυκλοφορία κατά το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, ιδίως στο σημείο της βλάβης του στεφανιαίου αγγείου, αλλά όχι και στη συστηματική κυκλοφορία στους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη. Στη συγκεκριμένη μελέτη οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν από περιφερική φλέβα και όχι ενδοστεφανιαία. Η υπόθεση αυτή απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, καθώς δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία συγκριτικές μελέτες με καταγραφή της δραστικότητας της μεταλλοπρωτεάσης στη στεφανιαία και στη συστηματική κυκλοφορία των ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη. Με βάση τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με STEMI, φαίνεται ότι η ADAMTS13 και η δραστικότητα αυτής ήταν μειωμένες στην περιοχή της ένοχης βλάβης του στεφανιαίου αγγείου, συγκριτικά με τις τιμές της συστηματικής κυκλοφορίας <sup>[366, 367]</sup>. Επομένως, στη θέση της απόφραξης του στεφανιαίου αγγείου μικρότερες ποσότητες της ADAMTS13 είναι διαθέσιμες για να μειώσουν τη συσσώρευση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων που προάγονται από τον παράγοντα vWF. Σχετικά με τα αποτελέσματα της θρομβομοντουλίνης, βρέθηκε ότι ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών ( $p=0.0307$  στη σύγκριση με τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και  $p=0.0002$  συγκριτικά με τους ασθενείς με θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας). Με την κατηγοριοποίηση των τιμών, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα θρομβομοντουλίνης ήταν υψηλότερο στις ομάδες ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0002$  και  $p=0.0315$

αντίστοιχα). Το 60% των ασθενών με NSTEMI παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης, ενώ το 44% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και το 16.67% των ασθενών της ομάδας ελέγχου είχαν αντίστοιχα χαμηλές τιμές της πρωτεΐνης. Τα χαμηλότερα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε υγιή φαινομενικά άτομα, ενώ στην ισχαιμική καρδιακή νόσο τα αυξημένα της επίπεδα έχουν συσχετιστεί με επανειλημμένα οξέα συμβάματα <sup>[369-371]</sup>. Τα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης μπορεί να αντικατοπτρίζουν είτε την ιδιοσυγκρασιακά αυξημένη έκφραση στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων ορισμένων ατόμων, γεγονός που μπορεί να δίνει σε αυτά ένα «αντιθρομβωτικό πλεονέκτημα» και να σχετίζεται με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, είτε αντικατοπτρίζουν μεγάλο βαθμό ενδοθηλιακής βλάβης σε ασθενείς με ήδη τεκμηριωμένη νόσο του καρδιαγγειακού συστήματος. Συνοπτικά, σε φαινομενικά υγιή άτομα τα υψηλά επίπεδα της πρωτεΐνης δρουν προστατευτικά έναντι των οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ σε ασθενείς με έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο τα υψηλά επίπεδα της θρομβομοντουλίνης αντικατοπτρίζουν τον βαθμό της ενδοθηλιακής βλάβης και την έκταση της νόσου και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Επομένως χρειάζεται προσεκτική αξιολόγηση των επιπέδων της πρωτεΐνης τόσο σε ατομικό επίπεδο (για μεμονωμένους ασθενείς) όσο και σε ερευνητικό επίπεδο σε μία ομάδα ασθενών. Όσον αφορά τα χαμηλότερα επίπεδα του μορίου στους ασθενείς με NSTEMI σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών, το εύρημα αυτό χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, καθώς δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία αντίστοιχες αναφορές για τις συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Ακολούθησε ο εργαστηριακός έλεγχος της μυελοϋπεροξειδάσης, όπου διαπιστώθηκε ότι η πρωτεΐνη ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ( $p=0.0227$ ) και υψηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στην τελευταία περίπτωση. Επίσης, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των τιμών. Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, η μυελοϋπεροξειδάση έχει βρεθεί πιο αυξημένη σε ασθενείς με STEMI και NSTEMI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου <sup>[398, 399]</sup>. Το εύρημα όμως της υψηλότερης τιμής της πρωτεΐνης στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη έναντι της ομάδας ελέγχου αποτελεί νέα προσθήκη στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Τέλος, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κατά τη σύγκριση του λόγου vWF/ADAMTS13 στις τρεις ομάδες ασθενών. Ο άξονας vWF/ADAMTS13 έχει μελετηθεί κυρίως στους ασθενείς με STEMI, όπου φαίνεται ότι αυξάνονται τα επίπεδα του παράγοντα vWF και ταυτόχρονα ελαττώνεται η δραστηριότητα της ADAMTS13 <sup>[367]</sup>. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα για τη σύγκριση του άξονα στις τρεις ομάδες ασθενών, όπως περιγράφονται στην παρούσα μελέτη.

Στην παρούσα μελέτη, ακολούθησε η σύγκριση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στις τρεις ομάδες ασθενών, στους ασθενείς με NSTEMI, στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Όσον αφορά τους καπνιστές, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των τριών ομάδων ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, το 23.33% των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο, το 44% των ασθενών με NSTEMI και το 36% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη ήταν καπνιστές, υποδεικνύοντας τη σημαντική συσχέτιση του καπνίσματος με το NSTEMI και την ασταθή στηθάγχη. Με βάση τα αντίστοιχα αποτελέσματα μελέτης 300 ασθενών της βιβλιογραφίας, το 35.5% των ασθενών με NSTEMI και το 39.8% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη ήταν καπνιστές <sup>[400]</sup>. Επιπρόσθετα, οι πρώην καπνιστές αποτελούσαν το 65.22% των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο, το 71.43% των ασθενών με NSTEMI και το 65.53% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη. Και στην περίπτωση των πρώην καπνιστών, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των τριών ομάδων ασθενών. Συνολικά, το ποσοστό των ασθενών που είχαν ιστορικό καπνίσματος (ενεργοί ή πρώην καπνιστές) ήταν αυξημένο και στις τρεις ομάδες ασθενών. Αναφορικά με τον σακχαρώδη διαβήτη, ομοίως δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των τριών ομάδων ασθενών. Τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου παρουσίασαν διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς των ομάδων, με το 20% των ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο, το 28% των ασθενών με NSTEMI και το 34% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη να πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Και σε αυτήν την περίπτωση, τα ποσοστά των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ήταν μεγαλύτερα από το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο. Παρόμοια ποσοστά όσον αφορά τους ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, με μελέτη 300 ασθενών να αναφέρει ότι το 30% των ασθενών με NSTEMI και το 33.6% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη <sup>[400]</sup>. Αναφορικά με τη δυσλιπιδαιμία, αυτή ως παράγοντας κινδύνου ήταν συχνότερη στους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη συγκριτικά με τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ( $p=0.0052$  στη σύγκριση των ασθενών με NSTEMI και των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και  $p=0.0022$  στη σύγκριση των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και σταθερή στεφανιαία νόσο). Πιο συγκεκριμένα, το 80% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη έπασχε από δυσλιπιδαιμία, ενώ το 48% των ασθενών με NSTEMI και το 44% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη παρουσίαζε τη νόσο. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη σύγκριση της παρουσίας δυσλιπιδαιμίας στις δύο ομάδες ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Με βάση αντίστοιχες μελέτες της βιβλιογραφίας, οι ασθενείς με STEMI εμφάνιζαν πιο συχνά δυσλιπιδαιμία σε σχέση με τους ασθενείς με NSTEMI και σταθερή στεφανιαία νόσο <sup>[401]</sup>. Επιπλέον, σε μελέτες ασθενών με STEMI, NSTEMI και ασταθή στηθάγχη, έχει βρεθεί ότι η εμφάνιση της

δυσλιπιδαιμίας ήταν κατά σειρά συχνότερη στους ασθενείς με STEMI, έπειτα στους ασθενείς με NSTEMI και τέλος στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη <sup>[402]</sup>. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προσθέτουν στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεδομένα σχετικά με τη σύγκριση εμφάνισης της νόσου στις ομάδες ασθενών με NSTEMI, ασταθή και σταθερή στηθάγχη. Ακολούθησε η σύγκριση της παρουσίας της αρτηριακής υπέρτασης στις τρεις ομάδες ασθενών, όπου δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Τα ποσοστά των ασθενών που έπασχαν από τη νόσο ήταν αρκετά υψηλά και στις τρεις ομάδες ασθενών, με το 63.33% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη, το 54% των ασθενών με NSTEMI και το 60% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη να εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση, υποδεικνύοντας τη σημαντική συσχέτιση της νόσου τόσο με τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (NSTEMI και ασταθή στηθάγχη), όσο και με τη σταθερή στεφανιαία νόσο. Σε υπάρχουσες μελέτες της βιβλιογραφίας, έχει γίνει η σύγκριση της παρουσίας αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με STEMI και NSTEMI κι έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με NSTEMI έπασχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό από τη νόσο σε σχέση με τους ασθενείς με STEMI, πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας και των περισσότερων συννοσηροτήτων των ασθενών με NSTEMI <sup>[403]</sup>. Όσον αφορά τη σύγκριση της παρουσίας περιφερικής αρτηριακής νόσου στις τρεις ομάδες ασθενών, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και μικρό ποσοστό ασθενών έπασχε από τη νόσο και στις τρεις ομάδες (3.33% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη, 8% των ασθενών με NSTEMI και 8% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη). Τα χαμηλά αυτά ποσοστά εμφάνισης της νόσου πιθανόν οφείλονται στο γεγονός ότι ο συνολικός αριθμός των ασθενών της μελέτης που έπασχαν από περιφερική αρτηριακή νόσο ήταν μικρός (N=9 ασθενείς). Ακολούθησε η σύγκριση της παρουσίας χρόνιας νεφρικής νόσου στις τρεις ομάδες ασθενών, όπου βρέθηκε ότι περισσότεροι ασθενείς με NSTEMI έπασχαν από χρόνια νεφρική νόσο σε σχέση με τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, με στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0.0338). Πιο συγκεκριμένα, το 18% των ασθενών με NSTEMI έπασχαν από χρόνια νεφρική νόσο, ενώ το 8% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και το 3.33% των ασθενών της ομάδας ελέγχου παρουσίαζαν τη νόσο. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση των ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη έναντι των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο. Σε υπάρχουσες μεγάλες μελέτες της βιβλιογραφίας, έχει βρεθεί ότι έως και 40% των ασθενών με NSTEMI και περίπου το 30% των ασθενών με STEMI εμφανίζουν χρόνια νεφρική νόσο, με τιμές ρυθμού σπειραματικής διήθησης <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> <sup>[404, 405]</sup>. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζονται πιο συχνά με NSTEMI απ' ό,τι με STEMI, όσον αφορά τα οξέα στεφανιαία συμβάματα <sup>[406, 407]</sup>. Τέλος, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με NSTEMI είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, με στατιστικά

σημαντική διαφορά ( $p=0.0338$ ), υποδεικνύοντας τη σημασία του συγκεκριμένου παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με NSTEMI. Βάσει της στατιστικής ανάλυσης, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με NSTEMI είχαν σε ποσοστό 16% θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ενώ οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε ποσοστό 12% και οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη στο 16.67%. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση των ομάδων ασθενών με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη έναντι της ομάδας ελέγχου.

Στη συνέχεια της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων, ακολούθησε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης με βάση την ηλικία και το φύλο των ασθενών. Αρχικά πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε σχέση με την ηλικία των ασθενών της μελέτης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν ηλικιακά σε τρεις ομάδες: <60 ετών, 60-70 ετών και >70 ετών. Με τον διαχωρισμό αυτόν, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τις τιμές της hs-CRP. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε μία αύξηση των τιμών της hs-CRP στους ασθενείς ηλικίας >70 ετών σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας (hs-CRP 8.1 mg/L έναντι 3.2 mg/L). Με βάση υπάρχουσες μελέτες, έχει παρατηρηθεί αύξηση της CRP με την αύξηση της ηλικίας των συμμετεχόντων, χωρίς όμως να έχει γίνει διαχωρισμός και σύγκριση σε ηλικιακές ομάδες ασθενών με στεφανιαία νόσο [408, 409]. Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι τα επίπεδα της CRP αυξάνονται και με το κάπνισμα και την παχυσαρκία [410, 411]. Όσον αφορά τη δραστικότητα του παράγοντα vWF και τη δραστικότητα της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13, ομοίως δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τρεις ομάδες ασθενών της μελέτης με βάση την ηλικία. Διαπιστώθηκε όμως μία σταδιακή αύξηση των τιμών του παράγοντα vWF ανά ηλικιακή ομάδα (148.3 % d.N. στους ασθενείς <60 ετών, 151.5 % d.N. σε ασθενείς ηλικίας 60-70 ετών και 184.9 % d.N. στους ασθενείς >70 ετών). Σε αρκετές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα του vWF αυξάνονται με την ηλικία, όμως δεν έχουν πραγματοποιηθεί αντίστοιχες συγκριτικές μελέτες σε στεφανιαίους ασθενείς [412]. Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι η προχωρημένη ηλικία συμβάλλει ανεξάρτητα στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στην ανισορροπία του άξονα vWF/ADAMTS13, με την αύξηση του παράγοντα vWF και την ταυτόχρονη μείωση της δραστικότητας της ADAMTS13 [413, 414]. Το εύρημα αυτό όμως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης στους στεφανιαίους ασθενείς, σε συγκριτικές μελέτες με βάση την ηλικία, όπως στην παρούσα μελέτη. Όταν έγινε η σύγκριση των τιμών της θρομβομοντουλίνης, βρέθηκαν υψηλότερες τιμές της πρωτεΐνης στους ασθενείς άνω των 70 ετών, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ασθενών. Με βάση υπάρχουσες μελέτες της βιβλιογραφίας, έχει παρατηρηθεί σταδιακή αύξηση των τιμών της θρομβομοντουλίνης στους ασθενείς από 20 έως 60 ετών, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του μορίου ανά ηλικιακή

ομάδα <sup>[415]</sup>. Τα υψηλότερα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης στους πιο ηλικιωμένους ασθενείς πιθανόν να αντανακλούν την ενδοθηλιακή βλάβη. Στη συνέχεια έγινε η σύγκριση των τιμών της μυελοϋπεροξειδάσης στις τρεις ηλικιακές ομάδες, όπου ομοίως δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Με βάση υπάρχουσες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ποντίκια, έχει βρεθεί αύξηση των τιμών της μυελοϋπεροξειδάσης με την αύξηση της ηλικίας, εύρημα το οποίο είναι πιθανόν να σχετίζεται με την αυξημένη ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων σε μεγαλύτερες ηλικίες <sup>[416]</sup>. Το εύρημα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για την επιβεβαίωση των αντίστοιχων ευρημάτων στον ανθρώπινο οργανισμό.

Στο επόμενο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης, μελετήθηκαν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών βιοδεικτών στην κατηγορία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση την ηλικία, στους ασθενείς <65 ετών και στους ασθενείς >65 ετών. Σε αυτήν την περίπτωση, φάνηκε ότι η hs- CRP ήταν υψηλότερη στους ασθενείς άνω των 65 ετών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, σε σχέση με τις τιμές της στους ασθενείς <65 ετών, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.0018$ ), δηλώνοντας την πιθανή συσχέτιση της παρουσίας της αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης στον αυλό του στεφανιαίου αγγείου και της προχωρημένης ηλικίας των ασθενών με την αύξηση της hs- CRP. Δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες σε στεφανιαίους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, με λήψη του δείγματος πριν την αγγειοπλαστική και με σύγκριση ανά ηλικιακή ομάδα, επομένως το συγκεκριμένο εύρημα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Αναφορικά με τη δραστικότητα του παράγοντα vWF, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών, όμως παρατηρήθηκε ότι οι τιμές της δραστικότητας του μορίου ήταν πιο αυξημένες στην ομάδα ασθενών με ηλικία >65 ετών (177.3 % d.N. στους ασθενείς <65 ετών έναντι 147.7 % d.N. στους ασθενείς >65 ετών). Όπως και στην προηγούμενη περίπτωση σύγκρισης της δραστικότητας του παράγοντα vWF στις τρεις ομάδες ασθενών της μελέτης, έτσι και εδώ φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση της αύξησης των τιμών του μορίου με την ηλικία των στεφανιαίων ασθενών. Τα υψηλότερα επίπεδα του vWF στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μακροπρόθεσμα επιπλοκών <sup>[417]</sup>. Όσον αφορά τη δραστικότητα της ADAMTS13, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σύγκριση των τιμών της στις δύο ομάδες ασθενών. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, φαίνεται ότι η δραστικότητα της ADAMTS13 ελαττώνεται με την αύξηση της ηλικίας, χρειάζεται όμως περαιτέρω διερεύνηση των επιπέδων της στους στεφανιαίους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, με βάση την ηλικία, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Στη συνέχεια έγινε ο έλεγχος των τιμών της θρομβομοντουλίνης, όπου ομοίως δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές



διαφορές στις δύο ομάδες ασθενών. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε μία αύξηση των τιμών του μορίου στους ασθενείς με ηλικία >65 ετών (3503 pg/mL σε ασθενείς <65 ετών και 4241.5 pg/mL στους ασθενείς >65 ετών). Η αύξηση αυτή μπορεί να οφείλεται τόσο στην προχωρημένη ηλικία των ασθενών, όσο και στην παρουσία αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου στους συγκεκριμένους ασθενείς, καθώς το σύνολο αυτών υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών. Τέλος, δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους ασθενείς των δύο ομάδων όσον αφορά τη μέτρηση της μυελοϋπεροξειδάσης. Η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους στεφανιαίους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI με βάση την ηλικία αποτελεί νέα προσθήκη δεδομένων στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες. Στη συνέχεια ακολούθησε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης με βάση το φύλο των ασθενών της μελέτης. Σε αυτήν την περίπτωση, δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των τιμών μεταξύ ανδρών και γυναικών. Παρατηρήθηκε όμως ότι οι άνδρες εμφάνισαν υψηλότερες τιμές της hs-CRP, της δραστηριότητας της ADAMTS13 και της μυελοϋπεροξειδάσης σε σχέση με τις γυναίκες. Επιπλέον, οι γυναίκες παρουσίασαν υψηλότερες τιμές της δραστηριότητας του vWF και της θρομβομοντουλίνης σε σχέση με τους άνδρες, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Με βάση υπάρχουσες μελέτες, τα επίπεδα της CRP επηρεάζονται σημαντικά από τον λιπώδη ιστό και σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη έχει φανεί ότι είναι πιο αυξημένα στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες, τόσο σε μελέτες υγείων συμμετεχόντων όσο και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο <sup>[418-420]</sup>. Σύμφωνα με Ιαπωνική μελέτη σε 432 συμμετέχοντες, διαπιστώθηκε επίσης ότι τα επίπεδα της ADAMTS13 ήταν χαμηλότερα στους άντρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, όμως οι μετρήσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν σε υγιή πληθυσμό και όχι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο <sup>[421]</sup>. Επιπλέον, με βάση μελέτες της βιβλιογραφίας τα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης έχουν βρεθεί υψηλότερα σε άντρες στεφανιαίους ασθενείς σε σχέση με γυναίκες ασθενείς, ομοίως με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης <sup>[372]</sup>. Όσον αφορά τα επίπεδα του vWF, σε μελέτες υγείων συμμετεχόντων βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες, χωρίς όμως να έχει γίνει αντίστοιχη σύγκριση σε στεφανιαίους ασθενείς με βάση το φύλο <sup>[422]</sup>. Τέλος, αναφορικά με τη θρομβομοντουλίνη, έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδά της αυξάνονται σε γυναίκες κατά τη μετεμνησπαυσιακή περίοδο, γεγονός που πιθανόν να συσχετίζεται με τις πιο αυξημένες τιμές της στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες της παρούσας μελέτης <sup>[423]</sup>. Στη συνέχεια της στατιστικής ανάλυσης έγινε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης μεταξύ γυναικών και ανδρών που υποβλήθηκαν σε PCI, εξαιρώντας τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλό στεφανιογραφικό έλεγχο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση βρέθηκε ότι η δραστηριότητα του

παράγοντα vWF ήταν υψηλότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική κι επομένως εμφάνιζαν αποφρακτική στεφανιαία νόσο ( $p=0.0136$ ). Στατιστικά σημαντικά ήταν τα αντίστοιχα αποτελέσματα και με την κατηγοριοποίηση των τιμών της δραστικότητας του vWF ( $p=0.0137$ ). Πιο συγκεκριμένα, το 76.92% των γυναικών της μελέτης εμφάνισαν υψηλότερη του φυσιολογικού εύρους τιμών δραστικότητα του παράγοντα vWF, ενώ το 36.96% των ανδρών αντίστοιχα παρουσίασε αυξημένη δραστικότητα του vWF. Σε μελέτες της βιβλιογραφίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, δεν έχουν βρεθεί στατιστικά σημαντικές διαφορές της τιμής του vWF μεταξύ ανδρών και γυναικών <sup>[424]</sup>. Όσον αφορά τις τιμές της hs-CRP, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανδρών και των γυναικών με PCI. Η διάμεση τιμή της hs-CRP ήταν 3.3 mg/L για τις γυναίκες και 3.6 mg/L για τους άνδρες με αγγειοπλαστική. Όπως ήδη αναφέρθηκε, με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται ότι τα επίπεδα της CRP μπορεί να είναι πιο αυξημένα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, με τις μετρήσεις αυτές να αφορούν υγιή πληθυσμό. Δεν υπάρχει αντίστοιχη συγκριτική μελέτη σε στεφανιαίους ασθενείς με βάση το φύλο. Επιπλέον, η δραστικότητα της ADAMTS13 δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της μεταξύ ανδρών και γυναικών με PCI στην παρούσα μελέτη. Η διάμεση τιμή της δραστικότητας της μεταλλοπρωτεάσης ήταν 72.1% στις γυναίκες και 82.6% στους άνδρες ασθενείς. Σε αντίστοιχη μελέτη της βιβλιογραφίας, φάνηκε ότι η δραστικότητα της ADAMTS13 ήταν χαμηλότερη στους άνδρες με καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με τις γυναίκες <sup>[186]</sup>. Το εύρημα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες. Τέλος, στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τις τιμές της θρομβομοντουλίνης και της μυελοϋπεροξειδάσης μεταξύ των ανδρών και γυναικών με PCI, τόσο σε αριθμητικά δεδομένα όσο και στην κατηγοριοποίηση των τιμών. Πιο συγκεκριμένα, η διάμεση τιμή της θρομβομοντουλίνης ήταν 3902 pg/mL για τις γυναίκες και 3560 pg/mL για τους άνδρες, ενώ η τιμή της μυελοϋπεροξειδάσης ήταν 135.7 ng/mL στις γυναίκες και 219.2 ng/mL στους άνδρες ασθενείς. Η σύγκριση των τιμών της θρομβομοντουλίνης και της μυελοϋπεροξειδάσης στις συγκεκριμένες ομάδες ασθενών χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, καθώς δεν υπάρχουν αντίστοιχα αποτελέσματα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Στο τελευταίο μέρος της στατιστικής ανάλυσης της παρούσας μελέτης, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των αποτελεσμάτων των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης για κάθε παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών. Οι παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν ξεχωριστά ήταν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Αρχικά, όσον αφορά το κάπνισμα, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε

δύο ομάδες ελέγχου, τους καπνιστές και τους μη καπνιστές. Διαπιστώθηκε ότι η hs- CRP ήταν αυξημένη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές με στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατηγοριοποίηση των τιμών ( $p=0.004$ ). Βρέθηκε μάλιστα ότι το σύνολο των καπνιστών είχαν υψηλή τιμή hs- CRP (100%, 47 ασθενείς), ενώ το 85.54% των μη καπνιστών (71 ασθενείς) είχαν υψηλή τιμή. Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, η hs- CRP αυξάνεται άμεσα όταν ο ασθενής καπνίζει και μακροπρόθεσμα το κάπνισμα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες τιμές hs- CRP στη συστηματική κυκλοφορία λόγω οξειδωτικού στρες και φλεγμονής <sup>[425-427]</sup>. Στην παρούσα μελέτη, όλοι οι καπνιστές είχαν ιστορικό καπνιστικής συνήθειας >10 έτη, γεγονός που δικαιολογεί την αύξηση των τιμών της hs- CRP πιθανά στα πλαίσια χρόνιας φλεγμονής. Κατά τη μελέτη της δραστηριότητας του παράγοντα vWF, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα τόσο στα αριθμητικά δεδομένα όσο και στην κατηγοριοποίηση των τιμών στις δύο ομάδες ασθενών. Στην κατηγοριοποίηση των τιμών, φάνηκε ότι οι καπνιστές είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό αυξημένη δραστηριότητα vWF (48.94% στους καπνιστές έναντι 43.37% στους μη καπνιστές), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα του παράγοντα vWF είναι πιο αυξημένα στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές <sup>[428]</sup>. Οι μελέτες αυτές όμως συμπεριέλαβαν τη μέτρηση του παράγοντα vWF και όχι της δραστηριότητάς του, όπως έγινε στην παρούσα μελέτη. Επιπλέον, όταν έγινε η σύγκριση των τιμών της δραστηριότητας της ADAMTS13 δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών, στα αριθμητικά δεδομένα και στην κατηγοριοποίηση των τιμών. Στην κατηγοριοποίηση των τιμών φάνηκε ότι οι καπνιστές είχαν σε υψηλότερο ποσοστό χαμηλότερη δραστηριότητα της ADAMTS13 συγκριτικά με τους μη καπνιστές (40.43% των καπνιστών έναντι 33.74% των μη καπνιστών), χωρίς όμως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Αντίστοιχα αποτελέσματα υπάρχουν και στη βιβλιογραφία, όπου η δραστηριότητα της ADAMTS13 έχει βρεθεί χαμηλότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές <sup>[428]</sup>. Η μελέτη του άξονα vWF/ADAMTS13 χρήζει περαιτέρω διερεύνησης στους καπνιστές, καθώς η αύξηση της δραστηριότητας του παράγοντα vWF και η ελάττωση της δραστηριότητας της ADAMTS13 στο κάπνισμα πιθανόν σχετίζεται με την προθρομβωτική διάθεση που εμφανίζεται στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Αναφορικά με τη θρομβομοντουλίνη, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των τιμών της σε καπνιστές και μη καπνιστές στην παρούσα μελέτη, τόσο στα αριθμητικά δεδομένα όσο και στην κατηγοριοποίηση των τιμών. Σε μελέτες της βιβλιογραφίας παρόλα αυτά, έχει βρεθεί αύξηση της θρομβομοντουλίνης στους καπνιστές, εύρημα το οποίο πιθανόν να σχετίζεται με την προθρομβωτική και προφλεγμονώδη διάθεση που δημιουργείται με το κάπνισμα <sup>[428]</sup>. Τέλος, στην παρούσα μελέτη η μυελοϋπεροξειδάση βρέθηκε υψηλότερη στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές με στατιστικά

σημαντική διαφορά ( $p=0.02$ ). Στην κατηγοριοποίηση των τιμών, φάνηκε ότι το 40.43% των καπνιστών είχαν υψηλότερη τιμή μυελοϋπεροξειδάσης σε σχέση με το φυσιολογικό εύρος τιμών, έναντι του 31.32% των μη καπνιστών. Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με τα αντίστοιχα αποτελέσματα μελετών της βιβλιογραφίας, όπου φαίνεται ότι η μυελοϋπεροξειδάση είναι πιο αυξημένη στους καπνιστές <sup>[429]</sup>. Η πρωτεΐνη συμβάλλει στην προκαλούμενη από το κάπνισμα αγγειακή φλεγμονή, γεγονός που θα μπορούσε να δικαιολογήσει την εύρεση των αυξημένων επιπέδων της στους καπνιστές της μελέτης <sup>[430]</sup>. Επίσης, η μυελοϋπεροξειδάση συνεισφέρει στην ανάπτυξη και την πρόοδο της στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές <sup>[430, 431]</sup>. Στην παρούσα μελέτη ακολούθησε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης μεταξύ των πρώην καπνιστών και των μη καπνιστών. Με βάση τα αριθμητικά δεδομένα, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης, ενώ με την κατηγοριοποίηση των τιμών φάνηκε ότι οι πρώην καπνιστές είχαν υψηλότερο ποσοστό χαμηλότερων τιμών θρομβομοντουλίνης συγκριτικά με τους μη καπνιστές, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.0274$ ). Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό των πρώην καπνιστών που εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης ήταν 48.21% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των μη καπνιστών ήταν 37%. Η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους πρώην και μη καπνιστές αποτελεί νέα προσθήκη στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και χρήζει μελλοντικά περαιτέρω διερεύνησης.

Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, όπου δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τις μετρήσεις της hs- CRP. Η διάμεση τιμή της hs- CRP ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (5.8 mg/L), έναντι αυτής των ασθενών χωρίς τη νόσο (3.5 mg/L). Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η CRP μπορεί να αυξηθεί στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο και στεφανιαία νόσο <sup>[432]</sup>. Στον σακχαρώδη διαβήτη, η υπάρχουσα χαμηλού βαθμού φλεγμονή αντανακλάται στην αύξηση των τιμών βιοδεικτών σχετιζόμενων με τη φλεγμονώδη διεργασία, συμπεριλαμβανομένης της CRP. Οι μικρές αυξήσεις των τιμών της CRP προμηνύουν την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς ασθενείς <sup>[433]</sup>. Όσον αφορά τη δραστηριότητα του vWF, στην παρούσα μελέτη ομοίως δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών. Οι τιμές της βρέθηκαν υψηλότερες στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (191.5 %d.N.) συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο (156.2 %d.N.) και στην κατηγοριοποίηση των τιμών οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν σε υψηλότερο ποσοστό υψηλότερες τιμές δραστηριότητας του vWF (54.05%) έναντι των ασθενών χωρίς τη νόσο (41.94%). Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με

ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη έχουν αυξημένα επίπεδα του παράγοντα vWF<sup>[434]</sup>. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα έχουν συσχετιστεί με κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη και αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>[435]</sup>. Στην παρούσα μελέτη, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με τη δραστικότητα της ADAMTS13 στους ασθενείς με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Η διάμεση τιμή της βρέθηκε στο 84.9% στους ασθενείς με διαβήτη και στο 91.9% στους ασθενείς χωρίς τη νόσο, επομένως πιο μειωμένη στους ασθενείς με τη νόσο. Στην κατηγοριοποίηση των τιμών, η δραστικότητα της ADAMTS13 ήταν χαμηλότερη στο 37.84% των ασθενών με διαβήτη και στο 35.48% των ασθενών χωρίς τη νόσο, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών. Με βάση υπάρχουσες μελέτες, έχει φανεί ότι η δραστικότητα της ADAMTS13 έχει συσχετιστεί με εμφάνιση νεφρικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη<sup>[436]</sup>. Επιπλέον, είναι πιθανόν τα χαμηλότερα επίπεδα της ADAMTS13 να προκαλούν μία αύξηση στα υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή του παράγοντα vWF και να οδηγούν σε νεφρική μικροαγγειακή νόσο<sup>[437]</sup>. Επομένως, οι υψηλότερες τιμές της δραστικότητας του vWF και οι χαμηλότερες τιμές της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13, όπως ανευρέθησαν και στην παρούσα μελέτη, μπορεί να σχετίζονται με την εξέλιξη και την πρόγνωση του σακχαρώδους διαβήτη και η μεταβολή του άξονα vWF/ADAMTS13 χρήζει περαιτέρω διερεύνησης στους ασθενείς με τη νόσο. Όσον αφορά τη σύγκριση των τιμών της θρομβομοντουλίνης στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν υψηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.040$ ). Στην κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών, οι τιμές της θρομβομοντουλίνης βρέθηκαν χαμηλότερες του φυσιολογικού εύρους στο 37.84% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και στο 46.24% των ασθενών χωρίς τη νόσο. Σε αρκετές μελέτες της βιβλιογραφίας έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα θρομβομοντουλίνης στο πλάσμα ασθενών με διαταραχές που συμπεριλαμβάνουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως σε φλεγμονή, σήψη και σακχαρώδη διαβήτη<sup>[438-441]</sup>. Επομένως τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συνάδουν με αυτά της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Επιπρόσθετα, είναι πιθανόν τα μειωμένα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη να συνδέονται με εμφάνιση νεφροπάθειας, επομένως η ισορροπία των επιπέδων του μορίου στους διαβητικούς ασθενείς φαίνεται πως είναι ιδιαίτερα σημαντική<sup>[442]</sup>. Στις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν για τη μυελοϋπεροξειδάση, στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στις δύο ομάδες ασθενών, τόσο σε αριθμητικά δεδομένα, όσο και στην κατηγοριοποίηση των τιμών. Η διάμεση τιμή του ενζύμου βρέθηκε 138.8 ng/mL στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ στους ασθενείς χωρίς τη νόσο ήταν 178 ng/mL. Στην

κατηγοριοποίηση των τιμών η μυελοϋπεροξειδάση ήταν υψηλότερη του φυσιολογικού στο 29.73% των ασθενών με διαβήτη και στο 36.56% των ασθενών χωρίς τη νόσο. Σε υπάρχουσες μελέτες της βιβλιογραφίας, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και η αυξημένη παρουσία του ενζύμου φαίνεται πως σχετίζεται με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη <sup>[285, 443]</sup>.

Στη συνέχεια της στατιστικής ανάλυσης έγινε η σύγκριση των εργαστηριακών τιμών των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με και χωρίς δυσλιπιδαιμία και βρέθηκε ότι η hs- CRP ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με τη νόσο σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.001386$ ). Σε μελέτες της υπάρχουσας βιβλιογραφίας έχουν βρεθεί αυξημένες αλλά και χαμηλότερες τιμές της CRP σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και φαίνεται ότι η αύξηση της hs- CRP σε συνδυασμό με τη δυσλιπιδαιμία αποτελούν παράγοντες σχετιζόμενους με την καρδιαγγειακή νόσο <sup>[285]</sup>. Αναφορικά με τη δραστηριότητα του παράγοντα vWF δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στις δύο ομάδες ασθενών της μελέτης. Με την κατηγοριοποίηση των τιμών φάνηκε ότι το 54.05% των ασθενών με δυσλιπιδαιμία είχαν υψηλότερη δραστηριότητα του vWF ενώ το 41.94% των ασθενών χωρίς τη νόσο εμφάνισαν υψηλότερες τιμές. Με βάση τη βιβλιογραφία, δεν υπάρχουν αντίστοιχες συγκριτικές μελέτες όσον αφορά τον παράγοντα vWF στη δυσλιπιδαιμία, έχει φανεί όμως ότι τα επίπεδά του είναι αυξημένα σε ασθενείς που πάσχουν ταυτόχρονα από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία <sup>[444]</sup>. Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και στην περίπτωση των τιμών της δραστηριότητας της ADAMTS13, όπου αυτή βρέθηκε χαμηλότερη του φυσιολογικού εύρους τιμών στο 37.84% των ασθενών με δυσλιπιδαιμία και στο 35.48% των ασθενών χωρίς τη νόσο. Επομένως είναι πιθανόν ο άξονας vWF/ADAMTS13 να επηρεάζεται στους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, με αύξηση της δραστηριότητας του παράγοντα vWF και ελάττωση της δραστηριότητας της ADAMTS13, παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τις τιμές της θρομβομοντουλίνης στους ασθενείς με και χωρίς δυσλιπιδαιμία. Η διάμεση τιμή της πρωτεΐνης στους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ήταν 3494 pg/mL, ενώ στους ασθενείς χωρίς τη νόσο ήταν 2851.5 pg/mL. Σε αντιστοιχία με την κατηγοριοποίηση των τιμών, το 29.73% των ασθενών με δυσλιπιδαιμία είχαν υψηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης, ενώ αντίστοιχα το 12.9% των ασθενών χωρίς τη νόσο εμφάνισαν υψηλότερες τιμές. Οι υψηλότερες τιμές της πρωτεΐνης στους ασθενείς με τη νόσο μπορεί να σχετίζονται με την παρουσία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όμως χρειάζεται η περαιτέρω μελέτη της παρουσίας του μορίου στους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία. Τέλος, όσον αφορά τις τιμές της

μυελοϋπεροξειδάσης, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες ασθενών, με τη διάμεση τιμή στους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία να είναι 161.9 ng/mL και στους ασθενείς χωρίς τη νόσο 161.6 ng/mL. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, πιθανολογείται η συμμετοχή της μυελοϋπεροξειδάσης στον μηχανισμό της οξειδωσης της LDL λιποπρωτεΐνης στη διεργασία της αθηρωμάτωσης, όμως τα επίπεδά της στους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης <sup>[445]</sup>.

Στο επόμενο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των τιμών των δεικτών της ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με και χωρίς αρτηριακή υπέρταση. Όσον αφορά τις μετρήσεις της hs- CRP, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών. Η διάμεση τιμή της hs- CRP ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (4.6 mg/L) σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή στους ασθενείς χωρίς τη νόσο (3.8 mg/L). Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, φαίνεται πως υπάρχει θετική συσχέτιση της CRP με τη συστολική αρτηριακή πίεση, την πίεση παλμού και την αρτηριακή υπέρταση <sup>[446]</sup>. Στους υπερτασικούς ασθενείς, τα επίπεδα της CRP σχετίζονται με την αγγειακή σκληρία, την αθηροσκλήρωση και τη βλάβη των τελικών οργάνων στόχων, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων <sup>[447]</sup>. Όσον αφορά τη δραστικότητα του παράγοντα vWF, στην παρούσα μελέτη δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των ασθενών με και χωρίς αρτηριακή υπέρταση. Κατά την κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών βρέθηκε ότι το 42.01% των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση είχαν υψηλότερη του φυσιολογικού εύρους τιμών δραστικότητα του vWF, ενώ το 50% των ασθενών χωρίς τη νόσο εμφάνισαν υψηλότερη τιμή. Σύμφωνα με μελέτες της βιβλιογραφίας, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του παράγοντα vWF σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, τόσο σε αύξηση της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης <sup>[448]</sup>. Αναφορικά με τη δραστικότητα της ADAMTS13, δε βρέθηκαν ομοίως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στην παρούσα μελέτη στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών, όμως παρατηρήθηκε ότι η δραστικότητα αυτής ήταν χαμηλότερη στο 34.21% των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση. Οι αντίστοιχες μελέτες της βιβλιογραφίας αφορούν την κακοήθη υπέρταση, όπου παρατηρείται επικίνδυνη για τη ζωή υπερτασική αιχμή και βλάβη των οργάνων στόχων. Σε αυτήν την περίπτωση, έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα της ADAMTS13, τα οποία σχετίζονται με τη σοβαρότητα της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας στη νόσο <sup>[449]</sup>. Στη σύγκριση των αποτελεσμάτων της θρομβομοντουλίνης στους ασθενείς με και χωρίς αρτηριακή υπέρταση, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στην παρούσα μελέτη, όμως παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με υπέρταση είχαν υψηλότερη διάμεση τιμή (3412.5 pg/mL) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο (2800 pg/mL). Το συγκεκριμένο

αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται και σε υπάρχουσες μελέτες, όπου έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούσας θρομβομοντουλίνης είναι αυξημένα σε υπερτασικούς ασθενείς, σε σχέση με νορμοτασικούς <sup>[450]</sup>. Τα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης φαίνεται πως σχετίζονται με την λανθάνουσα πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης στους ασθενείς με υπέρταση και υποδεικνύουν ταυτόχρονα τη συστηματική ενδοθηλιακή βλάβη <sup>[451]</sup>. Τέλος, όσον αφορά τη σύγκριση των τιμών της μυελοϋπεροξειδάσης στις δύο ομάδες ασθενών, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, όμως στην κατηγοριοποίηση των τιμών διαπιστώθηκε ότι το 34.21% των ασθενών με υπέρταση παρουσίασαν υψηλότερη του φυσιολογικού εύρους τιμή μυελοϋπεροξειδάσης. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει γίνει συσχέτιση της αύξησης των επιπέδων του μορίου σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, όχι όμως στην περίπτωση της συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης <sup>[452]</sup>. Πιθανόν η αύξηση των τιμών της μυελοϋπεροξειδάσης στους υπερτασικούς ασθενείς στην παρούσα μελέτη να σχετίζεται με την παρουσία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και η σημασία του μορίου στην αρτηριακή υπέρταση χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Στη συνέχεια της στατιστικής ανάλυσης, ακολούθησε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με και χωρίς περιφερική αρτηριακή νόσο. Σχετικά με την hs-CRP, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στα αριθμητικά δεδομένα και στην κατηγοριοποίηση των τιμών. Παρατηρήθηκε παρόλα αυτά υψηλότερη διάμεση τιμή της πρωτεΐνης στους ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο (6.8 mg/L) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο (3.6 mg/L). Η CRP αποτελεί έναν ανεξάρτητο δείκτη της έκτασης της αθηροσκλήρυνσης στους ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο και φαίνεται πως τα αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης στους ασθενείς με τη νόσο προμηνύουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων <sup>[453, 454]</sup>. Όσον αφορά τη δραστικότητα του παράγοντα vWF, ομοίως δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών της μελέτης. Η δραστικότητα του μορίου βρέθηκε υψηλότερη στο 22.22% των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο, εύρημα που συνάδει με τα αποτελέσματα άλλων μελετών της βιβλιογραφίας, όπου φάνηκε ότι ο παράγοντας vWF αυξάνεται στους ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο <sup>[455]</sup>. Επιπρόσθετα, είναι πιθανόν ότι τα επίπεδα του παράγοντα vWF αντανακλούν τη σοβαρότητα της αγγειακής νόσου, με τα αυξημένα του επίπεδα να υποδεικνύουν την εκτεταμένη νόσο. Σχετικά με τη δραστικότητα της ADAMTS13, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών στην παρούσα μελέτη, όμως παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο είχαν χαμηλότερη διάμεση τιμή (79.4%) συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο (92%). Στην κατηγοριοποίηση των τιμών φάνηκε ότι το 33.33% των ασθενών με περιφερική



αρτηριακή νόσο είχαν χαμηλότερη δραστηριότητα ADAMTS13 του φυσιολογικού εύρους τιμών. Η ανισορροπία στον άξονα vWF/ADAMTS13 έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες της βιβλιογραφίας, όπου ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο εμφανίζουν υψηλότερες τιμές του παράγοντα vWF και χαμηλότερες τιμές της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13, υποδεικνύοντας τον ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην αγγειακή νόσο <sup>[456]</sup>. Στη συνέχεια της στατιστικής ανάλυσης στην παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τις τιμές της θρομβομοντουλίνης στους ασθενείς με και χωρίς περιφερική αρτηριακή νόσο. Επίσης, οι ασθενείς με τη νόσο φάνηκε πως είχαν υψηλότερη διάμεση τιμή θρομβομοντουλίνης (3883 pg/mL) συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο (3147 pg/mL), εύρημα που συνάδει με το γεγονός ότι τα υψηλότερα επίπεδα του μορίου συνδέονται με παρουσία στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά και περιφερικής αρτηριακής νόσου <sup>[457]</sup>. Τέλος, στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές μυελοϋπεροξειδάσης σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς περιφερική αρτηριοπάθεια, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.043$ ). Οι ασθενείς όμως που έπασχαν από τη νόσο στη μελέτη ήταν μόνο 9, επομένως λόγω του μικρού δείγματος ασθενών είναι αμφίβολη η ερμηνεία του συγκεκριμένου αποτελέσματος. Βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, φαίνεται ότι τα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης έχουν προγνωστική σημασία στους ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, με τους ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης να έχουν και χειρότερη πρόγνωση της νόσου <sup>[458, 459]</sup>. Έχει παρατηρηθεί επιπλέον ότι τα υψηλότερα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης στους ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης κριτικής ισχαιμίας του κάτω άκρου, η οποία απαιτεί επεμβατική επαναιμάτωση <sup>[458]</sup>.

Στη συνέχεια ακολούθησε η σύγκριση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με και χωρίς χρόνια νεφρική νόσο. Παρατηρήθηκε ότι οι τιμές της hs-CRP ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.007$ ). Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, έχει παρατηρηθεί ότι η CRP μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο στα πλαίσια μίας χρόνιας, χαμηλού βαθμού, εμμένουσας φλεγμονώδους διεργασίας που παρατηρείται στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών <sup>[460]</sup>. Τα υψηλότερα επίπεδα της CRP παρατηρούνται και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια <sup>[461-464]</sup>. Όσον αφορά τη δραστηριότητα του παράγοντα vWF, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στην παρούσα μελέτη στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών. Παρατηρήθηκε όμως ότι η διάμεση τιμή της δραστηριότητας του μορίου

ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (174.1% d.N.) σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή των ασθενών χωρίς τη νόσο (157.5% d.N.). Στην κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών τιμών φάνηκε επίσης ότι το 50% των ασθενών με τη νόσο είχαν υψηλότερες τιμές δραστικότητας του vWF σε σχέση με το φυσιολογικό εύρος τιμών. Το αποτέλεσμα αυτό συνάδει με τα αντίστοιχα αποτελέσματα μελετών της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, όπου έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του παράγοντα vWF στα πλαίσια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια <sup>[465]</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα του μορίου στην κυκλοφορία των ασθενών συνδέονται με την εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών και πιθανόν σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Όσον αφορά τη δραστικότητα της ADAMTS13, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στην παρούσα μελέτη στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών, όμως παρατηρήθηκε ότι η δραστικότητα της μεταλλοπρωτεάσης ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έναντι των ασθενών χωρίς τη νόσο (διάμεση τιμή 57.9% στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και 92.1% στους ασθενείς χωρίς τη νόσο). Με την κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών παραμέτρων φάνηκε επίσης ότι το 57.14% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο παρουσίασαν χαμηλότερη δραστικότητα της ADAMTS13 σε σχέση με το φυσιολογικό εύρος τιμών. Αντίστοιχα, με βάση τη βιβλιογραφία, χαμηλότερα επίπεδα της ADAMTS13 έχουν βρεθεί σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι υπόκεινται σε αιμοκάθαρση <sup>[466]</sup>. Τα επίπεδα του μορίου όμως στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σε πρώιμα στάδια και η μεταβολή του άξονα vWF/ADAMTS13 χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, φαίνεται πως υπάρχει μία αύξηση των τιμών του παράγοντα vWF και ταυτόχρονα μία ελάττωση της δραστικότητας της ADAMTS13 στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση μικροαγγειακών επιπλοκών στους νεφρούς. Στη συνέχεια της στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης, διαπιστώθηκε ότι η θρομβομοντουλίνη είχε υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.014$ ). Στην κατηγοριοποίηση των τιμών διαπιστώθηκε επιπλέον ότι η θρομβομοντουλίνη ήταν υψηλότερη στο 42.86% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και στο 14.66% των ασθενών χωρίς τη νόσο. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με τα αντίστοιχα ευρήματα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, όπου έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και παρατηρείται μάλιστα μεγαλύτερη αύξηση των τιμών του μορίου σε μεγαλύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας <sup>[467, 468]</sup>. Η θρομβομοντουλίνη φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νεφρικής νόσου, ως βιοδείκτης της ενδοθηλιακής βλάβης και της προαγωγής του πηκτικού μηχανισμού και της φλεγμονής.

Τέλος, στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές μυελοϋπεροξειδάσης συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς τη νόσο, με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.03$ ). Στην κατηγοριοποίηση των εργαστηριακών παραμέτρων διαπιστώθηκε επίσης ότι το 21.43% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο είχαν υψηλότερες του φυσιολογικού εύρους τιμές της μυελοϋπεροξειδάσης. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, τα υψηλότερα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένο ρίσκο επιδείνωσης της νεφρικής νόσου <sup>[469]</sup>. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια κι επομένως είναι πιθανόν τα επίπεδα της πρωτεΐνης να διαφοροποιούνται ανάλογα με το στάδιο της νεφρικής νόσου και το είδος της υποκείμενης νόσου <sup>[470, 471]</sup>.

Στο τελευταίο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε η σύγκριση των τιμών των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στους ασθενείς με και χωρίς οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Όσον αφορά την hs- CRP, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση των αποτελεσμάτων στις δύο ομάδες ασθενών. Η hs- CRP βρέθηκε υψηλότερη στο 94.74% των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και στο 90.09% των ασθενών χωρίς αντίστοιχο ιστορικό. Τα αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, επομένως είναι πιθανόν να εμφανίζονται υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Το ενδεχόμενο αυτό όμως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε μεγάλες συγκριτικές μελέτες ασθενών. Όσον αφορά τη δραστικότητα του παράγοντα vWF, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στους ασθενείς με και χωρίς οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό εμφάνισαν υψηλότερη διάμεση τιμή της δραστικότητας του παράγοντα (172.8% d.N.) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό (158% d.N.) και το 47.37% των ασθενών με θετικό ιστορικό είχαν υψηλότερες τιμές δραστικότητας του vWF. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τα αντίστοιχα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, όπου φαίνεται ότι τα χαμηλότερα επίπεδα του παράγοντα vWF σχετίζονται με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας <sup>[179, 472]</sup>. Είναι πιθανόν επομένως, οι ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό, οι οποίοι μελλοντικά έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα του vWF στην κυκλοφορία του αίματος. Επιπλέον, στη σύγκριση των τιμών της δραστικότητας της ADAMTS13 στην παρούσα μελέτη, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες ασθενών. Παρόλα αυτά, φάνηκε ότι οι ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου είχαν

χαμηλότερη διάμεση τιμή της δραστικότητας της ADAMTS13 (72.1%) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό (92.3%). Στην κατηγοριοποίηση των τιμών διαπιστώθηκε ότι το 42.1% των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου είχαν χαμηλότερη δραστικότητα της ADAMTS13. Δεν υπάρχουν αντίστοιχες συγκριτικές μελέτες στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, επομένως τα επίπεδα της ADAMTS13 χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Είναι πιθανόν τα αυξημένα επίπεδα του vWF σε συνδυασμό με τα μειωμένα επίπεδα της ADAMTS13 να ανιχνεύονται στους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό, υποδεικνύοντας τον ρόλο τους στη μελλοντική αθηροθρόμβωση και την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου στους συγκεκριμένους ασθενείς. Όσον αφορά τη θρομβομοντουλίνη, στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό είχαν χαμηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης (2904 pg/mL) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό (3297 pg/mL). Επίσης, στην κατηγοριοποίηση των τιμών φάνηκε ότι το 21.05% των ασθενών με θετικό οικογενειακό ιστορικό είχε υψηλότερες τιμές θρομβομοντουλίνης, ενώ το 47.37% παρουσίασε χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς αντίστοιχο ιστορικό. Δεν υπάρχουν αντίστοιχες συγκριτικές μελέτες στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, επομένως η διερεύνηση των επιπέδων του μορίου στους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Τα χαμηλότερα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης στους ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου στην παρούσα μελέτη αφορούν μετρήσεις από δείγμα αίματος που ελήφθη από περιφερική φλέβα. Είναι πιθανόν οι αντίστοιχες τιμές να διαφοροποιούνται στην ενδοστεφανιαία κυκλοφορία, οπότε χρειάζονται περαιτέρω μελέτες με ενδοστεφανιαίες μετρήσεις ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Τέλος, αναφορικά με τη μυελοϋπεροξειδάση δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών και φάνηκε ότι οι τιμές της ήταν υψηλότερες στο 47.37% των ασθενών με θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Η μυελοϋπεροξειδάση φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό και στην αποσταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας, επομένως οι αυξημένες τιμές της αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου<sup>[473]</sup>. Συνεπώς είναι πιθανόν η αύξηση των τιμών του ενζύμου στους ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου να προμηνύει την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης στους συγκεκριμένους ασθενείς και τη μελλοντική εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου. Το ενδεχόμενο αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης καθώς δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία στοχευμένες μελέτες σύγκρισης της μυελοϋπεροξειδάσης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Συνολικά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προσθέτουν περισσότερα δεδομένα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τον ρόλο και τη σημασία των δεικτών της ενδοθηλιακής βλάβης και της ανοσοθρόμβωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μέσα από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των ασθενών με οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο, καθώς και μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών της μελέτης (ασθενείς με NSTEMI, ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και ασθενείς με χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο). Επιπλέον, προέκυψαν περισσότερα δεδομένα από τη σύγκριση των εργαστηριακών παραμέτρων μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PCI και αυτών που υποβλήθηκαν μόνο σε στεφανιογραφικό έλεγχο, μεταξύ ανδρών και γυναικών, αλλά και με βάση την ηλικιακή ομάδα των ασθενών της μελέτης. Τέλος, διερευνήθηκαν οι εργαστηριακοί δείκτες παρουσία πληθώρας παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων του καπνίσματος, της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη, της χρόνιας νεφρικής νόσου, της περιφερικής αρτηριακής νόσου και του θετικού οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου, προσθέτοντας νέα δεδομένα στη βιβλιογραφία όσον αφορά τη συσχέτιση των δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης με τους συγκεκριμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ – ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

Τον Ιούλιο του 2020 δημοσιεύτηκε άρθρο αναφορικά με την πρώτη πανελλήνια μελέτη καταγραφής των εισαγωγών για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID- 19, στο επιστημονικό περιοδικό Clinical Cardiology με τίτλο “ “Missing” acute coronary syndrome hospitalizations during the COVID-19 era in Greece: Medical care avoidance combined with a true reduction in incidence?” (DOI: 10.1002/clc.23424) <sup>[474]</sup>.

Επιπλέον, μέρος των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης δημοσιεύτηκε στο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο τον Οκτώβριο του 2022 και στο 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο τον Νοέμβριο του 2022, ως αναρτημένες ανακοινώσεις (posters), με τίτλο «Διαταραχές της αιμόστασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία».

Τέλος, τον Νοέμβριο του 2022 δημοσιεύτηκε άρθρο βασισμένο στην παρούσα διδακτορική διατριβή, στο επιστημονικό περιοδικό Georgian Medical News με τίτλο “Hemostasis disorders in coronary artery disease: a prospective comparative study of 130 patients” (PMID: 36701772) <sup>[325]</sup>.

## Διαταραχές της αιμόστασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία

Φ. Τσιουραναγιάννη<sup>1</sup>, Χ. Φλωροπούλου<sup>1</sup>, Α. Σακελλαροπούλου<sup>1</sup>, Α.Ε. Καλέση<sup>1</sup>, Δ. Κορακάκη<sup>2</sup>, Θ. Κασσι<sup>2</sup>, Θ. Κουτσούρη<sup>2</sup>, Ι. Καράλης<sup>1</sup>, Μ. Πολίτου<sup>2</sup>, Α. Μανώλης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Β' Καρδιολογική Κλινική, Κοργιαλένιο – Μπενάκειο, Ε.Ε.Σ.

<sup>2</sup>Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Αιματολογικό Εργαστήριο Π.Ν. Αρεταίειο

**Σκοπός:** Νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν την παρουσία των εξυκταρίων παγίων των ουδετερόφιλων (NETs) στο ενδοαυλικό τμήμα αθηροσκληρωτικών αγγείων του ανθρώπου, καθώς και στα στεφανιαία αγγεία ασθενών που υπέστησαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αναφορές γίνονται επίσης στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συμμετοχή και τον ρόλο των προθρομβωτικών μορίων, όπως του παράγοντα von Willebrand (vWF), του ιστικού παράγοντα και της θρομβομοντολυτικής (TM) στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. Στόχος της μελέτης είναι να διερευνησουμε τη σημασία των διαταραχών της πήξης, της ενδοθλιακής βλάβης και της ανοσοθρόμβωσης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, πριν τη διενέργεια του στεφανιογραφικού ελέγχου.

**Υλικό/Μέθοδος:** Στη μελέτη συμμετείχαν 130 ασθενείς: 50 με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI), 50 με ασταθή στηθάγχη (UA) και 30 με θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας (control). Σε όλους ελήφθη εργαστηριακός έλεγχος πριν τη στεφανιογραφία, ο οποίος συμπεριλάμβανε: γενική εξέταση αίματος, βιοχημικό έλεγχο, έλεγχο λιπιδαιμικού προφίλ, μέτρηση βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης (τροπονίνη I, CK-MB) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), μέτρηση της δραστηριότητας του vWF, της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13, καθώς και μέτρηση της θρομβομοντολυτικής και της μωελοϋπεροξειδάσης (MPO) ως δείκτες της ενδοθλιακής βλάβης και ως παράγοντες ανοσοθρόμβωσης. Οι εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η ELISA και η INNOVANCE vWF Ac. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού SAS (έκδοση 9.4).

**Αποτελέσματα:** Στη σύγκριση των αποτελεσμάτων των δεικτών ενδοθλιακής βλάβης ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης: η hs-CRP βρέθηκε υψηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI σε σχέση με ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και θετική δοκιμασία προκλητής ισχαιμίας. Επίσης ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η δραστηριότητα της ADAMTS13 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI και ασταθή στηθάγχη, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, η TM βρέθηκε χαμηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών και η MPO ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Έγινε επαυτέον συσχέτιση των δεικτών ενδοθλιακής λειτουργίας με το κάπνισμα και τον σακχαρώδη διαβήτη. Παρατηρήθηκε ότι η MPO ήταν υψηλότερη στους καπνιστές και όταν έγινε η κατηγοριοποίηση των παραγόντων, οι ενεργοί καπνιστές είχαν υψηλότερη τιμή hs-CRP. Τέλος, η TM ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

**Συμπεράσματα:** Οι δείκτες ενδοθλιακής βλάβης και οι παράγοντες ανοσοθρόμβωσης φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο και στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και η συμμετοχή τους στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω τόσο στο επίπεδο της συστηματικής κυκλοφορίας όσο και στην περιοχή της ένοχης βλάβης.

Δείκτες ελέγχου	NSTEMI vs. UA		NSTEMI vs. control		UA vs. control		Καπνιστές vs. μη καπνιστές		Διαβητικοί vs. μη διαβητικοί	
	p value									
hs-CRP (mg/L)	0.0015	<.0001	0.0069	0.75	0.5206					
Δραστηριότητα vWF (% d.N.)	0.0880	0.9525	0.2105	0.5649	0.1683					
Δραστηριότητα ADAMTS13 (%)	0.3718	0.0035	0.0102	0.8114	0.8082					
TM (pg/mL)	0.0907	0.0002	0.0583	0.2831	0.04					
MPO (ng/mL)	0.2270	0.2829	0.0227	0.02	0.1768					

Πίνακας: Σύγκριση δεικτών ενδοθλιακής βλάβης μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών και συσχέτιση με το κάπνισμα και τον σακχαρώδη διαβήτη



# Διαταραχές της αιμόστασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία

Φωτεινή Τσιουραντάκη<sup>1</sup>, Μιχαήλ Κουτούζης<sup>2</sup>, Χριστίνα Φλωροπούλου<sup>1</sup>, Ιωάννης Καράλης<sup>1</sup>, Αντιγόνη Σακελλαροπούλου<sup>1</sup>, Άλκηστις-Ελένη Καλέση<sup>1</sup>, Ιωάννης Παπαδόπουλος<sup>1</sup>, Ευάγγελος Τέρπος<sup>2</sup>, Αργυρή Γιαλεράκη<sup>4</sup>, Μαριάνα Πολίτου<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Β' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Κοργιάλενο – Μπενάκειο, Ε.Ε.Σ.»,

<sup>2</sup> Ζ' Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»

<sup>3</sup> Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Θεραπευτική Κλινική Γ.Ν.Α «Αλέξανδρα»

<sup>4</sup> Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογικό Εργαστήριο Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

<sup>5</sup> Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Εργαστήριο Αιμοδυναμικής, Αρτηριακό Νοσοκομείο

**Εισαγωγή/Σκοπός:** Νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν την παρουσία των εσωκτιτάρων παγίων των ουδετερόφιλων στο ενδοαυλικό τμήμα αθηροσκληρωτικών αγγείων του ανθρώπου, καθώς και στα στεφανιαία αγγεία ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αναφορές γίνονται επίσης σχετικά με τη συμμετοχή των προθρομβωτικών μορίων στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανόστωση του ST διαστήματος. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η σημασία των διαταραχών της πήξης και της ενδοθληλακής βλάβης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανόστωση του ST διαστήματος.

**Υλικό/Μέθοδος:** Στη μελέτη συμμετείχαν 130 ασθενείς: 50 με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανόστωση του ST διαστήματος (NSTEMI), 50 με σταθερή στηθάγχη και 30 με θετική δοκιμασία προκλητής ισγαμίας. Σε όλους ελήφθη εργαστηριακός έλεγχος πριν τη στεφανιογραφία, ο οποίος περιελάμβανε: γενική εξέταση αίματος, βιοχημικό έλεγχο, έλεγχο λιπιδαιμικού προφίλ, μέτρηση τροπονίνης I και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), μέτρηση της δραστηριότητας του παράγοντα von Willebrand (vWF) και της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS13 και μέτρηση της θρομβογοντολυτικής (TM) και της μυελοπεροξειδάσης (MPO). Οι εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η ELISA και η INNOVANCE VWF Ac. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού SAS (έκδοση 9.4).

**Αποτελέσματα:** Στη σύγκριση των αποτελεσμάτων των δεικτών ενδοθληλακής βλάβης ανάμεσα στα τρία group της μελέτης (πίνακας) η hs-CRP βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με NSTEMI, καθώς και στους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη σε σχέση με το control group. Η δραστηριότητα της ADAMTS13 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI και σταθερή στηθάγχη, συγκριτικά με το control group. Η TM βρέθηκε χαμηλότερη σε ασθενείς με NSTEMI συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών και η MPO ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στη συσχέτιση των δεικτών ενδοθληλακής λειτουργίας με το κάπνισμα, τον σακχαρώδη διαβήτη και τη χρόνια νεφρική νόσο, φάνηκε ότι η MPO ήταν υψηλότερη στους καπνιστές, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν υψηλότερες τιμές TM και οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είχαν υψηλότερες τιμές hs-CRP και TM και χαμηλότερες τιμές MPO.

Biomarker	NSTEMI vs. UA	NSTEMI vs. CONTROL	UA vs. CONTROL	Smokers vs. non-smokers	Diabetics vs. non-diabetics	CKD vs. non-CKD
hs-CRP (mg/L)	0.0015	<0.0001	0.0069	0.75	0.520	0.007
vWF activity (% d.N.)	0.0880	0.9525	0.2105	0.564	0.168	0.617
ADAMTS13 activity (%)	0.3718	0.0035	0.0102	0.811	0.808	0.096
TM (pg/mL)	0.0307	0.0002	0.0583	0.283	0.04	0.014
MPO (ng/mL)	0.2270	0.2829	0.0227	0.02	0.176	0.032

Πίνακας: Σύγκριση δεικτών ενδοθληλακής βλάβης μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών και συσχέτιση με το κάπνισμα, τον σακχαρώδη διαβήτη και τη χρόνια νεφρική νόσο

**Συμπεράσματα:** Οι δείκτες ενδοθληλακής βλάβης και οι παράγοντες ανοσοφθορβωσής φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσο και η συμμετοχή τους στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω τόσο στο επίπεδο της συστηματικής κυκλοφορίας όσο και στην περιοχή της ένοχης βλάβης.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Arnout, J., M.F. Hoylaerts, and H.R. Lijnen, Haemostasis. *Handb Exp Pharmacol*, 2006(176 Pt 2): p. 1-41.
2. Broos, K., et al., Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev*, 2011. 25(4): p. 155-67.
3. Kuijpers, M.J.E., J.W.M. Heemskerk, and K. Jurk, Molecular Mechanisms of Hemostasis, Thrombosis and Thrombo-Inflammation. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(10).
4. Sierra, C., M. Moreno, and J.C. Garcia-Ruiz, The physiology of hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2022. 33(Suppl 1): p. S1-S2.
5. Stein, J.H., Stein-Παθολογία. Vol. II. 1997: Π.Χ. Πασχαλίδης.
6. Diethorn, M.L. and L.M. Weld, Physiologic mechanisms of hemostasis and fibrinolysis. *J Cardiovasc Nurs*, 1989. 4(1): p. 1-10.
7. Λουκόπουλος Δημήτρης and Μ. Πολίτου, ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ. 2015: Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα.
8. Schenone, M., B.C. Furie, and B. Furie, The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol*, 2004. 11(4): p. 272-7.
9. Wikipedia. Coagulation with arrows for negative and positive feedback. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation#The\\_coagulation\\_cascade](https://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation#The_coagulation_cascade).
10. Green, D., Coagulation cascade. *Hemodial Int*, 2006. 10 Suppl 2: p. S2-4.
11. Smith, S.A., R.J. Travers, and J.H. Morrissey, How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2015. 50(4): p. 326-36.
12. Smith, S.A., The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2009. 19(1): p. 3-10.
13. Hoffman, M. and D.M. Monroe, 3rd, A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 2001. 85(6): p. 958-65.
14. Hoffman, M., A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev*, 2003. 17 Suppl 1: p. S1-5.
15. Zuñiga, P.C., Treatment of hemophilic arthropathy: the role of radiosynoviorthesis. *Medwave*, 2008.
16. Braunwald, E., Braunwald. Καρδιολογία. Seventh ed. Vol. II. 2005: Mendor.
17. Rafiyath, S., Protein C Deficiency. 2023: Medscape.
18. Espana, F., et al., The multifunctional protein C system. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2005. 3(2): p. 119-31.
19. Ambrus, C., Mechanism of thrombolysis. *Thromb Diath Haemorrh*, 1961. 6(Suppl 1): p. 185-7.
20. Medcalf, R.L., What drives "fibrinolysis"? *Hamostaseologie*, 2015. 35(4): p. 303-10.
21. [medicalbiochemist.com](http://medicalbiochemist.com), Lecture Notes on Thrombolytics/Fibrinolytics (Streptokinase, Urokinase & Alteplase).
22. Van De Craen, B., P.J. Declerck, and A. Gils, The Biochemistry, Physiology and Pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo. *Thromb Res*, 2012. 130(4): p. 576-85.
23. Holmdahl, L., The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg Suppl*, 1997(577): p. 24-31.
24. Sillen, M. and P.J. Declerck, Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI): An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(7).
25. Qian, K., et al., Impact of genetic polymorphisms in thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) on venous thrombosis disease: A meta-analysis. *Gene*, 2015. 569(2): p. 173-81.
26. Eichinger, S., et al., Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood*, 2004. 103(10): p. 3773-6.

27. De Nardi, A.C., et al., Immunothrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2023.
28. Brinkmann, V., et al., Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004. 303(5663): p. 1532-5.
29. Papayannopoulos, V., Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*, 2018. 18(2): p. 134-147.
30. Kaplan, M.J. and M. Radic, Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol*, 2012. 189(6): p. 2689-95.
31. Remijsen, Q., et al., Dying for a cause: NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality. *Cell Death Differ*, 2011. 18(4): p. 581-8.
32. Thalín, C., et al., Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019. 39(9): p. 1724-1738.
33. He, Y., F.Y. Yang, and E.W. Sun, Neutrophil Extracellular Traps in Autoimmune Diseases. *Chin Med J (Engl)*, 2018. 131(13): p. 1513-1519.
34. Fuchs, T.A., A. Brill, and D.D. Wagner, Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. 32(8): p. 1777-83.
35. Zaid, Y. and Y. Merhi, Implication of Platelets in Immuno-Thrombosis and Thrombo-Inflammation. *Front Cardiovasc Med*, 2022. 9: p. 863846.
36. Brill, A., et al., Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost*, 2012. 10(1): p. 136-44.
37. Rawish, E., et al., Platelets as Mediators of Neuroinflammation and Thrombosis. *Front Immunol*, 2020. 11: p. 548631.
38. Koupenova, M., et al., Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*, 2017. 38(11): p. 785-791.
39. Nurden, A.T., Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 2011. 105 Suppl 1: p. S13-33.
40. Gardiner, E.E. and R.K. Andrews, Structure and function of platelet receptors initiating blood clotting. *Adv Exp Med Biol*, 2014. 844: p. 263-75.
41. Mezger, M., et al., Platelets and Immune Responses During Thromboinflammation. *Front Immunol*, 2019. 10: p. 1731.
42. Mandel, J., et al., Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(7).
43. Vogel, S., et al., Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *J Clin Invest*, 2015. 125(12): p. 4638-54.
44. Bonaventura, A., et al., Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 2021. 21(5): p. 319-329.
45. Peerschke, E.I., W. Yin, and B. Ghebrehiwet, Platelet mediated complement activation. *Adv Exp Med Biol*, 2008. 632: p. 81-91.
46. Del Conde, I., et al., Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med*, 2005. 201(6): p. 871-9.
47. Janeway, C.A., Jr. and R. Medzhitov, Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2002. 20: p. 197-216.
48. Fitzgerald, J.R., et al., Fibronectin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* mediate activation of human platelets via fibrinogen and fibronectin bridges to integrin GPIIb/IIIa and IgG binding to the FcγRIIIa receptor. *Mol Microbiol*, 2006. 59(1): p. 212-30.
49. Loughman, A., et al., Roles for fibrinogen, immunoglobulin and complement in platelet activation promoted by *Staphylococcus aureus* clumping factor A. *Mol Microbiol*, 2005. 57(3): p. 804-18.

50. Beaulieu, L.M. and J.E. Freedman, The role of inflammation in regulating platelet production and function: Toll-like receptors in platelets and megakaryocytes. *Thromb Res*, 2010. 125(3): p. 205-9.
51. Aslam, R., et al., Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood*, 2006. 107(2): p. 637-41.
52. Krijgsveld, J., et al., Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines. *J Biol Chem*, 2000. 275(27): p. 20374-81.
53. Zaid, Y., et al., Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19. *Blood Adv*, 2021. 5(3): p. 635-639.
54. Koupenova, M., et al., Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ Res*, 2018. 122(2): p. 337-351.
55. Assinger, A., et al., Human cytomegalovirus-platelet interaction triggers toll-like receptor 2-dependent proinflammatory and proangiogenic responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. 34(4): p. 801-9.
56. Bik, T., I. Sarov, and A. Livne, Interaction between vaccinia virus and human blood platelets. *Blood*, 1982. 59(3): p. 482-7.
57. Noisakran, S., et al., Detection of dengue virus in platelets isolated from dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2009. 40(2): p. 253-62.
58. Youssefian, T., et al., Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood*, 2002. 99(11): p. 4021-9.
59. Danon, D., Z. Jerushalmy, and A. De Vries, Incorporation of influenza virus in human blood platelets in vitro. Electron microscopical observation. *Virology*, 1959. 9: p. 719-22.
60. de Almeida, A.J., et al., Detection of hepatitis C virus in platelets: evaluating its relationship to antiviral therapy outcome. *Hepatogastroenterology*, 2009. 56(90): p. 429-36.
61. Engelmann, B. and S. Massberg, Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013. 13(1): p. 34-45.
62. Casella, I.B., Physiopathology of SARS-CoV-2-infection-associated thrombosis. *J Vasc Bras*, 2020. 19: p. e20200128.
63. Fang, X., et al., Thrombin induces pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines secretion from human mast cell line (HMC-1) via protease-activated receptors. *Mol Immunol*, 2022. 141: p. 60-69.
64. Ebrahimi, S., et al., Factor Xa Signaling Contributes to the Pathogenesis of Inflammatory Diseases. *J Cell Physiol*, 2017. 232(8): p. 1966-1970.
65. van der Poll, T. and H. Herwald, The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost*, 2014. 112(4): p. 640-8.
66. Delvaeye, M. and E.M. Conway, Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood*, 2009. 114(12): p. 2367-74.
67. Wagner, D.D. and L.A. Heger, Thromboinflammation: From Atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022. 42(9): p. 1103-1112.
68. Hrachovinova, I., et al., Interaction of P-selectin and PSGL-1 generates microparticles that correct hemostasis in a mouse model of hemophilia A. *Nat Med*, 2003. 9(8): p. 1020-5.
69. Etulain, J., et al., P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. *Blood*, 2015. 126(2): p. 242-6.
70. Zheng, Y., J. Chen, and J.A. Lopez, Flow-driven assembly of VWF fibres and webs in in vitro microvessels. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 7858.

71. Chen, J. and D.W. Chung, Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood*, 2018. 132(2): p. 141-147.
72. Frenette, P.S. and G.F. Atweh, Sick cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest*, 2007. 117(4): p. 850-8.
73. Chen, G., et al., Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood*, 2014. 123(24): p. 3818-27.
74. Yang, J., et al., Insights Into Immunothrombosis: The Interplay Among Neutrophil Extracellular Trap, von Willebrand Factor, and ADAMTS13. *Front Immunol*, 2020. 11: p. 610696.
75. Michels, A., et al., Histones link inflammation and thrombosis through the induction of Weibel-Palade body exocytosis. *J Thromb Haemost*, 2016. 14(11): p. 2274-2286.
76. Fuchs, T.A., et al., Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol*, 2007. 176(2): p. 231-41.
77. Wong, S.L. and D.D. Wagner, Peptidylarginine deiminase 4: a nuclear button triggering neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases and aging. *FASEB J*, 2018. 32(12): p. fj201800691R.
78. Sorvillo, N., et al., Plasma Peptidylarginine Deiminase IV Promotes VWF-Platelet String Formation and Accelerates Thrombosis After Vessel Injury. *Circ Res*, 2019. 125(5): p. 507-519.
79. Noonin, C. and V. Thongboonkerd, Exosome-inflammasome crosstalk and their roles in inflammatory responses. *Theranostics*, 2021. 11(9): p. 4436-4451.
80. Bemtgen, X., et al., Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*, 2021. 51(2): p. 301-307.
81. Grenon, E. and E. Canet, High Incidence of Circuit Clotting in Critically Ill COVID-19 Patients Treated with Renal Replacement Therapy. *J Am Soc Nephrol*, 2021. 32(7): p. 1823-1824.
82. Zaid, Y., et al., Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. *Circ Res*, 2020. 127(11): p. 1404-18.
83. Zhang, S., et al., SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*, 2020. 13(1): p. 120.
84. Hottz, E.D., et al., Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*, 2020. 136(11): p. 1330-1341.
85. Gauchel, N., et al., Complement system component dysregulation is a distinctive feature of COVID-19 disease: a prospective and comparative analysis of patients admitted to the emergency department for suspected COVID-19 disease. *J Thromb Thrombolysis*, 2022. 53(4): p. 788-797.
86. Kander, T., Coagulation disorder in COVID-19. *Lancet Haematol*, 2020. 7(9): p. e630-e632.
87. Pascreau, T., et al., ADAMTS 13 deficiency is associated with abnormal distribution of von Willebrand factor multimers in patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2021. 204: p. 138-140.
88. Portier, I., R.A. Campbell, and F. Denorme, Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19. *Curr Opin Hematol*, 2021. 28(6): p. 445-453.
89. Middleton, E.A., et al., Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*, 2020. 136(10): p. 1169-1179.
90. Radermecker, C., et al., Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. *J Exp Med*, 2020. 217(12): p. 1169-1179.
91. Gralinski, L.E., et al., Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio*, 2018. 9(5): p. 1169-1179.

92. Foley, J.H. and E.M. Conway, Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circ Res*, 2016. 118(9): p. 1392-408.
93. Stark, K. and S. Massberg, Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*, 2021. 18(9): p. 666-682.
94. Meier, C.R., et al., Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*, 1998. 351(9114): p. 1467-71.
95. Smeeth, L., et al., Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*, 2004. 351(25): p. 2611-8.
96. Corrales-Medina, V.F., et al., Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*, 2012. 125(6): p. 773-81.
97. Dalager-Pedersen, M., et al., Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 20-year population-based cohort study. *Circulation*, 2014. 129(13): p. 1387-96.
98. O'Connor, C.M., et al., Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003. 290(11): p. 1459-66.
99. Grayston, J.T., et al., Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med*, 2005. 352(16): p. 1637-45.
100. Sreeramkumar, V., et al., Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*, 2014. 346(6214): p. 1234-8.
101. Bonaca, M.P., et al., Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*, 2020. 382(21): p. 1994-2004.
102. Gadi, I., et al., Different DOACs Control Inflammation in Cardiac Ischemia-Reperfusion Differently. *Circ Res*, 2021. 128(4): p. 513-529.
103. Hara, T., et al., Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*, 2015. 242(2): p. 639-46.
104. Tardif, J.C., et al., Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2019. 381(26): p. 2497-2505.
105. Dutta, P., et al., Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature*, 2012. 487(7407): p. 325-9.
106. Sager, H.B., et al., Targeting Interleukin-1beta Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 2015. 132(20): p. 1880-90.
107. Ridker, P.M., et al., Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377(12): p. 1119-1131.
108. Munoz, L.E., et al., Neutrophil Extracellular Traps Initiate Gallstone Formation. *Immunity*, 2019. 51(3): p. 443-450 e4.
109. Martinon, F., et al., Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006. 440(7081): p. 237-41.
110. Parlapiano, C., et al., [The endothelium]. *Riv Eur Sci Med Farmacol*, 1995. 17(2-3): p. 91-101.
111. Rajendran, P., et al., The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*, 2013. 9(10): p. 1057-69.
112. Vanhoutte, P.M. and T. Scott-Burden, The endothelium in health and disease. *Tex Heart Inst J*, 1994. 21(1): p. 62-7.
113. Dusting, G.J. and P.S. MacDonald, Prostacyclin and vascular function: implications for hypertension and atherosclerosis. *Pharmacol Ther*, 1990. 48(3): p. 323-44.
114. Chen, K., R.N. Pittman, and A.S. Popel, Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective. *Antioxid Redox Signal*, 2008. 10(7): p. 1185-98.

115. Bauer, V. and R. Sotnikova, Nitric oxide--the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions. *Gen Physiol Biophys*, 2010. 29(4): p. 319-40.
116. De Pablo-Moreno, J.A., et al., The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(15).
117. Esmon, C.T., The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*, 2005. 131(4): p. 417-30.
118. Carmeliet, P. and D. Collen, Tissue factor. *Int J Biochem Cell Biol*, 1998. 30(6): p. 661-7.
119. Loscalzo, J. and E. Braunwald, Tissue plasminogen activator. *N Engl J Med*, 1988. 319(14): p. 925-31.
120. Andreoli, T.E., Cecil Βασική Παθολογία. Fifth ed. Vol. I. 2003: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
121. Muller, M.M. and A. Griesmacher, Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med*, 2000. 38(2): p. 77-85.
122. Jackson, G., Endothelial function and dysfunction. *Int J Clin Pract*, 2004. 58(5): p. 431.
123. Yau, J.W., H. Teoh, and S. Verma, Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015. 15: p. 130.
124. Poredos, P., A.V. Poredos, and I. Gregoric, Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*, 2021. 72(7): p. 604-615.
125. Rubanyi, G.M. and P.M. Vanhoutte, Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*, 1986. 250(5 Pt 2): p. H822-7.
126. Incalza, M.A., et al., Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*, 2018. 100: p. 1-19.
127. Gimbrone, M.A., Jr. and G. Garcia-Cardena, Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*, 2016. 118(4): p. 620-36.
128. Τσιούφης, Κ.Π., Κλινική Καρδιολογία. 2023: Π.Χ. Πασχαλίδης.
129. Sirol, M., Atherosclerosis Plaque Imaging and Characterization Using Magnetic Resonance Imaging. 2023, Radcliffe Cardiology.
130. Basatemur, G.L., et al., Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, 2019. 16(12): p. 727-744.
131. Chinetti-Gbaguidi, G., S. Colin, and B. Staels, Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, 2015. 12(1): p. 10-7.
132. Libby, P., Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002. 420(6917): p. 868-74.
133. Jebari-Benslaïman, S., et al., Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(6).
134. Libby, P., et al., Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2019. 5(1): p. 56.
135. Kattoor, A.J., et al., Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2017. 19(11): p. 42.
136. Forstermann, U., N. Xia, and H. Li, Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res*, 2017. 120(4): p. 713-735.
137. Khosravi, M., et al., The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biol Chem*, 2019. 400(6): p. 711-732.
138. Vermot, A., et al., NADPH Oxidases (NOX): An Overview from Discovery, Molecular Mechanisms to Physiology and Pathology. *Antioxidants (Basel)*, 2021. 10(6).
139. Bryk, D., W. Olejarz, and D. Zapolska-Downar, The role of oxidative stress and NADPH oxidase in the pathogenesis of atherosclerosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017. 71(0): p. 57-68.
140. Siasos, G., et al., Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem*, 2014. 21(34): p. 3936-48.
141. Caliri, A.W., S. Tommasi, and A. Besaratinia, Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021. 787: p. 108365.

142. Sedeek, M., et al., Oxidative stress, Nox isoforms and complications of diabetes--potential targets for novel therapies. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012. 5(4): p. 509-18.
143. Touyz, R.M., et al., Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Can J Cardiol*, 2020. 36(5): p. 659-670.
144. Pollock, D.M., Endothelin, angiotensin, and oxidative stress in hypertension. *Hypertension*, 2005. 45(4): p. 477-80.
145. Rizzo, M., et al., Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl Res*, 2009. 153(5): p. 217-23.
146. Bentzon, J.F., et al., Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*, 2014. 114(12): p. 1852-66.
147. Badimon, L. and G. Vilahur, Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*, 2014. 276(6): p. 618-32.
148. Liu, J., et al., Neutrophil extracellular traps and dsDNA predict outcomes among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Sci Rep*, 2019. 9(1): p. 11599.
149. Hofbauer, T.M., et al., Neutrophil extracellular traps and fibrocytes in ST-segment elevation myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*, 2019. 114(5): p. 33.
150. Quillard, T., et al., Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol*, 2017. 28(5): p. 434-441.
151. Κλωνάρης, Χ., Αρτηριακή Θρόμβωση. 2017, ΠΜΣ "Θρόμβωση Αιμορραγία και Ιατρική των Μεταγγίσεων".
152. Knuuti, J., et al., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020. 41(3): p. 407-477.
153. Organization, W.H. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021; Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
154. Bauersachs, R., et al., Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther*, 2019. 2019: p. 8295054.
155. Hanna, E.B., *Practical Cardiovascular Medicine*. Second ed. 2022: John Wiley & Sons Ltd.
156. Byrne, R.A., et al., 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2023. 44(38): p. 3720-3826.
157. Amsterdam, E.A., et al., 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(24): p. e139-e228.
158. Mechanic, O.J., M. Gavin, and S.A. Grossman, Acute Myocardial Infarction, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Michael Gavin declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Shamaï Grossman declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
159. Singh, A., A.S. Museedi, and S.A. Grossman, Acute Coronary Syndrome, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Abdulrahman Museedi declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Shamaï Grossman declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
160. Kaier, T.E., B. Alaour, and M. Marber, Cardiac troponin and defining myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 2021. 117(10): p. 2203-2215.
161. Thygesen, K., et al., Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*, 2019. 40(3): p. 237-269.
162. DeFilippis, A.P., et al., Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation*, 2019. 140(20): p. 1661-1678.

163. Merlo, A.C., et al., Type 2 myocardial infarction: a diagnostic and therapeutic challenge in contemporary cardiology. *Intern Emerg Med*, 2022. 17(2): p. 317-324.
164. McDonagh, T.A., et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021. 42(36): p. 3599-3726.
165. Τρυποσκιάδης, Φ.Κ., Καρδιολογία. 2016: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.
166. Braunwald, E., *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eleventh ed. Vol. 1. 2019.
167. Talvensaari, T. and O. Anttonen, [Indications for coronary angiography]. *Duodecim*, 1993. 109(2): p. 101-7.
168. Hurst, J.W., Hurst: Η Καρδιά. Vol. I. 2007: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
169. Regitz-Zagrosek, V., et al., 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 2018. 39(34): p. 3165-3241.
170. Tavakol, M., S. Ashraf, and S.J. Brener, Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci*, 2012. 4(1): p. 65-93.
171. Τούτουζας, Κ., Επεμβατική Καρδιολογία. 2020: Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα.
172. Munoz, P., et al., Bloodstream infections after invasive nonsurgical cardiologic procedures. *Arch Intern Med*, 2001. 161(17): p. 2110-5.
173. Andersen, K., et al., Haematoma after coronary angiography and percutaneous coronary intervention via the femoral artery frequency and risk factors. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2005. 4(2): p. 123-7.
174. Fischman, D.L. and A. Vishnevsky, Management of Iatrogenic Coronary Artery Dissections: Failing to Prepare Is Preparing to Fail. *JACC Case Rep*, 2021. 3(3): p. 385-387.
175. Landau, C., et al., Vasovagal reactions in the cardiac catheterization laboratory. *Am J Cardiol*, 1994. 73(1): p. 95-7.
176. Chen, J., et al., Ventricular arrhythmia onset during diagnostic coronary angiography with a 5F or 4F universal catheter. *Rev Esp Cardiol*, 2008. 61(10): p. 1092-5.
177. Xiang, Y. and J. Hwa, Regulation of VWF expression, and secretion in health and disease. *Curr Opin Hematol*, 2016. 23(3): p. 288-93.
178. Kessler, L., et al., Von Willebrand factor in diabetic angiopathy. *Diabetes Metab*, 1998. 24(4): p. 327-36.
179. Mihiyawi, N., et al., The Cardioprotective Potential of von Willebrand Disease in Ischemic Heart Disease. *Tex Heart Inst J*, 2022. 49(4).
180. Ginsburg, D., et al., Human von Willebrand factor (vWF): isolation of complementary DNA (cDNA) clones and chromosomal localization. *Science*, 1985. 228(4706): p. 1401-6.
181. Lenting, P.J., O.D. Christophe, and C.V. Denis, von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2019-28.
182. De Meyer, S.F., et al., Von Willebrand factor: drug and drug target. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2009. 9(1): p. 9-20.
183. Brandherm, I., et al., cAMP-induced secretion of endothelial von Willebrand factor is regulated by a phosphorylation/dephosphorylation switch in annexin A2. *Blood*, 2013. 122(6): p. 1042-51.
184. Tsai, H.M., Shear stress and von Willebrand factor in health and disease. *Semin Thromb Hemost*, 2003. 29(5): p. 479-88.
185. Sadler, J.E., Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2008. 112(1): p. 11-8.
186. Ye, Z. and J. Zheng, Verification of the Role of ADAMTS13 in the Cardiovascular Disease Using Two-Sample Mendelian Randomization. *Front Genet*, 2021. 12: p. 660989.
187. library, T.l.m.c., Hemostasis. 2023, S. Oiseth, L. Jones, E. Maza.
188. Reininger, A.J., et al., Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress. *Blood*, 2006. 107(9): p. 3537-45.



189. Holinstat, M., Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*, 2017. 36(2): p. 195-198.
190. Krishnaswamy, S., FVIII-VWF dos-a-dos. *Blood*, 2015. 126(8): p. 923-4.
191. Baglia, F.A., et al., RETRACTED: Factor XI binding to the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex promotes factor XI activation by thrombin. *J Biol Chem*, 2002. 277(3): p. 1662-8.
192. Lenting, P.J., et al., The light chain of factor VIII comprises a binding site for low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem*, 1999. 274(34): p. 23734-9.
193. Pipe, S.W., et al., Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood*, 2016. 128(16): p. 2007-2016.
194. Ward, S.E., et al., Sialylation on O-linked glycans protects von Willebrand factor from macrophage galactose lectin-mediated clearance. *Haematologica*, 2022. 107(3): p. 668-679.
195. Esmon, C.T. and W.G. Owen, Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981. 78(4): p. 2249-52.
196. Okamoto, T., et al., Thrombomodulin: a bifunctional modulator of inflammation and coagulation in sepsis. *Crit Care Res Pract*, 2012. 2012: p. 614545.
197. Tsiang, M., S.R. Lentz, and J.E. Sadler, Functional domains of membrane-bound human thrombomodulin. EGF-like domains four to six and the serine/threonine-rich domain are required for cofactor activity. *J Biol Chem*, 1992. 267(9): p. 6164-70.
198. Wu, C., et al., The roles of selected arginine and lysine residues of TAFI (Pro-CPU) in its activation to TAFIa by the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem*, 2009. 284(11): p. 7059-67.
199. Wen, D.Z., et al., Human thrombomodulin: complete cDNA sequence and chromosome localization of the gene. *Biochemistry*, 1987. 26(14): p. 4350-7.
200. Watanabe-Kusunoki, K., et al., Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury. *Front Immunol*, 2020. 11: p. 575890.
201. Tohda, G., et al., Expression of thrombomodulin in atherosclerotic lesions and mitogenic activity of recombinant thrombomodulin in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. 18(12): p. 1861-9.
202. Chan, S.H., et al., Increasing post-event plasma thrombomodulin level associates with worse outcome in survival of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, 2006. 111(2): p. 280-5.
203. Ito, T. and I. Maruyama, Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *J Thromb Haemost*, 2011. 9 Suppl 1: p. 168-73.
204. Esmon, N.L., R.C. Carroll, and C.T. Esmon, Thrombomodulin blocks the ability of thrombin to activate platelets. *J Biol Chem*, 1983. 258(20): p. 12238-42.
205. Feistritzer, C. and M. Riewald, Endothelial barrier protection by activated protein C through PAR1-dependent sphingosine 1-phosphate receptor-1 crossactivation. *Blood*, 2005. 105(8): p. 3178-84.
206. Schuepbach, R.A., et al., Protection of vascular barrier integrity by activated protein C in murine models depends on protease-activated receptor-1. *Thromb Haemost*, 2009. 101(4): p. 724-33.
207. Hirose, K., et al., Activated protein C reduces the ischemia/reperfusion-induced spinal cord injury in rats by inhibiting neutrophil activation. *Ann Surg*, 2000. 232(2): p. 272-80.
208. Colotta, F., et al., Expression of monocyte chemotactic protein-1 by monocytes and endothelial cells exposed to thrombin. *Am J Pathol*, 1994. 144(5): p. 975-85.
209. Kaplanski, G., et al., Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106). *Blood*, 1998. 92(4): p. 1259-67.

210. Ruf, W., C. Furlan-Freguia, and F. Niessen, Vascular and dendritic cell coagulation signaling in sepsis progression. *J Thromb Haemost*, 2009. 7 Suppl 1(Suppl 1): p. 118-21.
211. Leung, L.L., et al., Regulation of tissue inflammation by thrombin-activatable carboxypeptidase B (or TAFI). *Mol Immunol*, 2008. 45(16): p. 4080-3.
212. Bernard, G.R., et al., Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001. 344(10): p. 699-709.
213. Ossovskaya, V.S. and N.W. Bunnett, Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev*, 2004. 84(2): p. 579-621.
214. M.M. Ziganshina, E.L.Y., N.V. Bovin, G.T. Sukhikh, Endothelial Dysfunction as a Consequence of Endothelial Glycocalyx Damage: A Role in the Pathogenesis of Preeclampsia. Chapter metrics overview, 2018.
215. Lancellotti, S. and R. De Cristofaro, Structure and proteolytic properties of ADAMTS13, a metalloprotease involved in the pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011. 99: p. 105-44.
216. Zheng, X.L., Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease. *J Thromb Haemost*, 2013. 11 Suppl 1(0 1): p. 11-23.
217. Petri, A., et al., Crystal structure and substrate-induced activation of ADAMTS13. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 3781.
218. Wang, Q. and Y. Han, [Structure and function of ADAMTS13 protease and its relation with diagnosis and treatment of TTP]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014. 22(4): p. 1157-61.
219. Loirat, C., et al., Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol*, 2009. 24(1): p. 19-29.
220. Feng, Y., et al., ADAMTS13: more than a regulator of thrombosis. *Int J Hematol*, 2016. 104(5): p. 534-539.
221. de Groot, R., et al., Essential role of the disintegrin-like domain in ADAMTS13 function. *Blood*, 2009. 113(22): p. 5609-16.
222. DeYoung, V., K. Singh, and C.A. Kretz, Mechanisms of ADAMTS13 regulation. *J Thromb Haemost*, 2022. 20(12): p. 2722-2732.
223. Hansen, D.L., A.C. Nilsson, and H. Frederiksen, [Thrombotic thrombocytopenic purpura]. *Ugeskr Laeger*, 2021. 183(42).
224. Zander, C.B., W. Cao, and X.L. Zheng, ADAMTS13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol*, 2015. 22(5): p. 452-9.
225. Favaloro, E.J., L. Pasalic, and J. Curnow, Type 2M and Type 2A von Willebrand Disease: Similar but Different. *Semin Thromb Hemost*, 2016. 42(5): p. 483-97.
226. Salgado, D.R., et al., Microcirculatory effects of angiotensin II inhibitors in patients with severe heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013. 54(1): p. 87-98.
227. Reichman-Warmusz, E., et al., Decreased immunoreactivity of von Willebrand factor may reflect persistent nature of the endothelial dysfunction in non-ischemic heart failure. *Folia Histochem Cytobiol*, 2021. 59(2): p. 108-113.
228. Lip, G.Y., et al., Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non-valvar atrial fibrillation. *Heart*, 2005. 91(6): p. 759-63.
229. Gibbs, C.R., et al., Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. *Circulation*, 2001. 103(13): p. 1746-51.
230. Gombos, T., et al., Levels of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity predict clinical events in chronic heart failure. *Thromb Haemost*, 2009. 102(3): p. 573-80.

231. Sonneveld, M.A., M.P. de Maat, and F.W. Leebeek, Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Blood Rev*, 2014. 28(4): p. 167-78.
232. Al-Masri, A.A., et al., Effect of Acute Myocardial Infarction on a Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Motif 13 and Von Willebrand Factor and Their Relationship with Markers of Inflammation. *Int J Vasc Med*, 2020. 2020: p. 4981092.
233. Gandhi, C., et al., ADAMTS13 deficiency exacerbates VWF-dependent acute myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood*, 2012. 120(26): p. 5224-30.
234. Jung, C., et al., Circulating endothelial and platelet derived microparticles reflect the size of myocardium at risk in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2012. 221(1): p. 226-31.
235. Singer, D.E., et al., Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008. 133(6 Suppl): p. 546S-592S.
236. Zhang, F., et al., Von Willebrand factor and ADAMTS13 plasma in older patients with high CHA2DS2-VASc Score with and without atrial fibrillation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017. 21(21): p. 4907-4912.
237. Yuhkanyan, L., et al., Genetic variability in response to clopidogrel therapy and its clinical implications. *Thromb Haemost*, 2011. 105 Suppl 1: p. S55-9.
238. Vincentelli, A., et al., Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2003. 349(4): p. 343-9.
239. Newnham, M., et al., The ADAMTS13-VWF axis is dysregulated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2019. 53(3).
240. Colonne, C.K., E.J. Favaloro, and L. Pasalic, The Intriguing Connections between von Willebrand Factor, ADAMTS13 and Cancer. *Healthcare (Basel)*, 2022. 10(3).
241. Patmore, S., S.P.S. Dhami, and J.M. O'Sullivan, Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies. *J Thromb Haemost*, 2020. 18(10): p. 2444-2456.
242. Bauer, A.T., et al., von Willebrand factor fibers promote cancer-associated platelet aggregation in malignant melanoma of mice and humans. *Blood*, 2015. 125(20): p. 3153-63.
243. Xu, Y., et al., GATA3-induced vWF upregulation in the lung adenocarcinoma vasculature. *Oncotarget*, 2017. 8(66): p. 110517-110529.
244. Karagiannis, G.S., et al., Proteomic signatures of angiogenesis in androgen-independent prostate cancer. *Prostate*, 2014. 74(3): p. 260-72.
245. Goerge, T., et al., Microfluidic reveals generation of platelet-strings on tumor-activated endothelium. *Thromb Haemost*, 2007. 98(2): p. 283-6.
246. Guo, R., et al., Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS-13 activity is associated with poor prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Lab Anal*, 2018. 32(1).
247. Garam, N., et al., Platelet Count, ADAMTS13 Activity, von Willebrand Factor Level and Survival in Patients with Colorectal Cancer: 5-Year Follow-up Study. *Thromb Haemost*, 2018. 118(1): p. 123-131.
248. Madarati, H., et al., Reviewing the dysregulation of ADAMTS13 and VWF in sepsis. *Shock*, 2023.
249. Singh, K., et al., Characterization of ADAMTS13 and von Willebrand factor levels in septic and non-septic ICU patients. *PLoS One*, 2021. 16(2): p. e0247017.
250. Schwameis, M., et al., VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thromb Haemost*, 2015. 113(4): p. 708-18.
251. Bockmeyer, C.L., et al., Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. *Haematologica*, 2008. 93(1): p. 137-40.

252. Mancini, I., et al., The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*, 2021. 19(2): p. 513-521.
253. Blasi, A., et al., In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J Thromb Haemost*, 2020. 18(10): p. 2646-2653.
254. Seth, R., T.A.J. McKinnon, and X.F. Zhang, Contribution of the von Willebrand factor/ADAMTS13 imbalance to COVID-19 coagulopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2022. 322(1): p. H87-H93.
255. von Meijenfeldt, F.A., et al., Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021. 5(1): p. 132-141.
256. Deng, W., et al., Platelet clearance via shear-induced unfolding of a membrane mechanoreceptor. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 12863.
257. Zhang, X.F. and X. Cheng, Platelet mechanosensing axis revealed. *Nat Mater*, 2019. 18(7): p. 661-662.
258. Ladeira, V.S., et al., ADAMTS-13-VWF axis in sickle cell disease patients. *Ann Hematol*, 2021. 100(2): p. 375-382.
259. Demagny, J., et al., ADAMTS13 and von Willebrand factor assessment in steady state and acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021. 5(1): p. 197-203.
260. Kubo, M., et al., Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost*, 2022. 20(7): p. 1589-1598.
261. Franchini, M. and G. Lippi, Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol*, 2007. 82(5): p. 368-75.
262. Λουκόπουλος, Δ., Βασική Αιματολογία. Έκτη ed. 2014: Εκδόσεις Παρισιάνου.
263. al., A.F.e., Imbalance between ADAMTS13 and VWF Activities Might Identify Thrombotic of Bleeding Events in Essential Thrombocythemia (ET): Results from a Cohort of 72 Cases. *Blood*, 2017(634).
264. Khan, A.A., M.A. Alsaqli, and A.H. Rahmani, Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. *Med Sci (Basel)*, 2018. 6(2).
265. Fiedler, T.J., C.A. Davey, and R.E. Fenna, X-ray crystal structure and characterization of halide-binding sites of human myeloperoxidase at 1.8 Å resolution. *J Biol Chem*, 2000. 275(16): p. 11964-71.
266. Zeng, J. and R.E. Fenna, X-ray crystal structure of canine myeloperoxidase at 3 Å resolution. *J Mol Biol*, 1992. 226(1): p. 185-207.
267. Klebanoff, S.J., Myeloperoxidase. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999. 111(5): p. 383-9.
268. Klebanoff, S.J., Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol*, 2005. 77(5): p. 598-625.
269. Aratani, Y., Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys*, 2018. 640: p. 47-52.
270. Winterbourn, C.C., M.C. Vissers, and A.J. Kettle, Myeloperoxidase. *Curr Opin Hematol*, 2000. 7(1): p. 53-8.
271. Davies, M.J. and C.L. Hawkins, The Role of Myeloperoxidase in Biomolecule Modification, Chronic Inflammation, and Disease. *Antioxid Redox Signal*, 2020. 32(13): p. 957-981.
272. Davies, M.J., Myeloperoxidase: Mechanisms, reactions and inhibition as a therapeutic strategy in inflammatory diseases. *Pharmacol Ther*, 2021. 218: p. 107685.
273. Hawkins, C.L. and M.J. Davies, Role of myeloperoxidase and oxidant formation in the extracellular environment in inflammation-induced tissue damage. *Free Radic Biol Med*, 2021. 172: p. 633-651.

274. Heinecke, J.W., et al., Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase catalyzes the oxidative cross-linking of proteins. *J Clin Invest*, 1993. 91(6): p. 2866-72.
275. Schultz, J. and K. Kaminker, Myeloperoxidase of the leucocyte of normal human blood. I. Content and localization. *Arch Biochem Biophys*, 1962. 96: p. 465-7.
276. Cook, N.L., D.I. Pattison, and M.J. Davies, Myeloperoxidase-derived oxidants rapidly oxidize and disrupt zinc-cysteine/histidine clusters in proteins. *Free Radic Biol Med*, 2012. 53(11): p. 2072-80.
277. Talib, J., et al., The smoking-associated oxidant hypothiocyanous acid induces endothelial nitric oxide synthase dysfunction. *Biochem J*, 2014. 457(1): p. 89-97.
278. Ulfig, A. and L.I. Leichert, The effects of neutrophil-generated hypochlorous acid and other hypohalous acids on host and pathogens. *Cell Mol Life Sci*, 2021. 78(2): p. 385-414.
279. Ndrepepa, G., Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*, 2019. 493: p. 36-51.
280. Hansberry, D.R., et al., Fecal Myeloperoxidase as a Biomarker for Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*, 2017. 9(1): p. e1004.
281. Chami, B., et al., Myeloperoxidase in the inflamed colon: A novel target for treating inflammatory bowel disease. *Arch Biochem Biophys*, 2018. 645: p. 61-71.
282. Kimak, E., et al., Myeloperoxidase level and inflammatory markers and lipid and lipoprotein parameters in stable coronary artery disease. *Lipids Health Dis*, 2018. 17(1): p. 71.
283. Loria, V., et al., Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm*, 2008. 2008: p. 135625.
284. Fuchs, T.A., et al., Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood*, 2012. 120(6): p. 1157-64.
285. Qaddoumi, M.G., et al., Investigating the Role of Myeloperoxidase and Angiotensin-like Protein 6 in Obesity and Diabetes. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 6170.
286. Odobasic, D., et al., Endogenous myeloperoxidase is a mediator of joint inflammation and damage in experimental arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014. 66(4): p. 907-17.
287. Forghani, R., et al., Myeloperoxidase propagates damage and is a potential therapeutic target for subacute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015. 35(3): p. 485-93.
288. Weng, M., et al., Increased MPO in Colorectal Cancer Is Associated With High Peripheral Neutrophil Counts and a Poor Prognosis: A TCGA With Propensity Score-Matched Analysis. *Front Oncol*, 2022. 12: p. 940706.
289. Crespo-Sanjuan, J., et al., Early detection of high oxidative activity in patients with adenomatous intestinal polyps and colorectal adenocarcinoma: myeloperoxidase and oxidized low-density lipoprotein in serum as new markers of oxidative stress in colorectal cancer. *Lab Med*, 2015. 46(2): p. 123-35.
290. Daugherty, A., et al., Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 1994. 94(1): p. 437-44.
291. Teng, N., et al., The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep*, 2017. 22(2): p. 51-73.
292. Roth Flach, R.J., et al., Myeloperoxidase inhibition in mice alters atherosclerotic lesion composition. *PLoS One*, 2019. 14(3): p. e0214150.
293. McMillen, T.S., J.W. Heinecke, and R.C. LeBoeuf, Expression of human myeloperoxidase by macrophages promotes atherosclerosis in mice. *Circulation*, 2005. 111(21): p. 2798-804.
294. Cai, H., et al., Binding of myeloperoxidase to the extracellular matrix of smooth muscle cells and subsequent matrix modification. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 666.
295. Kolarova, H., et al., Myeloperoxidase induces the priming of platelets. *Free Radic Biol Med*, 2013. 61: p. 357-69.

296. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 2003. 111(12): p. 1805-12.
297. Kushner, I., C-reactive protein - My perspective on its first half century, 1930-1982. *Front Immunol*, 2023. 14: p. 1150103.
298. Russell, A.I., et al., Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*, 2004. 13(1): p. 137-47.
299. Mouliou, D.S., C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*, 2023. 11(4).
300. Du Clos, T.W., Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 2000. 32(4): p. 274-8.
301. Luan, Y.Y. and Y.M. Yao, The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol*, 2018. 9: p. 1302.
302. Ridker, P.M., Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003. 107(3): p. 363-9.
303. Agassandian, M., et al., C-reactive protein and lung diseases. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014. 53: p. 77-88.
304. Gould, J.M. and J.N. Weiser, Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infect Immun*, 2001. 69(3): p. 1747-54.
305. Jabs, W.J., et al., The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol*, 2003. 33(1): p. 152-61.
306. Devaraj, S., et al., Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. 28(7): p. 1368-74.
307. Calabro, P., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 2003. 108(16): p. 1930-2.
308. Yao, Z., Y. Zhang, and H. Wu, Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm Res*, 2019. 68(10): p. 815-823.
309. Dehghan, A., et al., Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*, 2007. 56(3): p. 872-8.
310. Cheung, B.M., et al., C-reactive protein as a predictor of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study (CRISPS) cohort. *J Hum Hypertens*, 2012. 26(2): p. 108-16.
311. Dong, Y., et al., High-sensitivity C reactive protein and risk of cardiovascular disease in China-CVD study. *J Epidemiol Community Health*, 2019. 73(2): p. 188-192.
312. Correale, M., et al., Acute phase proteins in acute coronary syndrome: an up-to-date. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2012. 10(4): p. 352-61.
313. Bassuk, S.S., N. Rifai, and P.M. Ridker, High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*, 2004. 29(8): p. 439-93.
314. Henareh, L. and M. Berglund, Predictor of event-free survival in patients with myocardial infarction. *Acute Card Care*, 2012. 14(3): p. 105-9.
315. Bonaca, M.P. and D.A. Morrow, Defining a role for novel biomarkers in acute coronary syndromes. *Clin Chem*, 2008. 54(9): p. 1424-31.
316. Folsom, A.R., et al., An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*, 2006. 166(13): p. 1368-73.
317. Cozlea, D.L., et al., The impact of C reactive protein on global cardiovascular risk on patients with coronary artery disease. *Curr Health Sci J*, 2013. 39(4): p. 225-31.
318. Anzulovic-Mirosevic, D., et al., The C-reactive protein levels in left ventricular dysfunction of different etiology. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009. 8(4): p. 247-51.

319. Swiatkiewicz, I. and P.R. Taub, The usefulness of C-reactive protein for the prediction of post-infarct left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Kardiol Pol*, 2018. 76(5): p. 821-829.
320. Marx, N., et al., 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*, 2023. 44(39): p. 4043-4140.
321. Williams, B., et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018. 39(33): p. 3021-3104.
322. Authors/Task Force, M., E.S.C.C.f.P. Guidelines, and E.S.C.N.C. Societies, 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2019. 290: p. 140-205.
323. Aboyans, V., et al., [2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)]. *Kardiol Pol*, 2017. 75(11): p. 1065-1160.
324. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013. 3(1): p. 19-62.
325. Tsiourantani, F., et al., Hemostasis Disorders in Coronary Artery Disease: A Prospective Comparative Study of 130 Patients. *Georgian Med News*, 2022(332): p. 12-21.
326. Noll, G. and T.F. Luscher, The endothelium in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 1998. 19 Suppl C: p. C30-8.
327. Luscher, T.F. and G. Noll, The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis*, 1995. 118 Suppl: p. S81-90.
328. Luscher, T.F., Endothelium in the control of vascular tone and growth: role of local mediators and mechanical forces. *Blood Press Suppl*, 1994. 1: p. 18-22.
329. Furchgott, R.F. and P.M. Vanhoutte, Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*, 1989. 3(9): p. 2007-18.
330. Tschudi, M.R. and T.F. Luscher, [Nitric oxide: the endogenous nitrate in the cardiovascular system]. *Herz*, 1996. 21 Suppl 1: p. 50-60.
331. Mombouli, J.V. and P.M. Vanhoutte, Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol*, 1999. 31(1): p. 61-74.
332. Shimokawa, H., Endothelial dysfunction in hypertension. *J Atheroscler Thromb*, 1998. 4(3): p. 118-27.
333. De Vriese, A.S., et al., Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*, 2000. 130(5): p. 963-74.
334. Koba, S. and T. Hirano, [Dyslipidemia and atherosclerosis]. *Nihon Rinsho*, 2011. 69(1): p. 138-43.
335. Sitia, S., et al., From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev*, 2010. 9(12): p. 830-4.
336. Patti, G., R. Melfi, and G. Di Sciascio, [The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis and in clinical practice of atherosclerosis. Current evidences]. *Recenti Prog Med*, 2005. 96(10): p. 499-507.
337. Luscher, T.F. and G. Noll, Endothelium dysfunction in the coronary circulation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994. 24 Suppl 3: p. S16-26.
338. Luscher, T.F. and R.R. Wenzel, [Mechanisms of acute coronary syndrome]. *Praxis (Bern 1994)*, 1995. 84(6): p. 155-64.
339. Tobb, K., Underrepresentation of women in cardiovascular trials- it is time to shatter this glass ceiling. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, 2022. 13.
340. Jin, X., et al., Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation*, 2020. 141(7): p. 540-548.
341. Ding, E.L., et al., Sex differences in perceived risks, distrust, and willingness to participate in clinical trials: a randomized study of cardiovascular prevention trials. *Arch Intern Med*, 2007. 167(9): p. 905-12.

342. Wang, J.Y., et al., Cardiovascular Risk Factors and In-hospital Mortality in Acute Coronary Syndromes: Insights From the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events. *Can J Cardiol*, 2015. 31(12): p. 1455-61.
343. Guerrero-Pinedo, F., et al., Association of traditional cardiovascular risk factors in adults younger than 55 years with coronary heart disease. Case-control study. *SAGE Open Med*, 2020. 8: p. 2050312120932703.
344. Hajar, R., Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*, 2017. 18(3): p. 109-114.
345. Pencina, M.J., et al., Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation*, 2019. 139(13): p. 1603-1611.
346. Luo, J., et al., Neutrophil counts and cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2023. 44(47): p. 4953-4964.
347. Houghton, D.E., et al., Hemoglobin levels and coronary heart disease risk by age, race, and sex in the reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS). *Am J Hematol*, 2020. 95(3): p. 258-266.
348. Vinholt, P.J., et al., Platelet count is associated with cardiovascular disease, cancer and mortality: A population-based cohort study. *Thromb Res*, 2016. 148: p. 136-142.
349. Poznyak, A.V., et al., Effect of Glucose Levels on Cardiovascular Risk. *Cells*, 2022. 11(19).
350. Wannamethee, S.G., A.G. Shaper, and I.J. Perry, Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke*, 1997. 28(3): p. 557-63.
351. Filippatos, T.D. and M.S. Elisaf, Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol*, 2013. 5(9): p. 317-28.
352. Kjeldsen, K., Hypokalemia and sudden cardiac death. *Exp Clin Cardiol*, 2010. 15(4): p. e96-9.
353. Tsekov, M., L. Zheleva, and G. Kotsev, [Prognostic value of SGOT, LDH and LDH1 activity in myocardial infarct]. *Vutr Boles*, 1975. 14(6): p. 60-3.
354. Zeng, Y., et al., Impact of lactate dehydrogenase on prognosis of patients undergoing cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022. 22(1): p. 404.
355. Sax, H., et al., Creatine kinase MB during myocardial infarction: relationship to preexisting coronary heart disease and medication. *Acta Cardiol*, 1997. 52(5): p. 423-30.
356. Correia, L.C. and J.P. Esteves, C-Reactive protein and outcomes in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*, 2011. 97(1): p. 76-85.
357. Fichtlscherer, S. and A.M. Zeiher, Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels. *Ann Med*, 2000. 32(8): p. 515-8.
358. Coner, A., A. Aydinalp, and H. Muderrisoglu, Evaluation of hs-CRP and sLOX-1 Levels in Moderate-to-High Risk Acute Coronary Syndromes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020. 20(1): p. 96-103.
359. Spiel, A.O., J.C. Gilbert, and B. Jilma, von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation*, 2008. 117(11): p. 1449-59.
360. Sadler, J.E., von Willebrand factor: two sides of a coin. *J Thromb Haemost*, 2005. 3(8): p. 1702-9.
361. Rutten, B., et al., Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter and multiethnic study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015. 4(1): p. 64-74.
362. Wang, X., et al., Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8(52): p. 90371-90379.
363. Li, M., et al., Enhanced shear-induced von Willebrand factor binding to platelets in acute myocardial infarction. *Thromb Res*, 2000. 100(4): p. 251-61.



364. Kokame, K., et al., VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood*, 2004. 103(2): p. 607-12.
365. Kokame, K., et al., FRET-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol*, 2005. 129(1): p. 93-100.
366. Kleiman, N.S., VWF, ADAMTS13, and acute coronary syndromes. *Blood*, 2016. 127(23): p. 2788-9.
367. Pedrazzini, G., et al., Acquired intracoronary ADAMTS13 deficiency and VWF retention at sites of critical coronary stenosis in patients with STEMI. *Blood*, 2016. 127(23): p. 2934-6.
368. Horii, M., et al., Acute myocardial infarction as a systemic prothrombotic condition evidenced by increased von Willebrand factor protein over ADAMTS13 activity in coronary and systemic circulation. *Heart Vessels*, 2008. 23(5): p. 301-7.
369. Blann, A.D., J. Amiral, and C.N. McCollum, Prognostic value of increased soluble thrombomodulin and increased soluble E-selectin in ischaemic heart disease. *Eur J Haematol*, 1997. 59(2): p. 115-20.
370. Wu, K.K., et al., Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease. *Circulation*, 2003. 107(13): p. 1729-32.
371. Salomaa, V., et al., Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: a case-cohort study. *Lancet*, 1999. 353(9166): p. 1729-34.
372. Meuwese, M.C., et al., Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(2): p. 159-65.
373. Baldus, S., et al., Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003. 108(12): p. 1440-5.
374. Luke, K., et al., Predictive Value of Hematologic Indices in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019. 7(15): p. 2428-2433.
375. Nunez, J., et al., Prognostic value of leukocytosis in acute coronary syndromes: the cinderella of the inflammatory markers. *Curr Med Chem*, 2006. 13(18): p. 2113-8.
376. Grodzinsky, A., et al., Prevalence and Prognosis of Hyperkalemia in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Med*, 2016. 129(8): p. 858-65.
377. Wali, M.V. and S. Yatiraj, Study of serum sodium and potassium in acute myocardial infarction. *J Clin Diagn Res*, 2014. 8(11): p. CC07-9.
378. Ryder, R.E., et al., How soon after myocardial infarction should plasma lipid values be assessed? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984. 289(6459): p. 1651-3.
379. Ahmed, I.A.M., et al., Common coronary artery occlusions in patients with myocardial infarction. *Pan Afr Med J*, 2022. 42: p. 254.
380. Xie, J.X., et al., Medical Therapy Utilization and Long-Term Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention: Five-Year Results From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking System Program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019. 12(11): p. e005455.
381. Men, J.L., et al., High Level of von Willebrand Factor in Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Predicted Cardiovascular Ischemic Events After Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Int Heart J*, 2015. 56(3): p. 298-302.
382. Becker, R.C., The investigation of biomarkers in cardiovascular disease: time for a coordinated, international effort. *Eur Heart J*, 2005. 26(5): p. 421-2.
383. Vita, J.A., et al., Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, 2004. 110(9): p. 1134-9.
384. Sun, Y.C., et al., Establishment of a sandwich ELISA using commercial antibody for plasma or serum 3-nitrotyrosine (3NT). Elevation in inflammatory diseases and

- complementary between 3NT and myeloperoxidase. *Clin Chim Acta*, 2007. 378(1-2): p. 175-80.
385. Noyan, T., et al., Serum advanced oxidation protein products, myeloperoxidase and ascorbic acid in pre-eclampsia and eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006. 46(6): p. 486-91.
386. Gupta, R., et al., Impact of Smoking on Platelet Reactivity and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: Findings From the ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019. 12(11): p. e007982.
387. Fam, J.M., et al., Age and diabetes mellitus associated with worse outcomes after percutaneous coronary intervention in a multi-ethnic Asian dialysis patient population. *Singapore Med J*, 2021. 62(6): p. 300-304.
388. Que, B., et al., Residual Dyslipidemia Leads to Unfavorable Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention. *Stem Cells Int*, 2016. 2016: p. 6175948.
389. Warren, J., et al., Impact of Pre-Procedural Blood Pressure on Long-Term Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 73(22): p. 2846-2855.
390. Park, J.S., et al., Prognostic Significance of Presenting Blood Pressure in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Hypertens*, 2015. 28(6): p. 797-805.
391. Patel, B., et al., Percutaneous coronary intervention and inpatient mortality in patients with advanced chronic kidney disease presenting with acute coronary syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2017. 30(4): p. 400-403.
392. Ray, K.K., et al., Association between percutaneous coronary intervention and long-term C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis*, 2010. 30(1): p. 10-3.
393. Yan, B., et al., Elevated Plasma von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated With the Severity of Coronary Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020. 26: p. 1076029619900552.
394. Kosaki, R., et al., Thrombomodulin can predict the incidence of second events in patients with acute coronary syndrome: Single-center, retrospective cohort study. *J Cardiol*, 2018. 72(6): p. 494-500.
395. Dharma, S., et al., Blood Leukocyte Count on Admission Predicts Cardiovascular Events in Patients with Acute Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Int J Angiol*, 2015. 24(2): p. 127-32.
396. Vanhaverbeke, M., et al., C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up. *Clin Cardiol*, 2018. 41(9): p. 1201-1206.
397. Auer, J., et al., C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004. 109(3): p. E20.
398. Kaya, M.G., et al., Potential role of plasma myeloperoxidase level in predicting long-term outcome of acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J*, 2012. 39(4): p. 500-6.
399. Zhang, N., et al., Correlation Analysis of Plasma Myeloperoxidase Level With Global Registry of Acute Coronary Events Score and Prognosis in Patients With Acute Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Front Med (Lausanne)*, 2022. 9: p. 828174.
400. Ralapanawa, U., et al., Epidemiology and risk factors of patients with types of acute coronary syndrome presenting to a tertiary care hospital in Sri Lanka. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019. 19(1): p. 229.
401. Muneeb, M., et al., Patterns of Dyslipidemia Among Acute Coronary Syndrome (ACS) Patients at a Tertiary Care Hospital in Lahore, Pakistan. *Cureus*, 2022. 14(12): p. e32378.

402. Dhungana, S.P., et al., Prevalence of Dyslipidemia in Patients with Acute Coronary Syndrome Admitted at Tertiary Care Hospital in Nepal: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2020. 58(224): p. 204-208.
403. Picariello, C., et al., The impact of hypertension on patients with acute coronary syndromes. *Int J Hypertens*, 2011. 2011: p. 563657.
404. Wong, J.A., et al., Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur Heart J*, 2009. 30(5): p. 549-57.
405. Fox, C.S., et al., Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*, 2010. 121(3): p. 357-65.
406. Shroff, G.R., S. Li, and C.A. Herzog, Trends in Discharge Claims for Acute Myocardial Infarction among Patients on Dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(5): p. 1379-1383.
407. Go, A.S., et al., Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(15): p. 1600-7.
408. Emerging Risk Factors, C., et al., C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010. 375(9709): p. 132-40.
409. Tang, Y., et al., The baseline levels and risk factors for high-sensitive C-reactive protein in Chinese healthy population. *Immun Ageing*, 2018. 15: p. 21.
410. Tonstad, S. and J.L. Cowan, C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract*, 2009. 63(11): p. 1634-41.
411. Paepegaey, A.C., et al., High levels of CRP in morbid obesity: the central role of adipose tissue and lessons for clinical practice before and after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 2015. 11(1): p. 148-54.
412. Alavi, P., et al., Aging Is Associated With Organ-Specific Alterations in the Level and Expression Pattern of von Willebrand Factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023. 43(11): p. 2183-2196.
413. Thangaraju, K., et al., The Impact of Age and BMI on the VWF/ADAMTS13 Axis and Simultaneous Thrombin and Plasmin Generation in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)*, 2021. 8: p. 817305.
414. Kokame, K., et al., von Willebrand factor-to-ADAMTS13 ratio increases with age in a Japanese population. *J Thromb Haemost*, 2011. 9(7): p. 1426-8.
415. Komatsumoto, S., A. Onoda, and M. Nara, [Changes in the level of thrombomodulin with aging]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 1996. 33(7): p. 512-7.
416. Son, T.G., et al., Aging effect on myeloperoxidase in rat kidney and its modulation by calorie restriction. *Free Radic Res*, 2005. 39(3): p. 283-9.
417. Tscharré, M., et al., Von Willebrand Factor and ADAMTS13 and long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*, 2020. 196: p. 31-37.
418. Khera, A., et al., Sex differences in the relationship between C-reactive protein and body fat. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(9): p. 3251-8.
419. Qasim, A.N., et al., Gender differences in the association of C-reactive protein with coronary artery calcium in type-2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. 74(1): p. 44-50.
420. Ndrepepa, G., et al., C-reactive protein and prognosis in women and men with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*, 2013. 14(5): p. 264-9.

421. Enooku, K., et al., Inverse correlations between serum ADAMTS13 levels and systolic blood pressure, pulse pressure, and serum C-reactive protein levels observed at a general health examination in a Japanese population: a cross-sectional study. *Clin Chim Acta*, 2013. 421: p. 147-51.
422. Sarji, K.E., J.M. Graves, and J.A. Colwell, Von Willebrand factor activity in normal subjects: sex difference and variability. *Thromb Res*, 1975. 7(6): p. 885-95.
423. Califano, F., et al., Clinical importance of thrombomodulin serum levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2000. 4(3): p. 59-66.
424. Wu, N., Y. Chen, and M. Hou, Level of von Willebrand factor to assess the occurrence and prognosis of acute myocardial infarction. *Ann Palliat Med*, 2021. 10(10): p. 10444-10449.
425. van Dijk, W.D., et al., The acute effect of cigarette smoking on the high-sensitivity CRP and fibrinogen biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Biomark Med*, 2013. 7(2): p. 211-9.
426. Le-Ha, C., et al., Gender and the active smoking and high-sensitivity C-reactive protein relation in late adolescence. *J Lipid Res*, 2014. 55(4): p. 758-64.
427. Asthana, A., et al., Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J*, 2010. 160(3): p. 458-63.
428. Al-Awadhi, A.M., et al., Smoking, von Willebrand factor and ADAMTS-13 in healthy males. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012. 72(8): p. 614-8.
429. Bridges, R.B., M.C. Fu, and S.R. Rehm, Increased neutrophil myeloperoxidase activity associated with cigarette smoking. *Eur J Respir Dis*, 1985. 67(2): p. 84-93.
430. Rudolph, T.K., V. Rudolph, and S. Baldus, Contribution of myeloperoxidase to smoking-dependent vascular inflammation. *Proc Am Thorac Soc*, 2008. 5(8): p. 820-3.
431. Blann, A.D., C. Steele, and C.N. McCollum, The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thromb Res*, 1997. 85(5): p. 433-8.
432. Thorand, B., et al., C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med*, 2003. 163(1): p. 93-9.
433. Mugabo, Y., L. Li, and G. Renier, The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Curr Diabetes Rev*, 2010. 6(1): p. 27-34.
434. Verrotti, A., et al., von Willebrand factor and its propeptide in children with diabetes. Relation between endothelial dysfunction and microalbuminuria. *Pediatr Res*, 2003. 53(3): p. 382-6.
435. Frankel, D.S., et al., Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the framingham offspring study. *Circulation*, 2008. 118(24): p. 2533-9.
436. Rurali, E., et al., ADAMTS13 predicts renal and cardiovascular events in type 2 diabetic patients and response to therapy. *Diabetes*, 2013. 62(10): p. 3599-609.
437. Alsharidah, A.S., Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis. *Blood Res*, 2022. 57(2): p. 101-105.
438. Rustom, R., et al., Plasma thrombomodulin in renal disease: effects of renal function and proteinuria. *Clin Nephrol*, 1998. 50(6): p. 337-41.
439. Hao, L. and N. Wang, [Changes in plasma thrombomodulin and D-dimer levels and their clinical significance in neonates with sepsis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2013. 15(10): p. 841-4.
440. Aso, Y., et al., Relationship between soluble thrombomodulin in plasma and coagulation or fibrinolysis in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*, 2000. 301(1-2): p. 135-45.

441. Gabat, S., et al., Plasma thrombomodulin: a marker for microvascular complications in diabetes mellitus. *Vasa*, 1996. 25(3): p. 233-41.
442. van Aanhold, C.C.L., et al., Reduced Glomerular Endothelial Thrombomodulin Is Associated with Glomerular Macrophage Infiltration in Diabetic Nephropathy. *Am J Pathol*, 2021. 191(5): p. 829-837.
443. Nessler, K., et al., Associations between myeloperoxidase and paraoxonase-1 and type 2 diabetes in patients with ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022. 22(1): p. 521.
444. Seligman, B.G., et al., Increased plasma levels of endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*, 2000. 23(9): p. 1395-400.
445. Delporte, C., et al., Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase in inflammatory pathways and clinical studies. *Mediators Inflamm*, 2013. 2013: p. 971579.
446. Davey Smith, G., et al., Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(5): p. 1051-6.
447. Hage, F.G., C-reactive protein and hypertension. *J Hum Hypertens*, 2014. 28(7): p. 410-5.
448. Apostolova, M.H., et al., Prevalence and Risk Factors Associated With Hypertension in von Willebrand Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018. 24(1): p. 93-99.
449. van den Born, B.J., et al., Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension*, 2008. 51(4): p. 862-6.
450. Dohi, Y., et al., Circulating thrombomodulin levels are related to latent progression of atherosclerosis in hypertensive patients. *Hypertens Res*, 2003. 26(6): p. 479-83.
451. Sawada, K., et al., Hypertension associated with reduced plasma thrombomodulin levels and a hypercoagulable state in rats. *Clin Exp Hypertens*, 2003. 25(2): p. 73-84.
452. Klinke, A., et al., Myeloperoxidase aggravates pulmonary arterial hypertension by activation of vascular Rho-kinase. *JCI Insight*, 2018. 3(11).
453. Vainas, T., et al., C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg*, 2005. 42(2): p. 243-51.
454. Singh, T.P., et al., Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between C-Reactive Protein and Major Cardiovascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017. 54(2): p. 220-233.
455. Lip, G.Y. and A. Blann, von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res*, 1997. 34(2): p. 255-65.
456. Akyol, O., S. Akyol, and C.H. Chen, Update on ADAMTS13 and VWF in cardiovascular and hematological disorders. *Clin Chim Acta*, 2016. 463: p. 109-118.
457. Elkan, H., M.M. Bas, and B. Kaya, Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Thrombomodulin Concentration and Early Markers of Atherosclerosis. *J Interv Cardiol*, 2022. 2022: p. 6152571.
458. Schahab, N., et al., Prognostic value of myeloperoxidase in patients with peripheral artery disease. *Vascular*, 2021. 29(3): p. 363-371.
459. Haslacher, H., et al., Plasma myeloperoxidase level and peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest*, 2012. 42(5): p. 463-9.
460. Ebert, T., et al., Inflammation and Premature Ageing in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*, 2020. 12(4).
461. Lavin-Gomez, B.A., et al., Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy. *Adv Perit Dial*, 2011. 27: p. 33-7.
462. Roshdy, A., et al., CRP and acute renal rejection: a marker to the point. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44(4): p. 1251-5.

463. Stenvinkel, P., Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology (Carlton)*, 2006. 11(1): p. 36-41.
464. Panichi, V., et al., C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail*, 2001. 23(3-4): p. 551-62.
465. van der Vorm, L.N., et al., Circulating active von Willebrand factor levels are increased in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Clin Kidney J*, 2020. 13(1): p. 72-74.
466. Hung, S.Y., et al., Association between ADAMTS13 deficiency and cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Sci Rep*, 2021. 11(1): p. 22816.
467. Bao, Y.S., et al., Characterization of soluble thrombomodulin levels in patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Biomarkers*, 2014. 19(4): p. 275-80.
468. Li, C.B., et al., [The value of soluble thrombomodulin in evaluating endothelial injury in patients with kidney disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2021. 101(23): p. 1812-1815.
469. Correa, S., et al., Myeloperoxidase and the Risk of CKD Progression, Cardiovascular Disease, and Death in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*, 2020. 76(1): p. 32-41.
470. Malle, E., T. Buch, and H.J. Grone, Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int*, 2003. 64(6): p. 1956-67.
471. Malle, E., et al., Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/halide system in human atherosclerotic lesions: colocalization of myeloperoxidase and hypochlorite-modified proteins. *Eur J Biochem*, 2000. 267(14): p. 4495-503.
472. van Paridon, P.C.S., et al., Lower levels of vWF are associated with lower risk of cardiovascular disease. *Res Pract Thromb Haemost*, 2022. 6(7): p. e12797.
473. Chaikijurajai, T. and W.H.W. Tang, Myeloperoxidase: a potential therapeutic target for coronary artery disease. *Expert Opin Ther Targets*, 2020. 24(7): p. 695-705.
474. Papafaklis, M.I., et al., "Missing" acute coronary syndrome hospitalizations during the COVID-19 era in Greece: Medical care avoidance combined with a true reduction in incidence? *Clin Cardiol*, 2020. 43(10): p. 1142-1149.