

# ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ISSN: 1106-3319  
ISSN (ON LINE): 1792-3018

ΤΟΜΟΣ 35 • ΤΕΥΧΟΣ 1 • ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2016  
VOLUME 35 • ISSUE 1 • APRIL 2016

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)  
OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS

### Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης

- Η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην κλινική πράξη

### Άρθρο Σύνταξης

- Παράδειγμα της Φύσης: Το από Υπερευαισθησία Σύνδρομο Κούνης

### Κλινική Μελέτη

- Η Επίδραση του Παθητικού Καπνίσματος στην Παιδική Ηλικία
- Χρόνια Ιογενής Ηπατίτιδα και η επίπτωση στην επαγγελματική δραστηριότητα: Αναδρομική μελέτη ασθενών ενός Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου

### Ανασκόπηση

- Περιπροθετικές λοιμώξεις - Μια πραγματική πρόκληση των Ορθοπεδικών Χειρουργών: Βασικές γνώσεις, Νέα δεδομένα, Διαμάχες, Τεχνικές και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας
- Μονοπάτια Κυτταρικής Σηματοδότησης στην Παθογένεια του Καρκίνου

### Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 με κετοτοξίκωση στην Εφηβεία και απότομη Αύξηση του Δείκτη Μάζας και διαταραχή του λιπιδικού προφίλ

### Νέα της ΙΕΔΕΠ

- Αχαϊκές Ιατρικές Ημέρες - Πάτρα 9 & 10 Απριλίου 2016
- 12ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο

### Letter from the Editor

- The duration of dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes or percutaneous coronary intervention in clinical practice

### Editorial

- Natural Paradigm: Kounis Hypersensitivity-associated Acute Coronary Syndrome

### Clinical Study

- The effects of Passive Smoking on Children
- Chronic Viral Hepatitis and the effects in the professional activity: Retrospective study of patients admitted to a University Hospital

### Review

- Periprosthetic infection - A real Challenge of Orthopaedic Surgeons: Basic knowledge, New data, Controversies, Techniques and review of literature
- Cell Signaling Pathways in Cancer Pathogenesis

### Interesting Case

- Type 2 diabetes with ketoacidosis in adolescence followed by a steep increase in body mass index, hypertension and adverse serum lipid profile

### IEDEP News

- Achaia Medical Days 2016 - Patras 9 & 10 of April 2016
- 12th Panpeloponnese Medical Congress

## ACHAIKI IATRIKI

OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS



### EDITORIAL BOARD OF ACHAIKI IATRIKI

#### Editor In-Chief

Professor Nicholas G Kounis

*Department of Medical Sciences, Patras Highest Institute of Education and Technology  
7 Aratou Street, Queen Olga Square, Patras 262 21, Greece, E-mail: ngkounis@otenet.gr*

#### Deputy Editors

Assistant Professor, Stavros Kakkos, *Vascular Surgery*  
Associate Professor, George Panos, *Medicine and Infectious Diseases*

#### Assistant Editor

Lydia Leonidou, *Attending Physician, Medicine*

#### Members of the Editorial Committee

Associate Professor Helen Gelastopoulou, *Public Health and Epidemiology*  
Ioannis Karaindros, *Attending Physician, Medicine*  
Andreas Mitropoulos, *Rheumatology*  
George Tsiros, *General Practice*

### SCIENTIFIC COMMITTEE

Professor Theodoros Alexandridis, *Endocrinologist, Patras, GR*  
Professor Dimitrios Alexopoulos, *Cardiologist, Patras, GR*  
Vasilios Alivizatos, *Consultant Surgeon, Patras, GR*  
Assoc. Professor George Antonakis, *Obstetrician-Gynaecologist, Patras, GR*  
George Asimakopoulos, *Consultant Physician, Sparta, GR*  
Panagiotis Christopoulos, *Consultant Neurologist-Psychiatrist, Pirgos, GR*  
Associate Professor Periklis Davlourous, *Cardiologist, Patras, GR*  
Assistant Professor Dimitrios Daoussis, *Rheumatologist, Patras, GR*  
Professor Dimitrios Dougenis, *Cardiothoracic Surgeon, Patras, GR*  
Dionysios Feretis, *Consultant Ophthalmic Surgeon, Patras, GR*  
Ageliki Fragoulia, *Consultant Physician, Patras, GR*  
Professor Emeritus Sotirios Gartaganis, *Ophthalmic Surgeon, Patras, GR*  
Professor Charalambos Gogos, *Physician, Patras, GR*  
Professor Panos Goumas, *ENT Surgeon, Patras, GR*  
Professor Fotios Kalfarentzos, *Surgeon, Patras, GR*  
Dr Constantinos Karogiannis, *Cardiologist, Patras, GR*  
Fotios Karvelas, *Consultant Surgeon, Patras, GR*  
George Krokidas, *Consultant Paediatrician, Patras, GR*  
Panagiotis Korovesis, *Consultant Orthopaedic Surgeon, Patras, GR*  
Professor Stefanos Mantagos, *Paediatrician, Patras, GR*  
Professor Emeritus Theodoros Maraziotis, *Neurosurgeon, Patras, GR*  
Constantinos Panagiotopoulos, *Cardiologist, Argos, GR*  
Professor Panagiotis Papathanasopoulos, *Neurologist, Patras, GR*  
Lecturer Helen Solomou-Liosi, *Hematologist, Patras, GR*  
Professor Michael Stavropoulos, *Surgeon, Patras, GR*  
Assoc. Director Ioannis Thanasas, *Trikala, GR*  
Associate Professor Maria Tsironi, *Physician, Sparta, GR*  
Professor Nicholas Zoumpou, *Hematologist, Volos, GR*

### INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Zoe Astroulakis, *London, UK*  
Thanos Athanasiou, *London, UK*  
Murat Biteker, *Instabul, Turkey*  
Nikos Bouras, *London, UK*  
Cihan Cevik, *Lubbock, TX, USA*  
Yong-Mei Cha, *Rochester, MIN, USA*  
Kanu Chatterjee, *San Francisco, CA, USA*  
Jack Chen, *Atlanta, GA, USA*  
Tsung O Cheng, *Washington DC, USA*  
Nicolas Chronos, *Atlanta, GA, USA*  
Constantinos Chrysostomou, *Pittsburgh, PA, USA*  
Nishali Ekanayaka, *Colombo, Sri Lanka*  
Ruvan Ekanayaka, *Colombo, Sri Lanka*  
John Elefteriades, *New Haven, CT, USA*  
Haralambos Gavras, *Boston, MA, USA*  
Gabriel Gregoratos, *San Francisco, CA, USA*  
George Kallioliias, *New York, USA*  
Stamatis Kapetanakis, *London, UK*  
Theodore Kondoulis, *London, UK*  
Kyriakos Kirou, *New York, USA*  
Petri Kovanen, *Helsinki, Finland*  
Anil Kumar, *Danville, Pa, USA*  
Nicos Labropoulos, *New York, USA*  
Miltiadis Leon, *San Angelo, TX, USA*  
Arum Maskey, *Kathmandu, Nepal*  
Susumu Nakae, *Tokio, Japan*  
Andreas Nicolaidis, *Nicosia, Cyprus*  
Theoharis C Theoharides, *Boston, MA, USA*  
Frank J Veith, *New York, USA*  
Elio Venturini, *Cecina, Italy*

### PAST EDITORS IN CHIEF

Alekos Maraslis	(1975-1985)	Athanasios Diamandopoulos	(1993-1996)
Athanasios Diamandopoulos	(1986-1991)	Mariana Stamatiadou	(1997-1998)
Constantinos Chrysanthopoulos	(1991-1992)	Athanasios Diamandopoulos	(1998-2005)

## INSTRUCTION TO AUTHORS



### General

**ACHAIKI IATRIKI (Ach Iatr)** is a peer-reviewed journal launched in 1975 and constitutes the official publication of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus, which was founded in Patras in 1912 and, is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens. It publishes papers of members of the Society. Contributions from non members and international scientists are also welcomed. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

These articles deal with scientific developments from all fields of medicine. The priority in acceptance of manuscripts for publication is given for original, high scientific and academic quality manuscripts. The journal considers papers written in proper Greek language with complete and detailed abstract, authors, departments, key words, and correspondence details in English. The first author of the paper accepted for publication should understand that the Editorial Committee retains the right to make corrections especially grammatical or syntactical, which do not change the text of the manuscript, when these are deemed necessary.

### Peer review process

All articles submitted to the ACHAIKI IATRIKI, after an initial assessment by the editors, undergo a thorough peer review process utilising a double-blind system involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

### Conflict of interest

The authors should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. For review articles or editorials, the authors should not have any financial interest in a company or its competitor that makes a product discussed in the article.

### Informed Consent

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which should be documented in the paper.

Patient photos, name, initials, or hospital numbers, should not be included in video footage, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes. In this case, written informed consent for publication in print and electronic form from the patient or relatives is necessary. If such consent is made subject to any conditions, the editorial committee must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the editor on request.

### Statement of Human and Animal Rights

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

### Ethics

Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts; published abstracts, however, should not exceed 300 words). If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Society. Statements and suggestions published in manuscripts are under the authors responsibility and do not reflect the opinion of the editor and associates.

### Types of papers

The journal publishes the following type of papers:

1. **Editorials:** up to 4 typed double spaced pages with no more than 10 contemporary references. Editorials are solicited by the Editor.



## INSTRUCTION TO AUTHORS



2. **Comprehensive Reviews:** Up to 10 typed double-space pages
  3. **Clinical or experimental papers:** Up to 10 typed double space pages
  4. **Case reports:** Up to 6 typed double-space pages with no more than 10 references.
  5. **“The general Practitioner”:** Physicians, irrespectively if they are in private practice or work in an institution, are strongly encouraged to submit for publication any interesting case or subject which he has encountered in his everyday practice of unusual, strange, peculiar or even humorous course and ending, up to 5 typed double spaced pages.
  6. **Nursing and allied disciplines:** Every scientist working in nursing or allied sciences is encouraged to submit papers of no more than 5 types double-space pages.
  7. **Student and other news:** medical students and students of other health disciplines are also strongly encouraged to submit thoughts, views or even scientific work up to 5 typed double spaced pages.
- ACHAIKI IATRIKI also publishes letters to the editor, interesting images, scientific quizzes, vignettes and the news of the society of western Greece and Peloponnesus.
- Manuscript format**
1. **First page:** Include a brief and descriptive title of the article, the author’s full names with academic degrees, hospital and academic affiliations and the name, address, telephone, fax, and e-mail of the author responsible for correspondence.
  2. **Second page:** Include a brief, structured abstract of no more than 200 words as follows: Objective and background, methods, results and conclusion in case of clinical or experimental articles. List 3-5 key words for indexing.
  3. **Following pages:** Include introduction, material and methods, results and discussion for clinical or experimental studies. For case reports include, introduction, report of the case, discussion, conclusion.
  4. **Include any relevant table or figure.**
  5. **The last page:** Include numbered references in the order in which they are cited in the text according to the Vancouver system as the following examples. Listing all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three names, followed by “et al.”:
    - Journal article: Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis SE, et al. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. *Int J Clin Pract* 2003; 57:622-624.
    - Textbook: Hudson R. *Cardiovascular Pathology*, 1<sup>st</sup> edition. Edward Arnold (publisher) Ltd, London, 1965; 1341- 1350.
    - Book chapter: Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1997; 360-393.

### Paper Submission

Submit papers electronically to the following address:  
**ngkounis@otenet.gr**

### PRODUCTION:

TECHNOGRAMMA<sup>med</sup>

380, Messogeion Ave., GR-15341 Ag. Paraskevi, Athens, Greece  
 Tel.: +30 210.6000.643 - Fax: +30 210.600.22.95, e-mail: techn@hol.gr





### THE MEDICAL SOCIETY OF THE WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS (IEDEP)

The Medical Society of Western Greece and Peloponnese (IEDEP) resulted from the enlargement of the Patras Medical Association, which is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens.

The Medical Society of Patras was founded in Patras in 1912, aiming to provide further training for doctors, engage its members in the discussion and scientific study of public health issues, and build closer relations among its members.

In 1969, it expanded to include physicians from neighbouring Medical Societies (Aegio, Amaliada, Pyrgos, Agrinio, Zakynthos and Cephalonia) changing its name to Medical Society of Western Greece (IEDE). In 2003, it expanded further to include all medical associations in the Peloponnese, and was thus renamed as the Medical Society of Western Greece and Peloponnese (IEDEP).

From the very start, it set its objectives and activities apart from those of the Medical Association (the medical union).

The IEDEP focuses mainly on the organisation of scientific events (Roundtables, Meetings, Lectures, Conferences, etc.) in Patras and periodically in other cities in its jurisdiction.

Since 1975, the IEDEP publishes the peer reviewed journal ACHAIKI IATRIKI, in collaboration with doctors

from the Peloponnese, other areas of Greece and abroad.

The IEDEP contributed significantly to the creation and establishment of the Medical School of the University of Patras (1975), with which it cooperates closely.

In 1986, it established the Medical Awards for Pathology, Surgery, and the History of Medicine, while it recently established a Primary Health Care Award.

In the same year, it undertook the initiative of establishing a Museum of Medicine in the premises of the Old Hospital of Patras; the project is still under construction.

In 1994, the IEDEP introduced the institution of the Pan-Peloponnese Medical Congress, co-organized with medical associations throughout the Peloponnese, and held every two years with great success.

It has also introduced two other conferences, the Achaikes Imeres Pathologias (Achaia Medical Days) and the Achaikes Imeres Chirourgikis (Achaia Surgical days), every second year alternately.

In addition, throughout the year, in collaboration with various specialties, departments and institutions, it organizes many other scientific and social events and tours in Greece and abroad, to allow its members to meet, communicate, and build close relations. It confers awards to colleagues in its jurisdiction who have distinguished themselves through their contribution to medical science.

The IEDEP is based in Patras and is managed by a 13-member Board with a three-year term, elected from a single ballot. The newly elected board 2016-2019, is:



**Directors of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus**  
THE 13-MEMBER BOARD

**President:**

Ioannis Tsolakis, *Vascular Surgery*

**Vice president:**

Panagiotis Theodoropoulos, *Medicine and Renal Diseases*

**General secretary:**

Stavros Kakkos, *Vascular Surgery*

**Assistant secretary:**

Stelios Assimakopoulos, *Medicine and Infectious Diseases*

**Treasurer:**

Periklis Douzdabanis, *Renal Diseases*

**Members:**

Ioannis Douvas, *Vascular Surgery*

Helen Gelastopoulou, *Public Health and Epidemiology*

Charalambos Gogos, *Medicine and Infectious Diseases*

Nicholas Harokopos, *Pulmonary Diseases*

Nicholas Kounis, *Cardiology*

Ioannis Lentzas, *General Practice*

George Panos, *Medicine and Infectious Diseases*

George Tsiros, *General Practice*

**Past Presidents of IEDEP**

Nikolaos Lagoumintzis (1975-1981)

Aristidis Ntontis (1981-1984)

Athanasios Diamadopoulos (1984-1990)

Spiros Papoutsakis (1990-1991)

Ioannis Karaindros (1992-1998)

Andreas Mitropoulos (1999-2004)

Sotirios Koureleas (2004-2006)

Charalambos Gogos (2006-2013)





## ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)



### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

#### Διευθυντής Σύνταξης

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

#### Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης

Κάκκος Σταύρος, *Αγγειοχειρουργός*

Πάνος Γεώργιος, *Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος*

#### Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Λεωνίδου Λυδία, *Παθολόγος*

#### Μέλη

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

Καραϊνδρος Ιωάννης, *Παθολόγος*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Καθηγητής Αλεξανδρίδης Θεόδωρος, *Πάθολόγος-Ενδοκρινολόγος, Πάτρα*

Καθηγητής Αλεξόπουλος Δημήτριος, *Καρδιολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Αλιβιζάτος Βασίλειος, *Χειρουργός, Πάτρα*

Αναπληρωτής Καθηγητής Αντωνάκης Γεώργιος, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Ασημακόπουλος Γεώργιος, *Παθολόγος, Σπάρτη*

Ομότιμος Καθηγητής Γαρταγάνης Σωτήριος, *Οφθαλμίατρος, Πάτρα*

Καθηγητής Γκούμας Πάνος, *ΩΡΛαρρογολόγος, τ. Αντιπρύτανης, Πάτρα*

Καθηγητής Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Πάτρα*

Επίκουρος Καθηγητής Δαούσης Δημήτριος, *Ρευματολόγος, Πάτρα*

Καθηγητής Δουγένης Δημήτριος, *Καρδιοθωρακοχειρουργός, Αντιπρύτανης, Πάτρα*

Καθηγητής Ζούμπος Νικόλαος, *Παθολόγος-Αιματολόγος, τ. Πρύτανης, Βόλος*

Επιμελητής Θανασάς Ιωάννης, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Τρίκαλα, Θεσσαλία*

Καθηγητής Καλφαρέντζος Φώτιος, *Χειρουργός, Πάτρα*

Διευθυντής Καρβελάς Φώτιος, *Χειρουργός, Πάτρα*

Καρόγιαννης Κωνσταντίνος, *Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Καρδιολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Κοροβέσης Παναγιώτης, *Ορθοπαιδικός, Πάτρα*

Διευθυντής Κροκιδάς Γεώργιος, *Παιδίατρος, Πάτρα*

Καθηγητής Μανταγός Στέφανος, *Παιδίατρος, Πάτρα*

Ομότιμος Καθηγητής Μαραζιώτης Θεόδωρος, *Νευροχειρουργός, Πάτρα*

Αναπληρωτής Καθηγητής Νταβλούρος Περικλής, *Καρδιολόγος, Πάτρα*

Παναγιωτόπουλος Κωνσταντίνος, *Καρδιολόγος, Άργος*

Καθηγητής Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος, Πάτρα*

Λέκτορας Σολωμού-Λιόση Έλενα, *Αιματολόγος, Πάτρα*

Καθηγητής Σταυρόπουλος Μιχάλης, *Χειρουργός, Πάτρα*

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τσιρώνη Μαρία, *Παθολόγος, Σπάρτη*

Διευθυντής Φερέτης Διονύσιος, *Οφθαλμίατρος, Πάτρα*

Διευθύντρια Φραγκούλια Αγγελική, *Παθολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Χριστόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος-Ψυχίατρος, Πύργος*

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ



### Γενικά

Η **Αχαϊκή Ιατρική (Αχ Ιατρ)** είναι περιοδικό με κριτές (Peer - reviewed journal) και αποτελεί το επίσημο περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου. Δημοσιεύει εργασίες που υποβάλλονται από τα μέλη και μη μέλη της εταιρείας.

Οι εργασίες αφορούν όλες τις ειδικότητες της Ιατρικής και επιλεκτικά συναφείς επιστήμες που συμβάλλουν στην ενημέρωση πάνω στις τελευταίες εξελίξεις που αφορούν στη διάγνωση, στην πρόληψη και στη θεραπεία των διαφόρων νόσων.

### Είδη Εργασιών

Η ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ δημοσιεύει τα πιο κάτω είδη εργασιών:

1. Άρθρα σύνταξης: μέχρι 4 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 σύγχρονες βιβλιογραφικές παραπομπές. Τα άρθρα σύνταξης γράφονται με πρόσκληση του Διευθυντού Σύνταξης.
2. Ανασκοπήσεις: μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
3. Κλινικές και πειραματικές εργασίες: μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
4. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: μέχρι 6 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος με μέχρι 10 βιβλιογραφικές παραπομπές.
5. Ο θεραπευτής γιατρός: κάθε γιατρός άσχετα εάν εργάζεται ελεύθερα ή είναι γιατρός ασφαλιστικού ιδρύματος ή νοσοκομείου ενθαρρύνεται να υποβάλει προς δημοσίευση, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που αντιμετώπισες στην καθημερινή του πράξη με ασυνήθη, περίεργη, απρόβλεπτη, παράξενη ή ακόμη χιουμοριστική εξέλιξη. Μέχρι 5 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
6. Νοσηλευτικά και άλλα: Επιστήμονες από συναφείς επιστήμες υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν εργασίες μέχρι 5 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
7. Φοιτητικά και άλλα: Οι φοιτητές της Ιατρικής και των άλλων τμημάτων των επιστημών υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν σκέψεις, απόψεις αλλά και εργασίες ακόμη, μέχρι 5 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.

Επίσης δημοσιεύονται επιστολές προς τη σύνταξη, quizzes, γνωστά άγνωστα και τα νέα της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου.

### Δομή εργασιών

Τα δακτυλογραφημένα χειρόγραφα κάθε εργασίας πρέπει να έχουν την εξής δομή:

1. **Πρώτη σελίδα:** περιλαμβάνονται ο τίτλος της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων με την ειδικότητά τους, τα νοσοκομεία, κλινικές ή εργαστήρια ή άλλα ιδρύματα όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς και η πόλη. Επίσης στο κάτω μέρος της σελίδας η πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail ή fax του πρώτου συγγραφέα προς επικοινωνία).
2. **Δεύτερη σελίδα:** αυτή περιλαμβάνει την περίληψη της εργασίας και 3-5 λέξεις ευρητήριο. Η περίληψη πρέπει να αποτελείται από λιγότερες από 200 λέξεις και στην περίπτωση των κλινικών ή πειραματικών εργασιών να είναι δομημένη στις εξής τέσσερις επώνυμες παραγράφους: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Χρησιμοποιείται το πρώτο Πρόσωπο (ερευνήσαμε, βρήκαμε συμπεραίνουμε κ.λπ.).
3. **Οι επόμενες σελίδες:** αυτές περιλαμβάνουν την οργάνωση του κυρίως κειμένου με εξής διάταξη: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση.  
Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις η οργάνωση του κυρίως κειμένου είναι: Εισαγωγή, Περιγραφή της περίπτωσης, Συζήτηση.
4. Ακολουθούν οι τυχόν πίνακες και εικόνες σε ξεχωριστές σελίδες με υπότιτλους στο κάτω μέρος του κάθε πίνακα ή εικόνας.
5. **Περίληψη στα αγγλικά:** Η αρχική περίληψη στα ελληνικά πρέπει να μεταφράζεται στα αγγλικά μαζί με τον τίτλο εργασίας, συγγραφείς, introduction, material and methods, results, discussion, conclusion.
6. **Η τελευταία σελίδα:** Αυτή περιλαμβάνει τη βιβλιογραφία όπως στα πιο κάτω παραδείγματα κατά το σύστημα Vancouver. Τα ονόματα των περιοδικών γράφονται με την καθιερωμένη στον index medicus σύντμηση. Όλοι οι συγγραφείς πρέπει να

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ



περιλαμβάνονται. Αν οι συγγραφείς είναι μέχρι έξι παρατίθενται όλα τα ονόματα, εάν είναι εφτά ή περισσότεροι παρατίθενται μόνο τα τρία πρώτα ονόματα και ακολουθεί, “et al.”, π.χ. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449:557-563.

### **A) Άρθρα σε περιοδικά:**

1. Siegel-Axel DI. Cervastatin: A cellular and molecular drug for the future? *Cell Mol Life SCI* 2003; 60:144-164.

### **B) Βιβλία:**

2. Hudson R. Cardio vascular Pathology, 1st edition. Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 1965; 1341-1350.

### **Γ) Κεφάλαια σε βιβλία:**

3. Opie LH. Mechanism of cardiac contractions and relaxation. In: Braunwald E, editor. *Heart disease*, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997;360-393.

### **Ελληνική Βιβλιογραφία**

Η αναφορά στην Ελληνική βιβλιογραφία είναι υποχρεωτική. Η διερεύνηση της Ελληνικής βιβλιογραφίας μπορεί να γίνει, γι' αυτούς που διαθέτουν Η/Υ με modem, με απευθείας σύνδεση με τη βάση δεδομένων BIBI της ΙΑΤΡΟΤΕΚ που είναι εγκατεστημένη στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Προϋπόθεση για την απευθείας χρησιμοποίηση της BIBI είναι η καταβολή ετήσιας συνδρομής στην ΙΑΤΡΟΤΕΚ (Σισίνη 5, Αθήνα 115 28) για απόκτηση σχετικού κωδικού αριθμού και σύνδεση με το δίκτυο Hellas Pack του ΟΤΕ (Μέγαρο ΟΤΕ, β' πτέρυγα, 3ος όροφος, Γραφείο 17, Λεωφ. Κηφισίας 99, Μαρούσι, τηλ. 210-6118990).

### **Υποβολή των εργασιών**

Οι εργασίες υποβάλλονται στην Ελληνική γλώσσα αλλά και εργασίες στην Αγγλική γλώσσα μπορεί να γίνουν αποδεκτές.

Οι εργασίες αποστέλλονται στον Διευθυντή Σύνταξης του περιοδικού Καθηγητή Νικόλαο Κούνη, στην ηλεκτρονική διεύθυνση: [ngkounis@otenet.gr](mailto:ngkounis@otenet.gr).





### ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

Η Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος-Πελοποννήσου (ΙΕΔΕΠ) προήλθε από τη διεύρυνση της Ιατρικής Εταιρείας Πατρών η οποία μετά την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών είναι η μακροβιότερη Ιατρική Εταιρεία της χώρας μας.

Η Ιατρική Εταιρεία Πατρών ιδρύθηκε το 1912 στην Πάτρα με σκοπό την επιμόρφωση των ιατρών, τον προβληματισμό των μελών της σε θέματα δημόσιας υγείας και τη μελέτη αυτών από επιστημονικής πλευράς καθώς και τη σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της.

Το 1969 γίνεται η πρώτη διεύρυνση για να περιλάβει στους κόλπους της και το Ιατρικό δυναμικό των όμορων Ιατρικών Συλλόγων (Αιγίου, Αμαλιάδας, Πύργου, Αγρινίου, Ζακύνθου και Κεφαλληνίας) μετονομαζόμενη σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος (Ι.Ε.Δ.Ε.). Το 2003 έγινε η δεύτερη διεύρυνση για να περιλάβει όλους τους Ιατρικούς Συλλόγους της Πελοποννήσου και έτσι μετονομάστηκε σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος-Πελοποννήσου (Ι.Ε.Δ.Ε.Π.).

Από την αρχή έχει διαχωρίσει τους στόχους της και τις δραστηριότητες με αυτές του Ιατρικού Συλλόγου (του καθαρά συνδικαλιστικού Ιατρικού οργάνου).

Η ΙΕΔΕΠ έχει σαν κύρια δραστηριότητα την πραγματοποίηση επιστημονικών εκδηλώσεων (Στρογγυλές τράπεζες, Ημερίδες, Διαλέξεις, Συνέδρια κ.λπ.) στην έδρα της και περιοδικώς σε άλλες πόλεις της δικαιοδοσίας της.

Από το 1975 η ΙΕΔΕΠ εκδίδει το επιστημονικό περιοδικό ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ με συνεργασία ιατρών από την Πελοπόννησο και όλη την Ελλάδα.

Η ΙΕΔΕΠ συνέβαλλε σημαντικά στην ίδρυση και εγκατάσταση της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών (1975) με την οποία συνεργάζεται στενά.

Το 1986 θέσπισε την Προκήρυξη Ιατρικών Βραβείων επί θεμάτων Παθολογίας, Χειρουργικής, Ιστορίας της Ιατρικής καθώς και πρόσφατα βραβείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.

Τον ίδιο χρόνο ανέλαβε πρωτοβουλία για την ίδρυση Μουσείου της Ιατρικής στους χώρους του Παλαιού Νοσοκομείου Πατρών το οποίο είναι ακόμα σε εξέλιξη. Το 1994 η ΙΕΔΕΠ ξεκίνησε τον θεσμό του Παμπελοποννησιακού Ιατρικού Συνεδρίου με συνδιοργανωτές τους Ιατρικούς Συλλόγους ολόκληρης της Πελοποννήσου και γίνεται κάθε δύο χρόνια με μεγάλη επιτυχία.

Επίσης έχει καθιερώσει κάθε χρόνο να γίνονται εναλλάξ οι Αχαϊκές Ημέρες Παθολογίας και Αχαϊκές Ημέρες Χειρουργικής.

Εκτός αυτών σε συνεργασία με διάφορες ειδικότητες, κλινικές και φορείς διοργανώνει πλήθος άλλων επιστημονικών εκδηλώσεων όλο τον χρόνο καθώς και κοινωνικές εκδηλώσεις, εκδρομές εντός και εκτός Ελλάδος για τη γνωριμία, επικοινωνία και σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της. Απονέμει τιμητικές διακρίσεις σε συναδέλφους της δικαιοδοσίας της οι οποίοι διέπρεψαν με την εν γένει προσφορά τους στην ιατρική επιστήμη.

Έχει έδρα την Πάτρα και διοικείται από 13μελές Διοικητικό Συμβούλιο τριετούς θητείας που εκλέγεται από ενιαίο Ψηφοδέλτιο.

Το νέο Διοικητικό Συμβούλιο (2016-2019) που προέκυψε πρόσφατα είναι:



**Πρόεδρος:**

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

**Αντιπρόεδρος:**

Θεοδωρόπουλος Παναγιώτης, *Νεφρολόγος*

**Γενικός Γραμματέας:**

Κάκκος Σταύρος, *Αγγειοχειρουργός*

**Ειδικός Γραμματέας:**

Ασημακόπουλος Στέλιος, *Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος*

**Ταμίας:**

Δουζδαμπάνης Περικλής, *Νεφρολόγος*

**Μέλη:**

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός Επιδημιολόγος*

Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος*

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Λέντζας Ιωάννης, *Γενικός Ιατρός*

Ντούβας Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Πάνος Γεώργιος, *Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος*

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

Χαροκόπος Νικόλαος, *Πνευμονολόγος*

## Περιεχόμενα Contents

<b>Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης Letter from the Editor</b>	<p>Η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην κλινική πράξη ..... 14 The duration of dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes or percutaneous coronary intervention in clinical practice ..... 14 <i>Νικόλαος Κούνης, Πάτρα / Nicholas Kounis, Patras, Greece</i></p>
<b>Άρθρο Σύνταξης Editorial</b>	<p>Παράδειγμα της Φύσης: Το από Υπερευαισθησία Σύνδρομο Κούνης ..... 16 Natural Paradigm: Kounis Hypersensitivity-associated Acute Coronary Syndrome ..... 16 <i>Νικόλαος Κούνης, Πάτρα / Nicholas G. Kounis, Patras, Greece</i></p>
<b>Κλινική Μελέτη Clinical Study</b>	<p>Η Επίδραση του Παθητικού Καπνίσματος στην Παιδική Ηλικία..... 22 The effects of Passive Smoking on Children ..... 22 <i>Γαρυφαλλιά Αντωνίου, Αθήνα, Σοφία Παναγιωτίδου, Δημήτριος Λιάνας, Πάτρα / Garyfallia Antoniou, Athens, Sophia Panayotidou, Dimitrios Lianas, Patras, Greece</i></p> <p>Χρόνια Ιογενής Ηπατίτιδα και η επίπτωση στην επαγγελματική δραστηριότητα: Αναδρομική μελέτη ασθενών ενός Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ..... 31 Chronic Viral Hepatitis and the effects in the professional activity: Retrospective study of patients admitted to a University Hospital..... 31 <i>Θεόδωρος Α. Θεοδωρακόπουλος, Ευάγγελος Αλεξόπουλος, Πάτρα / Theodoros A. Theodorakopoulos, Euaggelos Alexopoulos, Patras, Greece</i></p>
<b>Ανασκόπηση Review</b>	<p>Περιπροθετικές λοιμώξεις - Μια πραγματική πρόκληση των Ορθοπεδικών Χειρουργών: Βασικές γνώσεις, Νέα δεδομένα, Διαμάχες, Τεχνικές και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας ..... 38 Periprosthetic infection - A real Challenge of Orthopaedic Surgeons: Basic knowledge, New data, Controversies, Techniques and review of literature ..... 38 <i>Ιωάννης Παπαϊωάννου, Ανδρέας Μπαικούσης, Παναγιώτης Κοροβέσης, Πάτρα / Ioannis Papaioannou, Andreas Baikousis, Panagiotis Korovessis, Patras, Greece</i></p>



## Περιεχόμενα

### Contents

	Μονοπάτια Κυτταρικής Σηματοδότησης στην Παθογένεια του Καρκίνου - Μέρος I..... 52
	Cell Signaling Pathways in Cancer Pathogenesis - Part I..... 52
	<i>Νικόλαος Α Χρυσανθακόπουλος, Πάτρα, / Nikolaos A Chrysanthakopoulos, Patras, Greece</i>
<b>Ενδιαφέρουσα Περίπτωση</b> <b>Interesting Case</b>	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 με κετοτοξίκωση στην Εφηβία και απότομη Αύξηση του Δείκτη Μαζας-Σώματος και διαταραχή του λιπιδικού προφίλ..... 70
	Type 2 diabetes with ketoacidosis in adolescence followed by a steep increase in body mass index, hypertension and adverse serum lipid profile..... 70
	<i>Alphonsus N. Onyiriuka, Sylvester O. Oriafu, Benin City, Nigeria</i>
<b>Νέα της ΙΕΔΕΠ</b> <b>IEDEP News</b>	Αχαϊκές Ιατρικές Ημέρες - Πάτρα 9 & 10 Απριλίου 2016 ..... 77
	Achaia Medical Days 2016 - Patras 9 & 10 of April 2016 ..... 77
	12ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο ..... 79
	12th Panpeloponnese Medical Congress ..... 79

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης  
*Letter from the Editor*



Νικόλαος Κούνης, MD, FESC, FACC

Nicholas Kounis MD, FESC, FACC

*Η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής  
αγωγής στην κλινική πράξη*

*The duration of dual antiplatelet therapy after acute  
coronary syndromes or percutaneous coronary  
intervention in clinical practice*

Υπάρχει σύγχυση όσον αφορά τη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς μετά από οξεία στεφανιαία σύνδρομα με ή όχι αγγειοπλαστική. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και ένα αναστολέα του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> της φωσφορικής αδενοσίνης (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) αποτελεί βασική θεραπεία διότι ελαττώνει τη θνησιμότητα, τις ισχαιμικές επιπλοκές και τη θρόμβωση των stents σε ασθενείς με τις πιο πάνω καταστάσεις. Η χρήση όμως της αγωγής αυτής, παρά τα οφέλη της, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών ο οποίος εξαρτάται και από τη διάρκεια της. Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν 1 έτος διάρκεια.

Μία ρεαλιστική όμως προσέγγιση που αφορά την διάρκεια της ως άνω διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται σε **τυχόν πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, απουσία κινδύνου αιμορραγίας και αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο** όπως έχει προταθεί εντελώς πρόσφατα<sup>1</sup>:

**1. Διάρκεια θεραπείας πέραν του 1 έτους:**  
Σε ασθενείς με **αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο** π.χ. σακχαρώδη διαβήτη, περιφερική αρτηριακή νόσο, προηγούμενο καρδιαγγειακό επεισόδιο, εγχείρηση bypass, εμφύτευση stent στέλεχος, εμφύτευση stent στο διχασμό.

**2. Διάρκεια θεραπείας 1 έτους γενικά:** Αφού όμως πρώτα εξαιρεθούν οι ασθενείς που **παρουσιάζουν πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας** δηλαδή προηγούμενη ενδοκρανιακή αιμορραγία, πρόσφατη γαστρεντερική αιμορραγία, σύγχρονη χορήγηση αντιπηκτικών.

**3. Διάρκεια θεραπείας 1 έτους μπορεί να δοθεί και είναι αποτελεσματική ακόμα και:** Σε ασθενείς με **αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας** δηλαδή ηλικία μεγαλύτερη των 75 ετών, προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, σωματικό βάρος μικρότερο των 65 κιλών, ηπατική δυσλειτουργία, νεφρική δυσλειτουργία, τεχνητός νεφρός

**4. Διάρκεια θεραπείας μικρότερη του 1 έτους:** Σε ασθενείς με **πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας** η που παρουσίασαν αιμορραγία κατά την διάρκεια της θεραπείας με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Συνιστάται ελάχιστη διάρκεια θεραπείας 1 μηνός σε ασθενείς με μεταλλικά stents η σύγχρονης γενιάς stents.

**5. Κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος για αιμορραγικό η ισχαιμικό κίνδυνο, που θα καθορίσει τη**

συνέχιση η όχι της διπλής αντιαιμομεταλιακής αγωγής πρέπει να γίνεται τουλάχιστον μία φορά το χρόνο

**Σε ασθενείς με εμφύτευση stent σε σταθερή στεφανιαία νόσο αλλά όχι οξεία στεφανιαία σύνδρομα συνιστάται:**

1. Σε ασθενείς, χωρίς **υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας**, συνιστάται διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία τουλάχιστον 6 μηνών.

2. Σε ασθενείς, με **υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας** συνιστάται βραχύτερη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία π.χ. 3 μηνών, με ελάχιστη διάρκεια 1 μήνα.

3. Σε ασθενείς, χωρίς **υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας αλλά με κλινικά η αγγειογραφικά ευρήματα υψηλού κινδύνου** συνιστάται διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πέραν του 1 έτους.

## REFERENCES

1. Bagai A, Bhatt DL, Eikelboom JW, et al. Individualizing Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2016; 133:2094-2098.

Editorial

Άρθρο Σύνταξης

# *Natural Paradigm: Kounis Hypersensitivity-associated Acute Coronary Syndrome*

## *Παράδειγμα της Φύσης: Το από Υπερευαισθησία Σύνδρομο Κούνης*

**Nicholas G Kounis MD, FACC, FAHA, FESC**

Professor Emeritus Western Greece  
Institute of Education and Technology,  
Patras, Greece

Despite cardiovascular symptoms and signs being the main clinical manifestations associated with anaphylactic or anaphylactoid and allergic or hypersensitivity episodes, it was not until seven decades ago, when such reports started to appear in the English, German and Austrian medical literature<sup>1-6</sup>. Such reactions were mainly due to serum sickness and tetanus antitoxin and were characterized as “morphologic cardiac reactions”, “acute carditis” or “lesions with basic characteristics of rheumatic carditis”. However, the detailed description of the “allergic angina syndrome” as coronary spasm, representing a manifestation of endothelial dysfunction or microvascular angina and progressing to acute “allergic myocardial infarction” and coronary thrombosis was not described until 1991<sup>7</sup>. Today, allergic angina and allergic myocardial infarction are ubiquitous diseases covering a wide spectrum of mast cell activation disorders, affect patients of any age, involve numerous and continuously increasing causes that are referred to as ‘Kounis syndrome’ and are described in major cardiovascular textbooks, as a new clinical entity.

### DEFINITION OF KOUNIS SYNDROME

Kounis syndrome is defined as the concurrence of acute coronary syndromes including coronary spasm, acute myocardial infarction, and stent thrombosis, with conditions associated with mast-cell and platelet activation and involving interrelated and interacting inflammatory cells, such as macrophages and T-lymphocytes, in the setting of allergic or hypersensitivity and anaphylactic or anaphylactoid insults. This syndrome is caused by inflammatory mediators such as histamine, platelet-activating factor, arachidonic acid products, neutral proteases and a variety of cytokines and chemokines released during the al-

### Correspondence:

Nicholas G Kounis, 7 Aratou street,  
Patras 26221, Greece,  
Tel.: +30 2610 279579, Fax: +30 2610 279579,  
e-mail: ngkounis@otenet.gr

lergic activation process<sup>7</sup>. In this activation cascade, a subset of platelets is also taking place via Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII, Fc $\epsilon$ RI, and Fc $\epsilon$ RII receptors situated on the platelet surface<sup>8</sup>. Although mast cells are numerically a minority in this inflammatory cascade, they influence decisively the inflammatory process. All of these inflammatory cells participate in an inflammatory vicious cycle in which can activate each other via multidirectional signals and be co-activated.

### **PATHOGENESIS OF KOUNIS SYNDROME**

Mast cells that interact with macrophages and T-lymphocytes via multidirectional stimuli are the main inflammatory cells that are involved in the development of Kounis syndrome. Platelets bearing FC $\gamma$ RI, FC $\gamma$ TII, FC $\epsilon$ RI and FC $\epsilon$ RII receptors are also involved in the allergic activation cascade<sup>7</sup>. Mast cells enter the circulation from bone marrow as mononuclear cell precursors and circulate as such going to all human tissues even to the brain tissue which does not suffer from allergic reactions because IgE antibodies could not cross the blood-brain barrier. In the tissues, they differentiate and mature. This takes several days, even weeks to accomplish. On the contrary, basophils mature in bone marrow from granulocyte precursors and enter the circulation as mature cells and they do not go into the tissues, going there only during the late stage of an allergic reaction. During allergy, hypersensitivity, or anaphylaxis activation of mast cells takes place and a variety of stored and newly formed inflammatory mediators are released locally and in the systemic circulation. These include: biogenic amines such as histamine, chemokines, enzymes such as the neutral proteases chymase, tryptase, cathepsin-D, peptides, proteoglycans, cytokines, growth factors and arachidonic acid products such as leukotrienes, thromboxane, prostacyclin, PAF and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Most of these mediators have important cardiovascular actions.

All these pre-formed and newly synthesized inflammatory mediators released locally and pouring into systemic circulation can cause either coronary artery spasm which could progress to acute myocardial damage or immediate coronary thrombosis

which constitute the main clinical manifestations of Kounis syndrome.

### **INCIDENCE OF KOUNIS SYNDROME**

Kounis syndrome seems to be not a rare disease, but it is infrequently reported in the literature and recognized in clinical practice. This is due to missed, unrecognized and/or undiagnosed cases. Furthermore, there is paucity of large prospective trials, determining its prevalence and exact incidence. In a recent prospective study<sup>9</sup>, it was found that between of 138,911 patients who were admitted to the hospital's emergency department during one year, 793 presented with complaints of allergy. Between them, 769 were admitted with urticaria and 24 with angioneurotic edema. The incidence of allergy admissions during one year was 5.7 per 1000 patients. The incidence of Kounis syndrome at the emergency department in that year among all admissions and allergy patients was 19.4 per 100 000 (27/138,911) and 3.4% (27/793), respectively. Between 51 cases of Kounis syndrome reported to International Pharmacovigilance Agency (VigiBase<sup>TM</sup>) in the period 2010–2014 almost half cases (22 reports) belonged to the year 2014. Most cases occurred in the USA and non-steroidal anti-inflammatory drugs were the most frequent trigger drugs<sup>10</sup>. Climate and environmental conditions, pollen cross-reactivities, hymenoptera exposures, overconsumption of medicines, inadequacy of preventative measures and gene–environment interactions starting in early life using are some of its causes. Indeed, a patient who had been admitted with chest pain to the emergency department, hospitalized for coronary vasospasm and diagnosed to have Kounis syndrome, had also heterozygous E148Q mutation<sup>11</sup>. It is anticipated that with increased awareness about the existence of Kounis syndrome and conduction of large prospective trials the true estimation of its incidence will be achieved.

### **ETIOLOGY OF KOUNIS SYNDROME**

A variety of drugs, substances<sup>12</sup> environmental exposures, several kinds of food and several conditions



are the main causes of Kounis syndrome (Table 1). The most recent offenders for food-induced Kounis syndrome are fish, shellfish, fruits, vegetables and canned food. Histamine fish poisoning that is called also scombroid syndrome, the fish anisakiasis caused by nematode parasite, the Kiwifruit (*actinidia chinensis*) allergy are some characteristic examples of

food-induced Kounis syndrome. Scombroid syndrome or histamine fish poisoning is a histamine toxicity condition resulting from the consumption of spoiled fish<sup>13</sup>. Fish flesh contains the aminoacid histidine and when fish is infected by gram negative bacteria that contain the enzyme histidine decarboxylase, then this enzyme converts histidine to histamine which induces

**TABLE 1.** Causes incriminated of inducing Kounis syndrome

<i>Drugs</i>	<i>Drugs (cont.)</i>	<i>Conditions</i>	<i>Food consumption</i>	<i>Environmental exposures</i>
- <b>Analgesics</b> (aspirin, dipyron)	- <b>Glucocorticoids</b> (betamethasone, hydrocortisone)	- Angioedema	- Actinidia chinensis	- Grass cutting
Anesthetics (etomidate, isoflurane, midazolam, propofol, remifentanyl, rocuronium bromide, succinylcholine, suxamethonium, trimethaphan)	- <b>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</b> (alclofenac, diclofenac, naproxen)	- Anisakiasis	- Canned food (tuna)	- Hymenoptera stings
- <b>Antibiotics</b> (ampicillin, ampicillin/sulactam, amoxicillin, amikacin, cefazolin, cefoxitin, cerufoxime, cephradine, cinoxacin, lincomycin, penicillin, sulbactam/cefoperazone, Piperacillin/Tazobactam, trimethoprim-sulfamethoxazole, sulperazon, vancomycin)	- <b>Proton pump inhibitors</b> (lansoprazole)	- Bronchial asthma	- Fish	- Jellyfish stings
- <b>Anticoagulants</b> (heparin, lepirudin)	- <b>Skin disinfectants</b> (chlorhexidine, povidone-iodine)	- Churg–Strauss syndrome	- Fruits	- Latex contact
- <b>Anti-neoplastics</b> (5-fluorouracil, capecitabine, carboplatin, denileukin, interferons, paclitaxel, vinca alkaloids)	- <b>Thrombolytics</b> (streptokinase, tissue plasminogen activator, urokinase)	- Exercise-induced anaphylaxis	- Mushroom poisoning (Coprinosia atramentaria)	- Millet allergy
- <b>Contrast media</b> (Iohexone, loxagete, meglumine diatrizoate, sodium indigotindisulfonate)	- <b>Others</b> (allopurinol, bupropion, clopidogrel, dextran, enalapril, esmolol, fructose, gelofusin, insulin, iodine, iron, losartan, protamine, tetanus antitoxin, glaphenine, mesalamine)	- Food allergy	- Shellfish	- Poison ivy
		- Hay fever	- Vegetables	- Scorpion sting
		- Idiopathic anaphylaxis	- Tomato salad	- Viper venom
		- Intracoronary stenting		- Metals
		- Mastocytosis		
		- Nicotine		
		- Scombroid syndrome		
		- Serum sickness		
		- Skin itching		
		- Stents (bare metal, drug eluting)		

Kounis syndrome. Anisakiasis is another condition associated with ingesting raw or undercooked fish or seafood infested with *anisakis simplex*<sup>14</sup> that is a common nematode parasitizing in fish that secretes allergenic substances. Therefore, contrary to scombroid syndrome, anisakiasis is an IgE-mediated food allergy and future abstention from eating raw or undercooked fish or seafood fish is always required.

### CLINICAL PRESENTATION OF KOUNIS SYNDROME

A high index of suspicion regarding this syndrome is of paramount importance. Although it is not a rare disease is infrequently diagnosed and easily overlooked. Three variants of Kounis syndrome have been described<sup>15</sup>: The type I variant (coronary spasm), which seems to represent a manifestation of endothelial dysfunction or microvascular angina, includes patients with normal or nearly normal coronary arteries without predisposing factors for coronary artery disease in whom the acute release of inflammatory mediators can induce either coronary artery spasm without increase of cardiac enzymes and troponins or coronary artery spasm progressing to acute myocardial infarction with raised cardiac enzymes and troponins. The type II variant that includes patients with culprit but quiescent pre-existing atheromatous disease in whom the acute release of inflammatory mediators can induce either coronary artery spasm with normal cardiac enzymes and troponins or coronary artery spasm together with plaque erosion or rupture manifesting as acute myocardial infarction. The type III variant that includes patients with coronary artery stent thrombosis in whom aspirated thrombus specimens stained with hematoxylin-eosin and Giemsa demonstrate the presence of eosinophils and mast cells respectively. This variant is also diagnosed in patients with stent implantation who died suddenly and histological examination of coronary intima or media and/or adventitia adjacent to stent is infiltrated by eosinophils and/or mast cells.

### DIAGNOSIS OF KOUNIS SYNDROME

The diagnosis of Kounis syndrome is based on

clinical symptoms and signs as well as on laboratory, electrocardiographic, echocardiographic and angiographic evidence. A variety of these findings might accompany allergic symptomatology that helps in putting the correct diagnosis. Newer diagnostic techniques such as cardiac magnetic resonance imaging (MRI) and myocardial scintigraphy have helped to confirm its diagnosis. A high index of suspicion is of paramount importance. Increased serum tryptase, histamine, cardiac enzymes and cardiac troponins are particularly helpful findings. Measuring cardiac troponins in all patients admitted to the emergency department with acute allergic reactions in order to timely diagnose and appropriately manage a potential cardiac injury manifesting as Kounis syndrome has been already suggested<sup>16</sup>. Echocardiography and coronary angiography are necessary in diagnosing cardiac wall abnormalities including takotsubo cardiomyopathy and delineating the coronary anatomy. Thallium-201 single-photon emission computer tomography (SPECT) and 125I-15-(p-iodophenyl)-3-(R,S) methylpentadecanoic acid (BMIPP) SPECT have been already used in type I variant of Kounis syndrome and revealed severe myocardial ischemia while coronary angiography showed normal coronary arteries<sup>17</sup>. MRI with delayed contrast-enhanced images shows normal washout in the subendocardial lesion area in patients with Kounis syndrome type I variant<sup>18</sup>.

### TREATMENT

Treatment of Kounis syndrome is a challenging procedure because it needs to treat both cardiac and allergic symptoms simultaneously while drugs administered to treat cardiac manifestations can worsen allergy and drugs given to treat the allergic symptoms can aggravate the cardiac function. In type I variant the use of intravenous corticosteroids such as hydrocortisone at a dose of 1–2 mg/kg/day and H1 and H2 antihistamines such as diphenhydramine at a dose of 1 to 2 mg/kg and ranitidine at a dose of 1 mg/kg are adequate. Vasodilators such as calcium channel blockers and nitrates can abolish hypersensitivity induced vasospasm. Intravenous or sublingual nitroglycerin seems reasonable and safe in patients with Kounis

syndrome if the blood pressure is satisfactory. Bolus administration of antihistamines can precipitate hypotension and compromise coronary flow, therefore, these drugs should be given slowly. In type II variant, treatment should be initiated with an acute coronary event protocol together with corticosteroids and antihistamines. Vasodilators such as nitrates and calcium blockers are given when these are necessary. B-blockers can exaggerate coronary spasm due to unopposed action of  $\alpha$ -adrenergic receptors. Epinephrine, which is the drug of choice and can save lives in anaphylaxis, in Kounis syndrome can aggravate ischemia and worsen coronary vasospasm. In severe cases sulfite free epinephrine is preferable to be given intramuscularly because it has faster onset of action and more sustained levels as compared with the subcutaneous route (recommended intramuscular doses 0.2–0.5 mg [1:1000]). Aqueous solution is preferable. In patients with previous history of coronary heart disease, who receive  $\beta$ -blockers, epinephrine may be ineffective and may induce more vasospasm due to unopposed  $\alpha$ -adrenergic effect. In this case glucagon infusion (1 to 5 mg, intravenously over 5 min, followed by infusion 5 to 15  $\mu$ g/min) can be used for patients who are already on  $\beta$ -blockers or received them during the management of the acute coronary syndrome<sup>19</sup>. Methoxamine, a potent  $\alpha$  agonist, can also be considered in patients who do not respond to epinephrine. Opiates such as morphine, codeine and meperidine given to relieve acute chest pain should be administered with extreme caution in patients with Kounis syndrome, since they can induce massive mast cell degranulation and aggravate allergic reaction. Acetaminophen (paracetamol) is not recommended, especially its intravenous administration, because it might cause severe hypotension due to reduction of cardiac output. Fentanyl and its derivatives show slight mast cell activation and are preferable. In type III variant the current acute myocardial infarction protocol together with urgent aspiration of intrastent thrombus followed by histological examination of aspirated material and staining for eosinophils (hematoxylin and eosin) and mast cells (Giemsa) should be undertaken. In patients who develop allergic symptoms following stent implantation administration of antihistamines

together with corticosteroids and mast cell stabilizers may relieve the symptoms. When symptoms persist, identification of the culprit cause by patch and/or prick skin tests should be ascertained and desensitization measures should be applied. If these measures fail, stent extraction seems unavoidable<sup>20</sup>.

Kounis syndrome seems to be a complex acute coronary syndrome that requires early diagnosis, immediate decisions and rapid treatment. After treatment of the acute shock and coronary event, a full cardiology work-up, including electrocardiograms, echocardiogram and cardiac risk factor modification are necessary. An allergy work-up should be also followed to include the assessment of allergies to drugs, food, insect stings, and other environmental agents. Hematology tests, skin tests and food challenges are useful in identifying the culprit agent

## REFERENCES

1. Clark E. Serum Carditis: Morphologic cardiac alterations in man associated with serum disease. *JAMA* 1938; 110:1098-1100.
2. Wadsworth GM, Brown CH. Serum reaction complicated by acute carditis. *J Pediat* 1940; 17:801-805.
3. Rich AR, Gregory JE. Experimental evidence that lesions with basic characteristics of rheumatic carditis can result from anaphylactic hypersensitivity. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943; 73:239-264.
4. Pfister CW, Plice SG. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J* 1950; 40:945–947.
5. Czickeli H. Contribution to the problem of the allergic etiology of angina pectoris and myocardial infarct. *Klin Med Osterr Z Wiss Prakt Med* 1950; 5:364–367.
6. Schultheiss E. Clinical aspects of allergic heart diseases. *Dtsch Med J* 1964; 15:15–18.
7. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther* 2013; 35:563-571.
8. Hasegawa S, Tashiro N, Matsubara T, Furukawa S, Ra C. A comparison of Fc $\epsilon$ RI-mediated RANTES release from human platelets between allergic patients and healthy individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125(Suppl 1):42–47.
9. Akoz A, Tanboga HI, Emet M, et al. A prospective study of Kounis syndrome: Clinical experience and cardiac magnetic resonance imaging findings for 21 patients. *Acta Med Mediterranea* 2013, 9:811-816.

10. Renda F, Landoni G, Trotta F, et al. Kounis Syndrome: An analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *Int J Cardiol* 2016; 203:217-220.
11. Saylan B, Cevik A, Firat C. Kounis syndrome, a cause of chest pain to keep in mind, may be associated with E148Q mutation. *Hong Kong J Emerg Med* 2012; 19:278-282.
12. Mazarakis A, Bardousis K, Almpanis G, Mazaraki I, Ouzounis A, Kounis NG. Anaphylactic shock during hemodialysis manifesting as Kounis syndrome. *Ach Iatriki* 2014; 33:127-133.
13. Kounis NG, Patsouras N, Grapsas N, Hahalis G. Histamine induced coronary artery spasm, fish consumption and Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2015; 193:39-41.
14. Pravettoni V, Primavesi L, Piantanida M. Anisakis simplex: current knowledge. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 44:150-156.
15. Tsigkas G, Chouchoulis K, Kounis NG, Alexopoulos D. Allergic reaction reveals a non-lethal late stent thrombosis. A new subtype of Kounis syndrome? *Int J Cardiol* 2011; 149:281-182.
16. Lippi G, Buonocore R, Schirosa F, Cervellin G. Cardiac troponin I is increased in patients admitted to the emergency department with severe allergic reactions. A case-control study. *Int J Cardiol* 2015; 194:68-69.
17. Goto K, Kasama S, Sato M, Kurabayashi M. Myocardial scintigraphic evidence of Kounis syndrome: what is the aetiology of acute coronary syndrome? *Eur Heart J* 2016; 37:1157.
18. Okur A, Kantarci M, Karaca L, et al. The utility of cardiac magnetic resonance imaging in Kounis syndrome. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2015; 11:218-223.
19. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2010; 143:223-226.
20. Atoui R, Mohammadi S, Shum-Tim D. Surgical extraction of occluded stents: when stenting becomes a problem. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9:736-738.

Κλινική Μελέτη  
*Clinical Study*

# Η Επίδραση του Παθητικού Καπνίσματος στην Παιδική Ηλικία

## *The effects of Passive Smoking on Children*

---

### ABSTRACT

#### *The effects of Passive Smoking on Children*

Garyfallia Antoniou<sup>1</sup>, Sophia Panayotidou<sup>2</sup>, Dimitrios Lianas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National School for public health, Pediatric Department IASO, Athens, Greece, <sup>2</sup>National School for Public health, Section of Education and Social Protection, Patras Municipality, Patras, Greece, <sup>3</sup>National School for Public health, Patras State General Hospital, Patras, Greece

**Background:** 40% of children worldwide are exposed to secondhand smoke, that results in a host of adverse health effects, in both short and long term. The purpose of this study is to demonstrate the adverse effects of passive smoking on children, in order to protect the latter from passive smoking adverse effects. **Methods:** A search for current Greek and international literature on the adverse health effects of passive smoking during the last decade was conducted. **Results:** The main source of children exposure to passive smoking is considered to be their home and their parents or other people involved in their care, cars. The consequences of children exposure to passive smoking is quite concerning: lower respiratory tract infections, asthma, middle ear infections, sudden death in infancy, mental underdevelopment, emphysema in adulthood and more. Measures and laws are recruited, around the world, which are intended as a defence of children against passive smoking. **Conclusion:** The effects of passive smoking on children's health are now well documented, and the only effective way of reducing exposure to passive smoking, is to make homes and vehicles completely tobacco-free. *Ach Iatriki 2016; 35:22-30*

**Key-words:** *epidemiology* of smoking, second-hand smoking in childhood, smoking, passive smoking

**Correspondence:** Garyfallia Antoniou, 46 Haras Street, Neo Iraklio Athens 14121, Greece,  
Tel.: +306946615817, e-mail: antoniou@keelpno.gr

Submitted 20-1-16, revision accepted 3-2-16

---



**Γαρυφαλλιά Αντωνίου<sup>1</sup>**  
**Σοφία Παναγιωτίδου<sup>2</sup>**  
**Δημήτριος Λιάνας<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Επιδημιολόγος-Νοσηλεύτρια ΠΕ, Παιδιατρική Κλινική ΙΑΣΩ, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα

<sup>2</sup>Νοσηλεύτρια, Διεύθυνση Παιδείας και Κοινωνικής Προστασίας Δήμου Πατρέων, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Πάτρα

<sup>3</sup>Γενικός Ιατρός, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Πάτρα

**Αλληλογραφία:**

Γαρυφαλλιά Αντωνίου  
 Χαράς 46, Νέο Ηράκλειο, 14121  
 6946615817, antoniou@keelpno.gr

Υποβλήθηκε 20-1-16

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 3-2-16

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1. Ορισμοί

Κάπνισμα ονομάζεται η εισπνοή καπνού από την καύση του καπνού εγκλιβωτισμένου σε τσιγάρα, πίπες και πούρα. Περιστασιακό ονομάζεται το κάπνισμα του οποίου η πράξη λαμβάνει χώρα σε μια κοινωνική κατάσταση ή ως μέσο ανακούφισης από την πίεση. Η συνήθεια του καπνίσματος αποτελεί φυσικό εθισμό στα προϊόντα καπνού. Παθητικό κάπνισμα είναι η εισπνοή καπνού από τα τσιγάρα που καπνίζουν τρί-

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Αναφέρεται πως το 40% των παιδιών παγκοσμίως εκτίθεται στο παθητικό κάπνισμα, με αποτέλεσμα τη σωρεία δυσμενών επιπτώσεων, τόσο βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα για την υγεία τους. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να καταδείξει τις δυσμενείς συνέπειες του παθητικού καπνίσματος στα παιδιά, με σκοπό την αφύπνιση των ενήλικων φροντιστών παιδιών, προκειμένου να προστατεύσουν τα τελευταία από το παθητικό κάπνισμα. **ΜΕΘΟΔΟΣ:** Τα δεδομένα προέκυψαν από την ανασκόπηση ελληνικής και ξένης βιβλιογραφίας, που έχει δημοσιευτεί (ως επί το πλείστον) την τελευταία δεκαετία, και σύνθεση των πηγών στο πλαίσιο εξαγωγής συμπερασμάτων. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η κύρια πηγή έκθεσης των παιδιών στο παθητικό κάπνισμα, είναι στο σπίτι και το αυτοκίνητο από τους γονείς τους ή από άλλα άτομα που ασχολούνται με τη φροντίδα τους. Τα επακόλουθα της έκθεσης των παιδιών στο παθητικό κάπνισμα είναι αρκετά και αφορούν: λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, άσθμα, λοιμώξεις μέσου ωτός, αιφνίδιο θάνατο στη βρεφική ηλικία, πνευματική υπανάπτυξη, εμφύσημα στην ενήλικη ζωή και άλλα. **Ανά τον κόσμο, επιστρατεύονται μέτρα και νομοθεσίες, που σα σκοπό έχουν την υπεράσπιση των παιδιών έναντι του παθητικού καπνίσματος. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Οι επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος στην υγεία των παιδιών είναι πλέον καλά τεκμηριωμένες, και ο μόνος αποτελεσματικός τρόπος μείωσης έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα, είναι να γίνουν τα σπίτια και τα οχήματα πλήρως ελεύθερα καπνού. *Αχ Ιατρική 2016, 35:22-30.*

**Λέξεις κλειδιά:** Επιδημιολογία καπνίσματος, κάπνισμα, κάπνισμα και παιδιά, παθητικό κάπνισμα

τοι γύρω μας. Το παθητικό κάπνισμα έχει ανάλογες δυσμενείς συνέπειες στον ανθρώπινο οργανισμό με το κάπνισμα. Ειδικοί σε θέματα υγείας θεωρούν το κάπνισμα ως ένα είδος ψυχολογικής εξάρτησης με σοβαρές συνέπειες για την υγεία.<sup>1</sup>

### 1.2. Ιστορική Αναδρομή

Αναφορές για την πρακτική του καπνίσματος υπάρχουν από την αρχαιότητα (Εικόνα 2). Ήδη από το 5.000 π.Χ., στην Αμερική και αργότερα σε άλλους πολιτισμούς (Βαβυλώνιοι, Ινδιάνοι, Κινέζοι) γινόταν

χρήση καπνού και άλλων παραισθησιογόνων ουσιών σε σαμανικές τελετουργίες.<sup>2</sup> Στην Αρχαία Ελλάδα, ο καπνός χρησιμοποιούνταν ως μέσο θεραπευτικής πρακτικής ενώ το Μαντείο των Δελφών τον χρησιμοποιούσε ως μέσο εξαγωγής χρησμών.<sup>3</sup> Άλλοι αρχαίοι και νεότεροι πολιτισμοί έκαιγαν θυμιάματα (παθητικό κάπνισμα) κατά τη διάρκεια των τελετών τους (Ισραηλίτες, Καθολικοί και Ορθόδοξοι Χριστιανοί).

Το 1711 μ.Χ., η τεχνική φύσηματος καπνού από τον καπνιστή-διασώστη στην κύστη του θύματος, χρησιμοποιείται από γηγενείς πληθυσμούς της Βόρειας Αμερικής και έπειτα από Αμερικανούς αποίκους που τη μετέφεραν στην Αγγλία το 1767, για την αναζωογόνηση φαινομενικά νεκρών ατόμων, ως πρόδρομη μορφή «καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης».<sup>4</sup> Ενώ ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν κυρίως αντρική ασθένεια, από το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο και μετά, η συχνότητα του στις γυναίκες άρχισε να αυξάνεται επειδή το κάπνισμα καθιερώθηκε ως μια κοινωνικά αποδεκτή συνήθεια και για τις γυναίκες.<sup>5</sup>

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα πραγματοποιείται στο σπίτι (καπνιστής γονιός στα παιδιά, καπνιστής σύζυγος σε μη καπνιστή σύζυγο), στους δημόσιους χώρους (χώροι εστίασης, γραφεία) και στα οχήματα (αυτοκίνητα, μέσα μαζικής μεταφοράς).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), έχει υπολογιστεί ότι περίπου 700 εκατ. ή περίπου τα μισά παιδιά παγκόσμια, έχουν εκτεθεί στο κάπνισμα από τους 1,2 δις. ενήλικες που κάνουν χρήση προϊόντων καπνού. Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία του Αμερικανικού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, υπολογίζεται ότι 88 εκατομμύρια μη καπνιστές στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) είχαν εκτεθεί σε παθητικό κάπνισμα κατά την περίοδο 2007-2008.<sup>6</sup>

Βάσει του Ευροβαρομέτρου του 2012, το 42% των Ευρωπαίων πολιτών αναφέρει ότι έχει εκτεθεί στο παθητικό κάπνισμα στο χώρο εργασίας του, ενώ το 18% δήλωσε ότι εκτίθεται περισσότερο από πέντε ώρες ανά ημέρα. Σύμφωνα με τη κοινωνικο-δημογραφική ανάλυση, οι άντρες είναι πιο πιθανό από τις γυναίκες να εκτίθενται στον καπνό τσιγάρου

κατά την εργασία τους, με τους νεότερους να είναι πιο πιθανό να εκτεθούν. Πιο συγκεκριμένα, το 33% των Ευρωπαίων ηλικίας 18-24 ετών εκτίθενται στον καπνό τσιγάρου κατά την εργασία τους.<sup>7</sup>

Από την πανελλαδική έρευνα που διεξήχθη από το Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, τον Σεπτέμβριο του 2013, φάνηκε ότι το 92,5% των συμμετεχόντων απάντησαν θετικά στο ερώτημα σχετικά με το αν παρευρέθηκαν σε χώρους που καπνίζουν παρόλο που απαγορεύεται το κάπνισμα, το προηγούμενο διάστημα. Μόλις το 6,1% απάντησε αρνητικά. Το 73,9% δήλωσε «θυμωμένο» λόγω της παράβασης του αντικαπνιστικού νόμου, ενώ το 70,7% θεωρεί πως η πολιτεία δεν έχει πράξει ως όφειλε για να τηρηθεί ο νόμος για την προστασία από το παθητικό κάπνισμα στους χώρους εστίασης. Το 51,9% τάσσεται υπέρ της πρότασης των 10.329 Ελλήνων φοιτητών, που ενυπόγραφα ζητούν το παθητικό κάπνισμα να αναχθεί σε διεθνές ζήτημα προστασίας ανθρωπίνων δικαιωμάτων.<sup>8</sup>

## 3. ΤΟ ΠΑΘΗΤΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ: ΑΔΡΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Αναφέρεται πως το 40% των παιδιών παγκοσμίως εκτίθεται στο παθητικό κάπνισμα.<sup>9</sup> Πιο συγκεκριμένα, τα παιδιά που προέρχονται από φτωχά κοινωνικο-οικονομικά στρώματα εκτίθενται περισσότερο στο παθητικό κάπνισμα.<sup>10</sup>

Από τη στιγμή που άρχισε να εφαρμόζεται η αντικαπνιστική νομοθεσία, στην Ελλάδα και τον κόσμο, η κύρια πηγή έκθεσης των παιδιών στο παθητικό κάπνισμα, είναι στο σπίτι και στο αυτοκίνητο, από τους γονείς τους ή από άλλα άτομα που ασχολούνται με τη φροντίδα τους.<sup>10</sup> Το κάπνισμα της μητέρας είναι συνήθως η σημαντικότερη πηγή παθητικού καπνίσματος, λόγω του σωρευτικού αποτελέσματος της έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της αδιάλειπτης μητρικής παρουσίας κατά τα πρώτα χρόνια ζωής του παιδιού.

Τα παιδιά παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία στο παθητικό κάπνισμα γιατί αναπνέουν γρηγορότερα από τους ενήλικες και εισπνέουν περισσότερους ρύπους ανά μονάδα σωματικού βάρους.<sup>11</sup> Τα παιδιά καταπίνουν επίσης μεγαλύτερες ποσότητες ρύπων καπνού

εξαιτίας του ότι βάζουν τα χέρια στο στόμα.<sup>12</sup> Από μελέτες φάνηκε ότι έπειτα από έκθεση σε παρόμοια επίπεδα καπνού, τα επίπεδα κοτινίνης (μεταβολίτης νικοτίνης) στα παιδιά είναι κατά 70% υψηλότερα απ' ό,τι στους ενήλικες.<sup>13</sup> Τα παιδιά δεν έχουν την επιλογή αποφυγής του παθητικού καπνίσματος λόγω της εξάρτησής τους από τους ενήλικες φροντιστές τους. Ακόμα και αν τα μεγαλύτερα σε ηλικία παιδιά ζητούσαν να εγκαταλείψουν ένα χώρο που βρίθκει καπνού, το πιθανότερο θα ήταν να λάβουν αρνητική απάντηση από τους ενήλικες φροντιστές τους.

#### 4. ΒΛΑΠΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΟΥ ΤΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ

Ο καπνός του τσιγάρου είναι ένα πολύπλοκο μείγμα χημικών ενώσεων που δεσμεύονται σε σωματίδια αεροζόλ ή είναι ελεύθερα στην αέρια φάση. Οι ερευνητές εκτιμούν ότι ο καπνός του τσιγάρου περιέχει 7.357 χημικές ενώσεις.<sup>14</sup> Έχει διαπιστωθεί ότι το 1,3-βουταδιένιο θεωρείται ο σημαντικότερος χημικός παράγοντας του καπνού του τσιγάρου για την εμφάνιση καρκίνου. Η ακρολεΐνη και η ακεταλδεΐδη φαίνεται πως ερεθίζουν το αναπνευστικό σύστημα, ενώ τα κυανιούχα, το αρσενικό, και οι κρεσόλες είναι οι κύριες αιτίες για τα προβλήματα του καρδιαγγειακού. Στις βλαπτικές ουσίες περιλαμβάνονται μέταλλα, N-νιτροζαμίνες και οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (polycyclic aromatic hydrocarbons-PAHs).<sup>15</sup>

Ο καπνός περιφερικής ροής του τσιγάρου, που διαχέεται στον αέρα, αποτελείται από πολλά συστατικά, εκ των οποίων, σε υψηλές συγκεντρώσεις συναντούμε το μονοξειδίο του άνθρακα, την πίσσα, τη νικοτίνη, την αμμωνία, το βενζόλιο, το κάδμιο και το 4-αμινοδιφαινύλιο.<sup>16</sup> Άλλες βλαπτικές ουσίες, που εκλύονται από την καύση του καπνού του τσιγάρου, επιπρόσθετα με αυτές που προαναφέρθηκαν είναι τα: βινυλοχλωρίδιο, υδροκυάνιο, αρσενικό, φορμαλδεΐδη, κατεχόλη, υδροκινόνη, μόλυβδος, μεθυλ-αιθυλ-κετόνη, νιτρικό οξείδιο, φαινόλη, στυρόλιο, λουόλιο και βουτάνιο. Σαφώς, η έκθεση στον καπνό περιφερικής ροής αποδίδει υψηλότερες συγκεντρώσεις των χημικών ουσιών στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς και αυξημένες συγκεντρώσεις καρβοξυαιμοσφαιρίνης, νικοτίνης και κοτινίνης στο αίμα. Ο καπνός περιφερικής ροής είναι κατά 2-6 φορές πυκνότερος σε χημικές

ενώσεις, συγκριτικά με το κύριο ρεύμα καπνού, που εκπνέεται από τον καπνιστή.<sup>16</sup>

Τα επίπεδα των χημικών συστατικών στο κύριο ρεύμα καπνού των τσιγάρων επηρεάζονται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες. Διαφορετικά μείγματα καπνού, φίλτρα, διηθητικό χαρτί, πρόσθετα, και σχεδιαστικές καινοτομίες που χρησιμοποιούνται στην κατασκευή τσιγάρων έχουν σημαντική επίδραση στα επίπεδα των τοξικών ουσιών που μεταφέρονται από τον καπνό στο κύριο ρεύμα καπνού από την καύση του.<sup>17</sup>

Είναι πολύ σημαντικό να ειπωθεί ότι δεν υπάρχει ασφαλές επίπεδο έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου αναφορικά με το παθητικό κάπνισμα.<sup>18</sup>

#### 5. ΕΠΑΚΟΛΟΥΘΑ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟ ΠΑΘΗΤΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ

##### 5.1. Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού επιδρούν στους αεραγωγούς και τους πνεύμονες και περιλαμβάνουν τις: γρίπη, βρογχίτιδα, και πνευμονία. Από ανασκόπηση 60 μελετών φάνηκε ότι η έκθεση των μελλουσών μητέρων και των νεογέννητων στο παθητικό κάπνισμα, αυξάνει τον κίνδυνο των νεογνών να εμφανίσουν λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού κατά 20-50%.<sup>19</sup>

##### 5.2. Άσθμα και συριγμός

Το άσθμα είναι το πιο σύνηθες χρόνια νόσημα της παιδικής ηλικίας. Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα φαίνεται να ενεργοποιεί την εμφάνιση άσθματος και των συμπτωμάτων έξαρσής του.<sup>20</sup>

Από την ανασκόπηση 73 μελετών φάνηκε ότι η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα, προ και μετά τη γέννηση, συσχετίστηκε με αύξηση κατά 30-70% των περιστατικών συριγμού και 21-85% αύξηση των περιπτώσεων άσθματος σε παιδιά. Από την ίδια ανασκόπηση προκύπτει ότι η μείωση της έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα συνδέεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης άσθματος.<sup>21</sup>

##### 5.3. Λοιμώξεις μέσου ωτός

Υπάρχουν δεδομένα ότι η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης φλεγμονών μέσου ωτός στην παιδική ηλικία. Από βιβλιογραφική

ανασκόπηση 61 μελετών φάνηκε ότι η έκθεση στο «μητρικό» κάπνισμα αυξάνει τον εν λόγω κίνδυνο πάνω από 60%.<sup>22</sup>

#### 5.4. Αιφνίδιος θάνατος στη βρεφική ηλικία

Ο αιφνίδιος θάνατος στη βρεφική ηλικία, είναι η ξαφνική απώλεια ενός κατά τα άλλα υγιούς βρέφους. Πλήττει τουλάχιστον 300 μωρά ετησίως στο Ηνωμένο Βασίλειο.<sup>23</sup> Από βιβλιογραφική ανασκόπηση 75 μελετών προέκυψε ότι το μητρικό κάπνισμα μετά τη γέννηση του παιδιού συσχετίζεται με τριπλασιασμό του κινδύνου βρεφικού αιφνίδιου θανάτου.<sup>10</sup>

#### 5.5. Διεισδυτική μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος

Η διεισδυτική μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος αποτελεί σημαντικό παράγοντα αναπηρίας και θανάτου στην παιδική ηλικία, με το 5% των περιπτώσεων να έχουν μοιραία κατάληξη και περίπου το 16% να αποκτούν κάποια σοβαρή φυσική ή πνευματική αναπηρία.<sup>24</sup> Από ανασκόπηση 18 μελετών φάνηκε ότι η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα στο σπίτι υπερδιπλασιάζει τον κίνδυνο που έχει ένα παιδί να εμφανίσει διεισδυτική μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο. Το μεγαλύτερο κίνδυνο διέτρεχαν τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών καθώς και εκείνα των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την περίοδο της λοχείας.<sup>25</sup>

#### 5.6. Άλλες παθήσεις

Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα έχει επίσης συσχετισθεί με την εμφάνιση κάποιων μορφών παιδικού καρκίνου,<sup>26</sup> εμφυσήματος στην ενήλικη ζωή,<sup>27</sup> μειωμένης οσφρητικής λειτουργίας,<sup>28</sup> και πιθανή επιδείνωση χρόνιων παθήσεων όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία.<sup>29</sup>

#### 5.7. Κοινωνική και πνευματική ανάπτυξη

Η έκθεση των παιδιών στο παθητικό κάπνισμα μπορεί να επηρεάσει επίσης και την πνευματική τους ανάπτυξη. Από μελέτη φάνηκε ότι τα παιδιά που εκτίθενται στο σπίτι, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση νευροσυμπεριφορικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένων των μαθησιακών διαταραχών και διαταραχών ελλειμματικής προσοχής.<sup>30</sup> Από αμερικανική μελέτη φάνηκε ότι ακόμα και τα πολύ μικρά ποσοστά έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα μπορούν να συσχετιστούν με προβλήματα στην ανάγνωση και

στην ικανότητα συλλογισμού.<sup>31</sup>

Υπάρχουν επίσης στοιχεία που συνδέουν την κακή πνευματική υγεία (συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους) παιδιών και εφήβων με την έκθεσή τους στο παθητικό κάπνισμα στο σπίτι.<sup>32</sup> Επίσης, παιδιά που ζουν με καπνιστές, φαίνεται να έχουν αυξημένες απουσίες στο σχολείο.<sup>33</sup>

#### 5.8. Παιδιά που εκτίθενται στο παθητικό κάπνισμα: εν δυνάμει μελλοντικοί καπνιστές

Αποδεικνύεται, από ανασκόπηση μελετών, ότι τα εκτιθέμενα στο παθητικό κάπνισμα παιδιά έχουν περισσότερες πιθανότητες να ξεκινήσουν το κάπνισμα, με τριπλάσιο κίνδυνο για τα παιδιά των οποίων και οι 2 γονείς καπνίζουν. Τα παιδιά, των οποίων ένας γονέας κάπνιζε, έχουν 70% περισσότερες πιθανότητες να ξεκινήσουν να καπνίζουν, και 2πλασιες πιθανότητες αν αυτός ο γονέας ήταν η μητέρα.<sup>34</sup>

#### 5.9. Προβλήματα από την προγεννητική έκθεση στον καπνό

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία του κυήματος όπως η αποβολή, η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης, η περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, και ο αιφνίδιος νεογνικός θάνατος.<sup>10</sup>

### 6. ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΣΤΟ ΑΥΤΟΚΙΝΗΤΟ, ΚΟΙΝΗ ΓΝΩΜΗ

Το κάπνισμα στα οχήματα αποτελεί μια σοβαρή πηγή έκθεσης των παιδιών στο παθητικό κάπνισμα. Τα επίπεδα έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα μπορεί να είναι εξαιρετικά υψηλά εξαιτίας του περιορισμένου χώρου στον οποίο κυκλοφορεί ο καπνός.

Μελέτη που διεξήχθη στη Σκωτία εξέτασε την έκθεση στο παθητικό κάπνισμα σε πραγματικές συνθήκες. Εξετάστηκε το ποσοστό των μικρών κυκλοφορούντων στον αέρα σωματιδίων (ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μέτρο για το παθητικό κάπνισμα), σε 104 διαδρομές. Κατά τη διάρκεια της μελέτης αυτής, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να πραγματοποιήσουν διαδρομές διατηρώντας τις καπνιστικές τους συνήθειες κατά τη διάρκεια του ταξιδιού. Οι συγκεντρώσεις των λεπτών σωματιδίων σε αυτοκίνητα που οι επιβαί-



νοντες κάπνιζαν βρέθηκαν να είναι υψηλές, και να υπερβαίνουν μάλιστα τις αντίστοιχες προτεινόμενες του ΠΟΥ για την ποιότητα του αέρα. Ακόμα και όταν χρησιμοποιούνται μέθοδοι αερισμού, όπως το άνοιγμα των παραθύρων ή η χρήση ηλεκτρικού εξαερισμού, παρατηρείται υπέρβαση των τιμών, που συστήνονται για την ποιότητα του αέρα.<sup>35</sup>

Τα ποσοστά των εκτιθέμενων στον καπνό μη καπνιστών, εντός οχημάτων, που αναφέρθηκαν διεθνώς το 2007 σε ΗΠΑ, Καναδά, Ηνωμένο Βασίλειο και Αυστραλία ήταν της τάξης του 29-44%.<sup>36</sup> Βέβαια, η δημόσια υποστήριξη για την απαγόρευση του καπνίσματος σε οχήματα, ιδιαίτερα παρουσία παιδιών, αυξάνεται. Το 2011, ο Βρετανικός Ιατρικός Σύλλογος ψήφισε υπέρ της θέσπισης νομοθεσίας για την απαγόρευση του καπνίσματος σε όλους τους τύπους οχημάτων. Μετά από αυτήν την τροποποίηση, ακολούθησε ψήφιση νόμου, το Μάρτιο του 2014 από το Βρετανικό Κοινοβούλιο, που επιτρέπει στην κυβέρνηση να υποβάλει κανονισμούς που απαιτούν την απαγόρευση του καπνίσματος σε οχήματα, παρουσία παιδιών.<sup>37</sup>

## 7. ΔΙΕΘΝΗΣ ΚΑΙ ΕΓΧΩΡΙΑ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Η νομοθεσία που απαγορεύει το κάπνισμα στα αυτοκίνητα που μεταβαίνουν παιδιά έχει εισαχθεί σε ορισμένες δικαιοδοσίες κρατών όπως: του Καναδά, των ΗΠΑ και της Αυστραλίας. Άλλες χώρες που έχουν κινηθεί για την απαγόρευση του καπνίσματος σε αυτοκίνητα που μεταφέρουν παιδιά περιλαμβάνουν τη Νότια Αφρική, το Μπαχρέιν, την Κύπρο και τα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα. Στο Μαυρίκιο το κάπνισμα απαγορεύεται σε κάθε όχημα με κάθε ηλικίας επιβαίνοντες.

Παρατηρείται ένας αυξανόμενος αριθμός χωρών που επιβάλει την απαγόρευση του καπνίσματος σε επαγγελματικά οχήματα, ενώ στο Κουβέιτ η νομοθεσία αντιτίθεται στο κάπνισμα κατά την οδήγηση σε οποιαδήποτε τύπο οχήματος.<sup>38</sup> Στην Αγγλία και την Ουαλία, αυτή τη στιγμή υπάρχει μόνο ένας νόμος που απαγορεύει το κάπνισμα σε οχήματα που χρησιμοποιούνται για λόγους εργασίας από περισσότερα από ένα άτομα. Στη Σκωτία, είναι παράνομο να καπνίζουν σε

κάθε όχημα που χρησιμοποιείται για επαγγελματικούς σκοπούς πλην των ιδιωτικής χρήσης (Ι.Χ.) οχημάτων.<sup>39</sup>

Στη χώρα μας, βεβαίως, δε γίνεται λόγος για την απαγόρευση του καπνίσματος στα πάσης φύσεως οχήματα. Βέβαια, το Υπουργείο Υγείας στην προσπάθειά του να εναρμονίσει Ελληνική νομοθεσία με τα διεθνή πρότυπα (άρθρα 8 και 16 της Σύμβασης Πλαισίου του ΠΟΥ για τον έλεγχο του καπνού), έχει προβεί σε μια σειρά νομοθετικών πράξεων αναφορικά με την απαγόρευση του καπνίσματος. Συγκεκριμένα, εξέδωσε τον νόμο 3730/2008 (ΦΕΚ 262/τ.Α/23.12.08) με τίτλο «περί προστασίας των ανηλίκων από τον καπνό, τα αλκοολούχα ποτά και άλλες διατάξεις». Δεύτερον, εξέδωσε τον νόμο 3868/2010 (ΦΕΚ 129/τ.Α/03-08-10) με τίτλο «περί αναβάθμισης του Ε.Σ.Υ. και άλλων θεμάτων αρμοδιότητάς του» θεσπίζοντας μέτρα ολικής απαγόρευσης του καπνίσματος στους κλειστούς δημόσιους και ιδιωτικούς εργασιακούς χώρους συμπεριλαμβανομένων και των χώρων εστίασης. Τρίτον, κατά εξουσιοδότηση του ν. 3868/2010, εκδόθηκε η Κοινή Υπουργική Απόφαση (ΚΥΑ) 104720/25.08.10 με τίτλο «περί καθορισμού των οργάνων της διαδικασίας ελέγχου πιστοποίησης των παραβάσεων και επιβολής των προβλεπόμενων κυρώσεων καθώς και των κριτηρίων προσδιορισμού του ύψους των προστίμων καθώς και κάθε άλλης αναγκαίας λεπτομέρειας για την εφαρμογή του νόμου αυτού». Στην εν λόγω ΚΥΑ προβλέπονται διοικητικές κυρώσεις τόσο στους παραβάτες καπνιστές όσο και στους υπευθύνους διαχείρισης των χώρων εστίασης. Τέταρτον, με στόχο την αποτελεσματική εφαρμογή του νομοθετικού πλαισίου απαγόρευσης του καπνίσματος, εκδόθηκε εγκύκλιος με διευκρινίσεις σχετικά με την εφαρμογή του νομοθετικού πλαισίου απαγόρευσης του καπνίσματος (120995/30-09-2010). Πέμπτον, με τις Εγκυκλίους 3399/14-01-2014 και ΔΥΓ6/ΓΠ 13111/10-02-2014, επισημάνθηκε η αναγκαιότητα εντατικοποίησης των ελέγχων των αρμόδιων ελεγκτικών οργάνων και της παρακολούθησης των αποτελεσμάτων ελέγχου για την υλοποίηση της αντικαπνιστικής νομοθεσίας.<sup>40,41</sup>

## 8. ΤΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΘΗΤΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Υπάρχουν διεθνείς συμβάσεις που διασφαλίζουν



τα δικαιώματα του παιδιού για πάσης φύσεως θέματα. Ένα σοβαρό θέμα είναι και η εισπνοή καλής ποιότητας αέρα, μη βεβαρημένου από τις τοξικές ουσίες του τσιγάρου.

#### *Η σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών για τα Δικαιώματα του Παιδιού:*

Η σύμβαση εγκρίθηκε από τη Γενική Συνέλευση των Ηνωμένων Εθνών στις 20 Νοεμβρίου 1989 και τέθηκε σε ισχύ τον Σεπτέμβριο του 1990. Η Σύμβαση αποτελείται από νομικά δεσμευτικές διεθνείς υποχρεώσεις. Το άρθρο 3 της Σύμβασης ορίζει ότι:

«Σε όλες τις δράσεις που αφορούν τα παιδιά, είτε αυτές λαμβάνονται από δημόσιους ή ιδιωτικούς οργανισμούς κοινωνικής πρόνοιας, δικαστήρια, τις διοικητικές αρχές ή από τα νομοθετικά όργανα, το συμφέρον του παιδιού πρέπει να λαμβάνεται πρωτίστως υπόψη».

Παρά το γεγονός ότι η Σύμβαση δεν περιλαμβάνει κάποιο ρητό δικαίωμα προστασίας από τη βλάβη που προκαλείται από τον καπνό, η επίσημη ερμηνεία των άρθρων της Σύμβασης αποδεικνύει ότι η μη έκθεση στον καπνό είναι σημαντικό θέμα ανθρωπίνων δικαιωμάτων. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ:

«Λόγω του τεράστιου δυναμικού των βλαβών από την έκθεση των παιδιών στον καπνό, τα κράτη έχουν την ευθύνη να λάβουν όλα τα αναγκαία νομοθετικά και ρυθμιστικά μέτρα για την προστασία των παιδιών από τον καπνό και να διασφαλίσουν ότι το ενδιαφέρον για τα παιδιά υπερισχύει των διατάξεων της βιομηχανίας καπνού».<sup>41,42</sup>

#### *Η Διακήρυξη των Οκτώ Περιβαλλοντικών Υπευθύνων (G8) το 1997 σχετικά με την περιβαλλοντική υγεία των παιδιών συνοψίζεται στα εξής:*

«Επιβεβαιώνουμε ότι ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί ένα σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία των μικρών παιδιών και ότι οι γονείς πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με τους κινδύνους του καπνίσματος στο σπίτι όσον αφορά τα μικρά παιδιά τους. Συμφωνούμε να συνεργαστούμε για την εκπαίδευση και τις προσπάθειες ευαισθητοποίησης του κοινού με στόχο τη μείωση της έκθεσης των παιδιών στο παθητικό κάπνισμα».<sup>43</sup>

## **9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Οι επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος στην υγεία των παιδιών είναι πλέον καλά τεκμηριωμένες, και η δημόσια ευαισθητοποίηση για τους κινδύνους που προκύπτουν από αυτό, ικανοποιητική. Παρά το γεγονός αυτό, ένα σημαντικό ποσοστό των παιδιών διεθνώς συνεχίζουν να εκτίθενται στο παθητικό κάπνισμα, και ενώ η απαγόρευση του καπνίσματος βάσει νομοθεσίας υπήρξε αποτελεσματική στη μείωση της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου σε δημόσιους χώρους, η πλειοψηφία της έκθεσης των παιδιών συμβαίνει σε ιδιωτικούς χώρους και οχήματα που δεν καλύπτονται από τη νομοθεσία. Ο μόνος αποτελεσματικός τρόπος για τη μείωση της έκθεσης είναι να γίνουν τα σπίτια και τα οχήματα πλήρως ελεύθερα καπνού.

Η εφαρμογή νομοθεσίας για τη ρύθμιση του καπνίσματος στο σπίτι μπορεί να μην είναι εύκολα υλοποιήσιμη στην παρούσα φάση, υπάρχει, όμως, αυξανόμενη αναγνώριση των δικαιωμάτων προστασίας των παιδιών από την έκθεση στο παθητικό κάπνισμα. Είναι ισχυρή η υποστήριξη της νομοθεσίας για την απαγόρευση του καπνίσματος σε αυτοκίνητα όπου επιβαίνουν παιδιά και έχουν εισαχθεί επιτυχώς σχετικοί νόμοι σε άλλες χώρες. Είναι σημαντικό να υπάρχουν εκστρατείες ενημέρωσης που να υπενθυμίζουν στους ενήλικες καπνιστές την ευθύνη τους για την προστασία των παιδιών από το παθητικό κάπνισμα.

Οι στρατηγικές πρόληψης (π.χ. απαγόρευση καπνίσματος σε κλειστούς χώρους, απαγόρευση διαισθητοποίησης), δεν έχουν καταφέρει να αλλάξουν τις καπνιστικές συνήθειες διεθνώς. Η συμπεριφορά του ατόμου πλάθεται τα πρώτα χρόνια της ζωής του, όταν ο εγκέφαλός του είναι *tabula rasa* (άγραφος πίνακας) και για αυτό κάθε προσπάθεια αλλαγής στη συνέχεια είναι δύσκολη. Τα άτομα θα πρέπει από τη νεαρή ηλικία να ενημερώνονται σχετικά με τις βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος και του παθητικού καπνίσματος.

Οι παρεμβάσεις που μειώνουν τη χρήση καπνού (π.χ., αύξηση των ειδικών φόρων κατανάλωσης, εκστρατείες των μέσων μαζικής ενημέρωσης, σχολικά προγράμματα σε συνδυασμό με κοινοτικές παρεμβάσεις, και κοινοτικές παρεμβάσεις που μειώνουν την πρόσβαση των ανηλίκων σε προϊόντα καπνού) πρέπει να είναι ευρείες, και να έχουν κατεύθυνση την πρόληψη και διακοπή του καπνίσματος και την

εξάλειψη του παθητικού καπνίσματος. Σε περίπτωση που δεν αναπτυχθούν και εφαρμοστούν σύντομα αποτελεσματικά προγράμματα, στο μέλλον, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που αποδίδονται στο κάπνισμα θα αυξηθούν.

Η συνεργασία μεταξύ των χωρών που διέπονται από νόμους, κανονισμούς, διατάγματα για τον καπνό που επικυρώνονται από τον ΠΟΥ FCTC προσφέρει μια μοναδική ευκαιρία για την ανάπτυξη, εφαρμογή και αξιολόγηση ολοκληρωμένης πολιτικής για τον έλεγχο του καπνίσματος, που μπορεί να είναι χρήσιμη για κάθε χώρα.

## REFERENCES

1. Farlex, Inc. Smoking. The Free Dictionary by Farlex, 2014. [Internet], Available from: <<http://medical.dictionnaire.thefreedictionary.com/Smoking>> [Assessed on 14 July 2015].
2. Gately I. Tobacco: A cultural history of how an exotic plant seduced civilization. New York, USA, 2003, Grove Press.
3. Sander LG, Zhou X. Smoke: A global history of smoking. London, 2004, Reaction Books.
4. Avramidis S. Facts, legends and myths on the evolution of resuscitation. In: Avramidis, S. ed. The International Aquatic History Symposium and Film Festival Book, May 12-12, 2012. International Swimming Hall of Fame, Ft Lauderdale, Florida, USA, pp. 21-31.
5. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Εθνικό σχέδιο για το κάπνισμα 2008-2012. Αθήνα, Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.
6. World Health Organisation. Report on the Global Tobacco Epidemic 2008 - the mpower package. [Internet], Available from: <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/index.html> World Health Organization. [Assessed on 10<sup>th</sup> July 2015].
7. Directorate-General Health and Consumers. Attitudes of Europeans towards tobacco report. [Internet], Available from: [http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobaro\\_attitudes\\_towards\\_tobacco\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobaro_attitudes_towards_tobacco_2012_en.pdf) [Assessed on 14th July 2015].
8. Πανελλαδική Έρευνα για την εφαρμογή του νόμου για την προστασία του κοινού από το παθητικό κάπνισμα. Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, 2013, [kapnaresearch](http://www.kapnaresearch.gr).
9. Jarvis MJ, Goddard E, Higgins V, Feyerabend C, Bryant A, Cook DG. Children's exposure to passive smoking in England since the 1980s: cotinine evidence from population surveys. *Brit Med J* 2000; 321:343-345.
10. Royal College of Physicians. Passive smoking and children. A report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London: Royal College of Physicians; 2010.
11. Canadian Institute of Child Health. Environmental hazards: Protecting children. Canada 1997.
12. Matt GE, Quintana PJE, Hovell MF, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tobacco Control* 2004;13:29-37.
13. Willers S, Skarping G, Dalene M, Skerfving S. Urinary cotinine in children and adults during and after semiexperimental exposure to environmental tobacco smoke. *Archives of Environmental Health* 1995; 50: 130-138.
14. Rodgman A, Perfetti TA. The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group; 2009.
15. Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tobacco Control* 2003;12:424-430.
16. Bernert JT, Pirkle JL, Xia Y, Jain RB, Ashley DL, Sampson EJ. Urine concentrations of a tobacco-specific nitrosamine carcinogen in the U.S. population from secondhand smoke exposure. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2010; 19:2969-2977.
17. Abdallah F. Recon's new role: contributions of a new-generation recon sheet to tobacco products. *Tobacco Reporter* 2003b;130:58-61.
18. Raoof SA, Agaku IT, Vardavas CI. A systematic review of secondhand smoke exposure in a car: Attributable changes in atmospheric and biological markers. *Chron Respir Dis* 2015;12:120-131.
19. Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respira Res* 2011; 12:5.
20. Cabana MD, Birk NA, Slish KK, et al. Exposure to tobacco smoke and chronic asthma symptoms. *Pediatr Asthma Immunol* 2005; 18:180-188.
21. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Metaanalysis. *Pediatrics* 2012;129:735-744
22. Jones LL, Hassanien A, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental Smoking and the Risk of Middle Ear Disease in Children A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2012;166:18-27

23. NHS. Sudden infant death syndrome. 2012. <http://www.nhs.uk/Conditions/Sudden-infant-death-syndrome/Pages/Introduction.aspx> (Accessed 6 June 2015)
24. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial-meningitis in children – a Meta analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-394.
25. Murray RL, Britton J, Leonardi-Bee J. Second hand smoke exposure and the risk of invasive meningococcal disease in children: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012;12:1-11.
26. Hemminki K, Chen B. Parental lung cancer as predictor of cancer risks in offspring: Clues about multiple routes of harmful influence? *Int J Cancer* 2006; 118:744-748.
27. Lovasi GS, Roux AV, Hoffman EA, Kawut SM, Jacobs DR, Jr., Barr RG. Association of Environmental Tobacco Smoke Exposure in Childhood With Early Emphysema in Adulthood Among Nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2010;171:54-62.
28. Nageris B, Braverman I, Hadar T, Hansen MC, Frenkiel S. Effects of passive smoking on odour identification in children. *J Otolaryng* 2001;30:263-265.
29. Dana Best, Technical Report-Secondhand and Prenatal Tobacco Smoke Exposure. *American Academy of Pediatrics* 2009;124:E1017.
30. Kabir Z, Connolly GN, Alpert HR. Secondhand Smoke Exposure and Neurobehavioral Disorders Among Children in the United States. *Pediatrics* 2011;128:263-270.
31. Yolton K, Lanphear BP, Dietrich KN, Auinger P. Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive ability among US children and adolescents. *Environ Health Perspect* 2005; 113:98-103.
32. Bandiera FC, Richardson AK, Lee DJ, He J-P, Merikangas KR. Secondhand Smoke Exposure and Mental Health Among Children and Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:332-338.
33. Levy DE, Winickoff JP, Rigotti NA. School Absenteeism Among Children Living With Smokers. *Pediatrics* 2011;128:650-656.
34. Leonardi-Bee J, Jere ML, Britton J. Exposure to parental and sibling smoking and the risk of smoking uptake in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011; 66:847-855.
35. Semple S, Apsley A, Galea KS, MacCalman L, Friel B, Snelgrove V. Secondhand smoke in cars: assessing children's potential exposure during typical journey conditions. *Tobacco Control* 2012; 21:578-583.
36. Hitchman SC, Fong GT, Borland R, Hyland A. Predictors of smoking in cars with nonsmokers: Findings from the 2007 Wave of the International Tobacco Control Four Country Survey. *Nicotine & Tobacco Res* 2010;12:374-380.
37. House of Commons. Children and Families Bill. Debate. Hansard, Column 10 Feb 2014: Column 622. <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201314/cmhansrd/cm140210/debtext/140210-0003.htm>
38. YouGov. Sunday Times Survey Results. 2012. [http://cdn.yougov.com/cumulus\\_uploads/document/tojh-8h1oek/YG-Archives-Pol-ST-results-02-040212.pdf](http://cdn.yougov.com/cumulus_uploads/document/tojh-8h1oek/YG-Archives-Pol-ST-results-02-040212.pdf) (accessed 5 July 2015).
39. Maryon-Davis A, Jolley R. Healthy Nudges: When the public wants change and politicians don't know it. Faculty of Public Health: August 2010.
40. Νόμος του 2008 για την Προστασία ανηλίκων από τον καπνό και τα αλκοολούχα ποτά και άλλες διατάξεις. Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας, 3730, σελ. 4241-4248
41. Εθνικό σχέδιο για το κάπνισμα 2008-2012. Αθήνα, 2008, Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
42. World Health Organisation. Tobacco and Rights of the Child. 2001. [whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_NMH\\_TFI\\_01.3\\_Rev.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_NMH_TFI_01.3_Rev.1.pdf) (accessed 15 June 2015).
43. G8 Information Centre. Environment Leaders' Summit of the Eight Miami, Florida, May 5-6, 1997; 1997 Declaration of the Environment Leaders of the Eight on Children's Environmental Health. 1997. [www.g7.utoronto.ca/environment/1997miami/children.html](http://www.g7.utoronto.ca/environment/1997miami/children.html) (accessed 6 June, 2015).

**Κλινική Μελέτη**  
*Clinical Study*

**Χρόνια Ιογενής Ηπατίτιδα και η επίπτωση  
στην επαγγελματική δραστηριότητα: Αναδρομική  
μελέτη ασθενών ενός Πανεπιστημιακού  
Νοσοκομείου**

***Chronic Viral Hepatitis and the effects in the professional  
activity: Retrospective study of patients admitted  
to a University Hospital***

---

**ABSTRACT**

***Chronic Viral Hepatitis and the effects in the professional activity:  
Retrospective study of patients admitted to a University Hospital***

***Theodoros A. Theodorakopoulos, Euaggelos Alexopoulos***

School of Social Sciences, Health Care Management, Hellenic Open University, Patras, Greece

**Background:** *In Greece, the prevalence of chronic hepatitis B is estimated at 2.5 to 3% of the population and of hepatitis C at 1.5 - 2% respectively. The impact of chronic viral hepatitis varies by geographical region and population, affects the patients' quality of life and constitutes the third cause of death worldwide. Patients and Methods:* *The study was conducted from January 2015 to April 2015 in the Gastroenterology Clinic of the University Hospital of Patras and enrolled 156 patients. Factors such as the sex, type of hepatitis, months of treatment, time out of work, physical and psychological stress during the treatment, frequency of absence from work and the type of hepatitis were studied. Results:* *Of the total of 156 chronic liver patients (108 men, 48 women) the disease affected the profession of 101 patients out of 156, ie a 64.7% rate. Conclusions:* *Chronic hepatitis affects the ability to work, the time out of work, the physical stress during the treatment and the frequency of absence from work. Ach Iatriki 2016; 35:31-37*

**Key words:** Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, quality of life, questionnaire

**Correspondence:** Theodoros A. Theodorakopoulos, School of Social Sciences, Health Care Management, Hellenic Open University, Parodos Aristotelous 18, Patras 26335, Greece, Tel.: +306974509782, e-mail: theodorakopoulost@hotmail.com

*Submitted 12-8-15, revision accepted 4-1-16*

---



## Θεόδωρος Α. Θεοδωρακόπουλος Ευάγγελος Αλεξόπουλος

Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Διοίκηση Μονάδων  
Υγείας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα

### Αλληλογραφία:

Θεόδωρος Α. Θεοδωρακόπουλος,  
Πάροδος Αριστοτέλους 18, Πάτρα 26335  
Τηλ.: 6974509782  
e-mail: theodorakopoulost@hotmail.com

Υποβλήθηκε 12-8-15,  
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 4-1-16

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι χρόνιες ηπατοπάθειες έχουν πολύπλευρες επιπτώσεις και επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών<sup>1</sup>. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες εμφανίζουν συμπτώματα όπως ανορεξία, καταβολή, ευερεθιστότητα, απώλεια αυτοεκτίμησης, άγχος, κατάθλιψη και μειωμένη απόδοση στην εργασία, που στο σύνολό τους επηρεάζουν σημαντικά την

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Στη χώρα μας, ο επιπολασμός για τη χρόνια ηπατίτιδα Β υπολογίζεται σε 2,5 - 3% του πληθυσμού και για την ηπατίτιδα C σε 1,5 - 2% αντιστοίχως, οι επιπτώσεις της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας ποικίλουν ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και τον πληθυσμό αποτελώντας την τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, επηρεάζοντας δυσμενώς τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών. **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:** Στη μελέτη εντάχθηκε ένα σημαντικό δείγμα από ασθενείς που παρακολουθούνται στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, οι οποίοι επισκέφθηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία κατά το πρώτο τετράμηνο του 2015. Πληροφορίες που χρησιμοποιήθηκαν είναι το φύλο, το είδος της ηπατίτιδας, οι μήνες θεραπείας, το διάστημα εκτός δουλειάς, η σωματική καταπόνηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ψυχική κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η συχνότητα απουσίας από την εργασία οι οποίες συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Από το σύνολο των 156 χρόνιων ηπατοπαθών (108 άνδρες, 48 γυναίκες) η ασθένεια επηρέασε το επάγγελμα σε 101 (64.7%). Φάνηκε ότι το είδος της ηπατίτιδας επηρεάζει σημαντικά το διάστημα εκτός δουλειάς, τη σωματική καταπόνηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τη συχνότητα απουσίας από την εργασία. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Οι χρόνιες ηπατίτιδες επηρεάζουν την ικανότητα για εργασία και πολλές παραμέτρους της εργασίας, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη τόσο για προληπτικές παρεμβάσεις όσο και για βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης. *Αχ Ιατρική 2016, 35:31-37.*

**Λέξεις κλειδιά:** Αναρρωτικές άδειες εργασία, χρόνια ηπατίτιδα Β, χρόνια ηπατίτιδα C, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα

ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών<sup>2</sup>. Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι οι ηπατοπαθείς έχουν κοινωνικά προβλήματα (ανεργία, στιγματισμό, οικογενειακές διαφωνίες κ.λπ.), τα οποία επίσης επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής τους<sup>3</sup>. Η κατάχρηση αλκοόλ, ως γνωστό, προκαλεί ψυχολογικές διαταραχές ή και ψυχικές παθήσεις, συνυπάρχων δε με λοίμωξη HBV ή HCV έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση της ποιότητας ζωής τους<sup>3</sup>.



## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη συγκεκριμένη μελέτη, η επιλογή των ασθενών έγινε με βάση την εξέταση ρουτίνας του Εξωτερικού Γαστρεντερολογικού Ιατρείου του Π.Γ.Ν.Π. Από τους 200 ασθενείς που τους ζητήθηκε να συμμετέχουν στη μελέτη, συγκατατέθηκαν οι 156 και ισάριθμα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν με προσωπική συνέντευξη. Ογδόντα τέσσερις ασθενείς έπασχαν από χρόνια ηπατίτιδα Β (53,8%), 67 από χρόνια ηπατίτιδα C (42,9%) και 5 ασθενείς έπασχαν από ηπατίτιδα Β και C (3,2%). Ως κριτήρια ένταξης είχαν τεθεί: (α) ηλικία >18 ετών, (β) ιστορικό επαγγελματικής δραστηριότητας τουλάχιστον ενός έτους και (γ) πάσχοντες από χρόνια ιογενής ηπατίτιδα, ενώ αποκλείστηκαν: (α) έγκλειστοι σε σωφρονιστικά ιδρύματα, (β) πάσχοντες από άλλες ηπατοπάθειες (αυτοάνοση ηπατίτιδα, φαρμακευτική ηπατίτιδα κ.α.) και (γ) όσοι είχαν γλωσσικές ή γνωστικές δυσκολίες που εμπόδιζαν την αξιόπιστη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων.

## ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Το ερωτηματολόγιο απαρτίζεται από τέσσερα σκέλη. Το πρώτο σκέλος αφορά τα προσωπικά στοιχεία του ερωτηθέντος (το ονοματεπώνυμο, το φύλο, την ηλικία, το επάγγελμα κ.ά.). Το δεύτερο σκέλος επικεντρώνεται στον επηρεασμό της επαγγελματικής δραστηριότητας από την ασθένεια έρευνας (αν οφείλεται η ασθένεια στο επάγγελμα, απόδοση στην εργασία πριν και μετά, χρονικό διάστημα εκτός επαγγελματικών ασχολιών κ.λπ.).

Στο τρίτο σκέλος επιχειρείται να αποτυπωθεί μέσω του ερωτηματολογίου η αιτία μετάδοσης της ασθένειας, οι άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις ή νοσήματα ή καταστάσεις και η θεραπευτική αγωγή που ακολουθείται. Στο τέταρτο και τελευταίο σκέλος η έρευνα επικεντρώνεται στις ψυχικό-κοινωνικές καταστάσεις που βιώνει ο ασθενής.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα ανάλυσης δεδομένων SPSS. Ο έλεγχος της σχέσης μεταξύ δύο ποιοτικών μεταβλητών έγινε μέσω του

Pearson Chi-Square με επίπεδο σημαντικότητας το 5% ( $p$ -value <0.05) και η ένταση της σχέσης διερευνήθηκε με το Cramer's V, όπου:

- α) Cramer's V <0.1 αδύναμη σχέση,
- β)  $0.1 < \text{Cramer's V} < 0.2$  μέτρια σχέση,
- γ)  $0.2 < \text{Cramer's V} < 0.3$  σχετικά δυνατή σχέση,
- δ) Cramer's V >0.3 δυνατή σχέση.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, από τους 156 ασθενείς, οι 84 (53.8%) έπασχαν από ηπατίτιδα Β, οι 67 ασθενείς (42.9%) από ηπατίτιδα C ενώ οι υπόλοιποι 5 (3.2%) από ηπατίτιδα Β και C. Η μέση ηλικία ήταν τα 49.06 έτη και οι περισσότεροι ήταν άνδρες (69.2%).

Στο συγκεκριμένο πληθυσμό διαπιστώθηκε ότι:

- η ιογενής ηπατίτιδα δεν οφείλεται στην επαγγελματική δραστηριότητα (100%),
- η μετάδοση της ιογενούς ηπατίτιδας κατά 62,8% είναι άγνωστη και κατά 22,4% οφείλεται στα ενέσιμα ναρκωτικά,
- οι ασθενείς δεν το ανέφεραν στον εργοδότη τους (97%) φοβούμενοι τον κοινωνικό στιγματισμό (57,7%) και την απώλεια της εργασίας τους (39,1%),
- η ασθένεια επηρέασε το επάγγελμα τους (64,7%) και ο βαθμός επηρεασμού κυμάνθηκε από 9% (πάρα πολύ) – 27,6% (ελάχιστα),
- η συχνότητα απουσίας από την εργασία κυμάνθηκε από 59% (καμία απουσία) – 32,7% (26 - 48 μέρες/έτος),

**Πίνακας 1.** Σχέση ανάμεσα στο φύλο των ασθενών και στο βαθμό αναφερόμενης επίδρασης της νόσου στην εργασία

	Βαθμός επηρεασμού				Σύνολο
	Ελάχιστα	Λίγο	Μέτρια	Πάρα πολύ	
Φύλο					
Άνδρας	31	17	12	11	71
Γυναίκα	12	8	7	3	30
Σύνολο	43	25	19	14	101
		Value	Df	Asymp. Sig.	
				(2-sided)	
Pearson Chi-Square		1,052	3	,789	

- μετά την διάγνωση της ιογενούς ηπατίτιδας οι ασθενείς κατείχαν την προ διάγνωσης θέση (69,9%), έχασαν την εργασία τους (1,9%), έχασαν και βρήκαν άλλη εργασία (0,6%) και τέλος συνταξιοδοτήθηκαν πρόωρα (3,8%),
- δεν υπήρχαν αλλαγές στην επαγγελματική δραστηριότητα λόγω συνυπαρχόντων νοσημάτων (89,7%),
- η ασθένεια επηρέασε (ελάχιστα – λίγο – μέτρια – πάρα πολύ) το επάγγελμα 101 ασθενών στους 156, δηλαδή σε ποσοστό 64.7%

Όσον αφορά την επίδραση στην επαγγελματική δραστηριότητα, οι συσχετίσεις έδειξαν ότι το φύλο του ασθενή δεν συσχετίζεται ( $p=0.789$ ) (Πίνακας 2), το είδος της ηπατίτιδας συσχετίζεται ( $p\text{-value}=0.008$ ) και η ένταση της σχέσης είναι σχετικά δυνατή,  $p\text{-value}=0.293$  (Πίνακας 3), οι μήνες θεραπείας δεν συσχετίζονται ( $p\text{-value}=0.159$ ) (Πίνακας 4), το διάστημα εκτός δουλειάς συσχετίζεται ( $p\text{-value}=0.004$ )

και η ένταση της σχέσης είναι δυνατή,  $p\text{-value}=0.416$  (Πίνακας 5), η σωματική καταπόνηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συσχετίζεται ( $p\text{-value}=0.005$ ) και η ένταση της σχέσης είναι δυνατή, αφού  $p\text{-value}=0.417$  (Πίνακας 6), η ψυχική κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν συσχετίζεται ( $p\text{-value}=0.06$ ) (Πίνακας 7), η συχνότητα απουσίας από την εργασία συσχετίζεται ( $p\text{-value}=0.00$ ) και η ένταση της σχέσης είναι δυνατή αφού,  $p\text{-value}=0.350$  (Πίνακας 8), ότι η συχνότητα απουσίας από την εργασία συσχετίζεται με το είδος της ηπατίτιδας ( $p\text{-value}=0.025$ ) και η ένταση της σχέσης είναι μέτρια,  $p\text{-value}=0.189$  (Πίνακας 8)].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη παραμέτρων της εργασίας των πασχόντων από χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες μπορεί να βοηθήσει τους ίδιους και τους ιατρούς τους να καταλάβουν

**Πίνακας 2.** Σχέση ανάμεσα στον τύπο της ηπατίτιδας και στο βαθμό αναφερόμενης επίδρασης της νόσου στην εργασία.

		Βαθμός επηρεασμού				Σύνολο
		Ελάχιστα	Λίγο	Μέτρια	Πάρα πολύ	
Είδος ηπατίτιδας	B+C	0	1	3	0	4
	B	25	9	6	11	51
	C	18	15	10	3	46
Σύνολο		43	25	19	14	101
		<i>Value</i>	<i>Df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>		
Pearson Chi-Square		17,313	6	,008		
		<i>Value</i>	<i>Approx. Sig.</i>			
Nominal by Nominal		Phi	,414			
		Cramer's V	,293			

**Πίνακας 3.** Σχέση ανάμεσα στη διάρκεια θεραπείας και στο βαθμό αναφερόμενης επίδρασης της νόσου στην εργασία

		Βαθμός επηρεασμού				Σύνολο
		Ελάχιστα	Λίγο	Μέτρια	Πάρα πολύ	
Μήνες θεραπείας	3 μηνες	1	1	0	0	2
	6 μηνες	7	1	0	0	8
	1 χρόνο	1	2	2	0	5
	Μακρας διαρκειας	21	9	5	10	45
Total		30	13	7	10	60
		<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>		
Pearson Chi-Square		13,087	9	,159		

**Πίνακας 4.** Σχέση ανάμεσα στο διάστημα εκτός εργασίας και στο βαθμό αναφερόμενης επίδρασης της νόσου

		Βαθμός επηρεασμού				Σύνολο
		Ελάχιστα	Λίγο	Μέτρια	Πάρα πολύ	
Διαστημα εκτος δουλειας	1 Εβδομάδα	11	15	7	4	37
	1-2 Εβδομάδες	2	0	6	8	16
	4+ Εβδομάδες	0	0	1	1	2
Σύνολο		13	15	14	13	55
		<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>		
Pearson Chi-Square		19,065	6	,004		
		<i>Value</i>	<i>Approx. Sig.</i>			
Nominal by Nominal	Phi	,589	,004			
	Cramer's V	,004	,004			

**Πίνακας 5.** Σχέση ανάμεσα στη σωματική καταπόνηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στο βαθμό αναφερόμενης επίδρασης της νόσου στην εργασία

		Βαθμός επηρεασμού				Σύνολο
		Ελάχιστα	Λίγο	Μέτρια	Πάρα πολύ	
Σωματική καταπόνηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας	1	24	7	1	2	34
	2	2	2	2	1	7
	3	2	0	1	3	6
	4	1	1	2	3	7
	5	1	3	1	3	8
	8	0	0	1	0	1
Total		30	13	8	12	63
		<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>		
Pearson Chi-Square		32,939	15	,005		
		<i>Value</i>	<i>Approx. Sig.</i>			
Nominal by Nominal	Phi	,723	,005			
	Cramer's V	,417	,005			

καλύτερα την εξέλιξη της νόσου και να τη διαχειριστούν με πιο αποτελεσματικό τρόπο.

Από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι, μεταξύ των άλλων επιπτώσεων/επιπλοκών, η χρόνια ηπατίτιδα Β και C οδηγεί τόσο στην εξασθένηση της ικανότητας των ασθενών όσο και στην αύξηση του έμμεσου κόστους της νόσου λόγω της μειωμένης παραγωγικότητας και των χαμένων ημερών από την εργασία.

Στην παρούσα έρευνα επίσης φάνηκε ότι η μετάδοση της ιογενούς ηπατίτιδας κατά 62,8% ήταν άγνωστη και κατά 22,4% οφείλεται στα ενέσιμα ναρκωτικά. Οι ασθενείς δεν το ανέφεραν στον εργοδότη τους φοβούμενοι τον κοινωνικό στιγματισμό και την

απώλεια της εργασίας τους. Στο σύνολο των ερωτηθέντων η ασθένεια επηρέασε το επάγγελμά τους και ο βαθμός επηρεασμού κυμάνθηκε από 9% – 27,6%, ενώ το συνολικό διάστημα εκτός των επαγγελματικών ασχολιών εξαρτάται από το είδος της ηπατίτιδας. Η συχνότητα απουσίας από την εργασία κυμάνθηκε από καμία απουσία έως 26 – 48 μέρες/έτος.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν συσχετίζονται με το βαθμό επηρεασμού: το φύλο, οι μήνες θεραπείας και η ψυχική κόπωση ενώ το είδος της ηπατίτιδας συσχετίζεται με το βαθμό επηρεασμού και η ένταση της σχέσης είναι σχετικά δυνατή. Το διάστημα εκτός δουλειάς, η σωματική καταπόνηση κατά τη διάρκεια

**Πίνακας 6.** Σχέση ανάμεσα στη ψυχική κόπωση κατά την διάρκεια της θεραπείας και στο βαθμό αναφερόμενης επίδρασης της νόσου στην εργασία

		Βαθμός επηρεασμού				Σύνολο
		Ελάχιστα	Λίγο	Μέτρια	Πάρα πολύ	
Ψυχική κόπωση κατά τη διάρκεια θεραπείας	1	5	2	0	0	7
	2	6	1	0	0	7
	3	7	1	0	1	9
	4	2	0	0	0	2
	5	2	2	1	2	7
	6	2	0	3	1	6
	7	3	3	1	2	9
	8	2	3	1	4	10
	9	0	1	1	2	4
	10	0	0	1	0	1
Σύνολο		29	13	8	12	62
		<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>		
Pearson Chi-Square		39,275	27	,060		

**Πίνακας 7.** Σχέση ανάμεσα στη συχνότητα απουσίας και στο βαθμό αναφερόμενης επίδρασης της νόσου στην εργασία

		Βαθμός επηρεασμού				Σύνολο
		Ελάχιστα	Λίγο	Μέτρια	Πάρα πολύ	
Συχνότητα απουσίας από την εργασία	Καμία απουσία	29	8	6	2	45
	1-4 μέρες/μήνα	6	3	3	0	12
	26-48 μέρες/έτος	8	14	10	12	44
Σύνολο		43	25	19	14	101
		<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>		
Pearson Chi-Square		24,705	6	,000		
		<i>Value</i>	<i>Approx. Sig.</i>			
Nominal by Nominal	Phi	,495	,000			
	Cramer's V	,350	,000			

**Πίνακας 8.** Σχέση ανάμεσα στο είδος της ηπατίτιδας, στη συχνότητα απουσίας και στο βαθμό αναφερόμενης επίδρασης της νόσου στην εργασία

		Είδος ηπατίτιδας			Σύνολο
		B+C	B	C	
Συχνότητα απουσίας από την εργασία	Καμία απουσία	1	59	32	92
	1-4 μέρες/μήνα	1	5	7	13
	Άλλο	3	20	28	51
Σύνολο		5	84	67	156
		<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>	
Pearson Chi-Square		11,135	4	,025	
		<i>Value</i>	<i>Approx. Sig.</i>		
Nominal by Nominal	Phi	,267	,025		
	Cramer's V	,189	,025		

της θεραπείας και η συχνότητα απουσίας από την εργασία συσχετίζονται με το βαθμό επηρεασμού και η ένταση της σχέσης είναι δυνατή. Η συχνότητα απουσίας από την εργασία συσχετίζεται με το είδος της ηπατίτιδας και η ένταση της σχέσης είναι μέτρια.

Εν κατακλείδι, το συνολικό διάστημα εκτός των επαγγελματικών ασχολιών εξαρτάται από το είδος της ηπατίτιδας, το είδος της θεραπείας και της επαγγελματικής του ενασχόλησης.

## REFERENCES

1. Αλεξιάδης Α, Σιγάλας Ι. Η ποιότητα στις υπηρεσίες υγείας. Εκδόσεις ΕΑΠ. Υπηρεσίες Υγείας/Νοσοκομείο Ιδιοτυπίες και Προκλήσεις, Τόμος Δ, Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας - Νοσοκομείων. Εμπειρίες, Τάσεις και Προοπτικές, Πάτρα, 1999; 15-97.
2. Γαλάνης Κ, Κοντοδημόπουλος Ν, Νταλέκος ΝΓ, Νιάκας Δ. Συγκριτική μελέτη της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β και C. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2007; 24(Συμπλ.): 51-57.
3. Κουντουράς Δ, Καρακώστας Φ, Σκληρός Ε, Ντουράκης Σ. Αντιμετώπιση συνήθων παθήσεων στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, Ιογενείς ηπατίτιδες, 2008; σελ. 433-442
4. Οικονόμου Μ, Κοκκώση Μ, Τριανταφύλλου Ε, Χριστοδούλου Γ. Ποιότητα ζωής και ψυχική υγεία. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2001; 18:239-253.
5. Παππά Ε, Κοντοδημόπουλος Ν, Νιάκας Δ. Εγκυροποίηση και προτυποποίηση της επισκόπησης υγείας SF-36, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2006; 23:159-166.
6. Martin L, Sheridan M, Younossi ZM. The impact of liver disease on Healthrelated Quality of Life: a review of the literature. Current Gastroenterology Reports 2002; 4:79-83.
7. Miller ER, Hiller JE, Shaw DR. Quality of life in HCV-infection: lack of association with ALT levels. Aust NJ J Public Health 2001; 25:355-361.
8. Νικολοπούλου Γ, Ζησούλη Α. Ιογενείς Ηπατίτιδες. (<http://www2.keelpno.gr/blog/?p=1635>)
9. Μάλλιου Α. Ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. ([http://dspace.lib.uom.gr/bitstream/2159/13754/1/Malliou\\_Msc2010.pdf](http://dspace.lib.uom.gr/bitstream/2159/13754/1/Malliou_Msc2010.pdf))



**Ανασκόπηση**  
*Review*

**Περιπροθετικές λοιμώξεις - Μια πραγματική πρόκληση των Ορθοπαιδικών Χειρουργών: Βασικές γνώσεις, Νέα δεδομένα, Διαμάχες, Τεχνικές και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας**

*Periprosthetic infection - A real Challenge of Orthopaedic Surgeons: Basic knowledge, New data, Controversies, Techniques and review of literature*

---

**ABSTRACT**

***Periprosthetic infection- A real Challenge of Orthopaedic Surgeons: Basic knowledge, New data, Controversies, Techniques and review of literature***

**Ioannis Papaioannou, Andreas Baikousis, Panagiotis Korovessis**

Orthopaedic Department of General Hospital, Patras, Achaia, Greece

*Periprosthetic joint infections constitute a real challenge and threat for patients and orthopedic surgeons worldwide. Two stage revision arthroplasty remains the treatment of choice for these conditions. One stage surgery needs a lot of prerequisites and only in few orthopedic centers this procedure is applicable. The triplet of bacteria, patient and hardware constitute the main pathogenetic mechanism. The role and the involvement of biofilm is already known from many years ago. Nowadays controversy exists about the diagnosis of the persistent infection, cement spacer design and the duration of the antibiotic therapy. Mobile and static spacers seem to have similar rates of infection eradication. Mobile spacers provide better interim function and contribute to an easier second stage surgery. Some of the articulating spacers provide better stability from the others with fewer cases of dislocation or breakage. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein tests can not always lead to a safe revision surgery, because unfortunately a cut off value of infection does not exist. Additionally many cases of false negative values with reinfection have been encountered. Prolonged antibiotic administration was the gold standard treatment of two stage revision arthroplasty, but now some authors and surgeons suggest that short courses of antibiotics are also effective. The frozen section analysis provides additional safety in order to proceed to the re-implantation of the new hardware. **Ach Iatriki 2016; 35:38-51***

**Key words:** Antibiotic duration, biofilm, frozen section analysis, two-stage revision, spacer design

**Correspondence:** Ioannis Papaioannou, 15 Pavlou Pavlopoulou street, Aroi, Patras 263 31, Greece;  
Tel.: +30 2610 007532, Mobile +30 6937373288, Fax: +302610227684, E-mail: john-pane1984@hotmail.com

*Submitted 11-3-15, revision accepted 17-5-15*

---

Ιωάννης Παπαϊωάννου,  
Ανδρέας Μπαϊκούσης,  
Παναγιώτης Κοροβέσης

Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παγκοσμίως οι περιπροθετικές λοιμώξεις αποτελούν μια πραγματική πρόκληση αλλά και απειλή ταυτοχρόνως τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους χειρουργούς. Η αναθεώρηση σε δύο στάδια παραμένει η θεραπεία εκλογής σε αυτές τις καταστάσεις. Αναθεώρηση ενός σταδίου χρειάζεται πολλές προϋποθέσεις και μόνο σε λίγα ορθοπαιδικά κέντρα αυτή η επέμβαση εφαρμόζεται. Η παθογένεση αυτής της κατάστασης βασίζεται στην τριάδα των: βακτηρίων- ασθενών- υλικού. Ο ρόλος και η συνεισφορά της βιομεμβράνης είναι ήδη γνωστή από πολλά χρόνια πριν. Σήμερα υπάρχει διαμάχη σχετικά με τη διάγνωση της επίμονης λοίμωξης, τον σχεδιασμό του “spacer” τσιμέντου και τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας. Στατικά και αρθρούμενα “spacer” φαίνεται να έχουν παρόμοια ποσοστά εκρίζωσης μόλυνσης. Ωστόσο τα κινητά “spacer” παρέχουν καλύτερη λειτουργικότητα στο μεσοδιάστημα της αναθεώρησης και συμβάλλουν σε μια λιγότερη απαιτητική επέμβαση στο δεύτερο στάδιο της αναθεώρησης. Κάποια αρθρούμενα “spacer” παρέχουν καλύτερη μηχανική σταθερότητα από άλλα με λιγότερες περιπτώσεις εξάρθρωτος ή θραύσης υλικών. Ακόμη η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) δεν μπορούν πάντα να μας οδηγήσουν σε μια ασφαλή αναθεώρηση, διότι δεν υπάρχει μια συγκεκριμένη τιμή που να διαχωρίζει τη λοίμωξη. Επιπρόσθετα, πολλές περιπτώσεις ψευδών αρνητικών τιμών με επαναμόλυνση έχουν διαπιστωθεί. Η παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών ήταν ο χρυσός κανόνας στη θεραπεία αναθεώρησης των δύο σταδίων, αλλά τώρα κάποιοι συγγραφείς και χειρουργοί προτείνουν ότι σύντομα σχήματα αντιβιοτικών είναι επίσης αποτελεσματικά. Τέλος, τα δείγματα του κρυστατικού μικροτόμου παρέχουν στους χειρουργούς πρόσθετη ασφάλεια, προκειμένου να προχωρήσουν στην εμφύτευση των νέων υλικών. *Αχ Ιατρική 2016; 35:38-51.*

*Λέξεις κλειδιά:* Αναθεώρηση δύο σταδίων, βιομεμβράνη, δείγματα κρυστατικού μικροτόμου, διάγνωση, διάρκεια των αντιβιοτικών, σχεδιασμός “spacer”

## Αλληλογραφία:

Ιωάννης Παπαϊωάννου  
Παύλου Παυλοπούλου 15, Αρόη, ΤΚ 263 31 Πάτρα  
Τηλ.: 2610 007532, Κιν: 6937 373288,  
Fax: 2610 227684,  
E-mail: john-pane1984@hotmail.com

Υποβλήθηκε 11-3-15  
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 17-5-15

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ολική αντικατάσταση των αρθρώσεων ή αλλιώς ολική αρθροπλαστική πρωτοεφαρμόστηκε το μακρινό 1960 με αυξημένα τότε ποσοστά επιμόλυνσης που κυμαίνονταν από 5-10%.

Τα τελευταία επιδημιολογικά στοιχεία των περιπροθετικών λοιμώξεων είναι τα εξής:

- Περιπροθετική λοίμωξη ολικής αρθροπλαστικής γόνατος: 1-2%<sup>1</sup>
- Περιπροθετική λοίμωξη ολικής αρθροπλαστικής ισχίου: 0,3-2,9%<sup>2</sup>

Μελέτες προβλέπουν αύξηση των ολικών αρθροπλαστικών ισχίου και γόνατος κατά 174% και 673% αντίστοιχα έως το 2030<sup>3</sup>. Αυτό δείχνει την μεγάλη επίπτωση των λοιμώξεων στις ολικές αρθροπλαστικές, αφού αυξάνεται ραγδαίως ο απόλυτος αριθμός τους. Έτσι οι ΗΠΑ ανακοινώνουν 300,000-500,000 περιπτώσεις ετησίως, με ετήσιο επιπλέον κόστος 1,5 εκ δολάρια.

### ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Οι περιπροθετικές λοιμώξεις ταξινομούνται ως εξής (Πίνακας 1):

Στην παθογένεια των περιπροθετικών λοιμώξεων συμμετέχει η τριπλέτα: μικρόβιο - ξενιστής - υλικό.

Τα μικρόβια με δυνατότητα δημιουργίας βιομεμβράνης και πρόκλησης λοίμωξης είναι τα εξής (Πίνακας 2):

Ξενιστές πιο ευπαθείς στη δημιουργία λοίμωξης είναι οι αυτοί με τους παρακάτω επιβαρυντικούς παράγοντες (Πίνακας 3).

Τα υλικά ανάλογα τη σύστασή τους, την τραχύτητα

ή μη της επιφανείας τους και τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες συμβάλουν στην ευόδωση της λοίμωξης<sup>4,5</sup>.

Για να δημιουργηθεί η λοίμωξη πρέπει τα μικρόβια να σχηματίσουν βιομεμβράνη. Αυτή η μεμβράνη περιβάλλεται και συγκρατείται από το γλυκοκάλυκα, δηλαδή την πολυμερή εξωκυττάρια ουσία που απεκκρίνεται από τους μικροοργανισμούς. Τα βακτήρια που ζουν σε βιομεμβράνες συνήθως έχουν σημαντικές διαφορές από τα ελεύθερα αιωρούμενα βακτήρια του ίδιου είδους, καθώς το πυκνό και προστατευτικό περιβάλλον της βιομεμβράνης, τους επιτρέπει να

### Πίνακας 2. Ταξινόμηση μικροβίων που παράγουν βιομεμβράνη και προκαλούν περιπροθετική λοίμωξη

Gram(+)	Staph. spp, Strept. spp, Enterococcus spp, Propionibacterium acnes, Corynebacterium spp
Gram(-)	p. Aeriginosa, H. Influenzae, E. Coli, K. Pneumoniae, P. Mirabilis, Morganella spp, Serratia spp, Campylobacter spp, Veiflonella, Bacteroides, Gardnerella spp
Μύκητες	Candida spp, Aspergillus spp

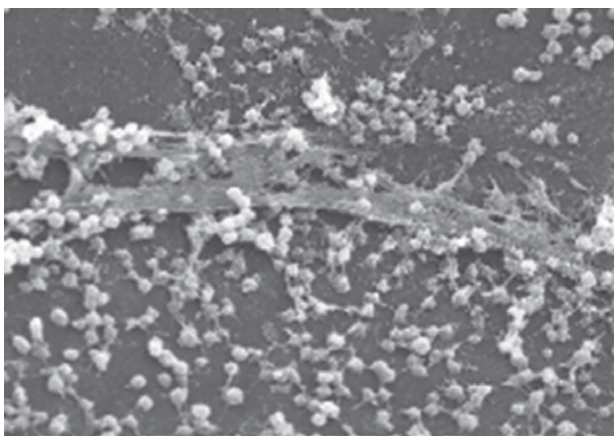
### Πίνακας 1. Ταξινόμηση περιπροθετικών λοιμώξεων

	Χρονική ΜΤΧ εμφάνιση	Μικροοργανισμοί	Οδός λοίμωξης
Πρώιμη	0-2 μήνες	S. aureus, Cons, gram (-), B streptoc	Διεγχειρητική λοίμωξη
Βραδεία	2-4 μήνες	CoNS, μικρόβια δέρματος, S. aureus	Διεγχειρητική λοίμωξη
Όψιμη	>2 έτη	CoNS, S. aureus, αερόβια gram (-) βακτηρίδια, αναερόβια gram (-) και gram (+)	Αιματογενής διασπορά

### Πίνακας 3. Ξενιστές ευπαθείς στην ανάπτυξη περιπροθετικής λοίμωξη

Ψωρίαση	Ρινική φορεία με S. aureus
Παχυσαρκία	Κακές συνθήκες χειρουργείου
Κάπνισμα	Αλκοόλ
Λήψη κορτιζόνης	Κακή συμπεριφορά προσωπικού χειρουργείου κατά την επέμβαση
Κακή προ-, διε-, μετεγχειρητική φροντίδα ασθενούς	Μεγάλη υλικά
Προηγηθέν χειρουργείο άρθρωσης	ΣΔ
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Νεφρική ανεπάρκεια
Ανοσοκαταστολή	Δημιουργία μετεγχειρητικού αιματώματος
Μεγάλη διάρκεια επέμβασης	Προηγηθείσα λοίμωξη άρθρωσης
Περιογχειρητική λοίμωξη εκτός της άρθρωσης	

επικοινωνούν, να συνεργάζονται και να αλληλεπιδρούν με ποικίλους τρόπους<sup>6</sup>. Ένα από τα οφέλη είναι η αυξημένη αντίσταση στα αντιβιοτικά, καθώς η εξωκυττάρια ουσία και η εξωτερική στιβάδα των κυττάρων προστατεύει το εσωτερικό αυτής της κοινότητας. Έχει βρεθεί ότι τα κύτταρα της βιομεμβράνης (Εικόνα 1) εμφανίζουν αντοχή στην αντιμικροβιακή θεραπεία 1000 φορές μεγαλύτερη από εκείνη των άλλων μορφών<sup>7-10</sup>.



Εικόνα 1. Βιομεμβράνη σταφυλοκόκκου.

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα ποικίλει ανάλογα με την κατηγορία της λοίμωξης. Έτσι στην πρώιμη λοίμωξη έχουμε συνεχή πόνο στο 95%, πυρετό στο 43%, οίδημα στο 38% και εκροή τραύματος ή συριγγίου στο 32% των περιπτώσεων. Στη βραδεία έχουμε πόνο στην άρθρωση με ή χωρίς χαλάρωση μετά από μια περίοδο σταθερής ανώδυνης άρθρωσης, πυρετό στο 40-50% και λευκοκυττάρωση στο 10%. Αξίζει να σημειωθεί πως αυτή η κατηγορία της λοίμωξης είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από την άσηπτη χαλάρωση της πρόθεσης. Τέλος στην όψιμη λοίμωξη έχουμε ίδια συμπτωματολογία με τη βραδεία με συνηθέστερα αίτια αιματογενούς διασποράς: τις λοιμώξεις δέρματος, τις οδοντιατρικές εργασίες και τις ουρολοιμώξεις.

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στον εργαστηριακό έλεγχο η λευκοκυττάρωση, η αυξημένη ΤΚΕ και CRP μας προσφέρει καλή ευαισθη-

σία αλλά κακή ειδικότητα για την διάγνωση της περιπροθετικής λοίμωξης. Στον απεικονιστικό έλεγχο, η απλή ακτινογραφία μας προσφέρει ευρήματα συνήθως μετά από διάστημα 3-6 μηνών από την εγκατάσταση της λοίμωξης όπως οστεόλυση, περιοστική αντίδραση, οστική απορρόφηση, ρήγματα στο τσιμέντο καθώς και φυσαλλίδες ή συρίγγια στους περιπροθετικούς ιστούς. Το αρθρογράφημα, το υπερηχογράφημα και το σπινθηρογράφημα αποτελούν επιπλέον διαγνωστικά όπλα στη φαρέτρα μας. Το τελευταίο ανάλογα με το ραδιοϊσότοπο που χρησιμοποιείται κάθε φορά μας δίνει διάφορες χρήσιμες πληροφορίες. Έτσι το scan με <sup>99m</sup>Tc-MDP (διφωσφονικό τεχνητίο) χρησιμεύει σαν screening, δηλαδή το αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει την πιθανότητα φλεγμονής, παραμένει όμως θετικό ως και ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Έχει επομένως περιορισμένο ρόλο στη διαγνωστική μας προσέγγιση. Η ακρίβεια όμως της εξέτασης αυτής κυμαίνεται από 55 έως 70% με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 20%. Το Ga<sup>67</sup> (γάλλιο) έχει ακρίβεια 70-80% με ευαισθησία 40% και ειδικότητα 100%. Δυστυχώς ο συνδυασμός του με το scan με τεχνητίο δεν ωφελεί ιδιαίτερα (ευαισθησία 66%, ειδικότητα 81%). Το In<sup>127</sup> (ίνδιο) με σήμανση λευκοκυττάρων έχει ακρίβεια που φτάνει στο 90% με ευαισθησία και ειδικότητα 60% και 73% αντίστοιχα. Ο συνδυασμός του scan με <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid (τεχνητίο σεσημασμένο με θειούχο κolloειδές) αυξάνει την διαγνωστική ακρίβεια σε 95%. Δυστυχώς είναι εργώδες, χρονοβόρο, δύσκολο διαθέσιμο, ενώ έχει υψηλό κόστος. Το scan με <sup>99m</sup>Tc-anti-NCA 90 (τεχνητίο σεσημασμένο με αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα) έχει ακρίβεια 81% με ευαισθησία 67-91% και ειδικότητα 81-99%. Είναι εύκολο, ταχύ, διαθέσιμο και ιδιαίτερος χρήσιμο για τον αποκλεισμό της λοίμωξης, αλλά με υψηλό κόστος. Η αξονική τομογραφία αποτελεί μια πιο ευαίσθητη εξέταση από την απλή ακτινογραφία, δίνοντας πιο ευκρινή ευρήματα, βοηθώντας στην παρακέντηση των ύποπτων αρθρώσεων, ενώ η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται μόνο όταν το υλικό είναι συμβατό (τιτάνιο, ταντάλιο), κυρίως για την απεικόνιση μαλακών μορίων και ανατομικών ανωμαλιών. Τέλος η πολυτομική αξονική τομογραφία παρέχει δυνατότητα απεικόνισης των διεπιφανειών. Σε αντίθεση με τις ραδιοϊσοτοπικές μελέτες η MRI και C/T επηρεάζονται από



τα μέταλλα των εμφυτευμάτων λόγω των διαθλάσεων που δημιουργούνται. Στη διάγνωση βοηθά κυρίως η εξέταση του αρθρικού υγρού το οποίο υποβάλλεται σε gram χρώση (ευαισθησία <26-32% και ειδικότητα 97%) και καλλιέργεια (ευαισθησία 45-100% και ειδικότητα 82-97%). Αξιολογούνται επίσης ο αριθμός των λευκοκυττάρων  $>1,7 \times 10^9/\mu\text{l}$  (ευαισθησία 94% και ειδικότητα 88%) και των πολυμορφοπύρηνων  $>65\%$  (ευαισθησία 97% και ειδικότητα 89%). Επιπροσθέτως μπορεί να γίνει λήψη ιστοτεμαχίων διεγχειρητικά τα οποία υποβάλλονται σε gram χρώση με ευαισθησία 6-19% και ειδικότητα 97-99,7%, σε καλλιέργεια και ταχεία βιοψία. Για να πιστοποιηθεί ως θετικό το δείγμα της βιοψίας πρέπει να ανευρεθούν πολυμορφοπύρηννα (PMN'S)  $>10$  κ.ο.π. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της παραπάνω μεθόδου φτάνει στο 90% και 97% αντίστοιχα. Αντίθετα η ευαισθησία και η ειδικότητα της καλλιέργειας μεταβάλλεται αναλόγως της άρθρωσης που μελετάται, με το γόνατο να έχει 67% και 93%, ενώ το ισχίο 100% και 96% αντίστοιχα. Καλό είναι να λαμβάνονται διεγχειρητικά τουλάχιστον 5-6 δείγματα. Εάν σε τρία απ' αυτά η καλλιέργεια αποβεί θετική τότε η πιθανότητα λοίμωξης αγγίζει σχεδόν το 100%. Επίσης σημαντικό είναι η τυχόν λήψη αντιβιοτικών να διακόπτεται 14 μέρες πριν από την αρθροκέντηση και 14-28 μέρες πριν από την ανοικτή βιοψία, ενώ διεγχειρητική χημειοπροφύλαξη πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά τη λήψη των δειγμάτων. Καλό είναι να λαμβάνονται και ξέσματα υλικού των εμφυτευμάτων με χρήση μη χρησιμοποιημένου νυστεριού. Τέλος τα τελευταία χρόνια η διάγνωση με μοριακές τεχνικές με PCR κερδίζει έδαφος στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία με αρνητικές όμως καλλιέργειες ή σε περιπτώσεις μικροοργανισμών με ιδιαιτερότητες, προσφέροντας ταχύτητα και ακρίβεια στην ταυτοποίηση του μικροβίου με σημαντικά όμως μειονεκτήματα όπως τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, την αδυναμία εκτέλεσης αντιβιογράμματος και το υψηλό κόστος της εξέτασης.

#### **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ**

Σε περιπτώσεις περιπροθετικής λοίμωξης ο χρυσός κανόνας είναι η αναθεώρηση σε δύο στάδια, δηλαδή

αφαίρεση των υλικών, χειρουργικός καθαρισμός και τοποθέτηση spacer, ακολουθεί ένα παρατεταμένο διάστημα νοσηλείας και χορήγησης ενδοφλέβιας αντιβίωσης τουλάχιστον 6 εβδομάδων και στο δεύτερο στάδιο πραγματοποιείται η τοποθέτηση των νέων προθέσεων<sup>11</sup>. Οι περιπτώσεις όπου μπορεί να γίνει αναθεώρηση σε ένα στάδιο είναι περιορισμένες<sup>12</sup> και εφαρμόζεται συνήθως σε περιπροθετική λοίμωξη ισχίου παρά σε γόνατο, όταν το μικρόβιο είναι gram θετικό, όταν δεν υπάρχει πολυμικροβιακή λοίμωξη, όταν υπάρχει αντιβιοτική αγωγή κατάλληλη για το συγκεκριμένο βακτήριο και όταν ο ασθενής δεν είναι ανοσοκατασταλμένος ή έχει πολλούς προδιαθεσικούς παράγοντες λοίμωξης, που αναφέραμε νωρίτερα. Τέλος τα εμφυτεύματα μπορούν να διατηρηθούν όταν πληρούνται τα κάτωθι κριτήρια και να προβούμε έτσι μόνο σε χειρουργικό καθαρισμό και αντιβιοτική αγωγή χωρίς αφαίρεση των προθέσεων:

- Οξεία λοίμωξη με σημεία και συμπτώματα <14-28 ημέρες
- Σταθερή πρόθεση χωρίς ενδείξεις ή συμπτώματα χαλάρωσης
- Σαφής διάγνωση απομονώνοντας μόνο ένα είδος μικροοργανισμού σε πολλαπλά δείγματα, μετά από παρακέντηση ή καλύτερα διεγχειρητική καλλιέργεια
- Θετικά ιστοπαθολογικά αποτελέσματα
- Ευαισθησία του μικροοργανισμού σε διά του στόματος αντιβίωση, κατά προτίμηση βακτηριοκτόνου
- Αντιμικροβιακό μέσο με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, σε κατά προτίμηση ανθρώπινες ή ζωικές μελέτες
- Ασθενής ικανός και πρόθυμος να υποβληθεί σε μακροχρόνια αντιμικροβιακή θεραπεία.

#### **ΔΙΑΜΑΧΕΣ - ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ - ΤΕΧΝΙΚΕΣ**

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει διαμάχη μεταξύ της ορθοπεδικής κοινότητας όσον αφορά τις περιπροθετικές λοιμώξεις στα εξής θέματα:

1. Πότε θεωρούμε σίγουρη την παρουσία περιπροθετικής λοίμωξης;
2. Ποιο spacer τσιμέντου είναι καταλληλότερο για τη διαχείριση της λοίμωξης;
3. Και τέλος πόση πρέπει να είναι η διάρκεια της



αντιβιοτικής αγωγής ώστε να οδηγηθούμε με ασφάλεια στην επανεμφύτευση των υλικών;

Στο πρώτο ερώτημα την απάντηση την έδωσε η Musculoskeletal Infection Society (MSIS), η οποία εξέδωσε τα παρακάτω διαγνωστικά κριτήρια<sup>13</sup>:

Ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

- Συρίγγιο που επικοινωνεί με την πρόθεση
- Απομόνωση βακτηρίου σε 2 διαφορετικά ιστοτεμάχια ή δείγματα αρθρικού υγρού.

Τέσσερα από τα πιο κάτω έξι κριτήρια οδηγούν με ασφάλεια στη διάγνωση της λοίμωξης:

- Αύξηση ΤΚΕ >30 mm/h ή CRP >10 mg/L
- Αύξηση λευκοκυττάρων αρθρικού υγρού >1.100 cells/μL για γόνατα και >3.000 cells/μL για ισχία.
- Αύξηση ποσοστού ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων αρθρικού υγρού >64% για γόνατα και >80% για ισχία.
- Παρουσία πύου στην άρθρωση
- Απομόνωση μικροοργανισμού σε μια καλλιέργεια από περιπροθετικό ιστό ή υγρό
- Περισσότερα από πέντε ουδετερόφιλα ανά οπτικό πεδίο σε πέντε οπτικά πεδία σε ιστολογική με 400% μεγέθυνση.

#### «SPACER» ΤΣΙΜΕΝΤΟΥ

Περνώντας στο ερώτημα για το οστικό τσιμέντο και την χρήση του ως spacer στο μεσοδιάστημα της αναθεώρησης παραθέτουμε ένα πίνακα αντιβιοτικών που έχουν χρησιμοποιηθεί σε προσμίξεις με οστικό τσιμέντο (Πίνακας 4):

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στο οστικό τσιμέντο πρέπει να έχουν κάποιες ιδιότητες όπως<sup>14</sup>:

- βακτηριοκτόνος δράση
- βραδεία αποδέσμευση
- μικρή τοπική φλεγμονή

Καλά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά σε τσιμέντο είναι οι αμινογλυκοσίδες ενώ η βανκομυκίνη κερδίζει έδαφος λόγω της δράσης της στον MRSA και MRSE. Η κεφαζιιδίμη προσφέρει κάλυψη τόσο για gram+ και gram- όσο και για ψευδομονάδα.

Πέρα από την επιλογή του αντιβιοτικού που θα έχει το τσιμέντο πολύ συζήτηση υπάρχει για τη διαμόρφωση του τσιμέντου που θα τοποθετηθεί στην άρθρωση.

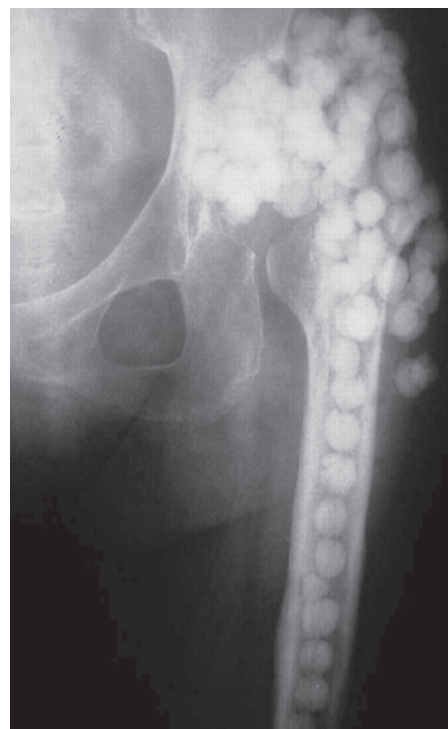
Στην αρχή τοποθετήθηκαν χωρίς ιδιαίτερη επιτυχία

**Πίνακας 4.** Αντιβιοτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί ή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρόσμιξη στα «spacer» τσιμέντου

ΑΜΙΚΑΣΙΝΗ	ΑΜΟΞΙΚΙΛΛΙΝΗ
ΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ	ΒΑΚΙΤΡΑΚΙΝΗ
ΚΕΦΤΑΖΙΔΙΜΗ	ΚΕΦΟΥΡΟΞΙΜΗ
ΚΕΦΑΜΑΝΔΟΛΗ	ΚΕΦΑΖΟΛΙΝΗ
ΚΕΦΟΥΖΟΜΑΝΗ	ΚΕΦΑΛΟΘΙΝΗ
ΣΙΠΡΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ	ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ
ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ	ΔΑΠΤΟΜΥΚΙΝΗ
ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗ	ΓΕΝΤΑΜΥΚΙΝΗ
ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ	ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ
ΝΟΒΟΜΠΙΟΚΙΝΗ	ΟΞΑΚΙΛΛΙΝΗ
ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ	ΠΟΛΥΜΥΞΙΝΗ Β
ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ	ΤΙΚΑΡΚΙΛΛΙΝΗ
ΤΟΜΠΡΑΜΥΚΙΝΗ	BANKΟΜΥΚΙΝΗ

τα σφαιρίδια οστικού τσιμέντου (Εικόνα 2), τα οποία πρόσφεραν μεν καλές συγκεντρώσεις αντιβιοτικού στην άρθρωση αλλά η έλλειψη μηχανικής σταθερότητας έκανε τη λύση αυτή μη εφαρμόσιμη<sup>15,16</sup>.

Έτσι γρήγορα περάσαμε στα spacers τσιμέντου που



**Εικόνα 2.** Σφαιρίδια οστικού τσιμέντου.

προσφέρουν σχετική σταθερότητα και διακρίνονται σε στατικά και δυναμικά τόσο για την άρθρωση του ισχίου όσο και του γόνατος<sup>17</sup>, ενώ η χρήση spacer αντί σφαιριδίων τσιμέντου φαίνεται να υπερτερεί σε βραχύτερο χειρουργικό χρόνο και χρόνο νοσηλείας καθώς και λιγότερες ανάγκες μετάγγισης<sup>15</sup>. Επίσης το δεύτερο στάδιο της αναθεώρησης έχει λιγότερες απαιτήσεις, ενώ η ενδιάμεση λειτουργικότητα της άρθρωσης είναι αισθητά καλύτερη στην ομάδα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε spacer.

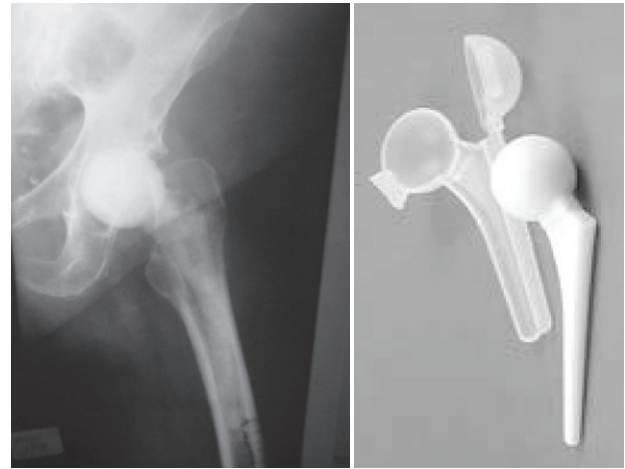
Για τα spacer του ισχίου έχουμε τις εξής επιλογές:

*Χειροποίητα spacers*<sup>18,19</sup>: με εύκολη τοποθέτηση διεγχειρητικά και χαμηλό κόστος, αλλά με αυξημένες πιθανότητες εξάρθρωσης, ελλιπή ενσφήνωση στον αυλό του μηριαίου και ποσοστά εκρίζωσης της λοίμωξης 89%-100% (Εικόνα 3).

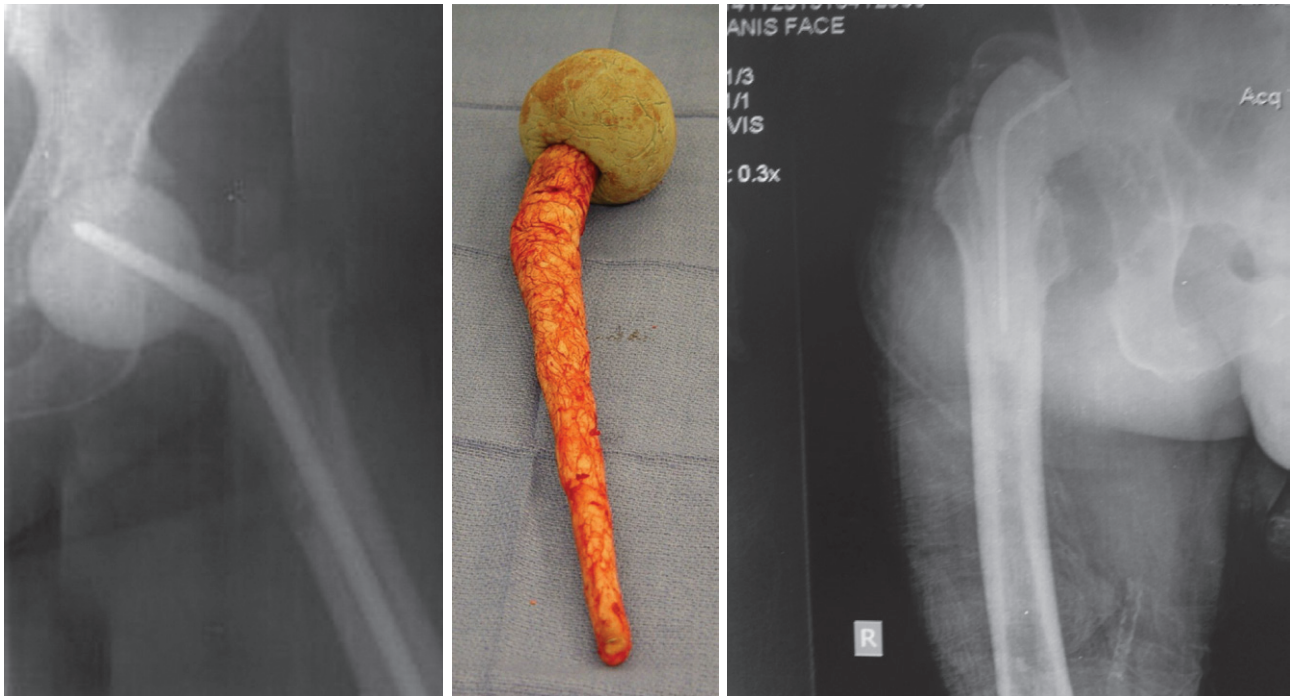
*Προσαμοζόμενα μοντέλα spacer (custom mold-ed)*<sup>15,20,21</sup>: με εκρίζωση λοίμωξης 96-100%, καλύτερη μηχανική από τα χειροποίητα, αλλά με υπαρκτές και σοβαρές πιθανότητες εξάρθρωσης αλλά και θραύσης του spacer (Εικόνα 4).

*Προκατασκευασμένα spacer (prefabricated)*<sup>22-24</sup>: Σ' αυτή την κατηγορία ο κατασκευαστής προκαθο-

ρίζει το είδος και την ποσότητα του αντιβιοτικού που έχει προσμίξει στο spacer. Πολλοί χειρουργοί κάνουν τρυπανισμούς στο spacer για να βάλουν και άλλο αντιβιοτικό σύμφωνα με τις ιδιαιτερότητες του ασθενούς, αυξάνοντας την πιθανότητα για θραύση του υλικού. Τα ποσοστά εκρίζωσης λοίμωξης υπερβαίνουν το 90%, ενώ η πιθανότητα εξάρθρωσης κυμαίνεται



Εικόνα 4. Προσαμοζόμενα μοντέλα «spacer».



Εικόνα 3. Χειροποίητα «spacers».

από 0–16% (Εικόνα 5)

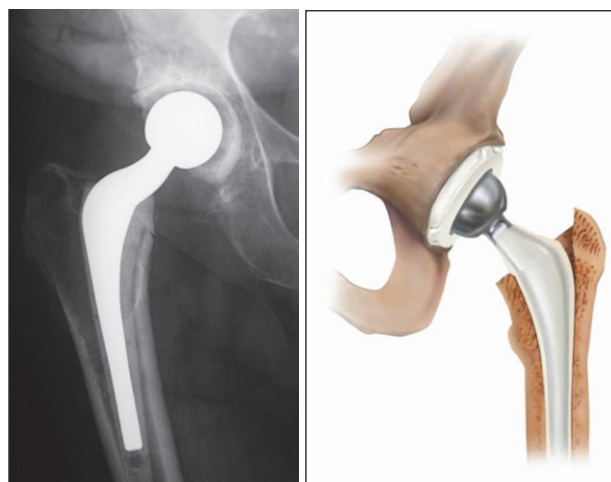
Τέλος υπάρχει το νέας τεχνολογίας spacer (Εικόνα 6) με μέταλλο-πολυαιθυλένιο και επένδυση τσιμέντου<sup>25-30</sup>, μια καινοτομία που βασίστηκε σε μια παλιά τεχνική όπου χρησιμοποιούμε τα ίδια υλικά τα οποία στην αρχή αφαιρούνται, τα πλένουμε με αντισηπτικό διάλυμα και τα επανατοποθετούμε με πρόσμξη τσιμέντου φυσικά. Τα ποσοστά εκρίζωσης λοίμωξης φθάνουν στο 89-96%, ενώ σπάνια είναι η εξάρθρωση και η θραύση του υλικού.

Τα spacers του γόνατος (Εικόνα 7) διακρίνονται σε στατικά και δυναμικά. Τα στατικά spacers αποτελούν μια προσωρινή αρθρόδεση του γόνατος προσφέροντας σταθερότητα από την αρχή δίνοντας χρόνο στα ταλαιπωρημένα μαλακά μέρη να ανακάμψουν μέχρι την αναθεώρηση βοηθώντας στην αποφυγή των ρικνώσεων. Αυτονόητη είναι η μειωμένη λειτουργικότητα του σκέλους<sup>31</sup>.

Τα δυναμικά ή κινητά spacers μπορεί να είναι: τσιμέντο σε τσιμέντο spacer (Εικόνα 8) (έλεγχος



**Εικόνα 5.** Προκατασκευασμένα μοντέλα «spacer».



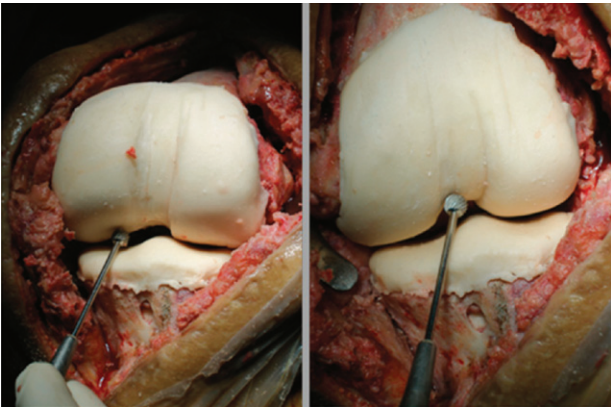
**Εικόνα 6.** Νέας τεχνολογίας «spacer» με μέταλλο-πολυαιθυλένιο και επένδυση τσιμέντου.



**Εικόνα 7.** Στατικό «spacer» γόνατος.

λοιίμωξης 80-100% και ελάχιστα περιστατικά θραύσης υλικού)<sup>32-38</sup>, τσιμέντο σε πολυαιθυλένιο spacer (Εικόνα 9) (έλεγχος λοίμωξης 94%)<sup>28</sup>. Τέλος όπως και στο ισχίο υπάρχει το νέας τεχνολογίας spacer με μέταλλο-πολυαιθυλένιο και επένδυση τσιμέντου με έλεγχο λοίμωξης 88-96%<sup>29,35,39-41</sup>. Επιπλέον μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η παλιά αποστειρωμένη πρόθεση τοποθετώντας τσιμέντο με αντιβιοτικό ενώ στην κνήμη χρησιμοποιείται καινούργιο πολυαιθυλένιο με τσιμέντο<sup>29</sup>. Το νέο σύστημα (Εικόνα 10) είναι η ίδια τακτική αλλά η μεταλλική πρόθεση είναι καινούργια ενώ το πολυαιθυλένιο της κνήμης είναι με οπίσθια σταθεροποίηση<sup>41</sup>.

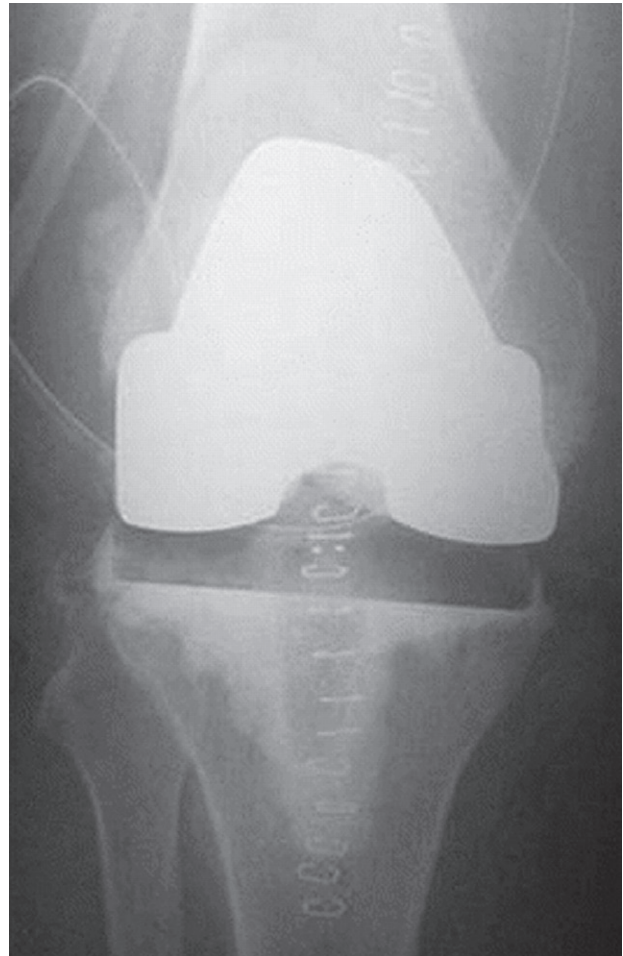




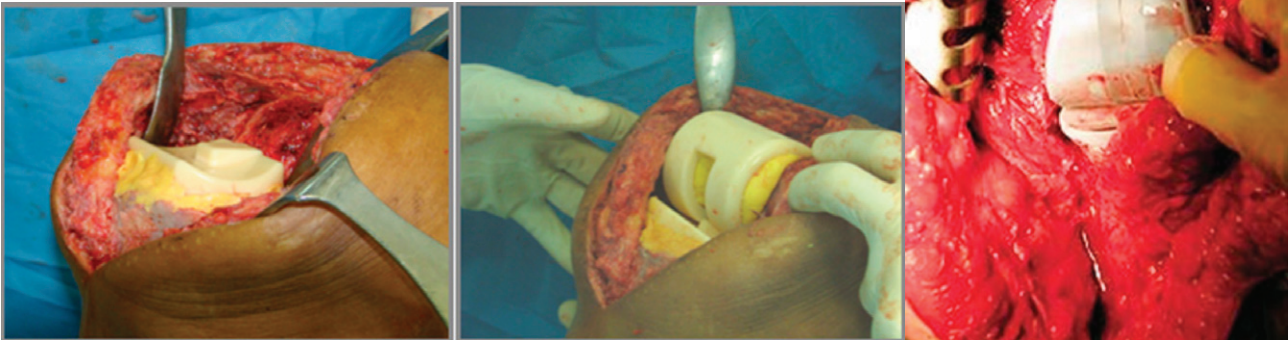
**Εικόνα 8.** Τσιμέντο σε τσιμέντο «spacer».

Η σύγκριση μεταξύ στατικών και δυναμικών spacer έδειξε τα εξής:

- Τα δυναμικά spacers επιτρέπουν κίνηση στην άρθρωση στο μεσοδιάστημα της αναθεώρησης
- Ο έλεγχος της λοίμωξης είναι παρόμοιος για σταθερά και δυναμικά spacer
- Ωστόσο τα μεσοδιαστήματα της αναθεώρησης βελτιώθηκαν δραματικά με τη χρήση των δυναμικών spacers
- Σε μελέτες σύγκρισης τα "metal on polythelene spacer" υπερτερούν εμφανώς στο knee society score και interim range of motion (ROM), ενώ αναφέρονται μειωμένος χειρουργικός χρόνος και μειωμένη αιμορραγία<sup>29,32-35</sup>.



**Εικόνα 10.** «Spacer» με μέταλλο-πολυαιθυλένιο και επένδυση τσιμέντου γόνατος.



**Εικόνα 9.** Τσιμέντο σε πολυαιθυλένιο «spacer».

## ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Φθάνοντας στο τρίτο και τελευταίο θέμα διαμάχης και έρευνας, δηλαδή την διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας στο μεσοδιάστημα της αναθεώρησης, ώστε να οδηγηθούμε με ασφάλεια στην εμφύτευση των νέων υλικών έχουμε να αναφέρουμε το εξής: τελευταίες μελέτες αμφισβητούν την παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών στο μεσοδιάστημα της αναθεώρησης βασισμένες στις εξής αρχές<sup>26,42-45</sup>:

- Η αιμάτωση των περιαρθρικών ιστών είναι περιορισμένη λόγω της λοίμωξης και του χειρουργικού τραύματος, οπότε η συγκέντρωση των χορηγούμενων αντιβιοτικών στο επιθυμητό σημείο είναι μικρή.
- Τα spacers ελέγχουν τη λοίμωξη έως 4 μήνες
- Μείωση πιθανότητας τοξικότητας και ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών, λόγω παρατεταμένης αντιβιοτικής θεραπείας.

Πολλές μελέτες<sup>46-49</sup> με περιπροθετικές λοιμώξεις και αναθεώρηση δύο σταδίων συστήνουν περιορισμένη ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών, η οποία κυμαίνεται από 2 εβδομάδες έως και μόνο 2 δύο δόσεις μετά την αφαίρεση της επιμολυσμένης πρόθεσης και τη λήψη καλλιεργείων και βιοψίας. Η διάρκεια της θεραπείας αυτής είναι σαφώς μικρότερη από την κλασική θεραπεία των 6-8 εβδομάδων και αυτό συμβάλλει στη μείωση του χρόνου νοσηλείας, της ιατροφαρμακευτικής δαπάνης, μειώνει τις επιπλοκές των αντιβιοτικών όπως νεφροτοξικότητα και ουδετεροπενία καθώς και όλες τις επιπτώσεις ενός παρατεταμένου κλινοστατισμού.

Μια ακόμη μελέτη<sup>45</sup>, η μοναδική που συγκρίνει απ'ευθείας την συνηθισμένη παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών (6 εβδομάδες) με αυτή της μιας βδομάδας θεραπεία σε ασθενείς με περιπροθετική λοίμωξη ισχίου και αντιμετωπίστηκαν με αναθεώρηση δύο σταδίων έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Στον έλεγχο της λοίμωξης τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, ενώ και οι κλίμακες λειτουργικότητας του ισχίου ήταν επίσης παρόμοιες. Βάσεις για την μελέτη αυτή αποτέλεσαν δύο άλλες μεγάλες μελέτες<sup>44,50</sup> που διαπίστωσαν την αξία των αντιβιοτικών που τοποθετούνται στο τσιμέντο που χρησιμοποιείται ως spacer. Στις μελέτες αυτές μετρήθηκαν τα επίπεδα αντιβιοτικών στην επιμολυσμένη άρθρωση, είτε με

παρακέντηση και ανάλυση του αρθρικού υγρού είτε με λήψη ιστοτεμαχίων και ανάλυση στη φάση της επανεμφύτευσης. Τα επίπεδα των αντιβιοτικών και στις δύο μελέτες βρέθηκαν κατά πολύ πάνω από τα όρια ανθεκτικότητας των μικροβίων, πράγμα που τονίζει την εξέχουσα θέση που έχει το spacer τσιμέντου εμποτισμένο με αντιβιοτικά στον έλεγχο της περιπροθετικής λοίμωξης. Αυτό αποτελεί πρόσφατη γνώση μιας και μέχρι σήμερα η ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία και ο χειρουργικός καθαρισμός θεωρούνταν τα βασικά μας όπλα κατά των καταστάσεων αυτών, ενώ τα spacer χρησιμοποιούνταν περισσότερο για την αποφυγή των ρικνώσεων και λιγότερο ως ένα ακόμη μέσο καταπολέμησης της λοίμωξης.

Επιπρόσθετες γνώσεις περί του θέματος που έχουν θεμελιωθεί και τεκμηριωθεί με έρευνες και πρέπει να γίνουν κτήμα του κάθε ορθοπαιδικού χειρουργού είναι οι εξής:

- Η ύφεση των επιπέδων της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ) και της C αντιδρώσης πρωτεΐνης (CRP) και η απουσία κλινικών ενδείξεων λοίμωξης οδηγούν με σχετική ασφάλεια στο στάδιο της επανεμφύτευσης νέων προθέσεων. Όμως, όπως προέκυψε από έρευνες τα επίπεδα ΤΚΕ και CRP ήταν παρόμοια σε περιπτώσεις επανα-λοίμωξης αλλά και στις περιπτώσεις εκρίζωσης της λοίμωξης, πράγμα που σημαίνει ότι αρνητικές τιμές CRP και ΤΚΕ δε σημαίνουν απαραίτητα και απουσία λοίμωξης<sup>51,52</sup>.
- Η εξέταση του αρθρικού υγρού ωστόσο φαίνεται πιο αξιόπιστη παράμετρος λοίμωξης μιας και μπόρεσε να καθοριστεί ένα όριο μεταξύ λοίμωξης και μη λοίμωξης με 78% ευαισθησία και 98% ειδικότητα. Αυτό ορίστηκε στα 3,528 cells/μL<sup>53,54</sup>.
- Αντίθετα η παρακέντηση και η καλλιέργεια του αρθρικού υγρού στο μεσοδιάστημα της αναθεώρησης και αφού τα αντιβιοτικά έχουν διακοπεί δεν φαίνεται να διασαφηνίζει με ακρίβεια την παρουσία ή μη λοίμωξης, διότι ο δείκτης αυτός φλεγμονής έχει χαμηλή ευαισθησία, χρήζει περαιτέρω έρευνας και ομολογεί ότι δεν πρέπει να γίνεται ως ρουτίνα αλλά σε επιλεγμένες περιπτώσεις<sup>55,56</sup>.

Πολλοί συγγραφείς συστήνουν κρυστομή στο δεύτερο στάδιο της αναθεώρησης για να αποσαφηνιστεί η ύπαρξη ή μη μιας επίμονης λοίμωξης.



Η παρασκευή των κρυοτομών γίνεται ως εξής: φρέσκα (όχι μονιμοποιημένα) δείγματα καλύπτονται με ειδικό υδατοδιαλυτό υλικό κάλυψης και παγώνονται με εμβάπτιση σε ισοπεντάνιο στους  $-40^{\circ}\text{C}$  με χρήση ξηρού πάγου ή υγρού αζώτου, τα δείγματα κόβονται σε θερμοκρασία  $-10^{\circ}\text{C}$  έως  $-30^{\circ}\text{C}$  και συλλέγονται σε αντικειμενοφόρους πλάκες για ιστολογική ή ανοσοϊστοχημική ανάλυση. Στις κρυοτομές η δομή του ιστού δεν διατηρείται τόσο καλά όσο σε αυτές της παραφίνης, είναι όμως ευκολότερες και ταχύτερες στην παρασκευή (π.χ. ταχείες βιοψίες). Ο κρυοστατικός μικροτόμος (Εικόνα 11) είναι τοποθετημένος σε ένα καταψύκτη ώστε να διατηρούνται χαμηλές θερμοκρασίες κατά το κόψιμο του δείγματος.

Όταν το αποτέλεσμα της κρυοτομής είναι ενδεικτικό λοίμωξης και ο αιματολογικός έλεγχος διαφορούμενος, τότε στο δεύτερο στάδιο της αναθεώρησης θα πρέπει να γίνεται εκ νέου χειρουργικός καθαρισμός, τοποθέτηση spacer και χορήγηση αντιβιοτικών αντί για τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Η κρυοτομή λειτουργεί ουσιαστικά για μια ταχεία βιοψία και προσφέρει στον χειρουργό μια σχετική ασφάλεια πριν την εμφύτευση των νέων προθέσεων. Θετική κρυοτομή θεωρείται όταν βλέπουμε 5 ή περισσότερα πολυμορφοπύρρηνα /οπτικό πεδίο έστω και σε ένα ιστοτεμάχιο<sup>57-59</sup>.

- Η παρούσα εργασία αναφέρεται στις περιπροθετικές λοιμώξεις των προθέσεων της επαναρθρωτικής



Εικόνα 11. Κρυοστατικός μικροτόμος.

χειρουργικής των αρθρώσεων, κυρίως το ισχίο και το γόνατο καθώς και τον ώμο, τον αγκώνα. Όσον αφορά τις περιπροθετικές λοιμώξεις που αφορούν προθέσεις για την αντιμετώπιση καταγμάτων, δηλαδή για σηπτικές ψευδαρθρώσεις η αντιμετώπιση είναι διαφορετική. Γενικός κανόνας και εδώ είναι ο καθαρισμός της ψευδαρθρωτικής εστίας, η αναπλήρωση του κενού κατά προτίμηση με αυτομοσχεύματα και η σταθεροποίηση. Σε μεγάλα οστικά ελλείμματα πιθανές επιλογές αποτελούν τα συστήματα εξωτερικής οστεοσύνθεσης τύπου “Ilizarov” με συνοδό κορτικοτομή<sup>60</sup>, η τεχνική “Masquelet” που περιλαμβάνει αφαίρεση του νεκρωμένου οστικού τεμαχίου, τοποθέτηση οστικού τσιμέντου και σε δεύτερο χρόνο αφαίρεση του τσιμέντου και τοποθέτηση αυτομοσχευμάτων κάτω από τη μεμβράνη που έχει δημιουργηθεί<sup>61</sup>. Το σύστημα “Reamer/Irrigator/Aspirator (RIA)” έχει βοηθήσει στην τεχνική αυτή γιατί προσφέρει ικανοποιητικό όγκο αυτομοσχεύματος<sup>62</sup>. Τέλος για μικρά οστικά ελλείμματα έχει περιγραφεί και χρησιμοποιηθεί η τεχνική “Papineau” με πολύ καλά αποτελέσματα<sup>63</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιπροθετική λοίμωξη αποτελεί ιδιαίτερη κατάσταση στην Ορθοπαιδική, και είναι από τις πλέον δύσκολες επιπλοκές. Όλα τα παραπάνω πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν στην αντιμετώπισή της και οι ερευνητικές προσπάθειες στο πεδίο αυτό έχουν ως στόχο την τελική θεραπεία με τις όσο το δυνατόν λιγότερες λειτουργικές και ψυχο-κοινωνικές συνέπειες για τον ασθενή, διότι η κατάσταση αυτή είναι ιδιαίτερα επιβαρυντική τόσο για τον ασθενή και το περιβάλλον του όσο και για τον χειρουργό.

## REFERENCES

1. Toulson C, Walcott-Sapp S, Hur J, et al. Treatment of infected total hip arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol: update on “our institution’s” experience from 1989 to 2003. *J Arthroplasty* 2009;24:1051–1060.
2. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint*

- Surg Am 2007; 89:780–785.
3. Westrich GH, Walcott-Sapp S, Bornstein LJ, Bostrom MP, Windsor RE, Brause BD. Modern treatment of infected total knee arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol. *J Arthroplasty* 2010;25:1015–1021
  4. Glynn MK, Sheehan JM. An analysis of the causes of deep infection after hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 1983;178:202–206.
  5. Lidgren L, Knutson K, Stefánsdóttir A. Infection and arthritis. Infection of prosthetic joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17:209–218.
  6. Costerton JW. Overview of microbial biofilms. *J Ind Microbiol* 1995; 15:137–140.
  7. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:999–1007.
  8. Stewart PS. Theoretical aspects of antibiotic diffusion into microbial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2517–2522.
  9. Hoyle BD, Costerton JW. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms. *Prog Drug Res* 1991; 37:91–105.
  10. Brown MR, Allison DG, Gilbert P. Resistance of bacterial biofilms to antibiotics: a growth-rate related effect? *J Antimicrob Chemother* 1988; 22:777–780.
  11. Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty 1983. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:490.
  12. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002:125–131.
  13. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2992–2994.
  14. Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* n.d.;11:38–47.
  15. Hsieh P-H, Shih C-H, Chang Y-H, Lee MS, Shih H-N, Yang W-E. Two-stage revision hip arthroplasty for infection: comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:1989–1997.
  16. Duncan CP, Masri BA. The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement. *Instr Course Lect* 1995;44:305–313.
  17. Jacobs C, Christensen CP, Berend ME. Static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the management of prosthetic joint infection. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17:356–368.
  18. Matsunaga T, Kogawa K, Fujimi A, et al. C(H)OP refractory chronic lymphocytic leukemia patients in whom salvage chemotherapy chosen by evaluating multiple chemotherapeutic drug-resistant factors was remarkably effective. *Int J Clin Oncol* 2003;8:326–331.
  19. Yamamoto K, Miyagawa N, Masaoka T, Katori Y, Shishido T, Imakiire A. Clinical effectiveness of antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infected implants of the hip joint. *J Orthop Sci* 2003;8:823–828.
  20. Durbhakula SM, Czajka J, Fuchs MD, Uhl RL. Spacer endoprosthesis for the treatment of infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19:760–767.
  21. Hsieh P-H, Chen L-H, Chen C-H, Lee MS, Yang W-E, Shih C-H. Two-stage revision hip arthroplasty for infection with a custom-made, antibiotic-loaded, cement prosthesis as an interim spacer. *J Trauma* 2004;56:1247–1252.
  22. Pattyn C, De Geest T, Ackerman P, Audenaert E. Preformed gentamicin spacers in two-stage revision hip arthroplasty: functional results and complications. *Int Orthop* 2011;35:1471–1476.
  23. D'Angelo F, Negri L, Binda T, Zatti G, Cherubino P. The use of a preformed spacer in two-stage revision of infected hip arthroplasties. *Musculoskelet Surg* 2011;95:115–120.
  24. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Magnan B, Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:329–334.
  25. Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:1431–1437.
  26. Masri BA, Panagiotopoulos KP, Greidanus N V, Garbuz DS, Duncan CP. Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007;22:72–78.
  27. Etienne G, Waldman B, Rajadhyaksha AD, Ragland PS, Mont MA. Use of a functional temporary prosthesis in a two-stage approach to infection at the site of a total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A Suppl:94–6.
  28. Evans RP. Successful treatment of total hip and knee infection with articulating antibiotic components: a modified treatment method. *Clin Orthop Relat Res* 2004:37–46.
  29. Hofmann AA, Kane KR, Tkach TK, Plaster RL, Cama-

- rgo MP. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer. *Clin Orthop Relat Res* 1995;45–54.
30. Scharfenberger A, Clark M, Lavoie G, O'Connor G, Masson E, Beaupre LA. Treatment of an infected total hip replacement with the PROSTALAC system. Part 1: Infection resolution. *Can J Surg* 2007;50:24–28.
  31. Burnett RSJ, Kelly MA, Hanssen AD, Barrack RL. Technique and timing of two-stage exchange for infection in TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2007;464:164–178.
  32. Freeman MG, Fehring TK, Odum SM, Fehring K, Griffin WL, Mason JB. Functional advantage of articulating versus static spacers in 2-stage revision for total knee arthroplasty infection. *J Arthroplasty* 2007;22:1116–1121.
  33. Park S-J, Song E-K, Seon J-K, Yoon T-R, Park G-H. Comparison of static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infected total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2010;34:1181–1186.
  34. Chiang E-R, Su Y-P, Chen T-H, Chiu F-Y, Chen W-M. Comparison of articulating and static spacers regarding infection with resistant organisms in total knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2011;82:460–464.
  35. Jämsen E, Sheng P, Halonen P, et al. Spacer prostheses in two-stage revision of infected knee arthroplasty. *Int Orthop* 2006;30:257–261.
  36. Van Thiel GS, Berend KR, Klein GR, Gordon AC, Lombardi AV, Della Valle CJ. Intraoperative molds to create an articulating spacer for the infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:994–1001.
  37. Ocguder A, Firat A, Tecimel O, Solak S, Bozkurt M. Two-stage total infected knee arthroplasty treatment with articulating cement spacer. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130:719–725.
  38. Fehring TK, Odum S, Calton TF, Mason JB. Articulating versus static spacers in revision total knee arthroplasty for sepsis. The Ranawat Award. *Clin Orthop Relat Res* 2000; pp. 9–16.
  39. Anderson JA, Sculco PK, Heitkemper S, Mayman DJ, Bostrom MP, Sculco TP. An articulating spacer to treat and mobilize patients with infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009;24:631–635.
  40. Gooding CR, Masri BA, Duncan CP, Greidanus N V, Garbuz DS. Durable infection control and function with the PROSTALAC spacer in two-stage revision for infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:985–993.
  41. Emerson RH, Muncie M, Tarbox TR, Higgins LL. Comparison of a static with a mobile spacer in total knee infection. *Clin Orthop Relat Res* 2002:132–138.
  42. Barrack RL. Economics of the infected total knee replacement. *Orthopedics* 1996;19:780–782.
  43. Smilack JD, Flittie WH, Williams TW. Bone concentrations of antimicrobial agents after parenteral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:169–171.
  44. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplasty* 1998;13:331–338.
  45. Hsieh P-H, Huang K-C, Lee P-C, Lee MS. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer: retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:392–397.
  46. Hoad-Reddick DA, Evans CR, Norman P, Stockley I. Is there a role for extended antibiotic therapy in a two-stage revision of the infected knee arthroplasty? *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:171–174.
  47. Stockley I, Mockford BJ, Hoad-Reddick A, Norman P. The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:145–148.
  48. Hart WJ, Jones RS. Two-stage revision of infected total knee replacements using articulating cement spacers and short-term antibiotic therapy. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88:1011–1015.
  49. Whittaker JP, Warren RE, Jones RS, Gregson PA. Is prolonged systemic antibiotic treatment essential in two-stage revision hip replacement for chronic Gram-positive infection? *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:44–51.
  50. Hsieh P-H, Chang Y-H, Chen S-H, Ueng SWN, Shih C-H. High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. *J Orthop Res* 2006;24:1615–1621.
  51. Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1699–1705.
  52. Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:1002–1008.
  53. Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Pa-

- prosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty* 2010;25:87–91.
54. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:1869–1875.
  55. Lonner JH, Siliski JM, Della Valle C, DiCesare P, Lotke PA. Role of knee aspiration after resection of the infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2001;30:305–309.
  56. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-A:1552–1557.
  57. Della Valle CJ, Bogner E, Desai P, et al. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:684–689.
  58. Bori G, Soriano A, García S, Mallofré C, Riba J, Mensa J. Usefulness of histological analysis for predicting the presence of microorganisms at the time of reimplantation after hip resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1232–1237.
  59. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:1807–1813.
  60. García-Cimbrelo E, Martí-González JC. Circular external fixation in tibial nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 419:65–70
  61. Giannoudis PV, Faour O, Goff T, Kanakaris N, Dimitriou R. Masquelet technique for the treatment of bone defects: tips-tricks and future directions. *Injury* 2011; 42:591–598.
  62. Kanakaris N, Gudipati S, Tosounidis T, Harwood P, Britten S, Giannoudis PV. The treatment of intramedullary osteomyelitis of the femur and tibia using the Reamer-Irrigator-Aspirator system and antibiotic cement rods. *Bone Joint J* 2014; 96-B:783–788.
  63. Matsushita T, Watanabe Y. Chipping and lengthening technique for delayed unions and nonunions with shortening or bone loss. *J Orthop Trauma* 2007; 21:404–406.



**Ανασκόπηση**  
*Review*

# *Μονοπάτια Κυτταρικής Σηματοδότησης στην Παθογένεια του Καρκίνου - Μέρος I*

## *Cell Signaling Pathways in Cancer Pathogenesis - Part I*

---

**ABSTRACT**

### *Cell Signaling Pathways in Cancer Pathogenesis*

*Nikolaos A Chrysanthakopoulos*

Department of Maxillofacial and Oral Surgery, 401 General Military Hospital of Athens, Athens, Greece  
and Clinical Oncology, Cytology and Histopathology, University of Athens Medical School, Athens, Greece

*Cancer is a genetic disease characterized by pathogenetic mechanisms of undetermined aetiology because the majority of cases are caused by risk factors or predisposing factors related to organs that are rarely involved in the disease such as small bowel, heart, spleen and central nervous system. The development and progression of a malignant tumor characterized by special tumor cells, including sustaining proliferative signalling, evading growth suppressors, resisting cell death, enabling replicative immortality, inducing and activating invasion and metastasis. In this review we present the hallmarks that show changes in cell signalling pathways and involved in cell surviving, proliferation and an increasing cell mobility. Several anti-malignant target those cell signalling pathways, using monoclonal antibodies in order to inhibit their effects in malignant transportation and development of cancer. *Ach Iatriki 2016; 35:52-69**

**Key words:** Cancer, cell signaling pathways, pathogenesis

**Correspondence:** Dr. Nikolaos A Chrysanthakopoulos, 35 Zaimi Street, Patras, 26 223, Greece,  
Tel./Fax: +30 2610 225288, e-mail: nikolaos\_c@hotmail.com, nchrysant@med.uoa.gr

*Submitted 25-9-15, revision accepted 25-12-15*

---



## Νικόλαος Α Χρυσανθακόπουλος

Χειρουργός Οδοντίατρος, Ειδικ/νος  
Γναθοχειρουργικής, 401 Γεν. Στρατιωτικό Νοσοκομείο  
Αθηνών, Αθήνα  
Ογκολόγος (MSc), Κλινική Ογκολογία, Κυτταρολογία  
και Ιστοπαθολογία, Τμήμα Παθολογικής Ανατομίας,  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

### Αλληλογραφία:

Νικόλαος Α Χρυσανθακόπουλος,  
Ζαΐμη 35, Πάτρα 26 223,  
Τηλ./Fax: +30 2610-225288  
E-mail: nikolaos\_c@hotmail.com,  
nchrysant@med.uoa.gr

Υποβλήθηκε 25-9-15

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 25-12-15

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης (ΜΚΣ) συνιστούν ένα εξαιρετικά πολύπλοκο δίκτυο, συνδέονται και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, ενεργοποιούνται κατόπιν επίδρασης διαφόρων εξωκυττάρων αυξητικών παραγόντων όπως οι EGF, PDGF, VEGF, κ.ά. καθώς και ενδοκυττάρων μορίων που δρουν ως κλασσικά ογκογονίδια, όπως τα *myc*, *fos*, *jun*.<sup>1,2</sup> Οι εξωκυττάριοι παράγοντες που ενεργοποιούν ανάλογους υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη ουσιαστικά μεταφέρουν πληροφορίες από γειτονικά κύτταρα και από την εξωκυττάρια μήτρα και επιδρώντας στα ενδοκυττάρια ΜΚΣ ρυθμίζουν κυτταρικές διεργασίες που αφορούν στην ανάπτυξη, διαφοροποίηση, πολικότητα, κινη-

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος αποτελεί ουσιαστικά, μια γενετική νόσο με πολύπλοκους παθογενετικούς μηχανισμούς, μη ξεκαθαρισμένη αιτιολογία, καθώς στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αναγνωρίζονται μόνο παράγοντες κινδύνου ή προδιαθεσικοί παράγοντες, και μη αποσαφηνισμένες παρατηρήσεις σχετικά με όργανα τα οποία δεν προσβάλλονται συχνά από κακοήθεις όγκους όπως το λεπτό έντερο, η καρδιά, ο σπλήνας και οι νευρώνες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Η ανάπτυξη και η εξέλιξη ενός όγκου προϋποθέτει μια σειρά από γενετικές και μη μεταβολές που χαρακτηρίζουν τα κύτταρα του όγκου. Αυτές συνίστανται στην αυτάρκεια σε αυξητικά ερεθίσματα, στην αναισθησία σε αντιαυξητικά σήματα, στην αντίσταση στην απόπτωση, στην προαγωγή της αγγειογένεσης, στο απεριόριστο αντιγραφικό δυναμικό, στην ικανότητα διήθησης των γύρω ιστών και πρόκλησης απομακρυσμένων μεταστάσεων. Αυτά τα χαρακτηριστικά του καρκίνου αντανακλούν μεταβολές σε μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης εμπλεκόμενα στην κυτταρική επιβίωση, πολλαπλασιασμό και αύξηση της κινητικότητας των κυττάρων. Ακριβώς σε αυτά τα μονοπάτια στοχεύουν διάφοροι αντικαρκινικοί παράγοντες σε μια προσπάθεια να αναστείλουν τα μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης στους οποίους συμπεριλαμβάνονται τα μονοκλωνικά αντισώματα και άλλοι παράγοντες στο πλαίσιο της στοχευμένης θεραπείας του καρκίνου. *Αχ Ιατρική 2016, 35:52-69.*

**Λέξεις κλειδιά:** Καρκίνος, παθογένεια, μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης

τικότητα, μεταβολή της θέσης στο χώρο, σύνθεση πρωτεϊνών καθώς και την απόπτωση δηλαδή τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Οι αναφερόμενες αυτές κυτταρικές διεργασίες διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο των κυττάρων, το κυτταρικό μικροπεριβάλλον, τις αλληλεπιδράσεις με γειτονικά κύτταρα και με την εξωκυττάρια μήτρα. Ο ακριβής τρόπος λειτουργίας των ΜΚΣ με τα χαρακτηριστικά πολύπλοκα δίκτυα και αλληλεπιδράσεις των μονοπατιών αυτών δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως και αυτό αποτελεί έναν από τους λόγους που καθιστούν δυσχερή την αποτελεσματική θεραπεία των περισσότερων μορφών κακοήθων όγκων. Η πλειοψηφία των εργαστηριακών και κλινικών μελετών έχει συμβάλει στην ανακάλυψη ορισμένων

μόνον ΜΚΣ, ωστόσο δεν είναι γνωστοί οι τρόποι με τους οποίους διαταράσσεται η μεταγωγή του σήματος που οδηγεί στο νεοπλασματικό μετασχηματισμό του κυττάρου, όπως επίσης και οι αιτίες που καθιστούν αυτόν τον μετασχηματισμό καλοήγη και κακοήγη. Θεωρείται ότι θα απαιτηθούν μακροχρόνιες μελέτες τόσο σε εργαστηριακό, όσο και σε κλινικό επίπεδο προκειμένου να διαλευκανθούν οι ακριβείς τρόποι λειτουργίας των ΜΚΣ στην ανθρώπινη νεοπλασματική νόσο.<sup>3-5</sup>

Είναι προφανές ότι το κρίσιμο σημείο στα ΜΚΣ είναι ο ρόλος πρωτεϊνικών μορίων που λειτουργούν ως κόμβοι υποδεχόμενοι σήματα σε μια προσπάθεια απόκρισης του κυττάρου στα ποικίλα εξωτερικά ερεθίσματα, αλλά παράλληλα και ως πύλες εξόδου αυτών των ερεθισμάτων που κατευθύνονται στο γενετικό υλικό του πυρήνα ενεργοποιώντας κυρίως μεταγραφικούς παράγοντες. Τα πρωτεϊνικά αυτά μόρια τα οποία εμπλέκονται στα ΜΚΣ φέρουν ειδικές μοριακές περιοχές που μεσολαβούν τις πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις, στοχεύουν πρωτεΐνες κυτταρικής σηματοδότησης είτε ενδοκυτταρικά, είτε στα καθοδικά υποστρώματά τους ως απόκριση σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις όπως μεθυλίωση, ακετυλίωση, φωσφορυλίωση αλλά επίσης και για τη σύνδεση πολυπεπτιδίων σε πρωτεϊνικά σηματοδοτικά σύμπλοκα και μονοπάτια.<sup>6</sup>

Μπορούν επίσης να μεσολαβήσουν ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις που ρυθμίζουν την ίδια τη λειτουργία της κυτταρικής σηματοδότησης και ένα θέμα διερεύνησης αποτελεί το γεγονός ότι ανοδικοί ρυθμιστές μπορούν να λειτουργούν είτε προωθώντας, είτε διακόπτοντας αυτές τις ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις. Συνεπώς για την κατανόηση της συνολικής αρχιτεκτονικής, λειτουργίας και αλληλεπιδράσεων των ΜΚΣ απαιτείται η ανακάλυψη όλων αυτών ενδομοριακών, διαμοριακών και διακυτταρικών αλληλεπιδράσεων. Η δαιδαλώδης δομή και η πολυπλοκότητα των ΜΚΣ τους έχει σημαντικές επιπτώσεις στην κατανόηση της συμπεριφοράς των καρκινικών κυττάρων και συνεπώς της δυνατότητας χρήσης αυτής της γνώσης στις στοχευμένες θεραπείες του καρκίνου. Βιολογικές διεργασίες όπως η κυτταρική επιβίωση, η ανάπτυξη, η διαφοροποίηση, η κινητικότητα, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, κ.ά. ρυθμίζονται από πολλαπλά ΜΚΣ

και οι μεταβολές που επισυμβαίνουν στα καρκινικά κύτταρα είναι το αποτέλεσμα πολλαπλών μεταβολών και αλληλεπιδράσεων σε αυτά.<sup>7</sup>

Τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από γενετική αστάθεια, υφίστανται πολλαπλές γενετικές και επιγενετικές μεταβολές και εξελίσσονται συνεχώς ως μια προσπάθεια απόκρισης σε επιλεκτικές πιέσεις επιβίωσής τους. Ακόμη και στην περίπτωση αναστολής ενός ενεργοποιημένου ΜΚΣ λόγω μετάλλαξης, π.χ. όπως στο μονοπάτι Ras/Raf μέσω εμπλοκής της GTP-άσης, τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να αποφύγουν την αναστολή με την ενεργοποίηση άλλων ΜΚΣ. Συνεπώς και στην περίπτωση κακοήθων πρώιμου σταδίου που μπορούν να ανταποκριθούν σε έναν αναστολέα, αποτελεσματικές θεραπείες για περισσότερο προχωρημένες κακοήθειες μπορεί να απαιτήσουν συνδυασμούς αναστολέων ΜΚΣ, ή συνδυασμό αναστολέων ΜΚΣ με τα παραδοσιακά χημειοθεραπευτικά σχήματα που στοχεύουν στο γενετικό υλικό των κακοήθων κυττάρων. Ουσιώδους σημασίας σε αυτούς τους συνδυασμούς έχει η διερεύνηση της συμβατότητας και αποτελεσματικότητας των ανωτέρω σχημάτων δεδομένου ότι τα παραδοσιακά χημειοθεραπευτικά σχήματα δεν έχουν επίδραση στα βλαστικά καρκινικά κύτταρα.<sup>8</sup>

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η παρουσίαση των νεότερων κατά το δυνατόν προσεγγίσεων στα ΜΚΣ που εμπλέκονται στην παθογένεια του καρκίνου με έμφαση σε αυτά που με βάση τη διαθέσιμη βιβλιογραφία θεωρούνται ως σημαντικά για τον κακοήγη μετασχηματισμό των φυσιολογικών κυττάρων.

#### ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ RAS/MAP ΚΙΝΑΣΩΝ

Το ΜΚΣ Ras/MAP κινασών αλληλεπιδρά με πολλαπλά μόρια τελεστές, περισσότερα από είκοσι, με ιδιαίτερα σημαντικό το μόριο-τελεστή κίνησης Ser/Thr που ενεργοποιεί ένα μονοπάτι MAP κίνησης, το Raf-MEK-ERK, το οποίο είναι απαραίτητο για τον κακοήγη μετασχηματισμό ποικιλίας κυττάρων, η δε ενεργοποίηση του ογκογονιδίου Ras είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων και εμπλέκεται σε διάφορες μορφές καρκίνου στον άνθρωπο. Οι μεταλλάξεις του Ras

**Πίνακας 1.** Μονοπάτια Κυτταρικής Σηματοδότησης και η σχέση τους με την ανάπτυξη καρκίνου σε διάφορες εντοπίσεις στον οργανισμό.

Μονοπάτι Κυτταρικής Σηματοδότησης	Σχετιζόμενος τύπος Καρκίνου
ΜΚΣ Ras/MAP κινασών	Καρκίνος παγκρέατος-π. εντέρου-θυρεοειδή- ήπατος-πνεύμονα-δέρματος-νεφρών-ουροδ. κύστης, μυελοειδής λευχαιμία, μελάνωμα, λεμφοειδείς κακοήθειες
ΜΚΣ PI3K/Akt	Καρκίνος μαστού-ορθοκολικός-ωοθηκών- ακανθοκυτταρικός πνεύμονα- ενδομητρίου, μελάνωμα, γλοιοβλάστωμα
ΜΚΣ Src-FAK	Καρκίνος π. εντέρου-μαστού-πλακώδης κεφαλής-τραχήλου-τραχήλου-παγκρέατος- μη μικροκυτταρικός πνεύμονα-ωοθηκών- πλακώδης λάρυγγα-θυρεοειδής, οξεία μυελοειδής λευχαιμία
ΜΚΣ APC/ β-Κατενίνης	Καρκίνος ορθοκολικός-μαστού-προστάτη-ωοθηκών-πνεύμονα-οισοφάγου-ενδομητρίου-ηπατοκυτταρικός, μελάνωμα, γλοιοβλάστωμα
ΜΚΣ NF-kB	Καρκίνος προστάτη-μαστού, π. εντέρου-ηπατοκυτταρικός, μελάνωμα, λεμφοειδείς κακοήθειες, λέμφωμα Hodgkin's, T-κυτταρικό λέμφωμα
ΜΚΣ JAK / STAT	Καρκίνος ορθοκολικός - πλακώδης στόματος - μη μικροκυτταρικός πνεύμονα - προστάτη - μαστού - τραχήλου - νεφρών, μελάνωμα, μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, αιμοποιητικές κακοήθειες, γλοιοβλάστωμα
ΜΚΣ Hedgehog	Καρκίνος πνεύμονα - μαστού - προστάτη - βασικών κυττάρων - εγκεφάλου - γαστρεντερικού, μυελοβλάστωμα
ΜΚΣ Notch	Καρκίνος ορθοκολικός - μαστού - μη μικροκυτταρικός πνεύμονα, μελάνωμα, οξεία T-λεμφοβλαστική λευχαιμία, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

σε ανθρώπινους καρκίνους αφορούν στο πάγκρεας, παχύ έντερο, θυρεοειδή, πνεύμονα, δέρμα, ήπαρ, νεφρούς, ουροδόχο κύστη, λευχαιμίες, κ.ά. Οι κινάσες ERK/MAP έχουν πολλά υποστρώματα, ωστόσο η ταυτότητα και ο ρόλος τους στην ογκογένεση δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως. Ο ρόλος πολλών από τις πρωτεΐνες που δομούν και ρυθμίζουν το συγκεκριμένο ΜΚΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, τα δε συστατικά αυτού του μονοπατιού αποτελούν αντικείμενο έντονης έρευνας σε μια προσπάθεια ανεύρεσης στοχευμένων θεραπειών έναντι των καθοδικών μορίων-τελεστών αυτού. Αποτελεί μονοπάτι εξελικτικά συντηρημένο και ελέγχει την επιβίωση, τη διαφοροποίηση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, οργανώνεται δε από μια ποικιλία πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των KSR, MP1 και 14-3-3, οι οποίες μπορούν να ρυθμίζουν την δραστηριότητα του μονοπατιού, θετικά ή αρνητικά, την θέση των επιδράσεών τους, να αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της μεταγωγής του σήματος ή να απομονώνουν το μονοπάτι από διασταυρώσεις και κόμβους με άλλα μονοπάτια MAP κινασών.<sup>9</sup>

Έχουν ανευρεθεί δύο μονοπάτια MAP κινάσης. Ένα από αυτά, ονομάζεται πρωτεΐνη αναστολέας της Raf κινάσης ή RKIP και ρυθμίζει αρνητικά το μονοπάτι αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση της Raf με τις MEK κινάσες. Ωστόσο, η RKIP φωσφορυλιώνεται από την MAP κινάση, μειώνοντας τη συγγένεια για τη Raf και προκαλεί τη διάσπαση της από τη Raf *in vitro* και *in vivo*. Αυτό φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα ένα θετικό βρόχο ανάδρασης, στον οποίο η δραστηριότητα της MAP κινάσης αναστέλλει έναν αναστολέα του μονοπατιού ενώ έχει προταθεί ότι αυτός ο βρόχος είναι δυνατόν να λειτουργήσει για να μετατρέψει το μονοπάτι από διαβαθμισμένο σε μια ανταπόκριση ως διακόπτη. Αυτό αντιπροσωπεύει ένα άλλο παράδειγμα ενός φαινομένου που είναι κοινό σε έναν αριθμό συστημάτων σηματοδότησης, δηλαδή η χρήση των θετικών ή διπλά αρνητικών βρόχων ανατροφοδότησης έτσι ώστε να δημιουργήσει ένα αμφισταθερό σαν διακόπτη σύστημα.<sup>10,11</sup> Ως αναστολέας του μονοπατιού κινάσης Raf-MAP, η RKIP μπορεί να λειτουργήσει ως ογκοκαταστολέας, η δε έκφρασή της ρυθμίζεται

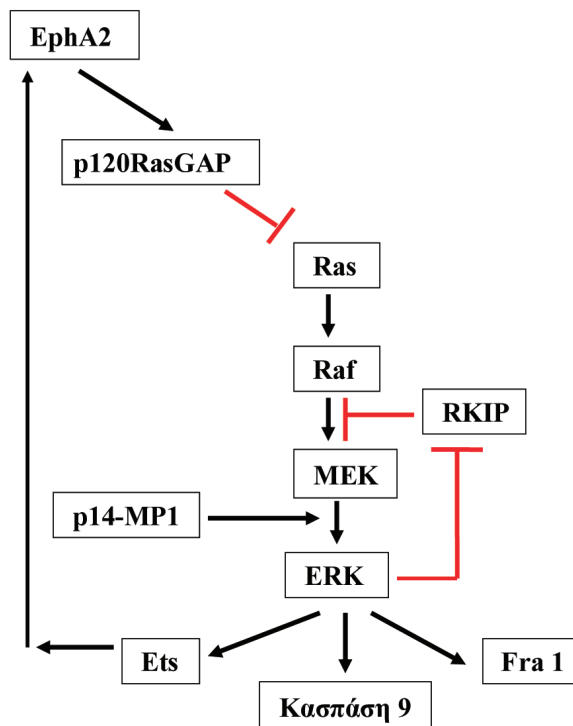
προς τα κάτω σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού και του προστάτη.<sup>12</sup> Είναι συνεπώς εμφανές ότι αυτή η πρωτεΐνη εξυπηρετεί πρωτίστως μια ρυθμιστική λειτουργία (Εικόνα 1).

Μια διαφορετική λειτουργία φαίνεται να ασκείται από την p14 πρωτεΐνη, μια ενδοσωματική πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη MP1 της MAP κινάσης, η οποία με τη σειρά της αλληλεπιδρά με τις κινάσες MEK και ERK. Η πρωτεΐνη p14 απαιτείται τόσο για τον ενδοσωματικό εντοπισμό των MAP κινασών αλλά και για την ενεργοποίησή τους στα ενδοσώματα ως απόκριση στον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα EGF. Φαίνεται ότι ο υποδοχέας του EGF, EGFR, και το Ras κυκλοφορούν και τα δύο στα ενδοσώματα και μπορούν να ενεργοποιήσουν τον καταρράκτη της MAP κινάσης σε αυτή την ενδοκυτταρική περιοχή. Συνεπώς, η p14 είναι ένας ενδοσωματικός προσαρμογέας για την πρωτεΐνη MP1 της MAP κινάσης και χρησιμεύει για τον εντοπισμό και την ενεργοποίηση

της MAP κινάσης στα ενδοσώματα ως απάντηση στον παράγοντα EGF. Αυτό έχει ενδιαφέρον για την αναγνώριση ενδοσωματικών υποστρωμάτων της MAP κινάσης και για τον καθορισμό εάν το ένζυμο που εντοπίζεται ενδοσωματικά έχει μια ξεχωριστή λειτουργία. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού των MAP κινασών θα οδηγήσει σε διαφορετικά βιολογικά αποτελέσματα. Απορύθμιση του μονοπατιού αποτελεί βασικό γεγονός στην καρκινογένεση διότι ο πολλαπλασιασμός και η επιβίωση των καρκινικών κυττάρων εξαρτώνται από την παρεκκλίνουσα μεταγωγή του σήματος. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού πραγματοποιείται τόσο με διμερείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ των MAP κινασών, όσο και το σχηματισμό συμπλεγμάτων που περιλαμβάνουν περισσότερες κινάσες και καθοδηγούνται από πρωτεΐνες ικρίωματος. Το πρότυπο χρονικής ενεργοποίησης του καταρράκτη των MAP κινασών διαμορφώνεται από τις πρωτεΐνες ικρίωματος (Scaffold proteins) όπως η KSR (κινάση καταστολέας του Ras-1), MP και η β-αρρεστίνη 2 για το μονοπάτι ERK.<sup>13</sup>

Η ενεργοποίηση της MAP κινάσης μπορεί να ασκήσει αντιαποπτωτικά αποτελέσματα που είναι σημαντικά για την επιβίωση των κυττάρων του όγκου. Έχει διατυπωθεί ότι η κασπάση 9 αποτελεί έναν νέο στόχο σηματοδότησης της MAP κινάσης. Πρόκειται για μια κασπάση που μεσολαβεί τη μιτοχόνδριο-εξαρτώμενη απόπτωση με την ενεργοποίηση της κασπάσης 3 ως απόκριση στην απελευθέρωση του κυτοχρώματος c (Cyt c). Οι ERK/MAP κινάσες φωσφορυλιώνουν την κασπάση 9 στη θέση Thr 125, και αυτή η φωσφορυλίωση αναστέλλει την πρωτεολυτική επεξεργασία και ενεργοποίηση της κασπάσης 9. Το οκαδαϊκό οξύ, το οποίο αναστέλλει τις πρωτεϊνικές φωσφατάσες 1 και 2A, επιτρέπει την συσσώρευση της φωσφορυλιωμένης μορφής και επίσης αναστέλλει την ενεργοποίηση της κασπάσης 9. Συνεπώς, η φωσφορυλίωση από τη MAP κινάση της κασπάσης 9 μπορεί να αποτελεί ένα από τα γεγονότα, με τα οποία το ογκογονίδιο Ras προάγει την επιβίωση των κυττάρων του όγκου.<sup>14</sup>

Το μονοπάτι MAP κινάσης ενεργοποιεί μια οικογένεια μεταγραφικών παραγόντων, Ets, που με τη σειρά τους ρυθμίζουν την έκφραση πολλαπλών γονιδίων, όπως αναφέρθηκε, συμπεριλαμβανομένου ενός υποδοχέα εφρίνης, γνωστός ως υποδοχέας



**Εικόνα 1.** Μονοπάτι κυτταρικής σηματοδότησης Ras/MAP κινασών σχετιζόμενο με τον καρκίνο και ιδιαίτερα με τον κακοήγη μετασχηματισμό και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα μαύρα βέλη αναφέρονται σε ενεργοποίηση ή επαγωγή ενώ τα ερυθρά σε αναστολή.



τυροσινικής κινάσης EphA2 που ενεργοποιεί τον παράγοντα p120RasGAP και έτσι ρυθμίζει προς τα κάτω το μόριο Ras ‘άγριου τύπου’, αλλά δεν έχει επίδραση στο ενεργοποιημένο, λόγω μετάλλαξης, Ras. Επομένως, ο υποδοχέας EphA2 αποτελεί ένα συστατικό ενός βρόχου αρνητικής ανάδρασης στον οποίον το μονοπάτι της Ras/MAP κινάσης διεγείρει την έκφραση της EphA2, η οποία με τη σειρά της ρυθμίζει προς τα κάτω το Ras.<sup>15</sup>

Έχει αναφερθεί ότι σειρές καρκινικών κυττάρων του μαστού εμπίπτουν σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη, οι περισσότερο διαφοροποιημένες επιθηλιακά σειρές εκφράζουν Ras ‘άγριου τύπου’ και επίσης εκφράζουν τον EGF-σχετιζόμενο υποδοχέα-τυροσινικής κινάσης ErbB3 και το συνδέτη εφρίνης EphA2 αλλά δεν εκφράζουν τον υποδοχέα EphA2. Ο λόγος για τον οποίον ο υποδοχέας EphA2 δεν εκφράζεται σε αυτή την κατηγορία του καρκίνου του μαστού είναι εν μέρει επειδή υπάρχει επιλογή έναντι της έκφρασης του EphA2, δεδομένου ότι αυτός ρυθμίζει προς τα κάτω το Ras ‘άγριου τύπου’, και εν μέρει επειδή η ίδια η εφρίνη ρυθμίζει προς τα κάτω τον υποδοχέα EphA2. Σε αντίθεση, η δεύτερη κατηγορία καρκινικών κυτταρικών σειρών μαστού είναι πιο επιθετικά με μεσεγγυματικό φαινότυπο και εκφράζουν τόσο τον υποδοχέα EphA2 και, σε ορισμένες περιπτώσεις, το ενεργοποιημένο Ras λόγω μετάλλαξης.

Αυτός ο επιθετικός φαινότυπος της δεύτερης σειράς των καρκινικών κυττάρων του μαστού μπορεί να ελαττωθεί με την έκφραση της εφρίνης.<sup>16</sup>

Οι ρόλοι της ενεργοποιημένης ERK (pERK) συνίστανται στη φωσφορυλίωση διαφόρων υποστρωμάτων κυτταροπλασματικών και πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων όπως οι Elk-1, c-jun, Ets, AP-1, πρωτεϊνών κυτταρικής μετανάστευσης όπως οι myosine light chain, calpain, focal adhesion kinase paxillin, μεταλλοπρωτεϊνών του στρώματος (MPPs) που οδηγούν σε διήθηση του όγκου, αποπτωτικών πρωτεϊνών της οικογένειας bcl-2-BIM, MCL-1, προωθώντας την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον προάγει την κυτταρική διαίρεση και την έκφραση πρωτεϊνών όπως η κυκλίνη D1 που προωθεί τον κυτταρικό κύκλο από τη φάση G1. Κατά συνέπεια το μονοπάτι των ERK κινάσεων αποτελεί βασικό θεραπευτικό στόχο στον καρκίνο.<sup>9,17</sup>

### PI 3-ΚΙΝΑΣΕΣ ΚΑΙ Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ, ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ, ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Οι φωσφατιδυλ-ινοσιτόλ-3 κινάσες, PI3K, αποτελούν μία οικογένεια λιπιδικών κινάσεων που χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να φωσφορυλιώνουν το δακτύλιο ινοσιτόλη ομάδα 3’-OH σε φωσφολιπίδια ινοσιτόλης για τη δημιουργία του δεύτερου αγγελιοφόρου φωσφατιδυλ-ινοσιτόλη-3,4,5-τριφωσφορικής ινοσιτόλης (PI-3,4,5P(3)).

Τα αποτελέσματα της ενεργοποίησης του υποδοχέα PTK οδηγούν σε παραγωγή PI (3,4,5) P (3) και PI (3,4) P (2) μέσω της PI3K στην εσωτερική πλευρά της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του κυττάρου. Η σηματοδότηση της PI 3-κινάσης ρυθμίζει την επιβίωση, ανάπτυξη και κινητικότητα των κυττάρων, ενώ ενεργοποιείται από αυξητικούς παράγοντες όπως οι IGF, PDGF, κυτοκίνες, κ.ά.<sup>18</sup>

Η PTEN, μια φωσφατάση που αποφωσφορυλιώνει τα 3’ φωσφο-ινοσιτίδια, είναι ένας καταστολέας του όγκου, και το γονίδιο που κωδικοποιεί, p110α, η καταλυτική υπομονάδα ενός τύπου IA της PI 3-κινάσης, ενισχύεται σε ανθρώπινους καρκίνους.

Επιπλέον, πολλοί καθοδικοί στόχοι της σηματοδότησης της PI 3-κινάσης, όπως η πρωτεϊνική κινάση Akt και ο παράγοντας έναρξης μετάφρασης eIF4E, μετασχηματίζουν κυτταρικές καλλιέργειες. Αυτές και άλλες παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι η σηματοδότηση της PI 3-κινάσης είναι σημαντική στην ογκογένεση. Η κινάση Akt αλληλεπιδρά με αυτά τα φωσφολιπίδια, προκαλώντας μετατόπιση τους προς την εσωτερική πλευρά της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, όπου φωσφορυλιώνονται και ενεργοποιούνται από τις PDK1 και PDK2. Η ενεργοποιημένη Akt ρυθμίζει τη λειτουργία πολυάριθμων υποστρωμάτων που εμπλέκονται στη ρύθμιση της επιβίωσης των κυττάρων, στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και την κυτταρική ανάπτυξη.

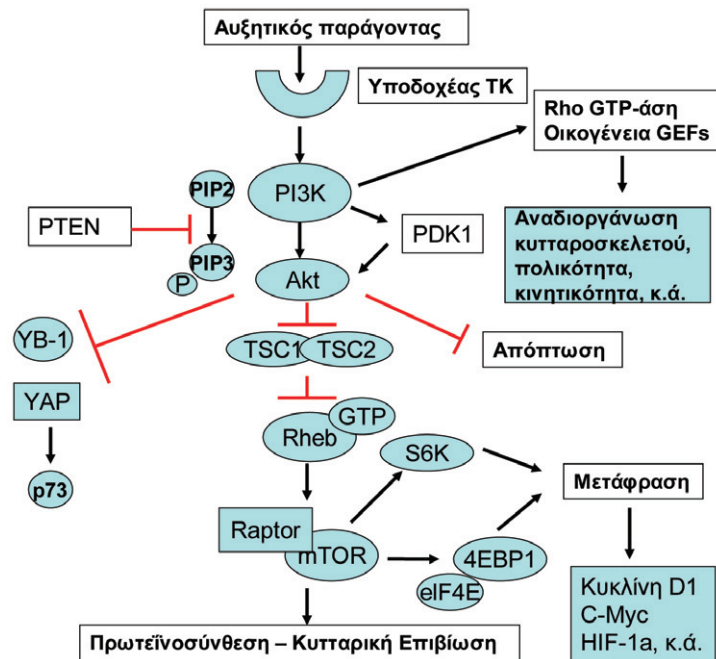
Κατά τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί ότι τα συστατικά του ΜΚΣ PI3K/Akt μεταβάλλονται συχνά σε ανθρώπινους καρκίνους. Η θεραπεία με χημειοθεραπεία και ακτινοβολία γάμμα θανατώνει τα κύτταρα στόχους κατά κύριο λόγο μέσω επαγωγής της απόπτωσης. Ωστόσο, η ανάπτυξη της αντί-



στασης στη θεραπεία είναι ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Η αποτυχία για την ενεργοποίηση του αποπτωτικού προγράμματος αποτελεί έναν σημαντικό τρόπο αντίστασης του φαρμάκου σε κύτταρα του όγκου. Τα σήματα επιβίωσης που επάγονται από διάφορους υποδοχείς μεσολαβούνται κυρίως από το ΜΚΣ PI3K/Akt, ως εκ τούτου, αυτό το μονοπάτι μπορεί να συντελεί αποφασιστικά στον ανθεκτικό φαινότυπο. Ένας αριθμός ΜΚΣ που εμπλέκονται στον κυτταρικό μετασχηματισμό έχουν διευκρινισθεί και οι προσπάθειες βρίσκονται σε εξέλιξη για την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν αυτά τα συγκεκριμένα μόρια σηματοδότησης ή τους καθοδικούς τελεστές τους. Το ΜΚΣ PI3K/Akt εμπλέκεται σε πολλούς από τους μηχανισμούς που στοχεύονται από αυτά τα νέα φάρμακα.<sup>18</sup>

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξε αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και του μεγέθους των κυττάρων που διεγείρονται εν μέρει από γενετικές αναλύσεις στη *Drosophila*. Οι 3'-φωσφο-ινοσιτιδίο-εξαρτώμενες κινάσες PDK1 και Akt, ενεργοποιούν έναν καταρράκτη κινάσης που παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης.

Η PDK1 ενεργοποιεί την Akt με φωσφορυλίωση ενός υπολείμματος Thr στο βρόχο ενεργοποίησης, αν και η πλήρης ενεργοποίηση απαιτεί τη φωσφορυλίωση μιας Ser σε ένα C-τερματικό υδρόφοβο μοτίβο. Η Akt με τη σειρά της ενεργοποιεί άλλη κινάση, τον στόχο της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά, mTOR, ο οποίος ενεργοποιεί τη μετάφραση με δύο τρόπους. Ενεργοποιεί τη ριβοσωμική S6 πρωτεϊνική κινάση, η οποία εμπλέκεται στην αυξημένη μετάφραση της 5'-τερματικής οδού της ολιγοπυριμιδίνης (TOP) των mRNAs που κωδικοποιούν ριβοσωμικές πρωτεΐνες και άλλα συστατικά του συστήματος μεταγραφής. Ο mTOR αδρανοποιεί επίσης τον 4EBP-1, έναν αναστολέα του παράγοντα έναρξης της μετάφρασης eIF4E. Με τον τρόπο αυτό, η σηματοδότηση της PI 3-κινάσης ρυθμίζει το μεταγραφικό σύστημα και συνεπώς την κυτταρική ανάπτυξη. Έχει περιγραφεί ο ρόλος του mTOR στο μετασχηματισμό με ιούς σαρκώματος πτηνών και μεμβρανικούς στόχους της PI 3-κινάσης ή της Akt. Ο μετασχηματισμός με αυτούς τους ιούς αναστέλλεται από τη ραπαμυκίνη, υποδεικνύοντας ότι η ενεργοποίηση του mTOR είναι απαραίτητη για τον μετασχηματισμό (Εικόνα 2).<sup>19</sup>



**Εικόνα 2.** Μονοπάτι κυτταρικής σηματοδότησης PI3K/Akt /mTOR σχετιζόμενο με τον καρκίνο και ιδιαίτερα με τον κακοήγη μετασχηματισμό και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα μαύρα βέλη αναφέρονται σε ενεργοποίηση ή επαγωγή ενώ τα ερυθρά σε αναστολή.

Η Akt και η PI 3-κινάση ρυθμίζουν προς τα κάτω μια RNA και DNA δεσμευτική πρωτεΐνη, την YB-1, που αποτελεί ογκογενετικό μεταγραφικό και μεταφραστικό παράγοντα. Η υπερέκφραση της YB-1 προκαλεί αντίσταση στο μετασχηματισμό από την Akt, χωρίς να επηρεάζει την Akt-εξαρτώμενη φωσφορυλίωση της 4EBP-1. Μία μετάλλαξη της YB-1 η οποία είναι ελαττωματική στη δεσμευτική ικανότητα του RNA εντοπίζεται στον πυρήνα, αντί για το κυτταρόπλασμα, και δεν αποκλείει το μετασχηματισμό. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η ικανότητα της YB-1 να εμποδίζει το μετασχηματισμό σχετίζεται με την ικανότητά της να αναστέλλει τη μετάφραση και ότι η προς τα κάτω ρύθμιση της YB-1 αντιπροσωπεύει ένα από τα μονοπάτια που είναι υπεύθυνα για την δραστικότητα μετασχηματισμού της Akt.<sup>20,21</sup>

Πρόσφατες έρευνες κατέδειξαν ότι ο mTOR ρυθμίζεται από τις πρωτεΐνες της οξώδους σκλήρυνσης, hamartin (TSC-1) και tuberin (TSC-2). Οι πρωτεΐνες αυτές ονομάζονται έτσι επειδή είναι αναστολείς της ανάπτυξης και καταστολείς όγκων, και οι μεταλλάξεις στα γονίδια TSC-1 και TSC-2 προκαλούν όζους στον εγκέφαλο ή σκληρυμένους (αρτηριοσκληρωτικούς) όγκους σε άλλα όργανα.<sup>22</sup> Έχει περιγραφεί μια γενετική και βιοχημική ανάλυση της σχέσης μεταξύ TSC-1/2, mTOR, και μιας μικρής GTP-άσης, της Rheb (Ras εμπλουτισμένο ομόλογο, στον εγκέφαλο).<sup>23,24</sup>

Μεταλλάξεις στη *Drosophila* του γονιδίου Rheb αναστέλλουν την ανάπτυξη, ενώ η υπερέκφραση της Rheb προάγει την κυτταρική ανάπτυξη.<sup>25</sup> Μελέτες επίστασης κατέδειξαν ότι η Rheb λειτουργεί ρυθμίζοντας προς τα κάτω την TSC-1/2 και προς τα άνω τις mTOR και S6K. Πράγματι, φαίνεται ότι οι TSC-1/2 είναι GTP-άση-ενεργοποιητικές πρωτεΐνες για τη Rheb. Συνεπώς, η σηματοδότηση της PI 3-κινάσης και της Akt φαίνεται να ενεργοποιεί τον mTOR μέσω αναστολής της TSC-1/2 και με την ενεργοποίηση της Rheb. Αν συμβαίνει αυτό, ωστόσο, και η αναστολή της TSC1/2 διαμεσολαβεί τα αποτελέσματα της σηματοδότησης της PI 3-κινάσης στην ανάπτυξη, γιατί οι μεταλλάξεις στην TSC-1/2 παράγουν μόνο όγκους και υπερπλασίες, ενώ οι μεταλλάξεις στην PTEN επίσης οδηγούν σε ευαισθησία για τον καρκίνο;<sup>26</sup> Μια πιθανή απάντηση υποστηρίζει ότι η απώλεια της TSC-1/2 όχι μόνο ενεργοποιεί τη σηματοδότηση

των mTOR και S6K, αλλά επίσης παρεμποδίζει τη σηματοδότηση της PI 3-κινάσης και την ενεργοποίηση της Akt. Αυτός ο αρνητικός βρόχος ανάδρασης διαμεσολαβείται εν μέρει από τη S6K φωσφορυλίωση του υποστρώματος του υποδοχέα ινσουλίνης IRS-1, η οποία μειώνει την αλληλεπίδραση της με τους υποδοχείς τυροσινικών κινασών, και εν μέρει από τη S6K- και mTOR-μεσολαβούμενη αναστολή μεταγραφής του υποδοχέα IRS-1. Έτσι, στην οξώδη σκλήρυνση, η απώλεια της TSC1/2 οδηγεί σε αυξημένη σηματοδότηση των S6K και mTOR και αυξημένη ανάπτυξη, αλλά ο IRS-1-μεσολαβούμενος αρνητικός βρόχος ανάδρασης ελαττώνει τη σηματοδότηση της PI 3-κινάσης, μπλοκάροντας την ανάπτυξη του καρκίνου. Ως εκ τούτου, οι παρατηρήσεις αυτές παρέχουν μια εξήγηση για τις διάφορες επιπτώσεις της απώλειας της TSC-1/2 και για την αδρανοποίηση της PTEN (Εικόνα 2).<sup>27</sup>

Εκτός από τις επιδράσεις του στην κυτταρική ανάπτυξη, το μονοπάτι της PI 3-κινάσης- Akt μπορεί επίσης να προάγει την κακοήγη εξέλιξη με την ενίσχυση της σηματοδότησης επιβίωσης. Επίσης προάγει την κυτταρική επιβίωση μέσω της Akt-εξαρτώμενης ενεργοποίησης του mTOR, Ik-κινάσης (IKK) και Mdm2, και με την αδρανοποίηση των προαποπτωτικών μελών της οικογένειας Bcl-2, όπως της Bax και Bad και των προαποπτωτικών μεταγραφικών παραγόντων όπως του FKHR. Έχει περιγραφεί η χρήση των 14-3-3 πρωτεϊνών, οι οποίες δεσμεύονται σε ένα μοτίβο που σχετίζεται στενά με το φωσφορυλιωμένο Akt υπόστρωμα, ως αντιδραστήρια συγγένειας για τον καθαρισμό και την ταυτοποίηση νέων Akt υποστρωμάτων. Ένα από τα Akt υποστρώματα αναγνωρίζεται ως YAP, ένας ενεργοποιητής του p53 σχετιζόμενου μεταγραφικού παράγοντα p73. Το YAP ενισχύει την p73 επαγόμενη μεταγραφή της προαποπτωτικής Bax πρωτεΐνης, και η Akt αντιστρέφει την επίδραση αυτή, προφανώς με την πρόκληση κυτταροπλασματικής μετατόπισης του YAP. Ένα άλλο νέο Akt υπόστρωμα, το MAD3, ταυτοποιήθηκε με δισδιάστατη ανάλυση PAGE από φωσφοπρωτεΐνες αναγνωρισμένες από ένα υπόστρωμα Akt αντι-φωσφοεπιτοπικού αντισώματος. Το MAD3 είναι ένα συστατικό του μεταγραφικού δικτύου Myc/Max/Mad που αναστέλλει τη Myc-εξαρτώμενη μεταγραφή. Η Akt φαίνεται να προάγει

τη λειτουργία του Myc φωσφορυλιώνοντας το MAD3 και απομονώνοντάς το μακριά από τον εταίρο του Myc, το Max.<sup>28</sup>

Παραδόξως, η PI 3-κινάση και η προς τα κάτω ρύθμιση του τελεστή της S6 κινάση μεσολαβεί επίσης τη Ras-επαγόμενη κυτταρική γήρανση, ένα φαινόμενο που παρατηρείται σε πρωτογενή κύτταρα που πιστεύεται ότι δρουν ως ένας μηχανισμός κατάστολής του όγκου. Δηλαδή είναι εμφανές ότι η σηματοδότηση της PI 3-κινάσης όχι μόνο προάγει την ανάπτυξη των κυττάρων του όγκου και την επιβίωση αλλά επίσης προκαλεί αυτόν τον προστατευτικό μηχανισμό σημείου ελέγχου.<sup>28,29</sup>

Η σηματοδότηση της PI 3-κινάσης ρυθμίζει επίσης την κυτταρική κινητικότητα και τον κυτταροσκελετό της ακτίνης. Η δεσμευτική πρωτεΐνη PtdIns (3,4,5) P3 μπορεί να διαμεσολαβεί κάποιες από αυτές τις επιδράσεις. Αυτή η πρωτεΐνη, ARAP3, αναγνωρίστηκε με βάση την ικανότητα της να δεσμεύεται με μήτρες που φέρουν 3'-φωσφοϊνοσιτιδία.<sup>30</sup> Περιέχει δε πέντε τομείς PH από τους οποίους ένας απαιτείται για τη μετατόπιση στην μεμβράνη ακολουθώντας τη θεραπεία με τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα PDGF. Η υπερέκφραση ή η RNAi κατάρρευση της ARAP3 οδηγεί σε μεταβολές στην κυτταρική εξάπλωση και στην απόκριση στον παράγοντα PDGF, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ARAP3 παίζει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση του κυτταροσκελετού της ακτίνης μέσω των 3'-φωσφοϊνοσιτιδίων. Η ARAP3 περιέχει έναν 3'-φωσφοϊνοσιτιδο- διεγερόμενο GAP- τομέα που είναι ειδικός για την ARF6, μία μικρή GTP-άση που εμπλέκεται στη διακίνηση ενός ενδοσωμιακού συστατικού στα λαμελλιπόδια, και η δραστηριότητα της ARF6 GAP της ARAP3 αναστέλλει τη μεταφορά της ARF6 στην επιφάνεια του κυττάρου. Η ARAP3 περιέχει επίσης έναν τομέα Rho GAP, ο οποίος διεγείρεται από τη Ras-σχετιζόμενη GTP-άση, Rap. Και οι δύο τομείς ARF GAP και Rho GAP χρειάζονται για τη μεσολάβηση των PI 3-κινάση-εξαρτώμενων αναδιατάξεων στην ακτίνη του κυτταροσκελετού και στο σχήμα των κυττάρων. Συνεπώς, οι GAP τομείς της ARAP3 φαίνεται να μεταγουν σήματα από την PI 3-κινάση στον κυτταροσκελετό της ακτίνης και στον κυτταρικό μηχανισμό διακίνησης. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι υπάρχουν πολλαπλές ισομορφές της

PI 3-κινάσης, που διαφέρουν ως προς τους τρόπους ρύθμισης και στο πρότυπο έκφρασης.

Η τάξη IA PI 3-κινασών ρυθμίζονται από προσέλκυση σε τυροσινο-φωσφορυλιωμένους υποδοχείς ή πρωτεΐνες σύνδεσης και με άμεση αλληλεπίδραση της καταλυτικής υπομονάδας με μικρές GTP-άσες όπως η Ras, ενώ η τάξη IB PI 3-κινασών ρυθμίζονται από τις Gβγ υπομονάδες των ετεροτριμερών G πρωτεϊνών. Η τάξη IA PI 3-κινασών περιέχει μία από τις τρεις καταλυτικές υπομονάδες (p110α, p110β, και p110δ), καθώς και έναν από τους πέντε SH2 τομείς που περιέχουν ρυθμιστικές υπομονάδες. Το ερώτημα είναι εάν αυτές οι διαφορετικές ισομορφές έχουν ειδικούς μηχανισμούς σηματοδότησης ή φυσιολογικές λειτουργίες. Προσπάθειες απάντησης βασίσθηκαν σε μελέτες σε γενετικά τροποποιημένους επίμυες και έχει περιγραφεί ότι η δημιουργία χτυπημάτων μεταλλάξεων καθιστούν το μόριο καταλυτικά ανενεργό και η χρήση αυτών των μεταλλάξεων αποσκοπούσε να μελετήσει την ειδική λειτουργία των ισομορφών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι p110δ-ανεπαρκείς επίμυες είναι βιώσιμοι, αλλά εμφανίζουν ελαττώματα στη σηματοδότηση των T- και B- κυττάρων, εμφανίζουν επίσης εμβρυϊκή θνησιμότητα σε E10-11, και οι p110α-ανεπαρκείς ινοβλάστες δεν πολλαπλασιάζονται. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι PI 3-κινάσες έχουν ειδικές λειτουργίες ισομορφών, δεδομένου ότι όλες ασκούν την ίδια καταλυτική λειτουργία, ίσως να αλληλεπιδρούν με διαφορετικές ρυθμιστικές αρχές ή να λειτουργούν σε διαφορετικές ενδοκυτταρικές θέσεις. Είναι σημαντικό να προσδιορισθεί εάν διαφορετικές ισομορφές παίζουν διαφορετικούς ρόλους σε διαφορετικούς καρκίνους.<sup>31</sup>

## ΟΙ ΡΟΛΟΙ ΤΩΝ SRC ΚΑΙ FAK ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΙΣΒΟΛΗ

Το κυτταρικό γονίδιο Src ήταν το πρώτο πρωτοογκογονίδιο που ανακαλύφθηκε στο γονιδίωμα των σπονδυλωτών. Κατά τα τελευταία χρόνια υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι το Src παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην εισβολή των καρκινικών κυττάρων, κυρίως μέσω της αλληλεπίδρασής του με την κινάση εστιακής προσκόλλησης FAK. Οι Src και FAK είναι τυροσινικές κινάσες χωρίς υποδοχείς που εντοπίζονται



στις συνδέσεις μήτρας-κυττάρων και διαμεσολαβούν τη σηματοδότηση της ιντεγκρίνης. Μετά την εμπλοκή της ιντεγκρίνης, η FAK υφίσταται αυτοφωσφορυλίωση σε Tyr 397 και γίνεται πρόσληψη της Src για την ενεργοποίηση της FAK μέσω μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ του τομέα SH2 της Src και της FAK pTyr397. Στη συνέχεια η Src φωσφορυλιώνει τη FAK σε έναν αριθμό υπολειμμάτων τυροσίνης, δημιουργώντας θέσεις σύνδεσης για τον SH2 τομέα που περιέχει πρωτεΐνες σηματοδότησης, όπως τον προσαρμογέα Grb2. Γενετική απενεργοποίηση της οικογένειας των Src κινασών ή των FAK προκαλεί διαταραχές στην κυτταρική κινητικότητα, που σχετίζονται με την αδυναμία αλλαγής στις εστιακές συνδέσεις. Επιπλέον, οι Src και FAK βρίσκονται στη μεμβράνη και στα ποδοσώματα, επίσης γνωστά ως ινβαδοπόδια, δηλαδή δυναμικές προεξοχές που είναι εμφανείς σε ορισμένα καρκινικά κύτταρα και τα οποία εμπλέκονται στην αποδόμηση της εξωκυττάριας μήτρας. Τόσο η Src όσο και η FAK εμφανίζουν αυξημένη έκφραση σε έναν αριθμό διαφορετικών επιθηλιακών όγκων, ιδιαίτερα σε εισβάλλοντες καρκίνους. Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν αποτελέσει έμμεσες αποδείξεις για τους ρόλους των Src και FAK στην κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων και την εισβολή.<sup>32,33</sup>

Έχει περιγραφεί η χρήση πολλών διαφορετικών μοντέλων συστημάτων για τη μελέτη του ρόλου της FAK στην καρκινογένεση. Στο δύο σταδίων μοντέλο καρκινογένεσης του δέρματος, το δέρμα επίμυων αρχικά επαλείφεται με διμεθυλοβενζανθρακένιο (DMBA), το οποίο προκαλεί Ha-Ras μεταλλάξεις και ανάπτυξη θηλωμάτων. Επακόλουθη επεξεργασία με τον υποκινητή του όγκου τετραδεκανούλ-οξική φορβόλη (TPA) προκαλεί την πρόοδο των θηλωμάτων σε κακοήθη καρκινώματα. Πειράματα με τη χρήση FAK χτυπήματος ετεροζυγωτίας ή ενός συμβατικού FAK αλληλόμορφου δείχνουν ότι το επίπεδο της πρωτεΐνης FAK φαίνεται να είναι ένας καθοριστικός παράγοντας τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη του όγκου. Πειράματα ανασύστασης με FAK  $-/-$  ινοβλάστες και μεταλλαγμένες μορφές της FAK υποδηλώνουν ότι η φωσφορυλίωση της τυροσίνης της FAK είναι κρίσιμη για την κυτταρική κινητικότητα. Επιπλέον, όταν ενεργοποιημένη Src εισαχθεί σε μη διεισδυτικά καρκινικά κύτταρα στο κόλον, αυτά μετατρέπονται

από έναν επιθηλιακό σε έναν πιο διεισδυτικό, μεσεγχυματικό φαινότυπο, που συνδέεται με μια αλλαγή από κυτταρικές επαφές εξαρτώμενες από την καντηρίνη σε συνδέσεις μήτρας εξαρτώμενες από την ιντεγκρίνη.<sup>34</sup> Αυτή η αλλαγή επίσης συσχετίστηκε με φωσφορυλίωση της τυροσίνης της FAK. Συνεπώς, η ενεργοποίηση και φωσφορυλίωση της FAK με την Src φαίνεται να είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της κινητικότητας των κυττάρων του όγκου και της διεισδυτικότητας. Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο η αλληλεπίδραση μεταξύ Src και FAK ενισχύει την εισβολή καρκινικών κυττάρων έχει περιγραφεί. Σύμφωνα με αυτόν, μετασχηματισμός της FAK null κυττάρων με v-Src αποδίδει μεταμορφώσεις που είναι μη διεισδυτικές σε συστοιχίες Matrigel. Οι διεισδυτικές ιδιότητες αυτών των μετασχηματισμών αποκαταστάθηκαν με επανέκφραση του άγριου τύπου της FAK αλλά όχι με επανέκφραση της μεταλλαγμένης FAK στη θέση σύνδεσης της Src, Tyr397. Πειράματα ανασύστασης συνέδεσαν την κυτταρική εισβολή στο σχηματισμό μιας σύνθετης σηματοδότησης που περιλαμβάνει τις Src, FAK, την πρωτεΐνη σύνδεσης Cas, τον προσαρμογέα Crk, και έναν παράγοντα ανταλλαγής νουκλεοτιδίου γουανίνης, Dock 180, ο οποίος ενεργοποιεί τη μικρή GTP-άση Rac. Η ενεργοποίηση της Rac φάνηκε με τη σειρά της να ενεργοποιεί τον καταρράκτη της Jun-kinase (JNK), ο οποίος οδηγεί στην ενεργοποίηση και την έκκριση MMPs όπως των MMP-2 και -9.<sup>33</sup> Είναι εμφανές λοιπόν ότι ένα μονοπάτι Src-FAK-Rac φαίνεται να προάγει την ικανότητα εισβολής των Src-μετασχηματισμένων κυττάρων. Επιπλέον, αν και η έκφραση της FAK δεν προάγει την ανάπτυξη των Src-μετασχηματισμένων κυττάρων *in vitro*, αυτή προάγει την ανάπτυξη τους όπως οι όγκοι *in vivo*, και αυτό συσχετίζεται με την αυξημένη έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα VEGF και την αυξημένη αγγειογένεση του όγκου. Επιπλέον, αυτές οι επιδράσεις της FAK δεν περιορίζονται σε κύτταρα μετασχηματισμένα από το Src *in vitro*, επειδή μια κυρίαρχη-αρνητική μορφή της FAK, η FAK μη σχετιζόμενη κινάση ή FRNK, εμποδίζει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων του μαστού όπως και οι όγκοι *in vivo*. Τέλος, η FAK παίζει ακόμα άλλους ρόλους στην Src-επαγόμενη αλλαγή στην εστιακή προσκόλληση. Η πρωτεάση καλπαΐνη

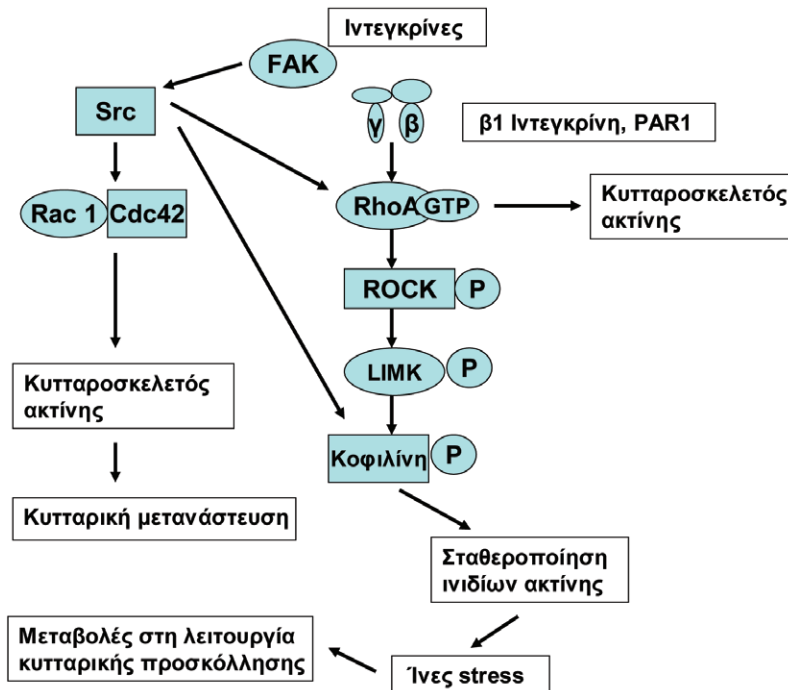
ενεργοποιείται στα v-Src μετασχηματισμένα κύτταρα και η πρόσληψη τους σε εστιακές συνδέσεις προάγει μεταβολές στην εστιακή προσκόλληση και εξαρτάται από τη FAK.<sup>35</sup>

Ένα άλλο υπόστρωμα της Src, η πρωτεΐνη FISH, μπορεί επίσης να συμμετέχει στην επαγωγή της κυτταρικής εισβολής μέσω ενεργοποίησης της Src. Αυτή η πρωτεΐνη προσαρμογέας αναγνωρίστηκε και ονομάστηκε έτσι επειδή έχει πέντε SH3 τομείς. Το N-τελικό άκρο της περιέχει έναν τομέα PX που στοχεύει τη φωσφορυλιωμένη τυροσίνη της FISH σε ποδοσώματα/ινβαδοπόδια. Η FISH με τη σειρά της δεσμεύει μέσω ενός από τους SH3 τομείς της (SH3 # 5) την οικογένεια MMPs ADAMs, ειδικότερα τις ADAMs 12, 15, και 19.<sup>36</sup> Επομένως, η Src φαίνεται να εμπλέκεται στην πρόσληψη της FISH και των συναφών MMPs στα ποδοσώματα.

Ωστόσο, άλλα μονοπάτια εμπλέκονται στον μορφολογικό μετασχηματισμό μέσω της ενεργοποιημένης Src. Μορφολογικός μετασχηματισμός και αυξημένη κυτταρική κινητικότητα συνδέονται εν γένει με την απώλεια των ινών stress. Ο σχηματισμός ινιδίων του stress επάγεται από τη μικρή GTP-άση RhoA. Καθώς

η ενεργοποιημένη RhoA μπορεί να καταστείλει το μορφολογικό μετασχηματισμό μέσω της v-Src και δεδομένου ότι η Src μπορεί να ενεργοποιήσει τη Rho GTP-άση- ενεργοποιητική πρωτεΐνη p190Rho GAP, είχε προταθεί ότι η Src μειώνει τη δραστηριότητα της Rho.

Ωστόσο, εργαστηριακά αποτελέσματα ανέφεραν ότι η ενεργοποιημένη Src δεν ελαττώνει τα επίπεδα της Rho [GTP] και μπορεί στην πραγματικότητα να αυξάνει τα επίπεδα αυτής. Η RhoA προάγει τον σχηματισμό ινών stress εν μέρει μέσω του μονοπατιού Rho-εξαρτώμενη κινάση (ROCK)-LIM κινάση, το οποίο οδηγεί στη φωσφορυλίωση και απενεργοποίηση της πρωτεΐνης αποκοπής της ακτίνης, κοφιλίνης (Εικόνα 3). Όπως αναφέρθηκε για πρώτη φορά ο Src μετασχηματισμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αποφωσφορυλίωση της κοφιλίνης. Έχει προταθεί ότι η δραστηριότητα της κινάσης της Src ενεργοποιεί ένα MEK-ανεξάρτητο μονοπάτι που οδηγεί σε αποφωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της κοφιλίνης. Συνεπώς, η Src προάγει την κινητικότητα και την ανάπτυξη των κυττάρων του όγκου με πολλαπλούς μηχανισμούς. Πολλοί από αυτούς εξαρτώνται από τη FAK και



**Εικόνα 3.** Μονοπάτι κυτταρικής σηματοδότησης Src/Fak σχετιζόμενο με τον καρκίνο και ιδιαίτερα και ιδιαίτερα με την κυτταρική κινητικότητα και την εισβολή. Τα μαύρα βέλη αναφέρονται σε ενεργοποίηση.



περιλαμβάνουν την τοπική ενεργοποίηση του Ras ή Rac, ή την πρόσληψη καλπαΐνης, ενώ άλλοι, όπως η φωσφορυλίωση του FISH και η αποφωσφορυλίωση της κοφιλίνης, μπορεί να είναι ανεξάρτητοι της FAK. Σαφώς η Src και η FAK είναι υποσχόμενοι στόχοι για αναστολείς εισβολής των κυττάρων του όγκου.<sup>37</sup>

### ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ APC/Β-ΚΑΤΕΝΙΝΗΣ

Το APC συνιστά ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο με ρόλο στη ρύθμιση της σταθερότητας και λειτουργίας της β-κατενίνης. Και τα δύο αποτελούν συστατικά του ΜΚΣ Wnt. Σε ήρεμα κύτταρα τα οποία δεν έχουν εκτεθεί στη δράση της Wnt, η β-κατενίνη σχηματίζει ένα μακρομοριακό σύμπλοκο που περιέχει την πρωτεΐνη APC, το οποίο προκαλεί την αποδόμηση της β-κατενίνης και ρυθμίζει προς τα κάτω τα ενδοκυττάρια επίπεδα αυτής. Η επίδραση του μορίου Wnt διεγείρει τα κύτταρα, το σύμπλοκο απενεργοποιείται, αυξάνονται τα ενδοκυττάρια επίπεδα της β-κατενίνης, η οποία μεταφέρεται στον πυρήνα και συνδέεται με τον μεταγραφικό παράγοντα TCF ο οποίος ενεργοποιεί γονίδια που συμμετέχουν στον κυτταρικό κύκλο και ρυθμίζουν κυτταρικές λειτουργίες όπως είναι ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων αυξάνοντας τη μεταγραφή των c-Myc, Κυκλίνης D1 και άλλων γονιδίων. Εάν το γονίδιο APC απουσιάζει ή είναι μεταλλαγμένο, δεν αποδομείται η β-κατενίνη η οποία μεταφέρεται στον πυρήνα και ενεργοποιεί γονίδια που όπως αναφέρθηκε προάγουν τον κυτταρικό κύκλο με αποτελέσματα παρόμοια με τη συνεχή διέγερση των κυττάρων από την οδό Wnt.<sup>38,39</sup>

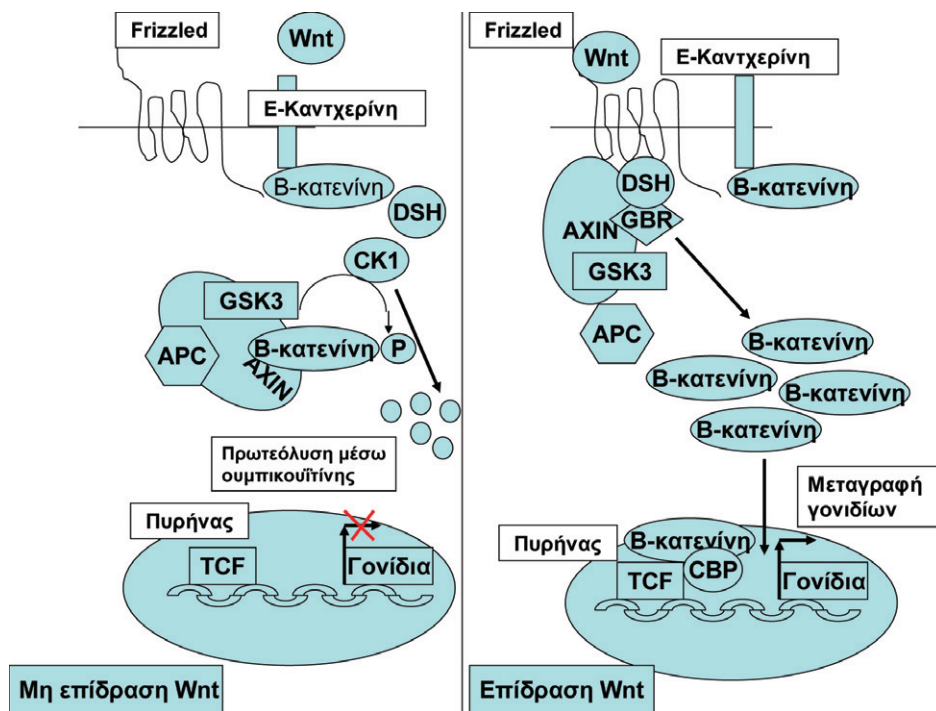
Ογκογένεση στο παχύ έντερο μπορεί να προκληθεί και επί παρουσίας φυσιολογικών γονιδίων APC αλλά μεταλλαγμένης β-κατενίνης, γεγονός που επιβεβαιώνει τη σημασία αυτού του ΜΚΣ στην ογκογένεση. Η μεταλλαγμένη β-κατενίνη δεν αναστέλλεται από το APC και μετακινείται στον πυρήνα ενώ οι μεταλλάξεις της είναι παρούσες στο 50% των ηπατοβλαστωμάτων και στο 20% του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Επιπλέον η β-κατενίνη συνδέεται στην κυτταροπλασματική E-καντχερίνη μια επιφανειακή πρωτεΐνη που συντηρεί τη διακυτταρική προσκόλληση. Διαταραχές στον άξονα καντχερίνης-κατενίνης οδηγεί σε ελαττω-

μένη προσκολλητικότητα των καρκινικών κυττάρων, η δε επίδρασή της στην κυτταρική προσκολλητικότητα είναι ανεξάρτητη από τον ρόλο της ως μεταγραφικού παράγοντα. Όταν υπάρχει ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο στο γονίδιο APC αναπτύσσονται εκατοντάδες αδενωμάτωσης πολύποδες στο παχύ έντερο σε νεαρή ηλικία και ένας ή περισσότεροι από αυτούς εμφανίζουν κακοήγη εξαλλαγή προκαλώντας καρκίνο του παχέος εντέρου. Όταν απουσιάζουν και τα δύο αντίγραφα του γονιδίου APC αναπτύσσεται αδένωμα το οποίο θα εξελιχθεί σε καρκίνωμα κατόπιν επιπρόσθετων μεταλλάξεων. Όπως αναφέρθηκε το γονίδιο APC είναι συστατικό του ΜΚΣ Wnt το οποίο ρυθμίζει την προσκόλληση και την πολικότητα του κυττάρου κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης καθώς και την αυτοανανέωση των βλαστικών αιμοποιητικών κυττάρων. Το μόριο Wnt αποστέλλει σήματα μέσω μιας οικογένειας επιφανειακών υποδοχέων που ονομάζονται FRZ και διεγείρει πολλά ενδοκυττάρια μονοπάτια με κεντρικό ρόλο την β-κατενίνη και το γονίδιο APC (Εικόνα 4).<sup>38-40</sup>

### ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ NF-KB ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Ο μεταγραφικός παράγοντας NF-kB ανακαλύφθηκε το 1986 ως ένας πυρηνικός παράγοντας που συνδέεται με το στοιχείο ενισχυτή της κάππα ανοσοσφαιρίνης ελαφριάς αλυσίδας των ενεργοποιημένων Β-κυττάρων.<sup>41</sup> Λίγο αργότερα ανευρέθηκε ότι οι πρωτεΐνες, οι οποίες φιλοξενούν τη συγκεκριμένη δραστηριότητα δέσμευσης του DNA εκφράζονται σε όλα σχεδόν τα κύτταρα και ρυθμίζουν πολλά γονίδια-στόχους με μια μεγάλη ποικιλία λειτουργιών.<sup>42</sup> Συνολικά πέντε μέλη αυτής της οικογένειας του μεταγραφικού παράγοντα έχουν ταυτοποιηθεί, και ορίζονται ως p65 (RelA), RelB, c-Rel, NF-kB1 και NF-kB2. Σε αντίθεση με τα άλλα μέλη της οικογένειας, οι NF-kB1 και NF-kB2 συντίθενται ως προμορφές, p 105 και p 100, και επεξεργάζονται πρωτεολυτικά προς p50 και p52, αντίστοιχα.<sup>43</sup> Τα πέντε μέλη αυτής της οικογένειας πρωτεϊνών σχηματίζουν ομο- ή ετεροδιμερή και μοιράζονται κάποια δομικά χαρακτηριστικά, όπως έναν ομόλογο τομέα Rel (RHD), ο οποίος είναι



**Εικόνα 4.** Μονοπάτι κυτταρικής σηματοδότησης APC/ β Κατενίνης σχετιζόμενο με τον καρκίνο και ιδιαίτερα με τον κακοήγη μετασχηματισμό και τον κυτταρικό πολλα-πλασιασμό με την κυτταρική κινητικότητα και την εισβολή. Τα μαύρα βέλη αναφέρονται σε ενεργοποίηση.

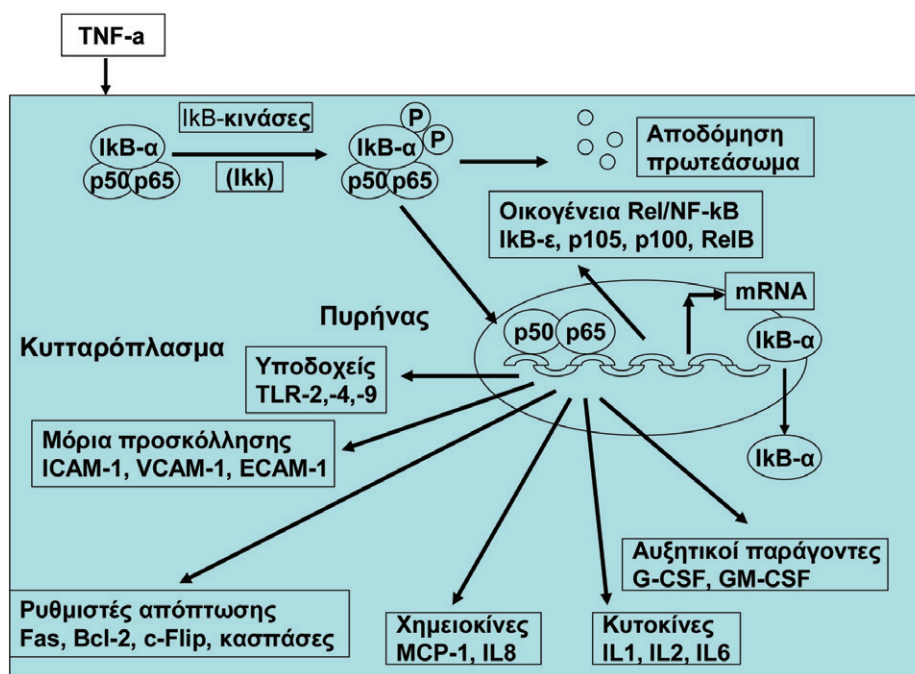
απαραίτητος για τον διμερισμό, καθώς και τη σύνδεση με συγγενή στοιχεία DNA.<sup>44</sup> Στα περισσότερα αδρανή κύτταρα αυτά τα διμερή δεσμεύονται σε ανασταλτικά μόρια της οικογένειας των IκB πρωτεϊνών, που αποτελούν αναστολείς του NF-κB. Αυτοί οι αναστολείς χαρακτηρίζονται από επαναλήψεις ανκυρίνης (ANK), που συνδέονται με τους τομείς δέσμωσης DNA των μεταγραφικών παραγόντων καθιστώντας τους μεταγραφικά ανενεργούς. Είναι ενδιαφέρον ότι οι p105 και p100, οι πρόδρομοι των p50 και p52, επίσης περιέχουν επαναλήψεις ANK, που διασπώνται κατά την ωρίμανση, αποτελώντας έτσι τους δικούς τους εσωτερικούς αναστολείς. Αντίθετα με τα άλλα μέλη της οικογένειας του NF-κB αυτές οι δύο πρωτεΐνες δεν περιέχουν τομέα διενεργοποίησης (Εικόνα 5).<sup>45</sup>

Η φλεγμονή είναι η διαδικασία της έμφυτης ανοσίας ως απόκριση στο φυσικό, φυσιολογικό ή/και το οξειδωτικό stress και σχετίζεται με την ενεργοποίηση του κανονικού ΜΚΣ NF-κB, το οποίο είναι διατηρημένο σε όλους τους πολυκύτταρους ζωικούς οργανισμούς.<sup>46</sup> Η φλεγμονή γενικά, και ο παράγοντας NF-κB ειδικό-

τερα, έχουν ένα διπλό ρόλο στον καρκίνο. Αφενός, η ενεργοποίηση του NF-κB είναι μέρος της άμυνας του ανοσοποιητικού, η οποία στοχεύει και εξαλείφει τα μετασχηματισμένα κύτταρα. Αυτό φαίνεται να ισχύει ιδιαίτερα για οξείες φλεγμονώδεις διεργασίες, όπου η πλήρης ενεργοποίηση του NF-κB συνοδεύεται από μια υψηλή δραστηριότητα κυτταροτοξικών κυττάρων του ανοσοποιητικού έναντι καρκινικών κυττάρων.<sup>47</sup>

Από την άλλη πλευρά, ο NF-κB ενεργοποιείται ουσιαδώς σε πολλούς τύπους καρκίνου και μπορεί να ασκήσει μια ποικιλία από προογκογόνες λειτουργίες. Η αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στα κακοήγη κύτταρα έχει υποστηριχθεί από την παρατήρηση ότι φαρμακολογικά ανοσοκατεσταλμένα άτομα, π.χ. μετά από μεταμόσχευση οργάνου, έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Αυτή η αντιογκογόνος λειτουργία των ανοσοποιητικών συστημάτων με τον NF-κB να είναι ένας σημαντικός τελεστής της, ορίστηκε ως ογκο-ανοσοεπιτήρηση.<sup>48</sup>

Ωστόσο, αυτή η ανοσολογική άμυνα ενάντια στα καρκινικά κύτταρα, δεν είναι συνήθως αρκετά ικα-



**Εικόνα 5.** Μονοπάτι κυτταρικής σηματοδότησης NF-κB σχετιζόμενο με τον καρκίνο και ιδιαίτερα με τον κακοήγη μετασχηματισμό και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα μαύρα βέλη αναφέρονται σε ενεργοποίηση ή επαγωγή.

νοποιητική για να εξαλειφθούν όλα τα ανώμαλα κύτταρα, με αποτέλεσμα μια μετατόπιση προς μια φάση ισορροπίας, η οποία συχνά ακολουθείται από μία φάση «διαφυγή» των καρκινικών κυττάρων, στην οποία αυτά ξεπερνούν το ανοσοποιητικό σύστημα.<sup>49</sup> Οι δύο τελευταίες φάσεις φαίνεται να χαρακτηρίζονται από μία χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση με συχνά μόνο μέτρια αυξημένα τα επίπεδα της δραστηριότητας του NF-κB. Η αντίληψη ότι μια τέτοια ουσιαστικής δραστηριότητας του NF-κB ασκεί μια προογκογόνο δράση υπογραμμίζεται από την παρατήρηση ότι ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες έχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου παρόμοια με τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η NF-κB ενεργοποίηση συνήθως έχει ως αποτέλεσμα τη ρύθμιση προς τα πάνω των αντιαποπτωτικών γονιδίων παρέχοντας έτσι έναν μηχανισμό επιβίωσης των κυττάρων να αντέχουν το φυσιολογικό stress που πυροδότησε τη φλεγμονώδη ανταπόκριση. Περαιτέρω, ο NF-κB επάγει κυτοκίνες που ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση όπως TNFα, IL-1, IL-6 και IL-8, καθώς και μόρια προσκόλλησης, τα οποία οδηγούν στην προσέλκυση λευκοκυττάρων σε θέσεις φλεγμονής. Εκτός από το

ρόλο της στην έμφυτη ανοσία η σηματοδότηση NF-κB δείχθηκε να ελέγχει μια μεγάλη ποικιλία άλλων καλά συντηρημένων κυτταρικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των κυττάρων<sup>50,51</sup> και της απόπτωσης.<sup>52</sup>

Η συμβολή της φλεγμονής γενικά και του NF-κB ειδικά, στην έναρξη και την πρόοδο του καρκίνου είναι πολλαπλή και πολύπλοκη. Εικάζεται ότι η έμφυτη ανοσοαπόκριση των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων που απελευθερώνουν αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) για να εξαλείψουν εισβάλλοντα παθογόνα θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο DNA και κατά συνέπεια γενετικές μεταλλάξεις, ως παρενέργειες, πυροδοτώντας έτσι την έναρξη του όγκου.<sup>53</sup> Επιπλέον, η NF-κB σηματοδότηση δείχθηκε να συνεισφέρει στην εξέλιξη του καρκίνου με τον έλεγχο της επιθηλιο-μεσεγχυματικής μετατροπής (EMT) και της μετάστασης.<sup>54</sup> Η μετάσταση συνδέεται συχνά με μία ανοδική ρύθμιση των MMPs και χαλάρωση της εξωκυττάριας μήτρας για τη διαφυγή των καρκινικών κυττάρων. Τέλος, ο NF-κB μπορεί επίσης να συμβάλει στην εξέλιξη του όγκου με τον έλεγχο της αγγείωσης των όγκων μέσω προς τα άνω



ρύθμισης του VEGF και των υποδοχέων αυτού.<sup>55,56</sup>

Ένας όγκος μπορεί να εμφανίσει κυρίως αυξημένη δραστηριότητα του NF-kB μέσω εγγενών ή εξωγενών παραγόντων.<sup>57</sup> Από τη μία, η αυξημένη δραστηριότητα του NF-kB μπορεί να προκληθεί άμεσα από μεταλλάξεις των γονιδίων του ή/και ογκογονιδίων που ενεργοποιούν το ΜΚΣ NF-kB. Από την άλλη μεριά, ένας όγκος μπορεί να αποκτήσει αυξημένη δραστηριότητα του NF-kB μέσω αυξημένης απελευθέρωσης κυτοκίνης από το μικροπεριβάλλον αυτού.<sup>46</sup>

Άμεσες μεταλλάξεις στα γονίδια σηματοδότησης του NF-kB έχουν μέχρι στιγμής ανιχνευθεί κυρίως σε λεμφοειδείς κακοήθειες. Ενίσχυση και σημειακές μεταλλάξεις του RelA ανιχνεύθηκαν σε ανθρώπινα λεμφώματα Β-κυττάρων όπως το λέμφωμα Hodgkin και σε μικρότερη έκταση επίσης σε λεμφώματα Τ-κυττάρων, γεγονός που αντανακλά το άμεσο ογκογόνο δυναμικό του ΜΚΣ NF-kB που προτάθηκε από την αρχική ανακάλυψη του ογκογόνου RelA ομόλογου v-Rel.<sup>58</sup> Επιπλέον, χρωμοσωμικές αποκοπές του γονιδίου NFKB2 έχουν ανιχνευθεί σε ορισμένα λεμφώματα.<sup>59,60</sup> Επίσης, οι μεταλλάξεις των άλλων μελών του ΜΚΣ NF-kB περιλαμβανομένων των Bcl-3 και c-Rel έχουν ανιχνευθεί σε λευχαιμία Β-κυττάρων και αρκετούς τύπους λεμφωμάτων Β-κυττάρων, αντίστοιχα.<sup>61-64</sup>

Σε συμπαγείς όγκους, αντίθετα, άμεσες μεταλλάξεις του ΜΚΣ NF-kB είναι σπάνια γεγονότα.<sup>65</sup> Παρ' όλα αυτά, συμβαίνουν, όπως αποδεικνύεται από ένα πρόσφατα ανακαλυφθέν γονίδιο σύντηξης μεταξύ IKK2 και TNPO1 (τρανσπορτίνη 1), που είχε ως αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα έκφρασης της IKK2 σε καρκίνο του προστάτη.<sup>66</sup>

Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη σε καρκίνο του μαστού αποκάλυψε μεταλλάξεις στο γονίδιο NFKB1, την ανοδική κινάση IKK2, καθώς και στους αναστολείς IκBa και IκBe.<sup>67</sup> Μελέτες με διαγονιδιακούς επίμυες δείχνουν ότι υπάρχει άμεση συμβολή του ΜΚΣ NF-kB στην ανάπτυξη διαφόρων συμπαγών όγκων. Το καλύτερο ίσως μελετημένο παράδειγμα είναι η φλεγμονή που σχετίζεται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, όπου ο IKK2-επαγόμενος NF-kB εντός των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων έχει έναν ουσιαστικό ρόλο για το σχηματισμό όγκων. Επιπλέον, η IKK2-μεσολαβούμενη δραστηριότητα του NF-kB εντός των μυελοειδών κυττάρων του περιβάλλοντος του

όγκου συμβάλλει στην εξέλιξη αυτού μέσω επαγωγής έκκρισης κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων.<sup>68</sup> Ένας διαφορετικός τύπος καρκίνου που σχετίζεται με φλεγμονή είναι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, μια μορφή καρκίνου του ήπατος, η οποία μπορεί να εμφανισθεί μετά ιογενή ηπατίτιδα ή μετά από βλάβη του ήπατος που προκαλείται από καρκινογόνες ουσίες. Είναι ενδιαφέρον, ότι ο ρόλος του NF-kB στον ηπατικό καρκίνο φαίνεται να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον ακριβή μηχανισμό της ανάπτυξης του καρκίνου. Όγκοι που συνδέονται με χρόνια φλεγμονή φαίνεται να απαιτούν τον NF-kB μέσα στα ηπατοκύτταρα ως αντιαποπτωτικό παράγοντα επιβίωσης. Ωστόσο, σε ορισμένους χημικά επαγόμενους τύπους καρκίνου του ήπατος, ο ηπατοκυτταρικός NF-kB σε αντίθεση, δρα ως καταστολέας του όγκου, όπως φαίνεται από έρευνες σε επίμυες με ηπατοκυτταρική-ειδική διαγραφή της IKK2 ή του NEMO και εφαρμογή διαιθυλ-νιτροζαμίνης (DEN) ως καρκινογόνου ουσίας.<sup>69</sup> Παρ' όλα αυτά, αυτό το είδος του καρκίνου ακόμα απαιτεί τον NF-kB στο εσωτερικό των κυττάρων Kupffer, δηλαδή των μακροφάγων του ήπατος, τα οποία είναι απαραίτητα για την έκκριση IL-6 και την ενεργοποίηση της STAT3 σε γειτονικά ηπατοκύτταρα.

Επομένως, η κυτταρική τοποθεσία της δραστηριότητας του NF-kB είναι θεμελιώδης για την ανάπτυξη καρκίνου του ήπατος. Ένας άλλος καρκίνος που εξαρτάται από την δραστηριότητα του NF-kB είναι το μελάνωμα, καθώς θα μπορούσε να αποδειχθεί ότι η HRAS-μεσολαβούμενη έναρξη της ογκογένεσης απαιτεί την IKK2-μεσολαβούμενη ενεργοποίηση του NF-kB σε μοντέλα μελανώματος σε επίμυες<sup>70</sup>, και ακόμη και για τον καρκίνο του πνεύμονα θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι οι IKK2 και NF-kB είναι ζωτικής σημασίας συμπαράγοντες.<sup>71</sup> Σε γενικές γραμμές, παρεκκλίνουσα δραστηριότητα του NF-kB φαίνεται να έχει ένα σημαντικό ρόλο ως συμπαράγοντας σε συμπαγείς όγκους ενεργώντας ως παράγοντας επιβίωσης για τα μετασχηματισμένα κύτταρα, τα οποία διαφορετικά θα μπορούσαν να καταστούν αποπτωτικά ή γηρασμένα. Αυτή η αυξημένη ουσιώδης δραστηριότητα του NF-kB επιτυγχάνεται συνήθως μέσα από τη συνεχή απελευθέρωση κυτοκινών από τα μακροφάγα στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει ένα μυστήριο στη σχέση μεταξύ των



συμπαγών όγκων και των γειτονικών μακροφάγων. Ενώ οι περισσότεροι όγκοι χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα κυτοκινών που απελευθερώνονται από κλασσικά M1-ενεργοποιημένα μακροφάγα, όπως οι TNFα και IL-1β, τα μακροφάγα στο μικροπεριβάλλον του όγκου φαίνεται να μεταβαίνουν στον M2-φαινότυπο, τη λεγόμενη εναλλακτικά ενεργοποιημένη μορφή, η οποία φαίνεται να είναι η κυρίαρχη μορφή των σχετιζόμενων με τον όγκο μακροφάγων (TAM), απελευθερώνοντας μάλλον αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Οι IKK2 και NF-kB προφανώς πολώνουν τα μακροφάγα προς τον εναλλακτικά ενεργοποιημένο M2 φαινότυπο, ο οποίος ανέχεται και ακόμη προάγει τον όγκο αντί να επιτίθεται σε αυτόν.<sup>72</sup> Φαίνεται, ότι ο χρόνος είναι ζωτικής σημασίας για την αλληλεπίδραση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των μακροφάγων. Ένα αρχικά φλεγμονώδες περιβάλλον που ενεργοποιείται από τον όγκο θα μπορούσε να προκαλέσει την έκκριση των TNFα και IL-1β από τα μακροφάγα, ενώ η παρατεταμένη ανάπτυξη του όγκου και η χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε μια στροφή προς τα TAM M2-τύπου, μία αντίληψη που συνάδει επίσης με την έννοια ότι είναι όγκοι που ερμηνεύονται από τον οργανισμό συχνά ως «πληγές που δεν επουλώνονται».<sup>73</sup>

Εκτός από το ρόλο του NF-kB για την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων ή την απόκριση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο, ο NF-kB έχει πρόσφατα δειχθεί ότι ενεργοποιείται σε καρκινικά βλαστικά κύτταρα (CSCs), όπου και μπορεί να προωθήσει ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον, να αναστείλει την απόπτωση και να διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Καρκινικά βλαστικά κύτταρα περιλαμβάνουν μόνον έναν μικρό υποπληθυσμό των καρκινικών κυττάρων και πιστεύεται ότι μεσολαβούν στην ανάπτυξη του όγκου και την αντίσταση στη χημειοθεραπεία.<sup>74,75</sup>

## REFERENCES - PART I

1. Bild AH, Yao G, Chang JT, et al. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 2006; 439:353-357
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the

- next generation. *Cell* 2011; 144:646-674.
4. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signalling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010; 141:1117-1134.
5. Perona R. Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors. *Clin Transl Oncol* 2006; 8:77-82.
6. Pawson T, Nash P. Assembly of cell regulatory systems through protein interaction domains. *Science* 2003; 300:445-452.
7. Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. *Physiol (Bethesda)* 2010; 25:85-101.
8. Harper JW, Elledge SJ. The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell* 2007; 28:739-745.
9. Molina JR, Adjei AA. The ras/Raf/MAPK pathway *J Thorac Oncol* 2006; 1:7-9
10. Yeung K, Janosch P, McFerran B, et al. Mechanism of Suppression of the Raf/MEK/Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathway by the Raf Kinase Inhibitor Protein. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 3079-3085.
11. Yeung K, Seitz T, Li S, et al. Suppression of Raf-1 kinase activity and MAP kinase signalling by RKIP. *Nature* 1999; 401:173-177.
12. Ferrell JE Jr. Self-perpetuating states in signal transduction: positive feed-back, double-negative feedback and bistability. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14:140-148.
13. Teis D, Wunderlich W, Huber LA. Localization of the MP1-MAPK scaffold complex to endosomes is mediated by p14 and required for signal transduction. *Dev Cell* 2002; 3:803-814.
14. Allan LA, Morrice N, Brady S, Magee G, Pathak S, Clarke PR. Inhibition of caspase-9 through phosphorylation at Thr 125 by ERK MAPK. *Nat Cell Biol* 2003; 5:647-654.
15. Miao H, Wei BR, Peehl DM, et al. Activation of EphA receptor tyrosine kinase inhibits the Ras/MAPK pathway. *Nat. Cell Biol* 2001; 3:527-530.
16. Baralt LB, McCormick S. A review of advocate-scientist collaboration in federally funded environmental breast cancer research centers. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1668-1675.
17. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773:1263-1284.
18. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, Gonzalez-Baron M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:193-204.
19. Aoki M, Blazek E, Vogt PK. A role of the kinase mTOR in cellular transformation induced by the

- oncoproteins P3k and Akt. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:136-141.
20. Sinnberg T, Sauer B, Holm P, et al. MAPK and PI3K/AKT mediated YB-1 activation promotes melanoma cell proliferation which is counteracted by an autoregulatory loop. *Exp Dermatol* 2012; 21:265-270.
  21. Sutherland BW, Kucab J, Wu J, et al. Akt phosphorylates the Y-box binding protein 1 at Ser102 located in the cold shock domain and affects the anchorage independent growth of breast cancer cells. *Oncogene* 2005;16:24:4281-4292.
  22. Huang J, Manning BD. The TSC1–TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J* 2008; 412:179-190
  23. Garami A, Zwartkruis FJ, Nobukuni T, et al. Insulin activation of Rheb, a media tor of mTOR/S6K/4E-BP signaling, is inhibited by TSC1 and 2. *Mol Cell* 2003; 11:1457-1466.
  24. Stocker H, Radimerski T, Schindelholz B, et al. Rheb is an essential regulator of S6K in controlling cell growth in *Drosophila*. *Nat Cell Biol* 2003; 5:559-565.
  25. Yan L, Findlay GM, Jones R, Procter J, Cao Y, Lamb RF. Hyperactivation of MammalianTarget of Rapamycin (mTOR)Signaling by a Gain-of-Function Mutant of the Rheb GTPase. *J Biolog Chem* 2006; 281:19793-19797.
  26. Aspuria PJ, Tamanoi F. The Rheb family of GTP-binding proteins. *Cell Signal* 2004; 16:1105-1112.
  27. Harrington LS, Findlay GM, Gray A, et al. The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin-PI3K signalling via regulation of IRS proteins. *J Cell Biol* 2004; 166:213-223.
  28. Downward J. PI 3-kinase, Akt and cell survival. *Semin Cell Dev Biol* 2004; 15:177-182.
  29. Basu S, Totty NF, Irwin MS, Sudol M, Downward J. Akt phosphorylates the Yes-associated protein, YAP, to induce interaction with 14-3-3 and attenuation of p73-mediated apoptosis. *Mol Cell* 2003; 11:11-23.
  30. Krugmann S, Anderson KE, Ridley SH, et al. Identification of ARAP3, a novel PI3K effector regulating both Arf and Rho GTPases, by selective capture on pho-spho-inositide affinity matrices. *Mol Cell* 2002; 9:95-108.
  31. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K-signalling in B- and Tcells: insights from gene-targeted mice. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:270-274.
  32. Fu XD, Goglia L, Sanchez AM, et al. Progesterone receptor enhances breast cancer cell motility and invasion via extranuclear activation of focal adhesion kinase. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:431-443.
  33. Hsia DA, Mitra SK, Hauck CR, et al. Differential regulation of cell motility and invasion by FAK. *J Cell Biol* :753-767.
  34. Avizienyte E, Wyke AW, Jones RJ, et al. Src-induced de-regulation of E-cadherin in colon cancer cells requires integrin signalling. *Nat Cell Biol* 2002; 4:632-638.
  35. Carragher NO, Westhoff MA, Riley D, et al. v-Src-induced modulation of the calpain-calpastatin proteolytic system regulates transformation. *Mol Cell Biol* 2002; 22:257-269.
  36. Abram CL, Seals DF, Pass I, et al. The adaptor protein fish associates with members of the ADAMs family and localizes to podosomes of Src-transformed cells. *J Biol Chem* 2003; 278:16844-16851.
  37. Pawlak G, Helfman DM. MEK mediates v-Src-induced disruption of the actin cytoskeleton via inactivation of the Rho-ROCK-LIM kinase pathway. *J Biol Chem* 2002; 277:26927-26933.
  38. Clevers H, Nusse R. Wnt/b-Catenin Signaling and Disease. *Cell* 2012; 149:1192-1205.
  39. Logan CY, Nusse R. The Wnt signalling pathway in development and disease. *Ann Rev Cell Develop Biol* 2004; 20:781-810.
  40. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways *Organogenesis* 2008; 4:68-75.
  41. Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986; 46:705-716.
  42. May MJ, Ghosh S. Signal transduction through NF-kappa B. *Immunol Today* 1998; 19:80-88.
  43. Caamaño J, Hunter CA. NF-kappaB family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:414-429.
  44. May MJ, Ghosh S. Rel/NF-kappa B and I kappa B proteins: an overview. *Semin Cancer Biol* 1997; 8:63-73.
  45. Marienfeld R. RelB forms transcriptionally inactive complexes with RelA/p65. *J Biol Chem* 2003; 278:19852-19860.
  46. Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-κB as the match-maker. *Nat Immunol* 2011; 12:715-723.
  47. Disis ML. Immune regulation of cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4531-4538.
  48. Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immuno-editing: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol* 2006; 90:1-50.

49. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:329-360.
50. Guttridge DC, Albanese C, Reuther JY, Pestell RG, Baldwin AS. NF-kappaB controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol Cell Biol* 1999; 19:5785-5799.
51. La Rosa FA, Pierce JW, Sonenshein GE. Differential regulation of the c-myc oncogene promoter by the NF-kappa B rel family of transcription factors. *Mol Cell Biol* 1994; 14:1039-1044.
52. Perkins ND. Achieving transcriptional specificity with NF-kappa B. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29:1433-1448.
53. Liou G-Y, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res* 2010; 44:479-496.
54. Huber MA, Azoitei N, Baumann B, et al. NF-κB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest* 2004; 114:569-581.
55. Xie T-X, Xia Z, Zhang N, Gong W, Huang S. Constitutive NF-kappaB activity regulates the expression of VEGF and IL-8 and tumor angiogenesis of human glioblastoma. *Oncol Rep* 2010; 23:725-732.
56. Yoshida A, Yoshida S, Ishibashi T, Kuwano M, Inomata H. Suppression of retinal neovascularisation by the NF-kappaB inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:1624-1629.
57. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454:436-444.
58. Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF-κB signaling pathway: implications for human disease. *Oncogene* 2006; 25:6831-6843.
59. Neri A, Chang CC, Lombardi L, et al. B cell lymphoma-associated chromosomal translocation involves candidate oncogene *lyt-10*, homologous to NF-kappa B p50. *Cell* 1991; 67:1075-1087.
60. Fracchiolla NS, Lombardi L, Salina M, et al. Structural alterations of the NF-kappa B transcription factor *lyt-10* in lymphoid malignancies. *Oncogene* 1993; 8:2839-2845.
61. Rayet B, Gélinas C. Aberrant *rel/nfkb* genes and activity in human cancer. *Oncogene* 1999; 18:6938-6947.
62. Rao PH, Houldsworth J, Dyomina K, et al. Chromosomal and gene amplification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1998; 92:234-240.
63. Ohno H, Takimoto G, McKeithan TW. The candidate proto-oncogene *bcl-3* is related to genes implicated in cell lineage determination and cell cycle control. *Cell* 1990; 60:991-997.
64. Barth TF, Döhner H, Werner CA, et al. Characteristic pattern of chromosomal gains and losses in primary large B-cell lymphomas of the gastrointestinal tract. *Blood* 1998; 91:4321-4330.
65. DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-κB and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev* 2012; 246:379-400.
66. Pflueger D, Terry S, Sboner A, et al. Discovery of non-ETS gene fusions in human prostate cancer using next-generation RNA sequencing. *Genome Res* 2011; 21:56-67.
67. Jiao X, Wood LD, Lindman M, et al. Somatic mutations in the Notch, NF-KB, PIK3CA and Hedgehog pathways in human breast cancers. *Gen Chromosom Canc* 2012; 51:480-489.
68. Greten FR, Eckmann L, GretenTF, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004; 118:285-296.
69. Karin M. NF- B as a critical link between inflammation and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1:a000141-a000141.
70. Yang J, Splittgerber R, Yull FE, et al. Conditional ablation of *Ikkb* inhibits melanoma tumor development in mice. *J Clin Invest* 2010; 120:2563-2574.
71. Takahashi H, Ogata H, Nishigaki R, Broide DH, Karin M. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKbeta- and JNK1-dependent inflammation. *Cancer Cell* 2010; 17:89-97.
72. Hagemann T, Lawrence T, McNeish I, et al. "Re-educating" tumor-associated macrophages by targeting NF-kappaB. *J Exp Med* 2008; 205:1261-1268.
73. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357:539-545.
74. Chefetz I, Holmberg JC, Alvero AB, Visintin I, Mor G. Inhibition of Aurora-A kinase induces cell cycle arrest in epithelial ovarian cancer stem cells by affecting NFκB pathway. *Cell Cycle* 2011; 10:2206-2214.
75. Alvero AB, Chen R, Fu H-H, et al. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. *Cell Cycle* 2009; 8:158-166.

**Interesting Case**  
**Ενδιαφέρουσα Περίπτωση**

***Type 2 diabetes with ketoacidosis in adolescence followed by a steep increase in body mass index, hypertension and adverse serum lipid profile***

*Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 με κετοτοξίκωση στην Εφηβεία και απότομη Αύξηση του Δείκτη Μάζας και διαταραχή του λιπιδικού προφίλ*

---

**ABSTRACT**

***Type 2 diabetes with ketoacidosis in adolescence followed by a steep increase in body mass index, hypertension and adverse serum lipid profile***

*Alphonsus N Onyiriuka, Sylvester O Oriafo*

Endocrine and Metabolic Unit, Department of Child Health, University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria

**Introduction:** *In the paediatric population, ketoacidosis less frequently complicates type 2 diabetes (T2D) than type 1 diabetes. To the best of our knowledge, the timing of progression of cardiovascular and other metabolic diseases in children with T2D has not been documented in Nigeria. Our aim is to alert physicians of the danger of early progress of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Case presentation:* We report a case of a 16-year-old boy who presented at the Children's Emergency Unit, University of Benin Teaching Hospital (UBTH) with classical features of diabetic ketoacidosis (DKA) – hyperglycaemia, acidosis and ketonuria in association to polyuria, polydipsia and weight loss. At first presentation, weight, height, BMI and blood pressure were 60kg (25<sup>th</sup>-50<sup>th</sup> percentile), 176cm (50<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile), 19.4kg/m<sup>2</sup> (25<sup>th</sup> percentile) and 110/70mmHg (systolic BP 50<sup>th</sup> percentile, diastolic BP 50<sup>th</sup>-90<sup>th</sup> percentile), respectively. Other findings on physical examination included acanthosis nigricans around his neck, tachycardia (pulse rate was 120 minute), and normal heart sounds. There was no cardiac murmur. He had a high C-peptide level of 350pmol/L. A diagnosis of ketoacidosis in a newly diagnosed T2D mellitus was made. He was managed as such, following ISPAD recent guidelines. He was discharged after 9 days from admission on premixed subcutaneous insulin (60 units/day), administered twice daily. At the point of discharge from the hospital, his weight and BP were 60.5kg (25<sup>th</sup>-50<sup>th</sup> percentile) and 120/70mmHg, respectively. The need for insulin therapy was to be re-evaluated one week later in the clinic but he missed the clinic appointment and presented again 6 months later at the age of 17 years. At the second presentation, weight, height, BMI and blood pressure were 89kg (95<sup>th</sup> percentile),



180cm (75<sup>th</sup> percentile), 27.5kg/m<sup>2</sup> (90<sup>th</sup>- 95<sup>th</sup> percentile) and 180/80mmHg (systolic BP 99<sup>th</sup> percentile, diastolic BP 90<sup>th</sup> percentile for age, sex height), respectively. His fasting blood glucose was 6.5mmol/L with HbA1C of 34mol/mol (5.3%). His serum high-density lipoprotein level was low; 0.7252mmol/L (<5<sup>th</sup> percentile) and serum triglyceride was borderline; 1.1058mmol/L (97mg/dl). He said he has been taking the insulin at the prescribed dose during the period he missed clinic. **Conclusion:** This case report should alert physicians of the danger of steep increase in BMI on blood pressure in newly diagnosed T2D with ketoacidosis. We advocate that the need for insulin therapy must be carefully re-evaluated after resolution of DKA in such patients. *Ach Iatriki 2016; 35:70-76*

**Key words:** adolescence, hypertension, BMI trajectory, insulin therapy, ketoacidosis, lipid profile, type 2 diabetes.

**Correspondence:** Alphonsus N. Onyiriuka, Endocrine and Metabolic Unit, Department of Child Health, University of Benin Teaching Hospital, PMB 1111, Benin City, Nigeria e-mail: alpndiony@yahoo.com

Submitted 4-1-16, revision accepted 8-2-16

## Alphonsus N Onyiriuka Sylvester O Oriafio

Endocrine and Metabolic Unit,  
Department of Child Health,  
University of Benin Teaching Hospital,  
PMB 1111, Benin City, Nigeria

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Στους παιδιατρικούς ασθενείς η επιπλοκή της διαβητικής κετοξέωσης εμφανίζεται λιγότερο συχνά στο διαβήτη τύπου 2 (ΔΤ2) παρά στο διαβήτη τύπου 1. Από ότι γνωρίζουμε, η χρονική στιγμή της επιδείνωσης των καρδιαγγειακών και των άλλων μεταβολικών νοσημάτων σε παιδιά με ΔΤ2 στη Νιγηρία δεν έχει περιγραφεί στο παρελθόν. Ο σκοπός της μελέτης μας είναι η ενημέρωση των ιατρών για τον κίνδυνο της πρόωμης επιδείνωσης της καρδιαγγειακής νόσου στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. **ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ:** Περιγράφουμε την περίπτωση ενός αγοριού ηλικίας 16 ετών το οποίο προσήλθε στο Τμήμα Παιδιατρικών Επειγόντων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της πόλης του Μπενίν στη Νιγηρία με την κλασική κλινική εικόνα της διαβητικής κετοξέωσης – υπεργλυκαιμία, οξέωση και κετονουρία και συνοδό πολουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους. Κατά την αρχική εξέταση, το βάρος, ύψος, δείκτης σωματικής μάζας και αρτηριακή πίεση ήταν 60kg (25η-50η εκατοστιαία θέση), 176cm (50η-75η εκατοστιαία θέση), 19,4kg/m<sup>2</sup> (25η εκατοστιαία θέση) και 110/70mmHg (συστολική αρτηριακή πίεση 50η εκατοστιαία θέση, διαστολική αρτηριακή πίεση 50η-90η εκατοστιαία θέση), αντίστοιχα. Άλλα ευρήματα στη φυσική εξέταση ήταν η παρουσία κυκλοτερούς μελανίζουσας ακάνθωσης στην περιοχή του τραχήλου, ταχυκαρδία (σφύξεις 120 ανά λεπτό) και φυσιολογικοί καρδιακοί ήχοι. Δεν βρέθηκε καρδιακό φύσημα. Τα επίπεδα του C-πεπτιδίου ήταν 350pmol/L. Τέθηκε η διάγνωση της κετοξέωσης σε νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη τύπου 2. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες

κατά ISPAD. Έλαβε εξιτήριο 9 ημέρες μετά την εισαγωγή με αγωγή προαναμεμιγμένης ινσουλίνης (60 μονάδες/ημέρα), χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα. Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, το βάρος και αρτηριακή πίεση ήταν 60,5kg (25η-50η εκατοστιαία θέση) και 120/70mmHg, αντίστοιχα. Η αναγκαιότητα χορήγησης ινσουλίνης θα επανεκτιμούνταν μετά από μία εβδομάδα στα εξωτερικά ιατρεία αλλά ο ασθενής δεν προσήλθε και εμφανίστηκε εν νέου μετά από έξι μήνες στην ηλικία των 17 ετών. Κατά τη δεύτερη προσέλευση, το βάρος, ύψος, ο δείκτης σωματικής μάζας και η αρτηριακή πίεση ήταν 89kg (95η εκατοστιαία θέση), 180cm (75η εκατοστιαία θέση), 27.5kg/m<sup>2</sup> (90η-95η εκατοστιαία θέση) και 180/80mmHg (συστολική αρτηριακή πίεση 99η εκατοστιαία θέση, διαστολική αρτηριακή πίεση 90η εκατοστιαία θέση για την ηλικία, φύλο και ύψος), αντίστοιχα. Το σάκχαρο νηστείας ήταν 6.5mmol/L με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1C 34mmol/mol (5.3%). Τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας ήταν χαμηλά, 0.7252mmol/L (<5η εκατοστιαία θέση) και των τριγλυκεριδίων ορού ήταν οριακά αυξημένα, 1.1058mmol/L (97mg/dl). Ο ασθενής ανέφερε ότι ελάμβανε την ινσουλίνη στη συνταγογραφηθείσα δοσολογία κατά τη χρονική περίοδο που είχε χαθεί από την παρακολούθηση. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η ενδιαφέρουσα αυτή περίπτωση ευαισθητοποίησε τους ιατρούς για τον κίνδυνο της επίπτωσης της απότομης αύξησης του δείκτη σωματικής μάζας στην αρτηριακή πίεση στον νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη τύπου 2 με κετοξέωση. Συνιστούμε ότι σε αυτούς τους ασθενείς η αναγκαιότητα χορήγησης ινσουλίνης θα πρέπει να επανακαθορίζεται μετά την ύφεση της διαβητικής κετοξέωσης. *Αχ Ιατρική 2016, 35: 70-76.*

**Λέξεις κλειδιά:** Εφηβεία, δείκτης βάρους σώματος, ινσουλino-θεραπεία, κετοτοξίκωση, λιπιδικό προφίλ, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, υπέρταση

#### Αλληλογραφία:

Alphonsus N Onyiriuka  
Τμήμα Υγείας του Παιδιού, Μονάδα  
Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών Νοσημάτων  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Benin, (Πόλη)  
Benin PMB 1111, Νιγηρία  
e-mail: alpndiony@yahoo.com &  
didiruka@gmail.com

Υποβλήθηκε 4-1-16  
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 8-2-16

## INTRODUCTION

It was previously believed that type 2 diabetes mellitus (T2DM) is rare in the paediatric population and that the occurrence of diabetic ketoacidosis (DKA) in T2DM is rarer<sup>1,2</sup>. However, in recent times, the American Diabetes Association consensus statement on T2DM in children estimated that 5% to 25% of new-onset cases had DKA<sup>3</sup>. Pinhas-Hamiel and Zeitler

reported a case of a 12-year-old African-American with T2DM and ketoacidosis<sup>4</sup>.

In the paediatric population, ketoacidosis less frequently complicates Type 2 diabetes (T2D) than type 1 diabetes. To the best of our knowledge, the timing of progression of cardiovascular and other metabolic diseases in children with T2D has not been documented in Nigeria. Steep increase in body mass

index (BMI) during childhood and adolescence is associated with elevation in blood pressure (BP) and adverse serum lipid profile but epidemiological data on this subject is scarce in Nigeria. Steep increases in BMI during childhood lead to increase in BP, even if baseline BMI is low. In this regard, Kuwahara et al<sup>5</sup> in a study among Japanese adolescents demonstrated a correlation between steep BMI increase and elevation in blood pressure. Masuo et al<sup>6</sup>, also reported weight gain-induced blood pressure elevation. Among a cohort of children and adolescents followed-up for two years, multiple linear regression analysis revealed that blood pressure increased by 0.77mmHg for every kilogram of weight gain<sup>7</sup>. It is estimated that the risk of developing hypertension is 20% to 23% for every 5% increment in body weight<sup>8</sup>. Worldwide, the prevalence of obesity-related hypertension in the paediatric age group is increasing as a consequence of the childhood obesity epidemic. The pathophysiology of obesity-related hypertension is complex, involving multiple potential mechanisms likely to contribute to the development of higher BP in obese children<sup>9</sup>. These mechanisms include hyperinsulinaemia, activation of the rennin-angiotensin-aldosterone system, stimulation of the sympathetic nervous system, abnormalities of adipokines such as leptin, direct effects of perinephric fat on the renal parenchyma and cytokines acting at the vascular endothelial level<sup>10,11</sup>. In addition, obesity can cause an elevation in BP by altering cardiac output, cardiac systolic and diastolic function and renal-pressure natriuresis<sup>12</sup>.

The report of some studies indicate that abnormalities in lipid profile are common among overweight/obese children and adolescents<sup>12,13</sup> but the degree of obesity had no effect on serum lipid profile<sup>12</sup>. Among Japanese adolescents, Fujita et al<sup>9</sup>, demonstrated that rapid weight gain leading to obesity predicted adverse serum lipid profile and high BP and that this relationship was mediated through BMI, particularly abdominal or visceral fat in later life. The report of a study in Turkey showed that youth with BMI > 85<sup>th</sup> percentile for age and sex were 7 times more likely to have adverse high-density lipoprotein (HDL) cholesterol than their normal BMI counterparts<sup>14</sup>. Abdominal obesity, as determined by waist circumference greater

than 90<sup>th</sup> percentile for age and sex, has been shown to be associated with an adverse lipid profile in obese children aged 12-14 years<sup>15</sup>. Thus, linking overweight/obesity to atherogenic lipoprotein profile and risk of cardiovascular disease. HDL transfers cholesterol and other lipids from peripheral tissues as well as from atheromas of arterial wall back to the liver, a process termed reverse cholesterol transport<sup>16</sup>. The reverse cholesterol pathway is considered to be vasoprotective and is driven by HDL<sup>17</sup>. Recent epidemiological studies have shown that a low level of HDL-cholesterol is an important risk factor for atherosclerosis<sup>18</sup>.

The purpose of this case report is to alert physicians of the danger of steep increase in BMI on blood pressure in newly diagnosed type 2 diabetes with ketoacidosis, following failure to re-evaluate the need for insulin after resolution of DKA.

## CASE REPORT

We report a case of a 16-year-old boy who presented at the Children's Emergency Unit, University of Benin Teaching Hospital (UBTH) with fast breathing for 24 hours, generalized body weakness for 2 hours and unresponsiveness to calls for 0.5 hours. Further questioning revealed history of excessive eating for 6 weeks, weight loss for 2 weeks, excessive urination for 2 weeks and vomiting for 4 days. His family history indicated that his father was obese with type 2 diabetes and died 8 months earlier from suspected cardiac arrest. The patient was born small-for-gestational with a birth weight 2.2kg at term. Physical examination revealed an acutely ill-looking adolescent boy with moderate dehydration. He had acanthosis nigricans around his neck. His anthropometric measurements were as follows: weight 60kg (25<sup>th</sup>-50<sup>th</sup> percentile), height 176cm (50<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile) and BMI 19.4kg/m<sup>2</sup> (25<sup>th</sup> percentile). We had no record of the waist circumference. He had altered consciousness with a Glasgow Coma Scale of 11/15. He was tachypnoeic with a respiratory rate 46 cycles/minute. He was noted to have an acidotic breathing pattern. He had tachycardia (pulse rate was 120 minute) and a normal blood pressure reading of 110/70mmHg (systolic BP 50<sup>th</sup> percentile, diastolic BP 50<sup>th</sup>-90<sup>th</sup> percentile). The

laboratory findings at the point of admission were: hyperglycaemia 19.7mmol/L; acidosis (serum bicarbonate) 5mmol/L; ketonuria 2+. We did not have laboratory facility for determination of blood pH. His fasting serum C-peptide level was 350pmol/L. A diagnosis of ketoacidosis in a newly diagnosed type 2 diabetes was made and he was managed as such, following ISPAD recent guidelines<sup>18</sup>. He was discharged after 9 days from admission on premixed subcutaneous insulin, 60 Units/day, administered twice daily. At the point-of-discharge from the hospital, his weight and BP were 60.5kg (25<sup>th</sup>-50<sup>th</sup> percentile) and 120/70mmHg, respectively. The patient defaulted but presented again 6 months later at the age of 17 years. At second presentation, the results of anthropometric measurements were as follows: waist circumference 98.7cm (> 90<sup>th</sup> percentile), weight 89kg (95<sup>th</sup> percentile), height 180cm (75<sup>th</sup> percentile) with a BMI of 27.5kg/m<sup>2</sup> (90<sup>th</sup>-95<sup>th</sup> percentile). His BP has risen to 180/80mmHg (systolic 99<sup>th</sup> percentile; diastolic 90<sup>th</sup> percentile for height, age and sex). His fasting blood glucose was 6.5mmol/L with HbA1C of 34 mol/mol (5.3%). There was no record of HbA1C at diagnosis. The C-peptide level was not measured after 12 months or more because the patient was lost to follow up. He said he has been taking the insulin at the prescribed dose during the 6-month period of default. The serum lipid profile of our patient is summarized in Table 1.

## DISCUSSION

At first presentation, our patient demonstrated a number of clinical features characteristic of T2DM in adolescent population, such as acanthosis nigricans, a positive history of type 2 diabetes in a first degree

relative, small-for-gestational age at birth, initial diagnosis at age of 16 years, black African descent and an elevated C-peptide level<sup>20,21</sup>. The diagnosis of T2D was further strengthened by the subsequent development hypertension and decreased HDL-cholesterol level<sup>20,21</sup> and a borderline triglyceride level<sup>19</sup>. A measured C-peptide level of 350pmol/L is definitely elevated and when C-peptide level is raised in association with type 1 diabetes, the patient is usually an obese adolescents<sup>21</sup>. Our patient was not obese at first presentation, thus making the presence of an elevated C-peptide unusual, if the patient had type 1 diabetes. Following missed clinic and continuing administration of insulin at home, he presented again (6 months later) with a steep increase in BMI. The BMI has crossed three percentile curves during the period. The observed steep BMI trajectory was associated with hypertension with the systolic BP rising to the 99<sup>th</sup> percentile. This is not surprising as previous studies have reported a similar observation<sup>5-7</sup>. It is noteworthy that the elevation in BP was more marked in the systolic than in the diastolic BP. This observation is in keeping with previous reports<sup>22,23</sup>. With regard to our patient, the primary cause of the steep increase in BMI was continued self-administration of insulin at home and possibly, overeating because of poor supervision, having lost his father earlier on. In turn, the steep increase in BMI may account for the systolic hypertension. The need for insulin therapy was to be re-evaluated one week later in the clinic but he missed the clinic. It is possible that during this period of default he was taking a higher dose of insulin than he stated which support the normal HbA1C obtained at second presentation. Other mechanisms linking BMI increase with elevation in BP has been elucidated and documented in literature. These

**Table 1.** Summary of our patient's serum lipid profile.

<i>Serum lipid profile</i>	<i>Results</i>	<i>Comments</i>
<b>Total serum cholesterol</b>	2.5382 mmol/L (98mg/dl)	<5 <sup>th</sup> percentile; desirable
<b>Serum HDL-cholesterol</b>	0.7252 mmol/L (28mg/dl)	<5 <sup>th</sup> percentile; high risk for CVD
<b>Serum LDL-cholesterol</b>	1.5045 mmol/L (51mg/dl)	50 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile; optimal
<b>Serum triglyceride</b>	1.1058 mmol/L (97mg/dl)	75 <sup>th</sup> -90 <sup>th</sup> percentile; Border line <sup>19</sup>
<b>Triglyceride: HDL-C ratio</b>	3.464	Within normal limits (but ideally <2)

HDL = High-density lipoprotein; LDL= Low-density lipoprotein; CVD = Cardiovascular disease



mechanisms include hyperinsulinaemia, activation of the rennin-angiotensin-aldosterone system, stimulation of the sympathetic nervous system, abnormalities of adipokines such as leptin, direct effects of perinephric fat on the renal parenchyma and cytokines acting at the vascular endothelial level<sup>9,10</sup>. Obesity can cause an elevation in BP by altering cardiac output, cardiac systolic and diastolic function and renal-pressure natriuresis<sup>11,15</sup>. In addition, visceral fat has been described as an endocrine organ secreting adipocytokines which has been related to the pathogenesis of hypertension in obesity<sup>24</sup>. Our patient had abdominal (visceral) obesity as evidenced by a waist circumference greater than the 90<sup>th</sup> percentile. In Japan, Ohnishi et al<sup>25</sup>, found a correlation between abdominal obesity and elevation in blood pressure. In that study, the relative risk of hypertension was 2.33 when individuals with abdominal obesity were compared with those without abdominal obesity.

According to the American Academy of Pediatrics Practice Guidelines, our patient had an adverse serum lipid profile – a low HDL-cholesterol level and a borderline triglyceride level<sup>19</sup>. This is not surprising because a previous study among obese Mexican children, aged 6-17 years found that low HDL-cholesterol plus hypertriglyceridaemia was the most common abnormality in lipid profile<sup>13</sup>. In addition, a study in Turkey found that youths with BMI greater than 85<sup>th</sup> percentile for age and sex were seven times more likely to have adverse HDL-cholesterol than their counterparts with normal BMI. Although by definition, our patient belongs to the overweight category, his BMI rose steeply from 25<sup>th</sup> percentile to over 90<sup>th</sup> percentile (crossing three different percentile curves) over a period of 6 months. In individuals with central obesity (like our patient), remodeling of HDL occurs in circulation, resulting in its enrichment with triglyceride and increased metabolic clearance<sup>26</sup>. This phenomenon explains the low level of HDL observed in our patient.

The need for insulin therapy was to be re-evaluated one week later in the clinic but he missed the clinic appointment and presented again 6 months later. Similar observation has been reported previously. In this regard, Kawahara et al,<sup>27</sup> reported that 56.9% of

patients with T2DM stopped coming to their hospital diabetes clinic appointment. During the period of missed clinic appointment, he reportedly continued self-administration of insulin and the dose may even be higher than stated. Apart from the insulin administration, he may have been overeating since there was no supervision at home, particularly as his father has died earlier, further accounting for the steep increase in BMI.

In conclusion, this case report alerted physicians of the danger of steep increase in BMI on blood pressure in newly diagnosed type 2 diabetes with ketoacidosis. We advocate that the need for insulin therapy must be carefully re-evaluated after resolution of DKA in such patients.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

### REFERENCES

1. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. Type 2 diabetes in the young: The evolving epidemic. IDF Consensus Workshop. *Diabetes Care* 2004; 27:1798-1811.
2. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146:693-700.
3. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381-389.
4. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. A weight problem – Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adolescents. *Diabetes Spectrum* 1997;10:292-298.
5. Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, et al. Steeper increases in body mass index during childhood correlate with blood pressure elevation in adolescence: a long-term follow up study in a Japanese community. *Hypertens Res* 2014;37:179-184.
6. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000;35:1135-1140.
7. McGavock JM, Torrance B, McCuire KA, Wonzy P, Lewanczuk RZ. The relationship between weight gain and blood pressure in children and adolescents. *Am J Hypertens* 2007; 20:1038-1044.
8. Droyvold WB, Midthjell K, Nisen TI, Holman J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes*

- (Lond) 2005;29:650-655.
9. Becton LJ, Shatat IF, Flynn JT. Hypertension and obesity: Epidemiology, mechanisms and clinical approach. *Indian J Pediatr* 2012;79:1056-1061.
  10. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005;45:9-14.
  11. Hall JE, Brands MW, Henegar JK. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:91-107.
  12. Friedland O, Nemet D, Gorodnitsky N, Wolach B, Eliakim A. Obesity and lipid profiles in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1011-1016.
  13. Arjona-Villilana RD, Herrera-Sanchez LF, Sumarraga-Ugalde C, Alcocer-Gambra MA. Relationship between body mass index and lipid profile in obese Mexican children and adolescents: retrospective analysis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2014;71:88-94.
  14. Sanlier N, Yabanci N. Relationship between body mass index, lipid and homocystiene levels in university students. *J Pak Med Assoc* 2007;57:491-495.
  15. Fujita Y, Kouda K, Nakamura H, Iki M. Association of rapid weight gain during early childhood with cardiovascular risk factors in Japanese adolescents. *J Epidemiol* 2013;23:103-108.
  16. Fredenrich A, Bayer P. Reverse cholesterol transport, high density lipoprotein and HDL cholesterol: recent data. *Diabetes Metab* 2003;29:201-205.
  17. Flodmark CE, Sveger T, Nilsson-Ehle P. Waist measurement correlates to potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12-14-year-old children. *Acta Paediatr* 1994;83:941-945.
  18. Wolfsdorf JJ, Allgrove J, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Diabetes ketoacidosis *Pediatr Diabetes* 2014; 15(Suppl 20):154-179.
  19. Horsley L. Practice Guidelines: AAP Clinical Report on Lipid Screening in Children. *Am Fam Physician* 2009;79:703-705.
  20. Polychronakos C, Voulgaropoulos C, Punthakee Z. Diabetes mellitus. In: Sarafoglou K ed. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. New York, Mc Graw Hill Medical Publishers, 2010:245-274.
  21. Zeiter P, Fu J, Tanden N, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Type 2 diabetes in child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):26-46.
  22. Horta RL, Barros FC, Victora CG, Cole TJ. Early and late growth and blood pressure in adolescents. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:226-230.
  23. Daniels SR, McMahon RP, Obarzanek E, et al. Longitudinal correlates of change in blood pressure in adolescent girls. *Hypertension* 1998;31[part I]:97-103.
  24. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes* 2008;32:S83-S92.
  25. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, et al. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2008;31:1385-1390.
  26. Lamarche R, Uffelman KD, Carpentier A, et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apoA-1 in healthy men. *J Clin Invest* 1999;103:1191-1199.
  27. Kawahara R, Amemiya T, Yoshino M, Miyamae M, Sasamoto K, Omori Y. Dropout of young non-insulin-dependent diabetics from diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24:181-183.

**Νέα της ΙΕΔΕΠ**  
**IEDEP News**

## *Αχαϊκές Ιατρικές Ημέρες* *Πάτρα 9 & 10 Απριλίου 2016*

### *Achaia Medical Days 2016* *Patras 9 & 10 of April 2016*

Με επιτυχία έλαβε χώρα στις 9 και 10 Απριλίου 2016 στο ξενοδοχείο ASTIR της Πάτρας το καθιερωμένο πλέον συνέδριο –ήδη ήταν το 12ο– της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδας–Πελοποννήσου. Επίκεντρο του φετινού συνεδρίου ήταν «Καρδιαγγειακές Παθήσεις και Συννοσηρότητες», με ένα πλούσιο θεματολόγιο που αφορούσε ένα ευρύ φάσμα καρδιακών και αγγειακών παθήσεων. Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου απονεμήθηκε τιμητική διάκριση (εικόνα) στο μέλος της ΙΕΔΕΠ και Επιστημονικό Συνεργάτη της ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ Καθηγητή και Δ/ντή της Νευροχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου της Πάτρας κ. Θεόδωρο Μαραζιώτη. Αναφορά στο έργο και την προσφορά του τιμώμενου έγινε από τον Αντιπρόεδρο της ΙΕΔΕΠ κ. Παναγιώτη Θεοδωρόπουλο:

Είμαι ιδιαίτερα ευτυχής που έχω τη χαρά και την τιμή να παρουσιάσω σήμερα τον ιατρό κ. Θ. Μαραζιώτη ο οποίος γεννήθηκε στο Τραγανό Ηλείας το 1942 και είναι έγγαμος με δύο παιδιά.

Τελείωσε τη βασική του εκπαίδευση στην Πάτρα και το 1965 φοίτησε στην Ιατρική Σχολή Θεσσαλονίκης και Αθηνών απ' όπου έλαβε και το πτυχίο. Ως ιατρός υπηρέτησε τη στρατιωτική του θητεία ως Έφεδρος Ανθυποσμηναγός για 28 μήνες. Υπηρέτησε ως αγροτικός ιατρός στο Χούμερο Ρεθύμνου (1969-1970).

Ειδικοτεύθηκε στη Νευροχειρουργική σε εκπαιδευ-



*Από αριστερά. Ο Πρόεδρος της ΙΕΔΕΠ Ιωάννης Τσολάκης, ο τιμηθείς καθηγητής Θεόδωρος Μαραζιώτης και ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής "Αχαϊκές Ιατρικές Ημέρες 2016" Νικόλαος Κούνης.*

τικά και πανεπιστημιακά κέντρα Lavigny, Λωζάνης Ελβετίας καθώς και στο Henri-Mondor των Παρισίων από το 1970-1977. Μετεκπαιδεύτηκε μετά τη λήψη της ειδικότητας του Νευροχειρουργού από το 1977 έως το 1980 στις Νευροχειρουργικές Κλινικές των Πανεπιστημίων Henri-Mondor Παρισίων και Vaud

Λωζάνης Ελβετίας καθώς επίσης μετεκπαιδεύτηκε στο Νευροπαθολογικό Τμήμα της Sandoz στη Βασιλεία της Ελβετίας για έξι μήνες το 1990-1991.

Υπηρετήσε:

Α) στο Γενικό Νοσοκομείο Πατρών από το 1980 έως το 1984 ως Ειδικευμένος βοηθός και ως Επιμελητής

Β) στην Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική Κλινική του Παν/μίου Πατρών από το 1985 έως τον Αύγουστο του 2009 ως Λέκτορας, ως Επίκουρος, ως Αναπληρωτής και ως τακτικός Καθηγητής τελευταία.

Έχει λάβει το Διδακτορικό του από την Ιατρική Σχολή του Παν/μίου της Λωζάνης το 1980. Έχει αρκετές ανακοινώσεις σε Ελληνικά και Διεθνή ιατρικά συνέδρια. Έχει δημοσιεύσει αρκετά άρθρα σε ελληνικά και ξενόγλωσσα ιατρικά περιοδικά. Έχει εκδώσει το βιβλίο για τους φοιτητές με τον τίτλο: «Σημειώσεις Μαθημάτων Νευροχειρουργικής» έκδοσης του Παν/μίου Πατρών το 2009.

Υπήρξε για 12 χρόνια Δ/ντής της Παν/μιακής Ν/Χ Κλινικής ΠΓΝΠ και Δ/ντής για τρία χρόνια του Χειρουργικού Τομέα. Ήταν Αναπληρωματικό μέλος για επτά χρόνια τόσο της Επιστημονικής Επιτροπής του ΠΓΝΠ όσο και του Πε.Σ.ΥΠ Δυτικής Ελλάδος. Εχρημάτισε Τακτικό μέλος της Επιτροπής Έρευνας Ηθικής & Δεοντολογίας του ΠΓΝΠ για τρία χρόνια καθώς και μέλος του Συμβουλίου Εκλογής Διευθυντών Ιατρών ΕΣΥ για τη Ν/Χ ειδικότητα για τέσσερα χρόνια από το 2002 έως 2006 και στη συνέχεια για τρία χρόνια ως Αναπληρωματικό μέλος.

Ήταν επίσης Τακτικό μέλος του Συμβουλίου Κρίσης και Επιλογής Ιατρών και Οδοντιάτρων ΣΚΕΙΟΠΝΙ

Περιφέρειας Δυτικής Ελλάδος για επτά χρόνια. Μέλος και του Ανωτάτου Υγειονομικού Συμβουλίου του ΙΚΑ το 1994. Συμμετείχε στην εκπόνηση διατριβών της ιατρικής του Παν/μίου Πατρών ως και μέλος Επιτροπής Σύνταξης των Περιοδικών: α) Πρόοδος στην ιατρική επιστήμη και β) Ελληνική Νευροχειρουργική.

Διετέλεσε μέλος της Ελληνικής Νευροχειρουργικής Εταιρείας, της Ελλήνων Νευροεπιστημόνων, της Ελληνικής Εταιρείας για τις Νευροεπιστήμες, της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδας-Πελοποννήσου, της Εταιρείας Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης, της Ελληνικής Εταιρείας Σπονδυλικής Στήλης, της Γηριατρικής και Γεροντολογικής Εταιρείας Ν/Δ Ελλάδος, του Συνδέσμου Φίλων Στέγης Επιστημών Πάτρας, της Εταιρείας Πελοποννησιακών Σπουδών, του Συλλόγου Ηλείων Καθηγητών Τριτοβάθμιας Εκπαίδευσης κ.λπ.

Είναι κάτοχος της Γαλλικής και της Αγγλικής γλώσσας με ιδιαίτερα ενδιαφέροντα στην Ιστορία, στη Φιλοσοφία και στη Γλώσσα.

Σήμερα κατέχει τον τίτλο του Ομότιμου Καθηγητή της Ιατρικής του Παν/μίου Πατρών από τον Μάρτιο του 2010.

Το Διοικητικό Συμβούλιο της ΙΕΔΕΠ κατά την συνεδρίασή του στις 18-2-2016 απεφάσισε ομόφωνα να του απομείνει κατά τη διάρκεια των Αχαϊκών Ιατρικών Ημερών όπως συνηθίζει κάθε χρόνο να τον τιμήσει με την επίδοση τιμητικής πλακέτας για την υπεύθυνη και έντιμη πορεία του ως ανθρώπου και ως ιατρού για τις σπουδαίες υπηρεσίες του στο Παν/μιο και στην κοινωνία της περιοχής Πατρών και για την προσφορά του στην ανακούφιση του ανθρώπινου πόνου.



ΣΥΝΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ



ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ  
ΚΟΡΙΝΘΟΥ

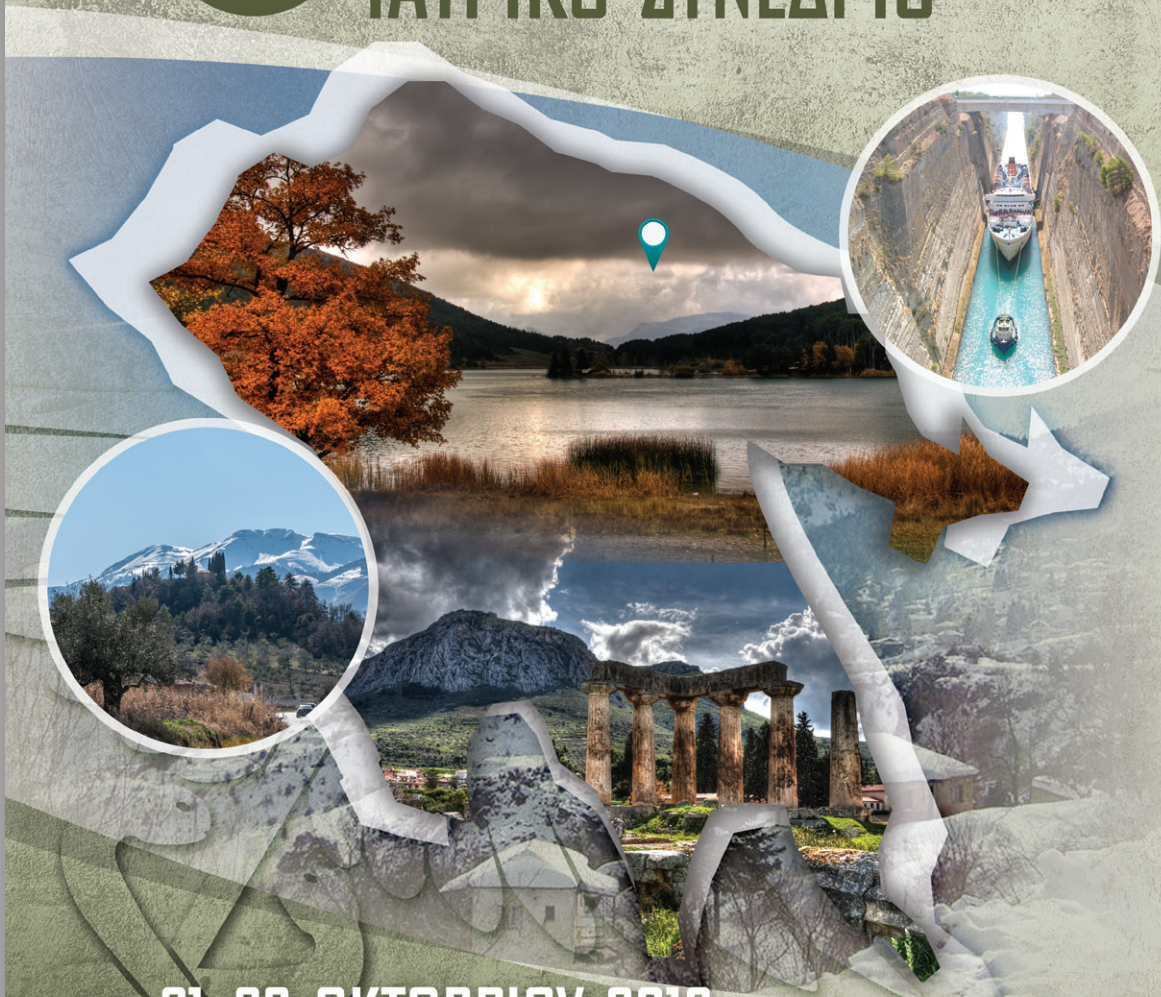
ΙΑΤΡΙΚΟΙ ΣΥΛΛΟΓΟΙ  
ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ  
ΚΑΙ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

120

# ΠΑΜΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΙΑΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ



21-23 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2016  
ΤΡΙΚΑΛΑ ΟΡΕΙΝΗΣ ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ

**eVIP**  
events & congresses

Γραμματεία - Πληροφορίες:  
Τ.Θ. 2816 - Αστρος - Τ.Κ. 220 01 Τ: 27550 22201 - F: 211 8505006  
E: e-vip@otenet.gr - www.e-vip.com.gr





# ΠΑΜΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΙΑΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

## 21-23 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2016, ΤΡΙΚΑΛΑ ΟΡΕΙΝΗΣ ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Το ελεύθερο σκέλος του Συνεδρίου θα περιλαμβάνει Ελεύθερες Ανακοινώσεις (Ε.Α.) και Αναρτημένες Ανακοινώσεις (e-posters).

Η περίληψη των εργασιών που θα αποσταλούν, για Ελεύθερες Ανακοινώσεις και Αναρτημένες Ανακοινώσεις, θα πρέπει να είναι μέχρι 300 λέξεις, σε γραμματοσειρά Times New Roman, μεγέθους 12 και 1,5 διάστιχο και να μην περιλαμβάνει διαγράμματα ή πίνακες.

Οι εργασίες θα πρέπει να είναι ολοκληρωμένες για να γίνονται δεκτές.

### Η ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΔΟΜΗΜΕΝΗ ΩΣ ΕΞΗΣ:

#### **Εισαγωγή, Σκοπός, Υλικό, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα.**

Ο τίτλος της εργασίας, που δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 70 χαρακτήρες, πρέπει να γράφεται με ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΓΡΑΜΜΑΤΑ.

Τα ονόματα των συγγραφέων, ο φορέας και η χώρα να γράφονται κάτω από τον τίτλο. Σε κάθε εργασία μπορούν να αναφέρονται έως 10 συγγραφείς. Τα αρχικά του μικρού ονόματος των συγγραφέων να γράφονται πρώτα. Να υπογραμμίζεται ο κύριος συγγραφέας που θα παρουσιάσει την εργασία. Να μην αναγράφονται οι επιστημονικοί τίτλοι των συγγραφέων.

Πρέπει να παρεμβάλλεται μονό διάστημα ανάμεσα σε τίτλο, συγγραφείς και χώρο προέλευσης των συγγραφέων. Να υπάρχει μια σειρά κενή πριν το κείμενο της περίληψης. Στην περίπτωση που χρησιμοποιηθούν συντομογραφίες, να αναφέρονται την πρώτη φορά ολογράφως. Μην συμπεριλαμβάνετε γραφικά στο κείμενο της περίληψης.

Μετά την παραλαβή της εργασίας τυχόν αλλαγές, προσθήκες ή διορθώσεις δεν θα γίνονται δεκτές.

### ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΗ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ : 21 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2016

### ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ & ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ

**Ελεύθερες Ανακοινώσεις:** Διάρκεια παρουσίασης: 8 λεπτά (και 2 λεπτά συζήτηση)

**Αναρτημένες Ανακοινώσεις:** Διάρκεια παρουσίασης: 5 λεπτά.

Στο χώρο του συνεδρίου θα παρουσιαστούν οι Αναρτημένες Ανακοινώσεις, μόνο σε ηλεκτρονική μορφή, e-posters (ΔΕΝ ΘΑ ΧΡΕΙΑΣΤΕΙ ΕΚΤΥΠΩΣΗ ΤΟΥ POSTER) και θα αξιολογηθούν από Επιτροπή αξιολόγησης. Τα e-posters προς παρουσίαση θα αποσταλούν ηλεκτρονικά στην γραμματεία του συνεδρίου (e-mail: [e-vip@e-vip.com.gr](mailto:e-vip@e-vip.com.gr)) σε αρχείο power point, έως 3 διαφάνειες διαστάσεων 100 x 120, **μέγεθος γραμματοσειράς μεγαλύτερη του 27.**

Στο menu του PPT επιλέγετε σχεδίαση (design) διάταξη σελίδας (page setup) ρυθμίζετε το πλάτος 100 cm και το ύψος 120 cm. Τα e-posters μπορούν να παρουσιαστούν σε **μία** έως τρεις διαφάνειες.