



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΜΣ Εφαρμοσμένη Διατροφή και Διαιτολογία

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

“Επίδραση παρέμβασης με φυσικό συμπλήρωμα διατροφής στην
κατάσταση θρέψης ασθενών με ΙΦΝΕ”

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΛΟΥΜΠΟΥΡΔΗ

ΑΜ: 4421424

Τριμελής επιτροπή:

Ανδριάννα Καλιώρα (Επίκουρη Καθηγήτρια-Επιβλέπουσα)
Ιωάννης Τριανταφυλλίδης (Αναπληρωτής Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του
Ιατρικού και Φαρμακευτικού Πανεπιστημίου του ΙΑΣΙΟΥ -Ρουμανία)
Ευάγγελος Πολυχρονόπουλος (Αναπληρωτής Καθηγητής)

ΑΘΗΝΑ 2016

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνει τη νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα. Η φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου με διαφορετικό τύπο και βαθμό βαρύτητας χαρακτηρίζει και τις δύο αυτές νόσους. Στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρούνται φλεγμονώδη φαινόμενα μόνο στο βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο χιτώνα του παχέος εντέρου. Στη νόσο Crohn προσβάλλεται το σύνολο του πάχους του εντερικού σωλήνα, από το βλεννογόνο έως τον ορογόνο υμένα. Η αιτιολογία τους παραμένει άγνωστη. Παρατηρείται όμως, και στα δυο νοσήματα, μιας μορφής οικογενειακή προδιάθεση υποδηλώνοντας μια γενετική βάση, η οποία δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η μαστίχα Χίου παράγεται από τον κορμό και τα κλαδιά του μαστιχόδεντρου, που είναι γνωστό ως Μαστιχοφόρος Σχίνος με ρητινώδη μορφή. Είναι πλούσια σε τερπένια και πολυφαινόλες, τα οποία της προσδίδουν ευεργετικές ιδιότητες, κάποιες από τις οποίες και πιο σημαντικές είναι η αντιοξειδωτική και η αντιφλεγμονώδης δράση.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ημερήσιας πρόσληψης 2,8gr Μαστίχας Χίου για τη διάρκεια τριών μηνών έναντι εικονικού σκεύασματος, σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

Για την αξιολόγηση μετρήθηκαν:

- α) Εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής: καλπροτεκτίνη και λυσοζύμη κοπράνων
- β) Η κλινική εικόνα των ασθενών: δείκτης ενεργότητας της νόσου. Harvey & Bradshaw για τη νόσο Crohn και Mayo Clinic Score για την ελκώδη κολίτιδα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η Μαστίχα Χίου φάνηκε να βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών με μείωση του δείκτη ενεργότητας Harvey & Bradshaw για τη νόσο Crohn και Mayo Clinic Score για την ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με τη μέση τιμή τους στην αρχή της παρέμβασης, αλλά και συγκριτικά με το εικονικό σκεύασμα. Μείωση παρατηρήθηκε επιπλέον και στους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής, την καλπροτεκτίνη και τη λυσοζύμη των κοπράνων τόσο στους ασθενείς με νόσο Crohn όσο και στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, στις ομάδες όπου λάμβαναν το συμπλήρωμα μαστίχας Χίου συγκριτικά με τη μέση τιμή τους στην αρχή της παρέμβασης, αλλά και συγκριτικά με το εικονικό σκεύασμα, με εξαίρεση εδώ την τιμή της καλπροτεκτίνης των κοπράνων στους ασθενείς με νόσο Crohn όπου αυξήθηκε η μέση τιμή της στο τέλος της παρέμβασης.

Συμπερασματικά, η πρόσληψη συμπληρώματος μαστίχας Χίου ως φυσικού προϊόντος φαίνεται να έχει θετική επίδραση στη μείωση της εντερικής φλεγμονής (μείωση της καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης των κοπράνων) και στη βελτίωση της κλινικής εικόνας (μείωση του δείκτη Harvey-Bradshaw και Mayo Clinic Score) των

ασθενών με ΙΦΝΕ. Τα δεδομένα αποτελούν αρχικά αποτελέσματα μιας μεγαλύτερης κλινικής μελέτης με χορήγηση μαστίχας Χίου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και μέχρι τώρα είναι πολύ ενθαρρυντικά. Επομένως, μεγαλύτερο δείγμα ασθενών θα διαλευκάνει την αρχική υπόθεση της μελέτης.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, Νόσος Crohn, Ελκώδης κολίτιδα, καλπροτεκτίνη κοπράνων, λυσοζύμη κοπράνων

ABSTRACT

The Inflammatory Bowel Diseases (IBD) include both Ulcerative colitis and Crohn's disease. They are characterized by the different type and gravity rate of the inflammation at the intestinal mucosa. At Ulcerative Colitis, inflammatory phenomena are noticed only at the mucosa and submucosa sleeve of the colon. In Crohn's disease it is affected the entire thickness of the intestinal tract, from the mucosa to the serous membrane. Their explanation is still unknown. However, there is, in both diseases, a kind family predisposition suggesting a genetic basis, which has not fully elucidated yet. Chios Mastic is produced from the bole and branches of the mastic tree, which is known as Mastic Schinos with resinous form. It is rich in terpenes and polyphenols, that give its beneficial properties, some of which, the most important are the antioxidant and the anti-inflammatory activity.

The aim of the present study was the evaluation of the effectiveness from the daily taking of 2.8 gr of Chios Mastic for three months compared with placebo tablets, to patients with active Crohn disease and ulcerative colitis.

The measurements for the evaluation were:

- a) Biomarkers of inflammation: fecal calprotectine and fecal lysozyme
- b) Clinical course of patients: Harvey & Bradshaw activity index for Crohn disease and Mayo Clinic Score for ulcerative colitis.

The results indicated that the Chios Mastic seemed to improve the clinical course of patients by reducing the activity index Harvey & Bradshaw for Crohn's disease and Mayo Clinic Score for ulcerative colitis, compared to the mean value at the baseline, but also comparatively with placebo. Further reduction was noticed to the biomarkers of inflammation, fecal calprotectine and fecal lysozyme in all the patients with Crohn disease and with ulcerative colitis. This reduction is referred to the groups which were taking the Chios Mastic supplement compared to the mean value at the baseline, but also compared to the placebo, with exception of fecal calprotectine rate in patients with Crohn disease, in which, it was increased the mean value at the end of the intervention.

In conclusion, Chios Mastic taken as a natural product seems to has positive effects at the reduction of the intestinal inflammation (reduction of fecal calprotectin and fecal lysozyme) and at the improvement of the clinical course (reduction of Harvey and Bradshaw activity index and Mayo Clinic Score) of the IBD patient. The data of this study are preliminary results of a larger randomized placebo and controlled clinical trial in which, it is providing Chios Mastic at IBD patients, with

considerably encouraging results. Therefore, a greater sample of patients will clarify the initial hypothesis of the study.

Key words: Inflammatory Bowel Disease, Crohn Disease, Ulcerative Colitis, Fecal calprotectine, Fecal lysozyme

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ASCA	αντισώματα έναντι του <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Antibodies)
CDAI	δείκτη ενημερότητας νόσου Crohn (Crohn's Disease Activity Index)
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein)
GSH	γλουταθειόνη (glutathione)
HAEC	ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής (Human Aortic Endothelial Cells)
IFN-γ	ιντερφερόνη -γ (interferon- gamma)
IgA	ανοσοσφαιρίνη A (immunoglobulin A)
IL-	ιντερλευκίνη- (interleukin-)
LDL	λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein)
LPS	λιποπολυσακχαρίτης (Lipopolysaccharides)
MDA	μεθυλενιοξυαμφεταμίνη (Methylenedioxyamphetamine)
MIF	Παράγοντας αναστολής της μετανάστευσης των μακροφάγων (Macrophage Migration Inhibitory Factor)
NF -κB	πυρηνικός παράγοντας κ-B (nuclear factor kappa beta)
NK	φονικά κύτταρα (Natural killer cells)
NOD2	nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein
P-ANCA	περιπυρηνικά αντι- ουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα
PBMC	Μονοπύρηννα κύτταρα περιφερικού αίματος (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
ROS	ελεύθερες ρίζες (reactive oxygen species)
SOD	δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase)
TBNS	2,4,6-τρινιτροβενζολοσουλφονικό οξύ (Trinitrobenzene Sulfonic Acid)
TGF -b	αυξητικός παράγοντας όγκου-β (Transforming growth factor beta)
TH-	T ρυθμιστικά κύτταρα (T helper cell)
TNF-α	παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor- alpha)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΙ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ).....	10
1.1 Εισαγωγή.....	10
1.2 Παθογένεια.....	11
1.3 Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ.....	15
1.3.1 Μακροσκοπικά Χαρακτηριστικά.....	15
1.3.2 Μικροσκοπικά Χαρακτηριστικά.....	15
1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	16
1.5 Διάγνωση.....	16
1.6 Αντιμετώπιση.....	22
1.6.1 Φαρμακευτική αγωγή.....	22
1.7 Διατροφική Αντιμετώπιση.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ ΙΦΝΕ.....	26
2.1 Οξειδωτικό στρες και ΙΦΝΕ.....	26
2.2 Μέτρηση οξειδωτικού στρες.....	27
2.3 Φλεγμονή και ΙΦΝΕ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ.....	30
3.1 Το Μαστιχόδεντρο.....	30
3.2 Συγκομιδή.....	31
3.3 Φυσικές Ιδιότητες.....	32
3.4 Χημική Σύσταση.....	34
3.4.1 Πολυφαινόλες.....	35
3.5 Τα προϊόντα της μαστίχας.....	36
3.6 Ευεργετικές δράσεις της μαστίχας Χίου.....	36
3.6.2 Αντιοξειδωτική δράση της μαστίχας.....	37
3.6.2 Αντιφλεγμονώδης δράση της μαστίχας (Νόσος Crohn).....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ.....	40
4.1 Πρωτόκολλο κλινικής Δοκιμής.....	40
4.2 Διάγραμμα ροής Κλινικής Δοκιμής.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	45
5.1 Προσδιορισμός καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης κοπράνων.....	45
5.1.1 Μέθοδος SANDWICH ELISA.....	45
5.1.2 Αντιδραστήρια-Όργανα.....	46
5.1.3 Αρχή της μεθόδου.....	46
5.1.4 Αναλυτική πορεία.....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	48
6.1 Αποτελέσματα Παρέμβασης.....	50
6.2 Αποτελέσματα για τη Νόσο Crohn.....	51
6.2.1 Δείκτης Ενεργότητας της νόσου Crohn Harvey & Bradshaw.....	51
6.2.2 Καλπροτεκτίνη Κοπράνων.....	52
6.2.3 Λυσοζύμη κοπράνων.....	53
6.3 Αποτελέσματα για την Ελκώδη Κολίτιδα.....	54
6.3.1 Δείκτης ενεργότητας της Ελκώδους κολίτιδας Mayo Clinic Score.....	54
6.3.2 Καλπροτεκτίνη κοπράνων.....	55
6.3.3 Λυσοζύμη κοπράνων.....	55
6.4 Σύγκριση αποτελεσμάτων τιμών στη νόσο Crohn και στην Ελκώδη κολίτιδα.....	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	62
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	67

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ημερήσιας πρόσληψης 2.8γρ Μαστίχας Χίου για τη διάρκεια τριών μηνών έναντι εικονικού σκευάσματος, σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

Για την αξιολόγηση προσδιορίστηκαν:

- α) Εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής: καλπροτεκτίνη και λυσοζύμη κοπράνων
- β) Η κλινική εικόνα των ασθενών: δείκτης ενεργότητας της νόσου. Harvey & Bradshaw για τη νόσο Crohn και Mayo Clinic Score για την ελκώδη κολίτιδα.

ΜΕΡΟΣ Α' ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

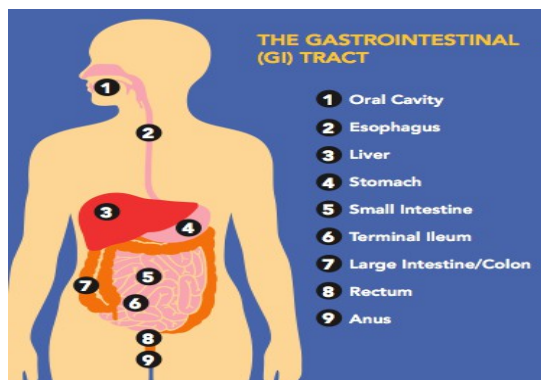
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΙ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)

1.1 Εισαγωγή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου περιλαμβάνουν τη νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα. Η φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου με διαφορετικό τύπο και βαθμό βαρύτητας χαρακτηρίζει και τις δύο αυτές νόσους.

Στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρούνται φλεγμονώδη φαινόμενα μόνο στο βλεννογόνο και στον υπό βλεννογόνο χιτώνα του παχέος εντέρου. Στη νόσο Crohn προσβάλλεται το σύνολο του πάχους του εντερικού σωλήνα, από το βλεννογόνο έως τον ορογόνο υμένα. Αντίθετα με την ελκώδη κολίτιδα, η οποία προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο, στη νόσο του Crohn είναι πιθανό να προσβληθεί οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος από το στόμα έως τον πρωκτό. Αυτό γίνεται συχνά με τμηματικό τρόπο, αν και η συμμετοχή του τελικού ειλεού και του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου είναι η πλέον συχνή.

Υπάρχουν όμως ορισμένες περιπτώσεις στις ΙΦΝΕ κατά τις οποίες προσβάλλεται μόνο το παχύ έντερο. Σε μια τέτοια περίπτωση μπορεί να παρατηρηθούν χαρακτηριστικά τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου Crohn, γεγονός που καθιστά αδύνατη τη διαφοροδιάγνωση. Συνήθως στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιείται ο ενδιάμεσος όρος κολίτιδα. [1, 2]

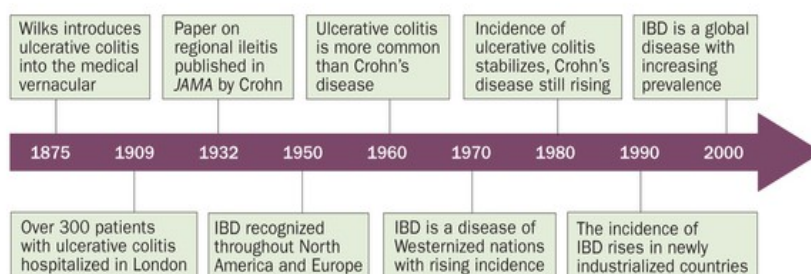


Εικόνα 1. Το γαστρεντερικό σύστημα

Η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 2-12/100.000 άτομα και της νόσου Crohn από 0,1-7/100.000 άτομα. Η εμφάνιση και των δύο νοσημάτων ποικίλει ανάλογα την περιοχή. Συναντώνται συχνά σε χώρες του βορείου ημισφαιρίου όπως π. χ. Μεγάλη Βρετανία, Σκανδιναβία, Η.Π.Α. Στις νοτιότερες χώρες δεν εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα π. χ. χώρες της Μεσογείου, Βόρεια Αφρική, Αυστραλία. Τα τελευταία βέβαια χρόνια παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης και στις δυο νόσους και στις νοτιότερες χώρες. Η επίπτωση της ελκώδους

κολίτιδας φαίνεται να παραμένει σταθερή, φαίνεται όμως πως η επίπτωση της νόσου Crohn έχει αρχίσει να αυξάνεται. Οι πληθυσμοί των λευκών επηρεάζονται συχνότερα. Η επίπτωση της ΙΦΝΕ είναι μεγαλύτερη σε άτομα ηλικίας 15 έως 30 ετών. Στις ηλικίες των 60 με 80 ετών η επίπτωση της νόσου είναι μεν αυξημένη αλλά σε μικρότερο βαθμό από τις μικρότερες ηλικίες. Υπολογίζεται ότι πάνω από ένα εκατομμύριο κάτοικοι των ΗΠΑ και πάνω από 2,5 εκατομμύρια Ευρωπαίοι θα νοσήσουν από ΙΦΝΕ τα επόμενα δέκα χρόνια, κάτι το οποίο θα επιβαρύνει αρκετά το σύστημα της υγειονομικής περίθαλψης. [3] Αύξηση παρατηρείται τα τελευταία χρόνια και στην Ελλάδα με τα ποσοστά της νόσου να αυξάνονται σημαντικά, όμως μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα.

Figure 1: Historical timelines of Crohn's disease and ulcerative colitis throughout the world.



Εικόνα 2. Εξέλιξη της νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας στον κόσμο.[3]

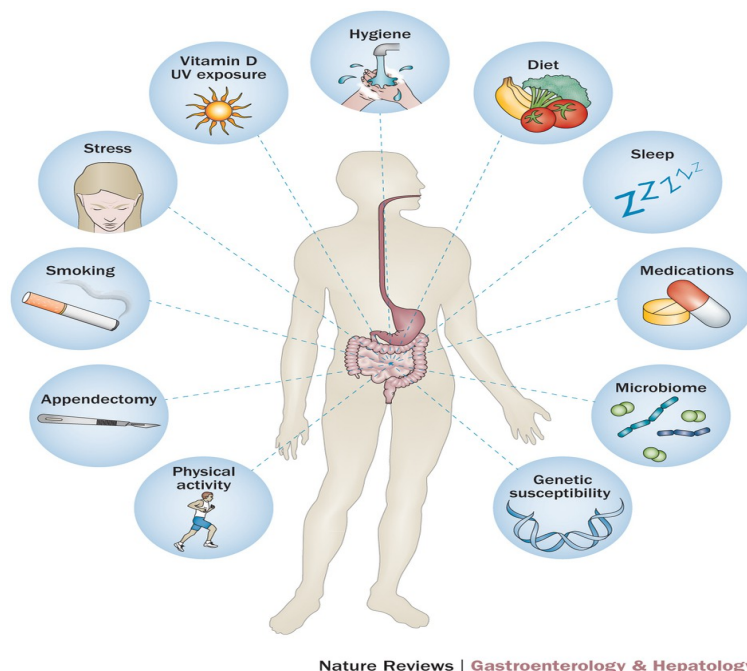
1.2 Παθογένεια

Η αιτιολογία των ΙΦΝΕ παραμένει άγνωστη. Παρατηρείται και στα δυο νοσήματα, μιας μορφής οικογενειακή προδιάθεση υποδηλώνοντας μια γενετική βάση, η οποία δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η παθογένεια της ΙΦΝΕ θεωρείται ότι οφείλεται πιθανόν σε έναν συνδυασμό: α) υπέρμετρης εντερικής ανοσολογικής απάντησης σε αντιγόνα του γαστρεντερικού συστήματος ή της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, β) φυσιολογικής ανοσολογικής απάντησης σε βλαβερά και ακόμη άγνωστα ερεθίσματα, και γ) αυτοάνοσης συμμετοχής. Από όλα τα παραπάνω προκαλείται απελευθέρωση ανοσολογικών διαμεσολαβητών, οι οποίοι ευθύνονται για τις κλινικές και ιστολογικές εκδηλώσεις της νόσου. [4]

Ο μηχανισμός της διαταραγμένης φλεγμονώδους απάντησης στην ΙΦΝΕ έχει μελετηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια. Η υψηλή συγκέντρωση των μικροοργανισμών στον εντερικό αυλό οδηγεί σε συνεχή επικοινωνία τους με τα κύτταρα ξενιστές. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να είναι αμοιβαία ωφέλιμες ή μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις και να συμβάλουν στην εντερική φλεγμονή. Το εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει, αφενός, να δρα εναντίον των παθογόνων μικροοργανισμών και να προστατεύει από την είσοδο υπερβολικά μεγάλων

πληθυσμών εντερικών μικροοργανισμών και, αφετέρου, να επιτρέπει την ανοχή στους μικροοργανισμούς της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας. Έτσι λοιπόν, η διαταραχή αυτής της ισορροπίας φαίνεται ότι προδιαθέτει στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Σε φυσιολογικές συνθήκες, επικρατεί η <<αμυντική ομοιόσταση>>, κατάσταση στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα δρα ενάντια στην παρουσία των παθογόνων μικροοργανισμών στον εντερικό σωλήνα. Πιο συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση των αμυντικών μηχανισμών μέσω ειδικών υποδοχέων αναγνώρισης πυροδοτείται από τα κύτταρα της ειδικής και μη ειδικής ανοσίας και από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, την αύξηση της έκκρισης των κυτταροκινών και των χυμοκινών, τη φαγοκυττάρωση, την αυτοφαγία, και την ενεργοποίηση των T- και B- κυττάρων. Σημαντικοί μηχανισμοί άμυνας κατά των μικροοργανισμών είναι η έκκριση της ανοσογλοβουλίνης A (IgA) από τα B-κύτταρα, η απελευθέρωση βλέννας από τα καλυκοειδή κύτταρα και η παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα κύτταρα Paneth του εντερικού επιθηλίου.

Η ανοχή του εντερικού χιτώνα στη μικροχλωρίδα επιτρέπεται από τον οργανισμό με δύο τρόπους: α) τη μείωση της έκθεσής του σε μικροοργανισμούς (μέσω των εκκρίσεων της βλέννης, της παραγωγής IgA και διατηρώντας την ακεραιότητα του επιθηλίου), β) τη ρύθμιση των μηχανισμών φλεγμονής αυξάνοντας την παραγωγή αντιφλεγμονωδών παραγόντων. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΙΦΝΕ διαδραματίζει το είδος των μικροοργανισμών που αποικούν την εντερική χώρα, ενώ για την παθογένεια της νόσου φαίνεται να έχει ευθύνη η διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ της μικροβιακής ανοχής και των αμυντικών μηχανισμών. Οι διαφορετικές αποικίες των μικροοργανισμών οδηγούν τον ξενιστή σε διαφορετική ανοσολογική απόκριση. Η παραγωγή των T βοηθητικών κυττάρων και των T ρυθμιστικών κυττάρων διαταράσσεται από κάποια είδη βακτηρίων π. χ. *Salmonella*, *Shigella* sp., *Campylobacter* sp, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα εκδήλωση φλεγμονής. [5]



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

Εικόνα 3. Παράγοντες που επηρεάζουν την παθογένεια της νόσου [3]

Επιπλέον, η διαταραχή των **ανοσολογικών μηχανισμών** έχει μελετηθεί αρκετά. [6] Στην ΙΦΝΕ κεντρικό ρόλο παίζουν οι κυτοκίνες που είναι μικρά πεπτίδια. Η έκκριση τους γίνεται τόσο από τα κύτταρα του επιθηλίου του εντέρου, όσο και από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Έχουν σαν σκοπό τη διακυτταρική επικοινωνία. Ανάλογα με τη δραστηριότητά τους γίνεται και η ταξινόμησή τους σε (λεμφοκίνες, ιντερλευκίνες και χυμοκίνες). Στη νόσο Crohn σημαντικές είναι η ιντερφερόνη γ (IFN γ), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου- α (TNF α), και μια σειρά από ιντερλευκίνες (IL-), όπως οι IL-1 β , IL-6, IL-8 και άλλες. Κάποιες κυτοκίνες προωθούν τη φλεγμονή (π. χ. TNF α , IL-6 και IL-8), ενώ κάποιες άλλες έχουν ρυθμιστικό ρόλο (π. χ. IL-10). [7]

Ένας ακόμα παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της ΙΦΝΕ είναι η **γενετική προδιάθεση**. [8] Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της ΙΦΝΕ από τους διζυγωτικούς. [9] Ακόμη, οι συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου με την πιθανότητα κινδύνου να είναι δέκα με δεκαπέντε φορές μεγαλύτερη. Το 10% περίπου των ασθενών έχει κάποιον πρώτου βαθμού συγγενή με ΙΦΝΕ. [10] Στην παθογένεια της ΙΦΝΕ φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο πολλά γονίδια. Με βάση τελευταίες έρευνες έχει γίνει ταυτοποίηση σε τουλάχιστον 99 τουλάχιστον γενετικούς τόπους, εντούτοις έχουν μελετηθεί εκτεταμένα γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την πρωτεΐνη NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), το μονοπάτι IL-23/Th17 και την αυτοφαγία. [8]

Η ΙΦΝΕ πιθανόν να οφείλεται και σε **λοιμώδεις παράγοντες**. [11] Στην παθογένεια της νόσου μπορεί να συμβάλει μια μη ελεγχόμενη φλεγμονώδης αντίδραση η οποία ενδεχομένως να έχει πυροδοτηθεί από έκθεση σε παθογόνα (π.χ. *Salmonella*, *Shigella* sp., *Campylobacter* sp.), παρότι το γενετικό υπόστρωμα καθορίζει την απάντηση σε ένα αντιγόνο. [12] Η έκφραση των “άνοσο-υπεύθυνων” γονιδίων, σε έναν υγιή γαστρεντερικό σωλήνα, ελέγχεται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Αυτό δε συμβαίνει στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, καθώς η παραπάνω ικανότητα χάνεται και επιπλέον παρατηρείται διαταραχή της έκκρισης των παραγόντων φλεγμονής. Σημαντική ένδειξη, λοιπόν, πως η φυσιολογική μικροχλωρίδα έχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΙΦΝΕ αποτελεί ο μεγάλος αριθμός των μικροοργανισμών στο κόλον των ασθενών. [12]

Η νόσος μπορεί να οδηγηθεί σε υποτροπή και επιδείνωση των συμπτωμάτων και από **ψυχοκοινωνικά αίτια**, τα οποία ανήκουν και αυτά με τη σειρά τους στους αιτιολογικούς παράγοντες. [13] Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου μπορεί να έχουν και οι **διατροφικές συνήθειες**. [14] Σύμφωνα με την “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study” θετική συσχέτιση με την ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να έχει η αυξημένη πρόσληψη λινολεϊκού οξέος (ω-6 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ). Το συγκεκριμένο λιπαρό οξύ μεταβολίζεται σε αραχιδονικό οξύ, τα παράγωγα του οποίου έχουν ισχυρή προφλεγμονώδη δράση. Η πρόσληψη πρωτεΐνης από ζωικές πηγές (κρέας ή ψάρι) αλλά όχι από αυγά ή γαλακτοκομικά, σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση της ΙΦΝΕ. [15] Βέβαια, οι ασθενείς στις συγκεκριμένες μελέτες ήταν μεσήλικες, επομένως δεν μπορούν να αναχθούν τα αποτελέσματα σε νεότερους ασθενείς. Σύμφωνα με τον Hou και συν, (2011) [16] η αυξημένη πρόσληψη κρέατος και ω-6 λιπαρών οξέων αποτελούν παράγοντες προδιάθεσης για την εμφάνιση και των δυο νοσημάτων (νόσος Crohn και ελκώδης κολίτιδα). Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών και πιο συγκεκριμένα φρούτων μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn και η αυξημένη πρόσληψη λαχανικών μειώνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας.

Τέλος, το **κάπνισμα** είναι ένας ακόμα σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Το κάπνισμα επιδρά διαφορετικά στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα. [17] Φαίνεται ότι αναστέλλεται η εμφάνιση της ελκώδους κολίτιδας, διότι υπάρχουν ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν τα συμπτώματα της νόσου μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, αυξημένος είναι ο κίνδυνος της εμφάνισης της νόσου Crohn από το κάπνισμα. Το αποτέλεσμα του καπνίσματος σε

αυτούς τους ασθενείς είναι η αύξηση της επιθετικότητας της νόσου από ότι στους μη καπνίζοντες. [10]

1.3 Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ΙΦΝΕ

1.3.1 Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά:

Ελκώδης κολίτιδα: παρατηρείται προσβολή του βλεννογόνου χιτώνα του παχέος εντέρου η οποία συνήθως αρχίζει από το τελικό τμήμα του ορθού περιλαμβάνοντας τμήμα ή ακόμα και ολόκληρο το κόλον. [10] Σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου παρατηρείται συνεχής φλεγμονή με παρουσία, οιδήματος, εξέλκωσης και αιμορραγίας, όμως οι βλάβες είναι μεταβλητής σοβαρότητας. [18, 19] Σε περίοδο ύφεσης, φυσιολογική παρατηρείται η εικόνα του παχέος εντέρου, όμως παρατηρείται ατροφικός βλεννογόνος και στενότερο και βραχύτερο κόλον όταν υπάρχουν χρόνιες ασθένειες. [12] Συνήθως είναι και η εμφάνιση ψευδοπολύποδα. [10]

Νόσος Crohn: παρατηρείται προσβολή του τελικού ειλεού ή του παχέος εντέρου, μπορεί όμως η προσβολή να επεκταθεί σε οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα από το στοματοφάρυγγα μέχρι τον πρωκτό. [19] Όπως και στην ελκώδη κολίτιδα η φλεγμονή είναι μεταβλητής σοβαρότητας, παρόλα αυτά εμφανίζεται κατά τμήματα. Η φλεγμονή συνήθως εκτείνεται σε όλα τα στρώματα του εντερικού τοιχώματος (βλεννογόνος, υποβλεννογόνος, μυϊκός και ορογόνος χιτώνας) και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να δημιουργούνται συρίγγια. [18] Ωστόσο, υπάρχουν πιθανότητες για ανάπτυξη καρκίνου στη νόσο Crohn, βέβαια οι πιθανότητες αυτές στην ελκώδη κολίτιδα είναι μικρότερες. [10]

1.3.2 Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά:

Ελκώδης κολίτιδα:

Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από τη διήθηση του βλεννογόνου από ουδετερόφιλα, διάχυτη φλεγμονή και ευθρυπτότητα αυτού λόγω εξέλκωσεων. [10] Πολλαπλά μικρο-αποστήματα παρατηρούνται γύρω από τις εντερικές κρύπτες και σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί “τοξικό megacolon” φαινόμενο στο οποίο το παχύ έντερο παρουσιάζει μεγάλη διάταση και λέπτυνση των τοιχωμάτων του. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο ρήξης. Επιπλέον, υπάρχει και η πιθανότητα πρόκλησης υπερπλασίας του υποβλεννογόνου χιτώνα σε άτομα που πάσχουν από χρόνια ελκώδη κολίτιδα, και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη βράχυνση του παχέος εντέρου και την εξαφάνιση των κολονικών κυψελών. Άλλα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά είναι το οίδημα και το ερύθημα.

Νόσος Crohn:

Παρατηρούνται παρόμοια ιστολογικά ευρήματα. Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα στην νόσο Crohn υπάρχει προσβολή όλων των στρωμάτων του εντερικού τοιχώματος από τον βλεννογόνο έως τον ορογόνο υμένα. Παρατηρούνται επίσης αφθώδη έλκη αλλά και βαθιά έλκη, και ασυνεχείς αλλά σοβαρές αλλοιώσεις των κρυπτών. [10] Στο 30% των περιπτώσεων εμφανίζονται κοκκιώματα.

1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι νόσοι παρουσιάζουν χρόνια υποτροπιάζουσα πορεία. Χαρακτηρίζονται από περιόδους ύφεσης και έξαρσης. Βασικό σύμπτωμα της ελκώδους κολίτιδας αποτελεί η αιμορραγική διάρροια, η παρουσία βλέννας στα κόπρανα και πόνος χαμηλά στην κοιλιακή χώρα. [18,4] Στην νόσο Crohn οι ασθενείς παρουσιάζουν καθυστερημένη διάγνωση λόγω των ποικίλων συμπτωμάτων της νόσου. Οι ασθενείς πιθανόν να παρουσιάζουν διαφορετικούς συνδυασμούς διάρροιας, απώλειας βάρους, κοιλιακού άλγους, πυρετού και άλλων ενοχλήσεων από το γαστρεντερικό σύστημα. Όταν η νόσος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο μπορούν να παρατηρηθούν τα παραπάνω συμπτώματα, ενώ όταν η νόσος εντοπίζεται στο παχύ έντερο παρουσιάζονται παρόμοια συμπτώματα με εκείνα της ελκώδους κολίτιδας. Συχνή επίσης στη νόσο Crohn είναι και η δημιουργία συριγγίων μεταξύ των ελίκων του εντέρου ή μεταξύ του εντέρου και του δέρματος ή οποιουδήποτε κοίλου σπλάχνου βρίσκεται παραπλεύρως. Παρατηρείται επιπλέον και περιπρωκτική προσβολή με αποστήματα και συρίγγια. [4, 18]

Επιπροσθέτως, **εξωεντερικές εκδηλώσεις** εμφανίζονται και στις δύο νόσους. Αυτές είναι ρευματολογικές, οφθαλμολογικές, δερματικά και ηπατοχολικές διαταραχές. [4] Άλλες χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της ΙΦΝΕ είναι ο πυρετός και η απώλεια βάρους. Η υποθρεψία και η χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσουν καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης και της σεξουαλικής ωρίμανσης στα παιδιά. Επιπλέον, η δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών που προκαλεί η νόσος ή η χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση ή οστεομαλακία. Μπορεί επίσης να προκληθεί και σιδηροπενική αναιμία λόγω των απωλειών αίματος που παρατηρούνται. [18]

1.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΙΦΝΕ γίνεται με τη βοήθεια, μιας ομάδας κλινικών, ενδοσκοπικών, και ιστολογικών χαρακτηριστικών, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. [20]

Η διάκριση των δύο νοσημάτων γίνεται με τη μέτρηση συγκεκριμένων αντισωμάτων στον ορό των ασθενών: α) για την **ελκώδη κολίτιδα** μετρώνται τα περιτυρηνικά αντι- ουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα (P-ANCA), β) ενώ για τη **νόσο Crohn** χρησιμοποιούνται τα αντισώματα έναντι του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). [18, 21, 22]

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΕΥΡΗΜΑ
<i>Πλήρες αιμοδιάγραμμα</i>	Μικροκυτταρική αναιμία, Λευκοκυττάρωση, Θρομβοκυττάρωση
<i>Φλεγμονώδεις δείκτες</i>	Αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξημένη C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), Καλπροτεκτίνη δείγματος κοπράνων
<i>Βιοχημικές εξετάσεις</i>	Χαμηλός σίδηρος ορού, Υποαλβουμιναιμία, Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
<i>Ειδικές ορολογικές εξετάσεις</i>	pANCA, ASCA
<i>Παρασιτολογικές εξετάσεις</i>	Βακτηριακά παθογόνα, ωάρια και παράσιτα, Λανθάνουσα αιμορραγία, Λευκοκύτταρα κοπράνων
<i>Ενδοσκοπική αξιολόγηση</i>	Γαστροσκόπηση με βιοψία, Κολποσκόπηση με βιοψία
<i>Ακτινολογικός έλεγχος</i>	Παρακολούθηση ανώτερου ΓΕΣ μέσω λεπτού εντέρου, Εντερόκλυση, Κλύσμα βαρίου

Πίνακας 1. Διάγνωση της ΙΦΝΕ [18]

Η καλύτερη μέθοδος για την παρακολούθηση της περιόδου ύφεσης της νόσου σε ασθενείς με νόσο του Crohn (CD) και ελκώδη κολίτιδα δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί.

Η ενδοσκόπηση και η ιστολογική εξέταση σε δείγματα βιοψίας αποτελούν τις gold standard για την ανίχνευση της φλεγμονής του εντέρου. Αυτές οι δυο τεχνικές είναι ακριβείς, επεμβατικές και μη καλά ανεκτές από τους ασθενείς, δεδομένου ότι η ανάγκη επαναλαμβανόμενων εξετάσεων επηρεάζει την ποιότητα ζωής τους. Παρότι, τα σκορ δραστηριότητας της νόσου και των εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής χρησιμοποιούνται ευρέως, αποδείχθηκε αναξιόπιστη η σχέση τους με την ενδοσκόπηση και την ιστολογική εξέταση. Οι δείκτες των κοπράνων έχουν διερευνηθεί στην ΙΦΝΕ από πολλούς ερευνητές για διαγνωστικούς σκοπούς, για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου και του κινδύνου επιπλοκών, για την πρόβλεψη υποτροπής και για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Πολλοί φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές έχουν ανιχνευθεί στα κόπρανα, όπως τα λευκοκύτταρα, οι κυτοκίνες και οι πρωτεΐνες από την ενεργοποίηση των

ουδετερόφιλων. Μερικοί από αυτούς, ιδιαίτερα η καλπροτεκτίνη, έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη στην ανίχνευση της έξαρσης της νόσου και στην πρόβλεψη υποτροπής της νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση ή στην παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της ιατρικής θεραπείας. Οι δείκτες των κοπράνων είναι μη επεμβατικοί, απλοί, φθinhoί, ευαίσθητοι και είναι χρήσιμοι για την ανίχνευση της φλεγμονής του εντέρου. [23]

Η **καλπροτεκτίνη** των κοπράνων αποτελεί έναν από τους πιο ευρέως διαθέσιμους βιοδείκτες για την ανίχνευση της φλεγμονής, η μέτρηση της γίνεται μόνο σε ερευνητικά προγράμματα και έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να διαφοροποιήσει την ενεργή νόσο από τη μη ενεργή. Είναι μια πρωτεΐνη φλεγμονής, η οποία βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των ανθρώπινων ουδετερόφιλων, μακροφάγων και μονοκυττάρων. Περιλαμβάνει έως και 60% των ουδετερόφιλων συστολικών πρωτεϊνών. Η παρουσία της καλπροτεκτίνης στα κόπρανα είναι ευθέως ανάλογη με τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων εντός της γαστρεντερικής οδού σε περιόδους φλεγμονής.

Είναι ένας σταθερός δείκτης, ανθεκτικός σε αποδόμηση, ο οποίος μπορεί να ανιχνευθεί στα κόπρανα για περισσότερο από μία εβδομάδα σε θερμοκρασία δωματίου. Πολλές γαστρεντερολογικές καταστάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση στις συγκεντρώσεις της καλπροτεκτίνης συμπεριλαμβανομένων της ΙΦΝΕ, θυλακίτιδα, εκκολπωματίτιδα, κακοήθεια, μολύνσεις, λόγω εντεροπάθειας ή κοιλιοκάκης από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID). Αν και η καλπροτεκτίνη είναι μη εξειδικευμένη και μπορεί να είναι αυξημένη και σε άλλες γαστρεντερικές παθήσεις, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός αποδείξεων που υποστηρίζουν τη χρήση της στη διαχείριση της ΙΦΝΕ.

Τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης στη νόσο Crohn έχει αναφερθεί ότι έχουν χαμηλή μεταβλητότητα. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα της σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έχει αποδειχθεί ότι έχουν υψηλή μεταβλητότητα εντός της ημέρας. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί να γίνεται δειγματοληψία από την πρώτη κίνηση του εντέρου το πρωί για την αποφυγή ψευδώς χαμηλών μετρήσεων.

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με ιστολογική φλεγμονή και μπορεί να προβλέψει επιτυχώς πιθανή υποτροπή της νόσου. Αυξημένα επίπεδα καλπροτεκτίνης έχουν αναφερθεί μέχρι και τρεις μήνες πριν από την κλινική παρουσίαση έξαρσης στην ελκώδη κολίτιδα. Πολλαπλές μελέτες έχουν εξετάσει την καλπροτεκτίνη για την παρακολούθηση της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn με ανάμεικτα αποτελέσματα. Συνολικά με τα αποτελέσματα, η καλπροτεκτίνη είναι ένας χρήσιμος βιοδείκτης ο οποίος είναι εξειδικευμένος για την εντερική

φλεγμονή. Επίσης, συσχετίζεται καλύτερα με την ειλεοκολική νόσο σε σχέση με απομονωμένα νοσήματα του ειλεού.

Είναι ακριβός, αλλά και πιο ειδικός δείκτης φλεγμονής του εντέρου. Τείνει να συσχετίζεται καλύτερα με ενδοσκοπικά ευρήματα στην ΙΦΝΕ. Σε γενικές γραμμές, πολύ υψηλά επίπεδα υποδεικνύουν ενεργό νόσο, και τα επίπεδα αυτής μικρότερα από 50μg / g υποδεικνύουν ανενεργή νόσο. [24]

Η **λυσοζύμη** των κοπράνων αποτελεί και αυτή με τη σειρά της έναν άλλο βιοδείκτη εντερικής φλεγμονής ο οποίος μελετήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη. Είναι ένα ένζυμο το οποίο καταλύει την υδρόλυση συγκεκριμένων γλυκοζιτικών δεσμών σε βλεννοπολυσακχαρίτες του κυτταρικού τοιχώματος των gram-θετικών βακτηριδίων.

Η λυσοζύμη συμβάλλει στην αντιβακτηριδιακή άμυνα του γαστρεντερικού σωλήνα και εκκρίνεται από τα κοκκιοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα κύτταρα Paneth, και τους αδένες του Brunner, καθώς και από τα κύτταρα της κανονικής κολονικής κρύπτης. Η κύρια πηγή της λυσοζύμης των κοπράνων είναι τα εντερικά κοκκιοκύτταρα. Μαζί με την έκκριση της ανοσοσφαιρίνης Α (sIgA) από τον εντερικό βλεννογόνο, η λυσοζύμη και η φαγοκυτταρική δραστηριότητα είναι οι κύριοι μηχανισμοί άμυνας έναντι της εντερικής μόλυνσης.

Βρέθηκε σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με ενεργό και ανενεργό νόσο του Crohn, σε ενεργή ελκώδη κολίτιδα και μη φλεγμονώδη εντερική γαστρεντερική πάθηση με διάρροια. Στη νόσο Crohn, η περίσσεια λυσοζύμης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ενεργού έκκρισης των μακροφάγων στο χωρίο, και των μονοκυττάρων στα κοκκιώματα.

Η λυσοζύμη είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό της φλεγμονής του παχέος εντέρου και όχι τόσο για τον προσδιορισμό της φλεγμονής στο λεπτό έντερο. Τα υψηλά επίπεδα αυτής μπορεί να υποδηλώσουν την εμφάνιση της ΙΦΝΕ. Για να αποκλεισθεί όμως αυτή η περίπτωση θα πρέπει να ελεγχθούν και τα επίπεδα της λακτοφερίνης των κοπράνων. [25] Η μέτρηση της λυσοζύμης των κοπράνων είναι μια μικρή βοήθεια για τη διάγνωση και τον προσδιορισμό της δραστηριότητας της ΙΦΝΕ ως σύνολο, αλλά μπορεί να βοηθήσει και στη διάγνωση για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της ΙΦΝΕ στο παχύ έντερο. [26]

Για την αξιολόγηση της **ενεργότητας της νόσου** στη **νόσο Crohn** χρησιμοποιείται ο δείκτης CDAI (Crohn's Disease Activity Index) ο οποίος όμως προϋποθέτει να υπάρχουν και ενδοσκοπικά ευρήματα. Με αυτό τον τρόπο ταξινομείται η νόσος σε σοβαρή, ήπια ή μέτρια και ελαφριά. Ο πιο πολύ χρησιμοποιημένος και εύχρηστος δείκτης είναι ο Harvey-Bradshaw στον οποίο περιλαμβάνονται κάποιες ερωτήσεις (Εικόνα 4). Σύμφωνα με το σκορ όταν η τιμή

είναι μεγαλύτερη από 4 αυτό συνεπάγεται με ενεργή νόσο, ενώ όταν η τιμή του ξεπεράσει το 12 τότε μιλάμε για σοβαρή νόσο.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

- 1) Αριθμός υδαρών κενώσεων ανά ημέρα
- 2) Κοιλιακός πόνος (0=απουσία, 1= ήπιος, 2= μέτριος, 3=σοβαρός)
- 3) Γενική κατάσταση υγείας (0= πολύ καλή, 1= καλή, 2= μέτρια, 3= κακή, 4= πολύ κακή)
- 4) Κοιλιακή μάζα (0= απουσία, 1= αμφίβολη, 2= βέβαιη, 3= βέβαιη+ ευαίσθητη)
- 5) Επιπλοκές (1 πόντος για κάθε μία): αρθραλγίας, στοματικά έλκη, ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

Εικόνα 4. Δείκτης Harvey and Bradshaw [27]

Στην **ελκώδη κολίτιδα** για την ταξινόμηση της **ενεργότητας της νόσου** χρησιμοποιείται ο δείκτης ενεργότητας των Truelove και Witts και ο Mayo Clinic Score οι οποίοι περιλαμβάνουν ερωτήσεις (Εικόνα 5 & 6). Πλεονέκτημα του δείκτη Mayo είναι πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί και χωρίς διαθέσιμα ενδοσκοπικά ευρήματα.

ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ TRUELOVE & WITTS

	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Κενώσεις (αριθμός ημερησίως)	< 4	4-6	>6 και τουλάχιστον ένα από τα χαρακτηριστικό με (*)
Αίμα στα κόπρανα	Όχι περισσότερο από μικρές ποσότητες	Μέτρια έως σοβαρή ποσότητα	Ορατό αίμα
Πυρετός * (> 37.8°C)	Όχι	Όχι	Ναι
Σφυγμός *(>90 bpm)	Όχι	Όχι	Ναι
Αναιμία *	Όχι	Όχι	Ναι
ΤΚΕ (mm/hour) *	30 ή χαμηλότερη	30 ή χαμηλότερη	Πάνω από 30

Εικόνα 5. Δείκτης ενεργότητας Truelove & Witts [28]

MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC

(ύφεση= μέχρι 2, ήπια= 3-5, μέτρια=6-10, σοβαρή= 11-12)

1) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή

1-2 πάνω από το κανονικό

3-4 πάνω από το κανονικό

>5 πάνω από το κανονικό

2) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα

Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις

Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις

Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

3) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος

Ήπια νόσος (ερύθημα, αλλοιωμένη αγγειακή εικόνα, ήπια ευθρυπτότητα)

Μέτρια νόσος (σοβαρό ερύθημα, αλλοιωμένη αγγειακή εικόνα, ευθρυπτότητα)

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

4) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

Σοβαρή νόσος

Εικόνα 6. Δείκτης ενεργότητας ελκώδους κολίτιδας Mayo Clinic Score [29].

1.6 Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει οριστική ιατρική θεραπεία για την ΙΦΝΕ καθώς είναι μια υποτροπιάζουσα νόσος. Στόχοι της θεραπευτικής αγωγής είναι: α) αντιμετώπιση της οξείας έξαρσης, β) πρόκληση ύφεσης, γ) διατήρηση της ύφεσης. Τα σοβαρά περιστατικά της έξαρσης της νόσου αντιμετωπίζονται με εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ τα πιο ελαφριάς μορφής αντιμετωπίζονται στα εξωτερικά ιατρεία. Η αγωγή της νόσου περιλαμβάνει: χορήγηση κορτικοστεροειδών ή αμινο-σαλικυλικών, ανάλογα με τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου, επίσης αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά, αντιμεταβολικά φάρμακα και βιολογικά φάρμακα. [18, 30]

1.6.1 Φαρμακευτική αγωγή:

Αντιφλεγμονώδη φάρμακα: Για την θεραπεία της ελαφριάς ή μέτριας ενεργού νόσου ενδείκνυται η σουλφασαλαζίνη. Χρησιμοποιείται εναλλακτικά μεσαλαμίνη και ολσαλαζίνη εάν εμφανιστούν παρενέργειες. Τα πιο αποτελεσματικά για την πρόκληση ύφεσης είναι τα κορτικοστεροειδή. Η χορήγηση τους θα πρέπει να είναι σύντομη λόγω σοβαρών παρενεργειών.

Αντιβιοτικά φάρμακα: Στην περίπτωση συμμετοχής του παχέος εντέρου και της περιπρωκτικής χώρας χορηγούνται μετρονιδαζόλη και σιπροφλοξασίνη.

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα: Αυτά είναι η αζαθειοπρίνη, β-μερκαπτοπουρίνη, κυκλοσπορίνη και χορηγούνται σε ασθενείς οι οποίοι καθίστανται ανθεκτικοί στις άλλες θεραπείες ή έχουν ανάγκη μακροχρόνιας χορήγησης στεροειδών για να παραμείνουν ασυμπτωματικοί.

Αντιμεταβολικά φάρμακα: Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Σε περίπτωση που εμφανίζονται παρενέργειες όπως -ναυτία, έμετος, αλωπεκία και πονοκέφαλος- η χορήγησή τους πρέπει να διακόπτεται.

Βιολογικοί παράγοντες: Χορηγούνται σε περίπτωση μη ανταπόκρισης της νόσου στην συνηθισμένη φαρμακευτική αγωγή και όταν δεν υπάρχει άμεση ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης.[31] Αποτελούν χημικά αντισώματα ενάντια σε κυττοκίνες, όπως ο TNF -α.

Χειρουργική αντιμετώπιση: Συνιστάται σε περιπτώσεις όπως η τοξική κολίτιδα, η δυσπλασία και ο καρκίνος. Στην ελκώδη κολίτιδα θεραπευτική θεωρείται η κολεκτομή, είτε με μόνιμη ειλεοστομία, είτε με ειλειοπρωκτική με λήκυθο αναστόμωση. Στη νόσο Crohn εκτελούνται τμηματικές εκτομές. [10]

Ακόμα και μετά την χειρουργική αντιμετώπιση του τμήματος που πάσχει από τη νόσο, η νόσος Crohn είναι δυνατόν να εμφανιστεί ξανά σε οποιοδήποτε άλλο τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος. Με αυτό τον τρόπο επιβεβαιώνεται πως η χειρουργική επέμβαση, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως μια αξιόπιστη θεραπευτική προσέγγιση στη νόσο Crohn. [20]

1.7 Διατροφική Αντιμετώπιση

Στην περίπτωση της ΙΦΝΕ παρατηρούνται συχνά διατροφικές ανεπάρκειες. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο Crohn όπου υπάρχει εκτεταμένη προσβολή του λεπτού εντέρου. [32] Επιπλέον, διατροφικές ανεπάρκειες και υποθρεψία παρατηρούνται και όταν η νόσος βρίσκεται αρκετό καιρό σε σοβαρή έξαρση. Συνήθη αίτια των διατροφικών ανεπαρειών είναι η μειωμένη πρόσληψη τροφής και η απώλεια βάρους λόγω των προβλημάτων που υπάρχουν στο γαστρεντερικό σύστημα. Επιπλέον, άλλα αίτια είναι οι αυξημένες ανάγκες σε ενέργεια, οι μεγάλες απώλειες και η δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Η δυσθρεψία είναι δυνατόν να εκδηλωθεί και με καθυστέρηση της ανάπτυξης και της σεξουαλικής ωρίμανσης στα παιδιά, αναιμία, αδυναμία, οστεοπενία, οίδημα, μυϊκές κράμπες, καταστολή της κυτταρικής ανοσίας και ανεπαρκή επούλωση των τραυμάτων. [32]

- Ανεπαρκής πρόσληψη θρεπτικών συστατικών
- Ανορεξία
- Συμμετοχή του ανώτερου τμήματος του Γαστρεντερικού σωλήνα (μόνο στη νόσο Crohn)
- Δυσπεψία λόγω λήψης φαρμάκων
- Εντερική απόφραξη (μόνο στη νόσο Crohn)
- Ανεπαρκής ή περιοριστική διαίτα
- “Θεραπευτική” νηστεία
- Αυξημένος μεταβολισμός
- Αυξημένη κατανάλωση ενέργειας
- Αυξημένη ανακύκλωση πρωτεϊνών (κυρίως αυξημένη αποδόμηση)
- Αυξημένες απώλειες πρωτεϊνών από το έντερο
- Φλεγμονή και εξέλκωση του βλεννογόνου
- Εντερικά συρίγγια (μόνο στη νόσο Crohn)
- Ανεπαρκής παροχέτευση της εντερικής λέμφου (συμμετοχή του μεσεντερίου) (μόνο στη νόσο Crohn)
- Δυσαπορρόφηση
- Εκτεταμένη συμμετοχή του λεπτού εντέρου (μόνο στη νόσο Crohn)
- Πολλαπλές εκτομές εντέρου (βραχύ έντερο) (μόνο στη νόσο Crohn)
- Εντερική βακτηριδιακή υπερανάπτυξη (μόνο στη νόσο Crohn)

- Δυσασπορρόφηση των χολικών αλάτων (δυσλειτουργία ή εκτομή του ειλεού) (μόνο στη νόσο Crohn)

Πίνακας 2. Παθογενετικοί μηχανισμοί της δυσθρεψίας στις ΙΦΝΕ [4]

- Ανοσοκαταστολή (αυξημένη επιρρέπεια στις λοιμώξεις)
- Καθυστέρηση της ανάπτυξης και της σεξουαλικής ωρίμανσης (παιδιά)
- Οστεοπενία
- Καθυστερημένη επούλωση συριγγίων
- Αυξημένος χειρουργικός κίνδυνος
- Ανεπαρκής επούλωση των τραυμάτων
- Ανεπαρκής μεταφορά των φαρμάκων από τις πρωτεΐνες του πλάσματος
- Ανεπαρκής θρέψη του εντερικού βλεννογόνου (αυτοεπιδείνωση της ίδιας της δυσθρεψίας)
- Πιθανός ρόλος ορισμένων διατροφικών ανεπαρκειών στην παθογένεια της νόσου

Πίνακας 3. Επιπτώσεις της κακής διατροφής στην ΙΦΝΕ [4]

Στην έξαρση της νόσου μελετάται από τη δεκαετία του '90 η χρήση της εντερικής διατροφής. [33-35] Η αγωγή με στεροειδή έχει αποδειχθεί πως είναι πιο αποτελεσματική από την εντερική σίτιση σε ασθενείς με νόσο Crohn τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Επιπλέον, τα στεροειδή είναι αποτελεσματικότερα στην πρόκληση της ύφεσης. [36, 37] Η χορήγηση σκευασμάτων στοιχειακής, ολιγομερικής ή πολυμερικής δίαιτας δεν επέφερε καμία διαφορά στους ασθενείς που τα έλαβαν.[14] Παλαιότερα υπήρχε μια υπόθεση πως η ενεργότητα της νόσου επηρεάζεται από τη σύνθεση του λίπους στα εντερικά σκευάσματα. [38-40] Αυτό μελετήθηκε και φάνηκε πως είναι ευεργετική η χορήγηση τριγλυκεριδίων μέσης αλύσου [39] και ελαϊκού αντί λινελαϊκού οξέος.[41] Συνιστάται επιπλέον, η χρήση ρινογαστρικού καθετήρα όταν τα εντερικά σκευάσματα πρέπει να δοθούν σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις και όταν υπάρχει μειωμένη ανεκτικότητα του σκευάσματος από τον ασθενή. Δυστυχώς, οι ασθενείς δεν συμμορφώνονται με τις οδηγίες για την καλύτερη διαχείριση της νόσου και γι' αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητος και ο σχεδιασμός καλύτερων τεχνικών για την αύξηση της συμμόρφωσης. [14]

Μπορεί η εντερική διατροφή να αποτελεί αναπόφευκτο κομμάτι της σίτισης του ασθενή στην περίπτωση που η δια του στόματος λήψη της τροφής δεν είναι εφικτή. Όμως, όταν ο ασθενής δεν ανέχεται την εντερική διατροφή η επόμενη λύση είναι η σίτιση του ασθενή **παρεντερικά**. Η χρήση της παρεντερικής διατροφής γίνεται όταν:

- Υπάρχει απόφραξη ή στένωση του πεπτικού σωλήνα.
- Έχουν σχηματιστεί συρίγγια.

- Όταν ο ασθενής πάσχει από σύνδρομο βραχέος εντέρου. Σε αυτή την περίπτωση διατίθενται λιγότερα από 150 cm του λεπτού εντέρου.

Όσον αφορά τη διατήρηση της ύφεσης δεν έχει βρεθεί ακόμα κανένα αποτελεσματικό διατροφικό σχήμα. Οι οδηγίες οι οποίες δίνονται στους ασθενείς είναι να ακολουθούν μια ισορροπημένη διατροφή, η οποία να καλύπτει τις ανάγκες του καθένα σε θρεπτικά συστατικά. Πολλές φορές κρίνεται απαραίτητο οι ασθενείς να λάβουν συμπληρωματικά βιταμίνες και ανόργανα στοιχεία. Λόγω αυξημένων απωλειών αίματος οι ασθενείς εμφανίζουν συχνά σιδηροπενική αναιμία επομένως συστήνεται να προσλαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου. Δυσαπορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών παρατηρείται όταν η νόσος προσβάλλει το λεπτό έντερο. Πιθανή ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μπορεί να υπάρξει σε περίπτωση εκτεταμένης εκτομής του ειλεού. Χορηγούνται απαραίτητα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D όταν γίνεται λήψη κορτικοστεροειδών. Επιπλέον, η σουλφασαλαζίνη αποτελεί ανταγωνιστή του φυλλικού οξέως, επομένως μπορεί να προκληθεί έλλειψη αυτού από τη λήψη του συγκεκριμένου φαρμάκου. [10] Επίσης καλό θα ήταν να προσλαμβάνονται και συμπληρώματα στοιχειακής και ημιστοιχειακής διατροφής. Μελέτες έχουν δείξει πως ίσως συμβάλουν αποτελεσματικά στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου. [14] Είναι όμως ακριβή αυτού του είδους η διατροφή και ιδιαίτερη στη γεύση και γι' αυτό το λόγο οι ασθενείς δεν την προτιμούν και την αποφεύγουν. Είναι σκόπιμο λοιπόν, να διεξαχθούν περισσότερες έρευνες, ώστε να προταθούν διατροφικά σχήματα τα οποία θα έχουν σαν σκοπό να μπορούν οι ασθενείς να διατηρήσουν τη νόσο σε ύφεση και να έχουν μικρότερη εξάρτηση από τα κορτικοστεροειδή.

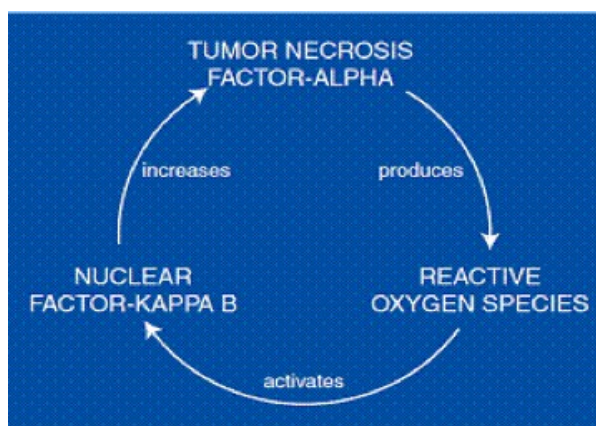
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ ΙΦΝΕ

2.1 Οξειδωτικό στρες και ΙΦΝΕ

“Οξειδωτικό στρες”, καλείται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των προ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων εις βάρος της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού. [42] Το οξειδωτικό στρες το συναντάμε στον ίδιο βαθμό τόσο στο ζωικό και όσο και στο φυτικό βασίλειο. Το 1-3% περίπου του οξυγόνου που καταναλώνει ο ανθρώπινος οργανισμός μετατρέπεται σε υπεροξειδία ή άλλες ελεύθερες ρίζες (ROS). Αυτή την πορεία τη συναντάμε υπό φυσιολογικές συνθήκες. [43] Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια ή άτομα με ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στοιβάδα. Οι ελεύθερες ρίζες συνήθως βλάπτουν το DNA, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες δρώντας προοξειδωτικά. [43] Τα αντιοξειδωτικά ένζυμα (GSH, SOD και καταλάσες), είναι ενδογενή μόρια τα οποία δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες και το ουρικό οξύ και βοηθούν τον οργανισμό να αμυνθεί απέναντι στις ελεύθερες ρίζες. Τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης περιέχουν μεγάλες ποσότητες αντιοξειδωτικών (τοκοφερόλες, ασκορβικό οξύ, τερπένια, πολυφαινόλες), γι' αυτό το λόγο συνιστάται η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αυτών ώστε να μπορέσει να ενισχύσει ο οργανισμός την αντιοξειδωτική του άμυνα. [42]

Νοσήματα τα οποία χαρακτηρίζονται από την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών είναι τα καρδιαγγειακά και οι διάφορες μορφές καρκίνου. [43] Παρόμοια κατάσταση παρατηρείται και στη νόσο Crohn. [44-46] Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι φτιαγμένος και ικανός να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες στο βλεννογόνο του εντέρου μέσω του ενδογενούς αντιοξειδωτικού συστήματος, όμως αδυνατεί λόγω της παρουσίας φλεγμονής στο έντερο (η οποία αυξάνεται από τη νόσο Crohn) κάτι το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη απαίτηση σε αντιοξειδωτικά, οδηγώντας σε περαιτέρω αύξηση του οξειδωτικού στρες. Βλάβες στο εντερικό τοίχωμα θα προκληθούν αναπόφευκτα. Φαίνεται επιπλέον ότι, το οξειδωτικό στρες είναι εντονότερο σε ασθενείς με νόσο Crohn από ότι σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση από τον Head και συν. (2003) [44] ότι ο NF -κΒ ενεργοποιείται από τις ελεύθερες ρίζες. Επιπλέον, αυτός με τη σειρά του ενισχύει την παραγωγή του TNF -α και με αυτό τον τρόπο δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος ο οποίος απεικονίζεται παρακάτω. (Εικόνα 7)



Εικόνα 7. Ο πιθανός ρόλος των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στη φλεγμονή. [44]

2.2 Μέτρηση οξειδωτικού στρες

Για τη μέτρηση του οξειδωτικού στρες χρησιμοποιούνται μέθοδοι οι οποίες ποσοτικοποιούν τα προϊόντα οξείδωσης των λιπών και των πρωτεϊνών. Στον ορό και στον εντερικό ιστό ο δείκτης μέτρησης του οξειδωτικού στρες στη νόσο Crohn, ο οποίος αποτυπώνει τα υπεροξειδωμένα λιπίδια, είναι η μαλοναλδεύδη (MDA). [47] Η MDA μετρά τα υπεροξειδωμένα λιπίδια, τα οποία είναι καταστροφικά για το κύτταρο, λόγω του ότι προκαλούν βλάβες στις κυτταρικές μεμβράνες. [48, 49] Τα επίπεδα της MDA στα παιδιά με νόσο Crohn είναι 70% υψηλότερα σε σχέση με τα παιδιά που δεν νοσούν κι έχουν επιπλέον χαμηλότερη συγκέντρωση βιταμίνης Α. Ακόμη, βλάβες στο DNA και μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών βιταμινών (Α, Ε) στο πλάσμα παρατηρούνται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. [50] Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, γίνεται έλεγχος από πολλούς ερευνητές για την επίδραση της πρόσληψης αντιοξειδωτικών στην εξέλιξη της ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα, στατιστικά σημαντική μείωση του οξειδωτικού στρες φάνηκε να δημιουργεί σε ασθενείς με ύφεση στη νόσο του Crohn η χορήγηση διαλύματος βιταμίνης Ε και βιταμίνης C. [51]

2.3 Φλεγμονή και ΙΦΝΕ

Η απόκριση του οργανισμού στην ιστική βλάβη χαρακτηρίζεται ως φλεγμονή. Η αυξημένη αιματική ροή, η διήθηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού και η έκκριση των φλεγμονωδών παραγόντων είναι τα κύρια χαρακτηριστικά της φλεγμονής. [46] Στη χρόνια και οξεία φλεγμονή, οι **χημικοί μεσολαβητές** από τους οποίους πυροδοτούνται πολλές αντιδράσεις οι οποίες έχουν σαν αποτέλεσμα τη χημειοταξία και την έκφραση διακυτταρικών μορίων προσκόλλησης, έχουν πρωτεύοντα ρόλο. Επιπλέον, από τους χημικούς μεσολαβητές ελέγχεται η φλεγμονώδης απόκριση των κυττάρων στον φλεγμαίνοντα ιστό. Αυτά τα κύτταρα περιλαμβάνουν τους ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα

ιστιοκύτταρα, αλλά και εκείνα του ανοσοποιητικού τα οποία περιλαμβάνουν τα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα ιωσινόφιλα. Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ο οποίος αποτελεί προϊόν του μεταβολισμού των λιπών μαζί με τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος (προσταγλαδίνες, λευκοτριένια), οι πρωτεάσες με προ-φλεγμονώδη δράση, το νιτρικό οξύ το οποίο έχει αγγειοδιασταλτικό ρόλο και οι κυτοκίνες αποτελούν τους **χημικούς μεσολαβητές**. [6]

Τα Τ-βοηθητικά και τα Τ- ρυθμιστικά κύτταρα ελέγχουν την παραγωγή των κυτοκινών στους υγιείς οργανισμούς. Η ισορροπία μεταξύ των Τ- ρυθμιστικών κυττάρων και των Τ βοηθητικών παρατηρείται διαταραγμένη στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Αποτέλεσμα αυτής της διαταραχής στα Τ- ρυθμιστικά κύτταρα είναι η ελλιπής έκκριση τους και στα Τ-βοηθητικά κύτταρα η υπέρμετρη διέγερσή τους. [52] Τα Τ-βοηθητικά περιλαμβάνουν τα TH1 κύτταρα από τα οποία εκφράζονται οι IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 και η IFN -γ. Στα Τ- ρυθμιστικά περιλαμβάνονται τα TH2 από τα οποία εκκρίνονται οι IL-4, IL-5 και IL-13. Η φλεγμονή προάγεται με την αύξηση της διήθησης των λευκοκυττάρων από τις παραπάνω κυτοκίνες. Για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της ΙΦΝΕ που έχουν σαν αποτέλεσμα τη διαταραγμένη ανοσολογική απάντηση αναπτύχθηκαν ζωικά πρότυπα τα οποία μιμούνται τη νόσο. Η ενεργοποίηση των TH1 κυττάρων χαρακτηρίζει τη νόσο του Crohn, ενώ η ενεργοποίηση των TH2 κυττάρων χαρακτηρίζει την ελκώδη κολίτιδα, όπως προκύπτει από έρευνες σε πειραματόζωα. [52]

Τα φονικά κύτταρα (NK), τα εκκριτικά (ή TH3) και τα IL-10 εκκριτικά (ή Tr1) Τ κύτταρα, τα TGF -b (αυξητικός παράγοντας όγκου-β) ανήκουν στα Τ ρυθμιστικά κύτταρα. [53]

Στην παθογένεια της ΙΦΝΕ ενεργό ρόλο φαίνεται να έχουν τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, σε αντίθεση με τα Β-κύτταρα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, στόχος είναι η ομοιόσταση. Αυτή μπορεί να επιτευχθεί μέσω της δημιουργίας φραγμού ο οποίος δρα ενάντια στην έκθεση του βλεννογόνου στους μικροοργανισμούς. Η αλλοίωση αυτού του φραγμού οδηγεί σε απελευθέρωση χημοκινών, τη διήθηση λευκοκυττάρων και την επαγωγή της φλεγμονής, κάτι το οποίο ίσως να αποτελεί πρωταρχική αιτία της εμφάνισης της ΙΦΝΕ. [53] Τα μακροφάγα φαίνεται να είναι το σημείο κλειδί στην παθογένεια της ΙΦΝΕ, λόγω του ότι αποτελούν ένα είδος αντιγόνο- παρουσιαστικών κυττάρων, τα οποία συμβάλουν στην προαγωγή της φλεγμονής. Η αύξηση της έκκρισης των προ-φλεγμονωδών κυττάρων IL-1, IL-6, IL- 12 και TNF -α, οφείλεται σύμφωνα με μελέτες οι οποίες έγιναν σε κυτταρικές σειρές στην ενεργοποίηση των μακροφάγων με την παρουσία

λιποπολυσακχαρίδης (LPS). Η λιποπολυσακχαρίδη αποτελεί σημαντική ενδοτοξίνη των βακτηρίων. [53]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ

Η μαστίχα Χίου παράγεται από τον κορμό και τα κλαδιά του μαστιχόδεντρου, που είναι γνωστό ως Μαστιχοφόρος Σχίνος με ρητινώδη μορφή. Το μαστιχόδεντρο ευδοκίμει αποκλειστικά στη Χίο. Η Μαστίχα Χίου εκκρίνεται χαράσσοντας τον σχίνο με ένα αιχμηρό εργαλείο. Η διαδικασία ονομάζεται “κέντημα”. Η όψη της ρητίνης κατά την έκκριση της μοιάζει με δάκρυ και η ροή της είναι σε σταγόνες. Τα μαστιχόδεντρα αναπτύσσονται μόνο στο νότιο τμήμα της Χίου λόγω του καλύτερου κλίματος και εδάφους. Από την αρχαιότητα ακόμα η μαστίχα Χίου φημίζεται για τις ευεργετικές ιδιότητες που προσφέρει αλλά και για τα ιδιαίτερα οργανοληπτικά της χαρακτηριστικά.



Εικόνα 8. Μαστίχα Χίου

3.1 Το μαστιχόδεντρο



Εικόνα 9. Το μαστιχόδεντρο

Το μαστιχόδεντρο (*Pistacia lentiscus* L.), ανήκει στην οικογένεια Anacardiaceae, και ευδοκίμει στις παραθαλάσσιες περιοχές της Μεσογείου, την Πορτογαλία και την τροπική Αφρική. Το λουλούδι του φυτού και ο καρπός είναι συμπαγή. Τα λουλούδια είναι κιτρινωπά ή μοβ. Η δρύπη είναι περίπου 4 mm, στρόγγυλη, σε σχήμα φύλλου και κόκκινη, αλλά αργότερα γίνεται μαύρη. Το φυτό είναι ένα αειθαλές δίοικο δέντρο ή θάμνος 1-8μ. Τα φύλλα του είναι πτεροειδή, η σπονδυλική στήλη είναι σε γενικές γραμμές φτερωτή και οι μίσχοι είναι λείοι.

Η ποικιλία των φυτών (*Pistacia lentiscus* L. var *latifolius* Coss.) που περιγράφονται στο Eur. Ph Monograph Mastic (01/2008: 1876) έχει αναφερθεί στο Βοτανικό Βιβλίο της βοτανολόγου K.H. Rechinger (1943) [54] ως ενδημική ποικιλία των ελληνικών νησιών της Κρήτης (Χανιά, Ιεράπετρα, Σητεία) και της Κάρπαθου. Σύμφωνα όμως, με τους Έλληνες βοτανολόγους αυτή η ποικιλία δεν έχει συλλεχθεί στα προαναφερθέντα νησιά και, επίσης, ποτέ δεν έχει μελετηθεί φυτοχημικά.

Στο βιβλίο της Χλωρίδας Aegea (1943), η KH Rechinger [54] ανέφερε ότι, στο νησί της Χίου, μια ξυλώδης μορφή φιστικιού - *Pistacia chia* Desf.- καλλιεργείται, η οποία παρέχει ένα ειδικό ρητινώδες κόμμι, τη ρητίνη, τη λεγόμενη μαστίχα, όπως είναι γνωστή σε όλη την Ευρώπη και τον κόσμο.

Η Μαστίχα είναι ένα μοναδικό φυσικό προϊόν από το ελληνικό νησί της Χίου (με Προστατευόμενη Ονομασία Προέλευσης 317707 / 14-01-1994 (gaz. 17 / 14-01-94) και παίζει σημαντικό ρόλο στο νησί, καθώς και στην οικονομία της χώρας.

Για το φυτό έχει επίσης προταθεί το βοτανικό όνομα *Pistacia lentiscus* var. *Chia* (Desf. Ex Poiret) DC. Σε μια πιο πρόσφατη και καλά τεκμηριωμένη βοτανική μελέτη του καθηγητή Kazimierz Browicz (Plant Συστηματική και Εξέλιξη, 1987) [55], προτείνεται, να χρησιμοποιείται το όνομα *Pistacia lentiscus* cv. *Chia* αντί για το ευρέως βοτανικό όνομα *Pistacia lentiscus* var. *Chia*. Στην πρόταση για την αναθεώρηση από την Ελλάδα, είναι τεκμηριωμένο ότι ο καλύτερος επιστημονικός τρόπος, θα μπορούσε να είναι η αποδοχή στη μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για τα είδη *Pistacia lentiscus* L. χωρίς περαιτέρω να διευκρινίζεται η ποικιλία ή η καλλιέργεια.

Η ποικιλία *Pistacia lentiscus* L. cv *Chia* (Συνώνυμο *Pistacia lentiscus* var *Chia*), από το ελληνικό νησί της Χίου, είναι η κύρια πηγή της Μαστίχας Χίου σε όλο τον κόσμο. Η *P. lentiscus* cv. *Chia*, καλλιεργείται και αναπτύσσεται μόνο στη Νότια Χίο στην περιοχή των Μαστιχοχωρίων [56]. Η ρητίνη του εν λόγω φυτού λαμβάνεται ως έκκριμα μετά το "πλήγωμα" του κορμού και των κλαδιών [57].

3.2 Συγκομιδή

Στα πρώτα πέντε χρόνια της ζωής του φυτού γίνεται η πρώτη επαφή με το δέντρο ώστε να συλλεχθεί η ρητίνη. Από τον Ιούλιο μέχρι και τον Οκτώβριο γίνεται η συγκομιδή και η εξαγωγή της ρητίνης.

Ένα πλήρως αναπτυγμένο δέντρο του είδους *Pistacia lentiscus* (*Pistacia lentiscus* L. cv *Chia*) παράγει 1 κιλό ρητίνης σε ετήσια βάση. Όπως στάζει, το σφρίγος εμφανίζεται ως ένα κολλώδες και ημιδιαφανές υγρό το οποίο, 15-20 ημέρες αργότερα, στερεοποιείται σε ακανόνιστα σχήματα. Αυτό όμως, επηρεάζεται από τις

καιρικές συνθήκες της περιοχής, δηλαδή από το καλοκαίρι (όπου είναι έντονη η ξηρασία) και από το ηλιακό φως. Αφού στερεοποιηθεί, έχει μια κρυσταλλική μορφή, ενώ η πικρή του γεύση γρήγορα υποχωρεί για να αφήσει ένα διακριτικό άρωμα.

Αφού συλλεχθεί η ρητίνη, πλένεται με νερό για να απομακρυνθούν οι ακαθαρσίες και στη συνέχεια η μαστίχα ταξινομείται και βαθμολογείται σύμφωνα με το χρώμα και το μέγεθος του κόκκου [58].

Στο νησί της Χίου γίνονται εξαγωγές περίπου 250 000 kg μαστίχας ετησίως. Οι εξαγωγές γίνονται κυρίως στη Γαλλία, στις ΗΠΑ, στη Σαουδική Αραβία, στα Εμιράτα, στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην Αυστραλία κλπ. Από το 1997, η Μαστίχα Χίου έχει χαρακτηριστεί ως Προϊόν Προστατευόμενης Ονομασίας Προέλευσης (ΠΟΠ), βάσει του κανονισμού με αριθμό 123/1997 (L0224 / 24-1-97) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και έχει καταχωρηθεί στον σχετικό κατάλογο των ΠΟΠ προϊόντων της Ευρωπαϊκής Ένωσης.



Εικόνα 10. Το δάκρυ της Μαστίχας

3.3 Φυσικές Ιδιότητες

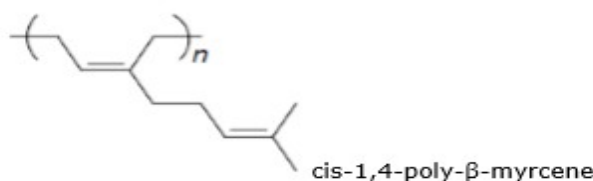
Η μαστίχα εμφανίζεται σε κίτρινα ή πρασινοκίτρινα στρογγυλεμένα ή σε σχήμα αχλαδιού δάκρυα σε διάμετρο περίπου 3 mm. Το σχήμα των δακρύων αρκεί για να τους διακρίνει από εκείνα των sandarac (ρητίνη του *Tetraclinia* αρθρόποδα που χρησιμοποιείται για τη νοθεία του). Τα δάκρυα της μαστίχας είναι εύθραυστα αλλά γίνονται εύπλαστα κατά τη μάσηση. Έχουν ελαφρά οσμή και γεύση, ενώ αυτά του sandarac κατά το μάσημα παραμένουν σκληρά, δεν έχουν καμία τάση να σχηματίσουν εύπλαστη μάζα, έχουν ελαφρά οσμή και κάπως πικρή γεύση (έτσι διακρίνονται από τη μαστίχα). Το πόσο σκληρή θα είναι η μαστίχα εξαρτάται από το χρόνο έκθεσής της στη φύση, τη θερμοκρασία και το μέγεθος του δακρύου που θα εκκριθεί από το φυτό.

Η μαστίχα δεν διαλύεται στο νερό αλλά διαλύεται σε οργανικούς διαλύτες όπως είναι η ακετόνη, η αιθυλική αλκοόλη, ο αιθέρας, το χλωροφόρμιο, το εξάνιο κ. α.

3.4 Χημική Σύσταση

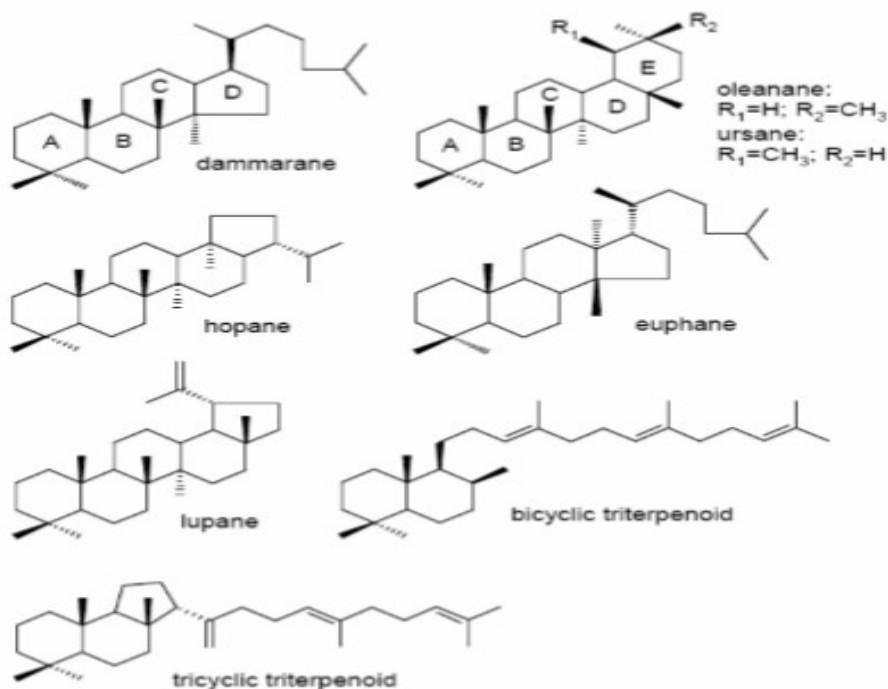
- Φυσικό πολυμερές [59]
- Τριτερπένια [60]
- Υδρογονάνθρακες μονοτερπενίων, 20% οξυγονωμένα μονοτερπένια
- Πολυφαινόλες, φυτοστερόλες

Η πρώτη έρευνα για τη χημική σύνθεση της μαστίχας έχει αναφερθεί από το 1930, ωστόσο, παρά την εκτεταμένη γκάμα της αναγνώρισης των ενώσεων της, μέχρι σήμερα δεν έχει εξ ολοκλήρου καθοριστεί. Η ρητίνη φαίνεται να αποτελείται από μια ποικιλία οργανικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένου και ενός φυσικού πολυμερούς, πτητικού και αρωματικού συστατικού που συνιστά το αιθέριο έλαιο (μαστιχέλαιο). Επίσης περιέχει τα τερπενικά οξέα, τις φυτοστερόλες, τα πολυφαινολικά μόρια και ένα μεγάλο αριθμό άλλων δυνητικά δραστικών δευτερογενών μεταβολιτών, ορισμένοι από τους οποίους έχουν απομονωθεί και προσδιορίζεται στη φύση για πρώτη φορά. Αυτός ο συνδυασμός των περισσότερων των 80 συστατικών δικαιολογεί τις πολλαπλές χρήσεις της μαστίχας, όχι μόνο στον τομέα των τροφίμων, αλλά και στον τομέα της υγείας και της προσωπικής φροντίδας.



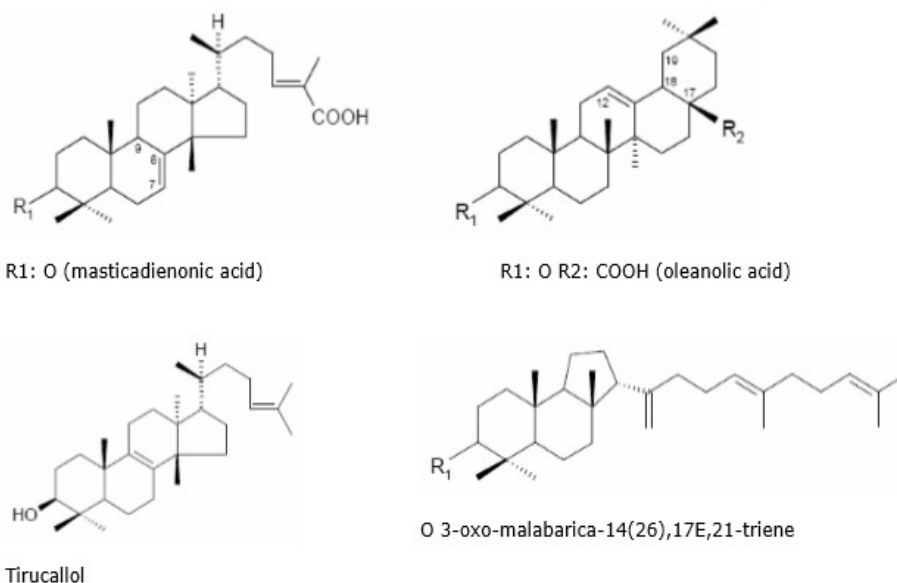
Εικόνα 11. cis-1,4-πολυ-μυρκένιο

Το πολυμερές της μαστίχας ταυτοποιήθηκε ως cis-1,4-πολυ-β-μυρκένιο, ενώ η μαστίχα περιέχει επίσης ένα μικρό κλάσμα (περίπου 2%) από αιθέριο έλαιο, το οποίο αναλύθηκε από διάφορους επιστήμονες κυρίως από τους Παπαγεωργίου και συν. 1981 [61].



Εικόνα 12. Τριτερπενοειδή παρουσία

Σε γενικές γραμμές, τα κύρια μη πτητικά φυσικά προϊόντα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία που έχουν απομονωθεί από το κόμμι είναι: α) μαστιχαδιενονικό οξύ, β) τρουκαλλόλη, γ) ολεανονικό οξύ, δ) ίσο- μαστιχαδιενονικό οξύ, ε) 3- οξύ- 28- νορολεαν- 12- ένη, στ) (20S)- 3β- ακετοξυ- 20- υδροξυδαμμάρ- 24- ένη, ζ) 3- οξύ- δαμμάρ- 20(21), 24- διένη, η) 3β- υδροξυ- μαλαβαρικά- 14(26), 17E,21, τριένη, θ) 3β- υδροξυ- μαλαβαρικά- 14(26), 17E,21, τριένη, ι) 3- οξύ- 28- νορολεαν- 12- ένη, κ) 3- οξύ- 28- νορλουπ- 20(29)- ένη, ια) (8R)- 3- οξύ- 8- υδροξυπολυποδα- 13E, 17E, 21- τριένη, ιβ) 1,4-πολύ-β-μυρκένιο.



Εικόνα 13. Τριτερπένια

3.4.1 Πολυφαινόλες

Οι πολυφαινόλες αποτελούν μια μεγάλη ομάδα ενώσεων με ένα ή περισσότερα υδροξύλια τα οποία είναι απ' ευθείας συνδεδεμένα με έναν ή περισσότερους αρωματικούς ετεροκυκλικούς δακτυλίους. Η ρητίνη περιέχει ίχνη των πολυφαινολών και πιο συγκεκριμένα έχει την τυροσόλη, το ρ-υδροξυ-βενζοϊκό οξύ, το ρ-υδροξυ-φαινυλοξικό οξύ, το βανιλλικό οξύ και το γαλλικό οξύ. Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών του '90 και του '00, τα πτητικά συστατικά της μαστίχας ήταν το αντικείμενο αρκετών μελετών στο πλαίσιο της ανάλυσης, της σύνθεσης και της δραστηριότητας του αιθέριου ελαίου της μαστίχας. Οι πολυφαινόλες εν μέρει ευθύνονται για τις οργανοληπτικές και τις διατροφικές ιδιότητες των τροφίμων. Η περιεκτικότητα ενός τροφίμου σε πολυφαινόλες αποδίδει ανάλογα την στυφή ή την πικρή του γεύση.

1.	Masticadienonic acid	2.	3β-hydroxymalabarica-14 (26),17 <i>E</i> ,21-triene
3.	Isomasticadienonic acid	4.	3-oxomalabarica-14 (26),17 <i>E</i> ,21-triene
5.	Oleanonic acid	6.	3β-hydroxy-28-norolean-12-ene
7.	Mononic acid	8.	3-oxo-28-norlup-20 (29)-ene
9.	Masticadienolic acid	10.	(8 <i>R</i>)-3-oxo-8-hydroxy-polypoda-13 <i>E</i> ,17 <i>E</i> ,21-triene
11.	Isomasticadienolic	12.	1,4-poly-β-myrcene
13.	Tirucalol	14.	tyrosol
15.	Oleanolic aldehyde	16.	p-hydroxy-benzoic acid
17.	Oleanonic aldehyde	18.	p-hydroxy-phenylacetic acid
19.	3-oxo-28-norolean-12-ene	20.	banillic acid
21.	20(<i>S</i>)-3β-acetoxy-20-hydroxydammar-24-ene	22.	gallic acid
23.	3-oxo-dammara-20 (21),24-diene	24.	<i>trans</i> -cinnamomic acid

Εικόνα 14. Τα συστατικά της Μαστίχας

3.5 Τα προϊόντα της μαστίχας

Τσίχλα: υπάρχει σήμερα τσίχλα με φυσική ρητίνη. Έχει μαλακτικές ουσίες. Κάποιες έχουν γλυκαντικές ύλες αντί για ζάχαρη και κάποιες άλλες έχουν ζάχαρη. Η τσίχλα που παράγεται είναι γνωστή ως ΕΛΜΑ (Ελληνική Μαστίχα). [62]

Μαστιχέλαιο: Από την απόσταξη της μαστίχας παραλαμβάνεται το μαστιχέλαιο που είναι αιθέριο έλαιο. Η χρήση του είναι ευρέως διαδεδομένη σε πολλά καλλυντικά και αρώματα. Σήμερα αρχίζει να χρησιμοποιείται αρκετά και σαν συμπλήρωμα διατροφής, στη μαγειρική και τη ζαχαροπλαστική. [56]

Κολοφώνιο: Όταν απομακρύνεται το αιθέριο έλαιο από τη μαστίχα απομένει μια ρητινώδης ουσία, το κολοφώνιο. Χρησιμοποιείται στην παρασκευή των χειρουργικών νημάτων (ράμματα), τα οποία δεν χρειάζονται κοπή (επιπλέον επέμβαση) για την αφαίρεσή τους λόγω του ότι απορροφώνται από τον οργανισμό. Γνωστή είναι επίσης η χρήση του και στην παρασκευή βερνικιών, συνθετικού καουτσούκ, τεχνητών δερμάτων και ελαστικών πλαστικών.

Μαστιχόνερο: Από την απλή απόσταξη της μαστίχας με ατμό παραλαμβάνεται το μαστιχόνερο. [62] Χρησιμοποιείται στην περιποίηση, ενυδάτωση και καθαρισμό του προσώπου, αλλά και στη ζαχαροπλαστική, μαγειρική, αρτοποιία.

Κάψουλες μαστίχας: Χρήση στην υγιεινή του πεπτικού συστήματος. Εγκρίθηκε ως ειδικό τρόφιμο από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων.

Σκόνη μαστίχας: Σήμερα υπάρχει σε μορφή σκόνης και είναι αναμεμιγμένο με ινουλίνη με αναλογία 6/4. [62] Χρησιμοποιείται για φαρμακευτικούς σκοπούς. Με την προσθήκη της ινουλίνης εμποδίζεται η συσσωμάτωση της σκόνης. Έτσι με αυτό τον τρόπο διευκολύνεται η διασπορά της στο νερό κατά την κατάποση.

Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων (EMA) το 2014 η μαστίχα Χίου αναγνωρίστηκε ως φυσικό φάρμακο, μετά τη δημοσίευση της φαρμακευτικής μονογραφίας της. Σύμφωνα με την Επιτροπή για τα φαρμακευτικά προϊόντα του EMA αποδείχθηκαν δυο θεραπευτικές ενδείξεις για τα δυσπεπτικά προβλήματα, τις δερματικές φλεγμονές και για την επούλωση των δερματικών τραυμάτων.

3.6 Ευεργετικές δράσεις της μαστίχας Χίου

Πολλοί ερευνητές οδηγήθηκαν στην διερεύνηση των ευεργετικών ιδιοτήτων και επιδράσεων της μαστίχας Χίου μιας και από τα αρχαία χρόνια η μαστίχα είχε χρήση σαν θεραπευτικό μέσο. Αρχικά τη δεκαετία του 80' οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν εστίασαν στα πεπτικά έλκη. [63-65] Από τότε μέχρι και σήμερα, ο αριθμός των ερευνών ολοένα και αυξάνεται με σκοπό να αναδειχθούν οι διατροφo-φαρμακευτικές δράσεις της μαστίχας σε μια σειρά από νοσήματα. Οι πιο γνωστές

ευεργετικές δράσεις της μαστίχας σήμερα είναι α) η αντινεοπλασματική δράση, β) η αντιοξειδωτική δράση, γ) η αντιμικροβιακή δράση και δ) αντιφλεγμονώδης δράση (νόσος Crohn). Ωστόσο, άλλες δράσεις της μαστίχας είναι α) αντί του έλκους, β) κατά του ελικοβακτηρίου του πυλωρού, γ) αντιμυκητιακή, υπολιπιδαιμική, δ) ενάντια στη νόσο Crohn, στον καρκίνο του προστάτη, στον καρκίνο του παχέος εντέρου, στη λευχαιμία, στον καρκίνο του πνεύμονα, ε) κατά της αλλεργίας και της ηπατοξικότητας. [66]

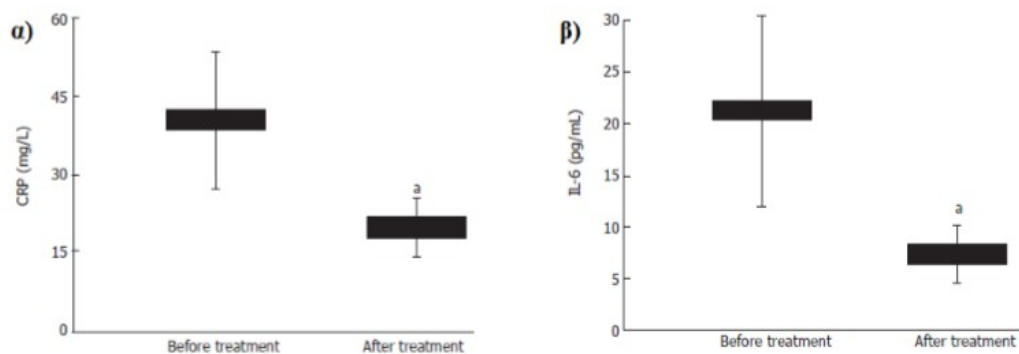
Η παρουσία της πληθώρας τριτερπενίων και πολυφαινολών που αναφέρθηκαννωρίτερα μπορούν να αποδώσουν τις παραπάνω ιδιότητες στη μαστίχα.

3.6.1 Αντιοξειδωτική δράση της μαστίχας

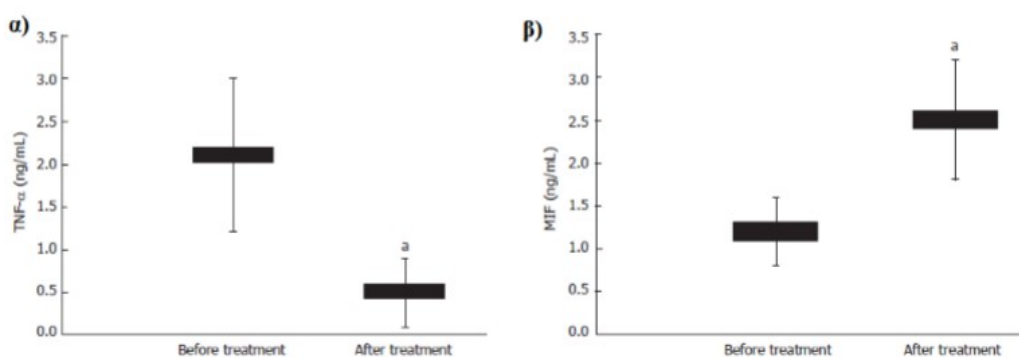
Σύμφωνα με τις μελέτες των Andrikopoulos και συν. 2003 [67] και των Assimopoulou και συν. 2005 [68] αποδείχθηκε η αντιοξειδωτική δράση της μαστίχας. Οι Andrikopoulos και συν. 2003 [67] μελέτησαν διάφορα κλάσματα στα τερπένια (πχ ολεανολικό οξύ) της Μαστίχας, και κατέδειξαν την προστατευτική τους δράση κατά της οξείδωσης της LDL- λιποπρωτεΐνης. Οι Assimopoulou και συν. 2005 [68] μελέτησαν in vitro την αντιοξειδωτική δράση της μαστίχα και του μαστιχέλαιου.

3.6.2 Αντιφλεγμονώδης δράση της μαστίχας (Νόσος Crohn)

Σύμφωνα με τους Kaliora και συν. (2007a) [69] και την πιλοτική μελέτη την οποία πραγματοποίησαν, ο ένας μήνας χορήγησης 2.2g ημερήσιας πρόσληψης Μαστίχας Χίου βελτίωσε την κλινική εικόνα ασθενών με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσο Crohn. Η ανάδειξη του ευεργετικού ρόλου της μαστίχας Χίου στη ΙΦΝΕ, φάνηκε με τη στατιστικά σημαντική μείωση των δεικτών φλεγμονής (παράγοντάς νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), ιντερλευκίνη-6 (IL-6), και C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)), σε συνδυασμό με την αύξηση στη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος. Η αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση της μαστίχας επιβεβαιώθηκε από τα απομονωμένα PBMC από τους ασθενείς στα οποία επέδρασε η ρητίνη. [70] Σύμφωνα με τους Loizou και συν. (2009) [71] η προσκόλληση των μακροφάγων (U937) στα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής (HAEC) παρεμποδίστηκε από το ουδέτερο κλάσμα της μαστίχας παρουσία TNF -α. Ταυτόχρονα, γίνεται και η μείωση της έκφρασης του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα (NF -κΒ), ο οποίος αποτελεί παράγοντα “κλειδί” για το μονοπάτι της φλεγμονής.



Εικόνα 15. Η επίδραση της κατανάλωσης μαστίχας Χίου σε φλεγμονώδεις δείκτες του ορού σε 10 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. [69].



Εικόνα 16. Η επίδραση της κατανάλωσης Μαστίχας Χίου στα PBMC που απομονώθηκαν σε 10 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. [70]

ΜΕΡΟΣ Β' ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

4.1 Πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής

Στα πλαίσια αυτής της ενότητας σχεδιάστηκε διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη έναντι εικονικού σκευάσματος πιλοτική μελέτη φάσης (double-blind randomized placebo controlled clinical trial) σε εθελοντές με ΙΦΝΕ (ελκώδης κολίτιδα και νόσος Crohn). Το πρωτόκολλο εφαρμόστηκε μετά από την έγκρισή του από την Επιτροπή Βιοηθικής της κλινικής IASO GENERAL. Συγκεκριμένα, εθελοντές διαγνωσμένοι με ΙΦΝΕ υποβλήθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο. Η στρατολόγηση των εθελοντών έγινε από έμπειρους ειδικευμένους γαστρεντερολόγους στην κλινική ΙΑΣΩ GENERAL, υπό τη διεύθυνση κι επίβλεψη του Καθηγητή Ι. Τριανταφυλλίδη αλλά και μέσω του Συλλόγου ατόμων με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Με βάση τα αποτελέσματα του παραπάνω ελέγχου και από την εκτίμηση του δείκτη ενεργότητας (Harvey-Bradshaw) για τη νόσο Crohn και τα κριτήρια των Trulove & Witts για την ελκώδη κολίτιδα, επιλέχθηκαν εθελοντές (άντρες και γυναίκες) με ήπια έως μέτρια έξαρση της νόσου, καθώς και ασθενείς σε ύφεση για την εκτίμηση του ρυθμού υποτροπής της νόσου.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες:

- A) την ομάδα παρέμβασης με συμπλήρωμα Μαστίχας Χίου σε δοσολογία των 2.8 γραμμαρίων ημερησίως και
- B) την ομάδα ελέγχου με εικονικό σκεύασμα ημερησίως.

Η παρέμβαση με ταμπλέτες Μαστίχας Χίου είχε διάρκεια 3 μήνες σε ασθενείς με έξαρση της νόσου και σε ασθενείς σε ύφεση, ενώ η πρόσληψή τους ήταν καθημερινή. Στην ομάδα ελέγχου δόθηκε αντίστοιχα εικονικό σκεύασμα. Οι ασθενείς και των δύο ομάδων λάμβαναν κανονικά την επιβαλλόμενη αγωγή.

Τα κριτήρια ένταξης ήταν:

- Ηλικία 18-67 ετών,
- Διάγνωση με κολονοσκόπηση,
- Δραστητικότητα της νόσου (στη νόσο Crohn ορίστηκε >4 και στην ελκώδη κολίτιδα >4 και <11),
- Καλπροτεκτίνη των κοπράνων $>200\mu\text{g/g}$,
- Να βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία,
- Σταθερή θεραπεία με στεροειδή για τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την έναρξη της δοκιμής, τέσσερις εβδομάδες με μεσαλαμίνη και ανάλογα μεσαλαμίνης και οκτώ εβδομάδες με ανοσοκατασταλτικά,

- Σταθερή φαρμακευτική αγωγή καθ' όλη τη διάρκεια των τριών μηνών της μελέτης.

Από τη συμμετοχή τους στην πιλοτική μελέτη αποκλείστηκαν:

- Όσοι υποβάλλονταν σε εντερική ή παρεντερική σίτιση,
- Όσοι λάμβαναν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια και 2 μήνες νωρίτερα από τη μελέτη,
- Όσοι έκαναν κατάχρηση αλκοόλ, χρήση ναρκωτικών ουσιών, βιταμινών ή ανόργανων συμπληρωμάτων,
- Όσοι ακολουθούσαν χορτοφαγική ή μακροβιοτική διαίτα πριν από και κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Επιπλέον κριτήριο αποκλεισμού αποτέλεσε:

- Η καρδιαγγειακή νόσος ή οποιαδήποτε μορφή καρκίνου,
- Το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, ή εγκεφαλικού επεισοδίου τους τελευταίους 12 μήνες,
- Οι ψυχιατρικές νόσοι και η κύηση ή ο θηλασμός,
- Χειρουργείο στο έντερο 3 μήνες ή λιγότερο πριν την μελέτη,
- Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση ή νοσηλεία κατά τη διάρκεια της μελέτης,
- Κλινικό σημαντικό σύνδρομο βραχέως εντέρου,
- Παρουσία ενός ενδό- κοιλιακού αποστήματος ή συριγγίου με κλινικές ή ακτινολογικές ενδείξεις,
- Ειλεοστομία, Κολοστομία.

Μετά από αναλυτική ενημέρωση, ζητήθηκε από όλους τους εθελοντές να παρέχουν γραπτή συγκατάθεση εθελοντικής συμμετοχής και συμμόρφωσης στο πρωτόκολλο.

Η κατάσταση των ασθενών εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα παρακάτω:

1. **Λήψη ιατρικού ιστορικού**
2. **Λήψη διατροφικού ιστορικού:** Ανάκληση 24ώρου, MedDiet Score
3. **Harvey & Bradshaw Activity Index**
4. **Truelove & Witts Severity Index και Mayo Activity Index**
5. **Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά:** σωματικό βάρος και ύψος για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος
6. **Inflammatory Bowel Disease Questionnaire**
7. **Γενική αίματος:** λευκά αιμοσφαίρια, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη,

αιματοκρίτης, μέσος όγκος ερυθρών, μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης, μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, κατανομή μεγέθους ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοπετάλια, μέσος όγκος αιμοπεταλίων, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ).

8. **Βιοχημικός έλεγχος:** Λευκώματα και αλβουμίνη ορού, ουρικό οξύ, γλυκόζη, λιπίδια ορού, σίδηρος, φερριτίνη, ινωδογόνο, α2- γλοβουλίνη, α1- γλυκοπρωτεΐνη.
9. **Γενική ούρων:** όψη, χροιά, οσμή, αντίδραση (pH), ίζημα, ειδικό βάρος, λευκοκυτταρική εστεράση, νιτρώδη, πρωτεΐνη, γλυκόζη, κετόνες, αιμοσφαιρίνη, χολερυθρίνη, ουροχολινογόνο, επιθηλιακά κύτταρα, ερυθρά αιμοσφαίρια, πυοσφαίρια, κύλινδροι, μικρόβια, μύκητες, κρύσταλλοι, άμορφα άλατα, βλέννη, σταγονίδια λίπους
10. **Φλεγμονώδης απόκριση:** γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), TNF -α, IL-6, IL-8, IL-17.
11. **Αξιολόγηση δείγματος κοπράνων:** δείκτες καλπροτεκτίνη, β-ντεφενσίνη-2, λυσοζύμη.
12. **Οξειδωτικό στρες:** F2-ισοπροστάνια και οξειδωμένη LDL (oxLDL).

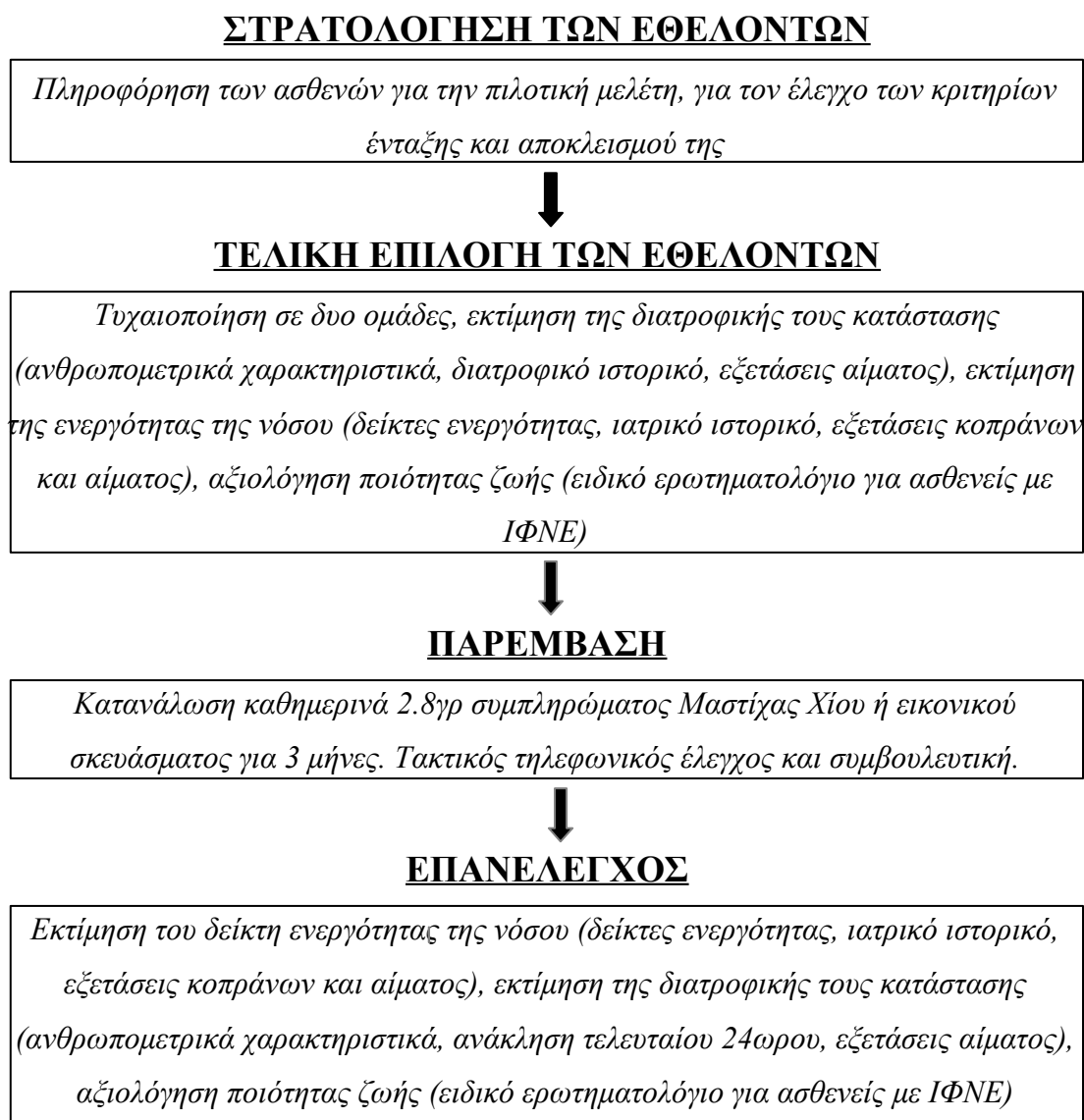
Για την παρούσα εργασία το δείγμα προς εξέταση αποτέλεσαν 40 ενήλικες ασθενείς 20 με ενεργή νόσο Crohn (10 λάμβαναν συμπλήρωμα μαστίχας Χίου και 10 το εικονικό σκεύασμα) και 20 με ενεργή ελκώδη κολίτιδα (10 λάμβαναν συμπλήρωμα μαστίχας Χίου και 10 το εικονικό σκεύασμα) αντίστοιχα οι οποίοι ολοκλήρωσαν τους απαιτούμενους 3 μήνες της παρέμβασης. Το κριτήριο επιλογής τους στην αρχή της παρέμβασης (χρόνος 0) ήταν ο δείκτης ενεργότητας των δύο νοσημάτων. Για τη νόσο Crohn μεγαλύτερο του 4 (δείκτης Harvey & Bradshaw) και για την ελκώδη κολίτιδα μεγαλύτερο του 4 (δείκτης Mayo Clinic Score).

4.2 Διάγραμμα ροής της Κλινικής δοκιμής

Η πιλοτική μελέτη είχε 4 βασικά στάδια:

- 1) Το στάδιο στρατολόγησης των εθελοντών
- 2) Το στάδιο της τελικής επιλογής των ασθενών
- 3) Το στάδιο της παρέμβασης
- 4) Το στάδιο του επανελέγχου

Αναλυτικά φαίνονται στο παρακάτω σχήμα:



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής κλινικής δοκιμής

Σύμφωνα με τα παραπάνω για την συγκεκριμένη πιλοτική παρέμβαση πραγματοποιήθηκαν 3 συνεδρίες με τον εκάστοτε εθελοντή.

- **Επίσκεψη 1η:** Ειδικός γαστρεντερολόγος έκανε τη διάγνωση κι ενημέρωνε τον ασθενή α) για τα πιθανά οφέλη της συμμετοχής του στη μελέτη, β) για το σκοπό της μελέτης, γ) για τις υποχρεώσεις του και δ) για το πρωτόκολλο. Έπειτα έγινε η διαπίστωση από μέλος της ομάδας μελέτης για το αν ο ασθενής ήταν κατάλληλος ώστε να συμμετάσχει στη μελέτη ως εθελοντής σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης.
- **2η επίσκεψη:** Έγινε λήψη ιατρικού ιστορικού και εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου από τον γαστρεντερολόγο. Έγινε μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών του εθελοντή με ψηφιακό πιεσόμετρο (Omron M6 HEM 7321). Στη συνέχεια μέλος της ομάδας έλαβε το διατροφικό ιστορικό από όπου και γινόταν η εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης του εθελοντή. Το διατροφικό ιστορικό περιελάμβανε (ανάκληση τελευταίου 24ώρου, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, διατροφικό ιστορικό, ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων). Επιπλέον δόθηκε ειδικό ερωτηματολόγιο για την ΙΦΝΕ το οποίο αξιολογούσε την ποιότητας ζωής των εθελοντών. Ο ασθενής λάμβανε συσκευασίες με δισκία (εικονικού σκευάσματος ή Μαστίχας Χίου) τυχαιοποιημένα, ενώ παράλληλα λάμβανε δοχεία συλλογής κοπράνων τα οποία ήταν κατάλληλα για τις εξετάσεις των κοπράνων. Έγινε ενημέρωση για τη σωστή λήψη του συμπληρώματος (4 δισκία την ημέρα), ενώ ταυτόχρονα δόθηκε διευκρίνηση μην ξεκινήσει η πρόσληψη του συμπληρώματος αν δεν ολοκληρωθεί η πρώτη δειγματοληψία κοπράνων. Τέλος, γινόταν αιμοληψία από ειδικευμένο προσωπικό της μελέτης για απομόνωση ορού και πλάσματος και αξιολόγηση βιοδεικτών.
- Μεταξύ της **2ης και της 3ης επίσκεψης** τα μέλη της ομάδας της μελέτης επικοινωνούσαν τηλεφωνικά με τους εθελοντές ώστε να διαπιστώνουν τυχόν προβλήματα που μπορεί να είχαν προκύψει κατά τη διάρκεια της λήψης του συμπληρώματος και να ελέγχουν τη συμμόρφωση των εθελοντών.
- **3η επίσκεψη:** Η 3η επίσκεψη έγινε 3 μήνες μετά την ημερομηνία έναρξης της λήψης του συμπληρώματος. Σε αυτό το στάδιο η παρέμβαση είχε ολοκληρωθεί. Επομένως, ακολούθησε επανάληψη όλων των παραπάνω βημάτων ώστε να γίνει η σύγκριση των αποτελεσμάτων από την αρχή και το τέλος της παρέμβασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ο τρόπος προσδιορισμού της καλπροτεκτίνης και της λυσοζύμης έγινε με τη μέθοδο <<sandwich ELISA>>.

5.1 Προσδιορισμός Καλπροτεκτίνης και Λυσοζύμης κοπράνων

5.1.1 Μέθοδος SANDWICH ELISA

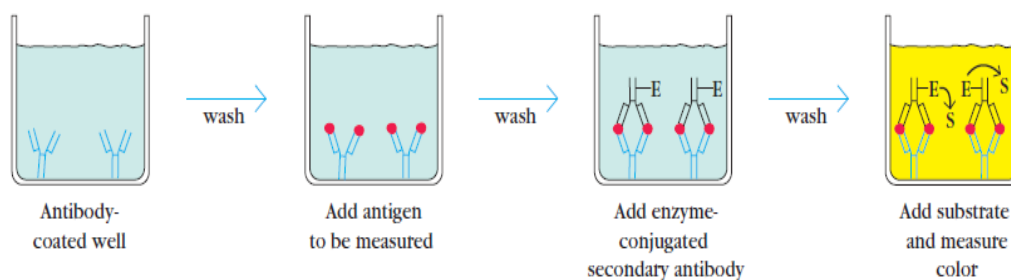
Η **SANDWICH ELISA** αποτελεί μια τεχνική για βιοχημικό προσδιορισμό με μεγάλη ευαισθησία. Ο σκοπός για τον οποίο χρησιμοποιείται από την ανοσολογία είναι για να ανιχνευθεί η παρουσία ενός αντισώματος ή ενός αντιγόνου στο υπερκείμενο καλλιιεργειών ή στα υγρά του οργανισμού (ορός του αίματος).

Συνήθως, γίνεται **μη ειδικά** πρόσδεση άγνωστης ποσότητας αντιγόνου σε επιφάνεια από πολυστυρένιο μέσω προσρόφησης στην επιφάνεια. Αυτή η μέθοδος λέγεται έμμεση ELISA. Ωστόσο, εάν γίνει χρήση ενός ακόμα αντισώματος μπορεί να γίνει **ειδικά**. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται sandwich ELISA και αυτή χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη. Αφότου γίνει ακινητοποίηση του αντιγόνου γίνεται προσθήκη του αντισώματος το οποίο μελετάται, με αυτό τον τρόπο σχηματίζεται σύμπλοκο αντιγόνου-αντισώματος τα οποία συνδέονται μεταξύ τους άμεσα με ομοιοπολική σύνδεση.

Στην περίπτωση που δεν μπορεί να σχηματιστεί σύμπλοκο, γίνεται χρήση ενός επιπλέον αντισώματος το οποίο είναι συνδεδεμένο με υπεροξειδάση. Το αντίσωμα το οποίο χρησιμοποιείται επιπλέον μπορεί και ανιχνεύει το βασικό αντίσωμα και συνδέεται ομοιοπολικά με αυτό, μέσω αναγνώρισης της ενεργής περιοχής του (Fc region). Γίνεται ολοκλήρωση της διαδικασίας μέσω της προσθήκης του ενζυμικού υποστρώματος, τότε θα παραχθεί το οπτικό σήμα, που είναι ισοδύναμο με την ποσότητα του αντιγόνου που θα χρησιμοποιηθεί σε κάθε δείγμα.

Πριν γίνει η προσθήκη του πρώτου αντισώματος, προηγείται το blocking, για να γίνει αποφυγή μη ειδικών συνδέσεων. Για να απαλλαχθεί το δείγμα από πρωτεΐνες και αντισώματα τα οποία πιθανόν να συνδέθηκαν μη ειδικά, σε όλα τα προαναφερθέντα βήματα έγιναν εκπλύσεις με ελαφρύ απορρυπαντικό. Για την οπτικοποίηση της ποσότητας του αντιγόνου, γίνεται χρήση χρωμογόνων ουσιών αναφοράς και υποστρωμάτων. Πριν γίνει η διαδικασία της ποσοτικοποίησης της οπτικοποιημένης ποσότητας του αντιγόνου, η διαδικασία της καταγραφής και η διαδικασία της ανίχνευσης, αναγκαίο βήμα είναι η χρήση του φωτόμετρου και των αριθμητικών τιμών που προκύπτουν από τα παραπάνω βήματα.

Η τελική χρωματική ένταση είναι και αυτή που θα προσδιορίσει και την συγκέντρωση της προσδιοριζόμενης ουσίας. Για να σχηματιστεί η μορφολογία sandwich θα πρέπει το αντιγόνο που προσδιορίζεται να φέρει δυο θέσεις τουλάχιστον, για να γίνει η πρόσδεση των δυο αντισωμάτων. Η συγκεκριμένη μέθοδος (sandwich ELISA) χρησιμοποιείται για την εκλογή και τον ποσοτικό προσδιορισμό των κυτταροκινών.



Εικόνα 17. Απεικόνιση sandwich ELISA [72]

5.1.2 Αντιδραστήριο-Όργανα

- Κυλινδρικά φιαλίδια 50mL για αποθήκευση του Wash Buffer
- Eppendorfs
- Αυτόματες πιπέτες (1-10μL, 10-100μL, 100-1000μL) και tips
- Φωτόμετρο ELISA
- Απιονισμένο νερό
- Εξειδικευμένο ELISA kit της Immunodiagnostics

5.1.3 Αρχή της μεθόδου

Στην αρχή γίνεται πρόσδεση της καλπροτεκτίνης ή της λυσοζύμης σε μονοκλωνικό αντίσωμα anti-λυσοζύμης/καλπροτεκτίνης και ακολουθεί προσθήκη πολυκλωνικού αντισώματος το οποίο ανιχνεύει την προσδεσμένη λυσοζύμη ή την καλπροτεκτίνη στο μονοκλωνικό αντίσωμα. Στο τέλος, γίνεται η προσθήκη του υποστρώματος και γίνεται η χρωματομετρική αντίδραση. Το προϊόν της αντίδρασης έχει απορρόφηση στα 450nm.

5.1.4 Αναλυτική πορεία

Στον ορό των εθελοντών στη φάση της έξαρσης ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης της καλπροτεκτίνης και της λυσοζύμης χρησιμοποιήθηκε εξειδικευμένο ELISA kit και ακολουθήθηκαν τα βήματα τα οποία συστήνει ο κατασκευαστής του.

Βήμα 1: Προετοιμάστηκαν όλα τα standard, όλα τα αντιδραστήρια, τα control και τα δείγματα και αφαιρέθηκαν από τη βάση πολυστυρενίου οι θέσεις που δεν χρησιμοποιήθηκαν.

Βήμα 2: Προστέθηκαν 100μL από τα standard διαλυμάτων, από τα control ή από τα δείγματα στις κατάλληλες θέσεις και καταγράφηκαν στο έντυπο πρωτοκόλλου.

Βήμα 3: Έγινε σφράγιση της βάσης και επώαση αυτής σε θερμοκρασία δωματίου και για διάρκεια 30 λεπτά.

Βήμα 4: Ακολούθησε άδειασμα του περιεχομένου της βάσης και έγινε έκπλυση αυτής 5 φορές κάνοντας χρήση 250μL Wash Buffer για κάθε θέση.

Βήμα 5: Προστέθηκαν 100μL διαλύματος CONJ σε κάθε θέση.

Βήμα 6: Σφραγίστηκε η βάση και επώαστηκε σε θερμοκρασία δωματίου και για διάρκεια 30 λεπτά.

Βήμα 7: Αδειάσθηκε το περιεχόμενο της βάσης και έγινε έκπλυση της 5 φορές κάνοντας χρήση 250μL Wash Buffer για κάθε θέση. Μόλις γίνει η τελευταία πλύση γίνεται απαλλαγή από τα υπολείμματα του Wash Buffer με δυνατό χτύπημα της βάσης γυρνώντας την ανάποδα σε απορροφητικό χαρτί.

Βήμα 8: Έγινε προσθήκη 100μL από το διάλυμα SUB (υπόστρωμα) σε όλες τις θέσεις.

Βήμα 9: Έγινε σφράγιση της βάσης και επώαστηκε σε θερμοκρασία δωματίου στο σκοτάδι για διάρκεια 10 με 20 λεπτά.

Βήμα 10: Έγινε διακοπή της αντίδρασης με την προσθήκη 100μL από το διάλυμα Stop σε κάθε θέση. Παρατηρήθηκε παρουσία κίτρινου χρώματος στις θέσεις όπου ανιχνεύθηκε η καλπροτεκτίνη ή η λυσοζύμη.

Βήμα 11: Τοποθετήθηκε η βάση σε φωτόμετρο ELISA και καταγράφηκε η απορρόφηση της στα 450nm.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην πilotική παρέμβαση έλαβαν μέρος 14 γυναίκες και 6 άντρες ηλικίας 43 (± 15.9) ετών με νόσο Crohn και 7 γυναίκες και 13 άντρες ηλικίας 48.2 (± 18.9) ετών με ελκώδη κολίτιδα. Ο Δείκτης ενεργότητας (Harvey and Bradshaw) της νόσου Crohn ήταν 6.8 (± 1.7) και για την ελκώδη κολίτιδα (Mayo Clinic Score) 6 (± 1.4), η καλπροτεκτίνη των κοπράνων ήταν 636 (± 293.2) $\mu\text{g/g}$ στη νόσο Crohn και 759 (± 226.1) $\mu\text{g/g}$ στην ελκώδη κολίτιδα. Από τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα 11 από αυτούς είχαν κολίτιδα στην αριστερή πλευρά και 9 πρωκτοσιγμοειδίτιδα, από αυτούς με νόσο Crohn 15 είχαν ειλεό παχέος εντέρου και 5 στο παχύ έντερο. Από τους ασθενείς με νόσο Crohn 3 λάμβαναν μόνο μεσαλαμίνη, 6 μεσαλαμίνη με κορτιζόνη, 8 μεσαλαμίνη, κορτιζόνη και αζαθειοπρίνη και 3 μόνο μεθοτρεξάτη. Από τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα 3 λάμβαναν μόνο μεσαλαμίνη, 3 μεσαλαμίνη με κορτιζόνη, 13 μεσαλαμίνη, κορτιζόνη και αζαθειοπρίνη και 1 δεν λάμβανε καμία φαρμακευτική αγωγή. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά φαίνονται στον Πίνακα 4.

	Νόσος Crohn	Ελκώδης Κολίτιδα
Φύλο (Θ:Α)	14:6	7:13
Ηλικία σε έτη (mean$\pm$sd) (εύρος)	43,0 ($\pm 15,9$) (18-65)	48,2 ($\pm 18,9$) (20-65)
Harvey Bradshaw (mean$\pm$sd) (εύρος)	6,8($\pm 1,7$) (5-11)	
Mayo Clinic Score (mean$\pm$sd)		6($\pm 1,4$) (4-8)
Καλπροτεκτίνη κοπράνων ($\mu\text{g/g}$) (mean$\pm$sd)	636($\pm 293,2$) (εύρος: 215-1189) (median:645, IQR:477,5)	759($\pm 226,1$) (εύρος: 421-1058) (median: 763,5, IQR:460,5)
Έκταση της νόσου Αριστερά κολίτιδα Πρωκτοσιγμοειδίτιδα Νόσος crohn ειλεού Παχέος εντέρου Νόσος Crohn	 15 5	 11 9
Συγχορηγούμενα φάρμακα Μεσαλαμίνη (μόνο) Μεσαλαμίνη, Κορτιζόνη Μεσαλαμίνη, κορτιζόνη, αζαθειοπρίνη Μεθοτρεξάτη (μόνο) Καμία φαρμακευτική αγωγή	 3 6 8 3	 3 3 13 1

Πίνακας 4. Βασικά Χαρακτηριστικά Εθελοντών

Με βάση τα στοιχεία που φαίνονται στον πίνακα 4 προκύπτουν τα εξής:

Harvey-Bradshaw: Αποτελεί δείκτη ενεργότητας της νόσου Crohn. Σύμφωνα με αυτό τον δείκτη στο δείγμα της πιλοτικής μελέτης η μέση τιμή στην αρχή της παρέμβασης ήταν 6,8($\pm 1,7$) βαθμούς (όρια δείκτη 5-11 βαθμοί), αυτό κατά συνέπεια υποδεικνύει πως οι εθελοντές με νόσο Crohn ήταν σε έξαρση.

Mayo Clinic Score: Αποτελεί δείκτη ενεργότητας για την ελκώδη κολίτιδα. Σύμφωνα με τις τιμές του δείκτη στο δείγμα της πιλοτικής μελέτης η μέση τιμή του στην αρχή της παρέμβασης ήταν 6($\pm 1,4$) βαθμούς (όρια δείκτη 4-8 βαθμοί), αυτό κατά συνέπεια υποδεικνύει πως και οι εθελοντές με ελκώδη κολίτιδα ήταν σε έξαρση.

Καλπροτεκτίνη κοπράνων: Τα φυσιολογικά επίπεδα της καλπροτεκτίνης είναι $<200\mu\text{g/g}$. Στη συγκεκριμένη πιλοτική μελέτη η μέση τιμή στους εθελοντές με νόσο Crohn στην αρχή της παρέμβασης ήταν $636\mu\text{g/g}$ ($\pm 293,2$), κάτι το οποίο παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση στις τιμές (εύρος: 215-1189), η μέση τιμή στους εθελοντές με ελκώδη κολίτιδα στην αρχή της παρέμβασης ήταν $759\mu\text{g/g}$ ($\pm 226,1$) με (εύρος: 421-1058).

Λυσοζύμη των κοπράνων: Λόγω του ότι η λυσοζύμη αποτελεί έναν νέο δείκτη φυσιολογικά όρια δεν έχουν οριστεί ακόμα. Η σύγκριση των τιμών από την αρχή της παρέμβασης με τις τιμές στο τέλος της παρέμβασης θα αποδώσουν χρήσιμα στοιχεία. Η μέση τιμή για τη νόσο Crohn υπολογίστηκε στην αρχή της παρέμβασης σε $16,8\mu\text{g/g}$ ($\pm 9,6$) και στην ελκώδη κολίτιδα στην αρχή της παρέμβασης $9,1\mu\text{g/g}$ ($\pm 4,0$). (Πίνακας 5)

6.1 Αποτελέσματα Παρέμβασης

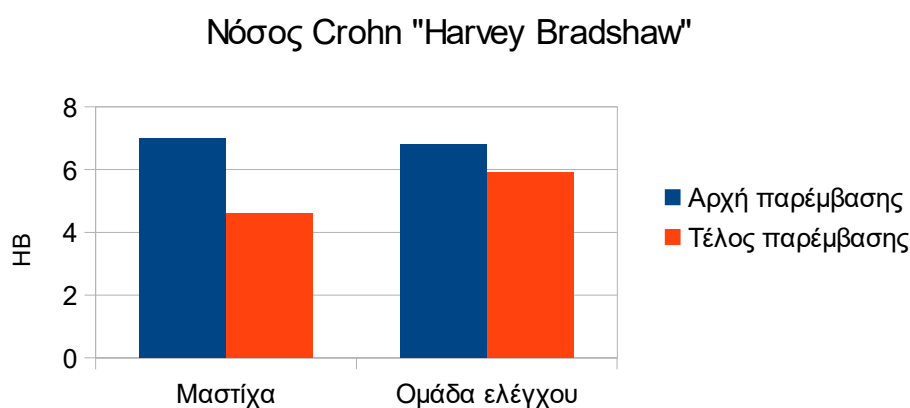
Ασθενείς με Νόσο Crohn		Ομάδα Μαστίχας	Ομάδα placebo
HB	Έναρξη παρέμβασης	7.0 ($\pm 1,7$)	6,8 ($\pm 1,92$)
	Τέλος παρέμβασης	4,6 ($\pm 1,9$)	5,9 ($\pm 3,4$)
Καλπροτεκτίνη κοπράνων($\mu\text{g/g}$)	Έναρξη παρέμβασης	732,5($\pm 282,8$)	633,5 ($\pm 331,9$)
	Τέλος παρέμβασης	512,4 ($\pm 375,1$)	732,3 ($\pm 305,5$)
Λυσοζύμη ($\mu\text{g/g}$)	Έναρξη παρέμβασης	16,8 ($\pm 9,6$)	9,1 ($\pm 4,0$)
	Τέλος παρέμβασης	9,4 ($\pm 3,8$)	7,0 ($\pm 2,0$)
Ασθενείς με Ελκώδη κολίτιδα		Ομάδα Μαστίχας	Ομάδα placebo
Mayo Clinic Score	Έναρξη παρέμβασης	6 ($\pm 1,6$)	6,1 ($\pm 1,2$)
	Τέλος παρέμβασης	3,5 ($\pm 0,9$)	4,8 ($\pm 1,8$)
Καλπροτεκτίνη κοπράνων ($\mu\text{g/g}$)	Έναρξη παρέμβασης	786,1 ($\pm 235,1$)	717,9 ($\pm 227,5$)
	Τέλος παρέμβασης	503,8 ($\pm 260,4$)	608,8 ($\pm 260,6$)
Λυσοζύμη ($\mu\text{g/g}$)	Έναρξη παρέμβασης	18,9 ($\pm 10,2$)	12,4 ($\pm 8,1$)
	Τέλος παρέμβασης	8,0 ($\pm 3,1$)	8,1 ($\pm 4,5$)

Πίνακας 5. Αποτελέσματα Παρέμβασης

6.2 Αποτελέσματα για τη Νόσο Crohn

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα στους ασθενείς με νόσο Crohn, 3 από τους 10 της ομάδας ελέγχου και 5 από τους 10 της ομάδας με το συμπλήρωμα Μαστίχας μείωσαν τον δείκτη ενεργότητας της νόσου (Harvey Bradshaw) κατά $\geq 50\%$. Επιπλέον, 2 από τους 10 ασθενείς της ομάδας ελέγχου και 5 από τους 10 ασθενείς της ομάδας με το συμπλήρωμα Μαστίχας μείωσαν κατά $\geq 50\%$ τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης των κοπράνων. Επιπροσθέτως, μείωση παρατηρείται και στα επίπεδα της λυσοζύμης και στις δυο ομάδες με την ομάδα που λάμβανε το συμπλήρωμα μαστίχας να έχει μείωση κατά περίπου 50% των επιπέδων της.

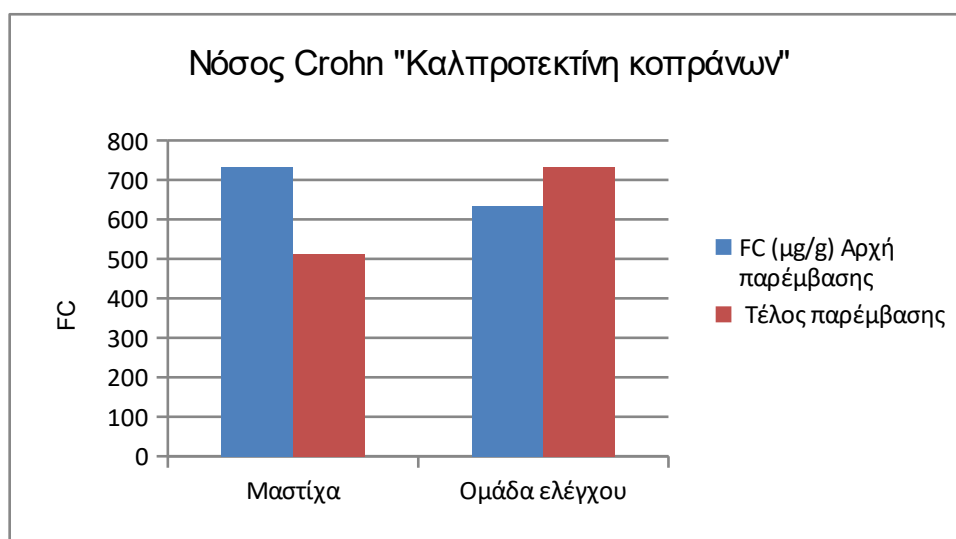
6.2.1 Δείκτης ενεργότητας της νόσου Crohn Harvey-Bradshaw



Γράφημα 1. Δείκτης Ενεργότητας (Harvey Bradshaw) στη νόσο Crohn στην ομάδα που λάμβανε Μαστίχα και στην ομάδα που λάμβανε εικονικό σκεύασμα στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης.

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα (Γράφημα 1) φαίνονται διαφορές ανάμεσα στις τιμές του δείκτη ενεργότητας της νόσου, οι οποίες αποδεικνύουν ότι η ομάδα παρέμβασης της μαστίχας εμφάνισε μείωση του δείκτη σε μεγαλύτερο βαθμό. Η ομάδα παρέμβασης που λάμβανε το εικονικό σκεύασμα έχει ως μέση τιμή στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) 6,8 ($\pm 1,92$) βαθμούς και στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ) 5,9 ($\pm 3,4$) βαθμούς. Η ομάδα παρέμβασης που λάμβανε μαστίχα είχε στην αρχή της παρέμβασης 7,0 ($\pm 1,7$) βαθμούς και στο τέλος της παρέμβασης 4,6 ($\pm 1,9$) βαθμούς. Με την αύξηση του αριθμού του δείγματος εθελοντών πιθανόν να προκύψουν ακριβέστερα αποτελέσματα.

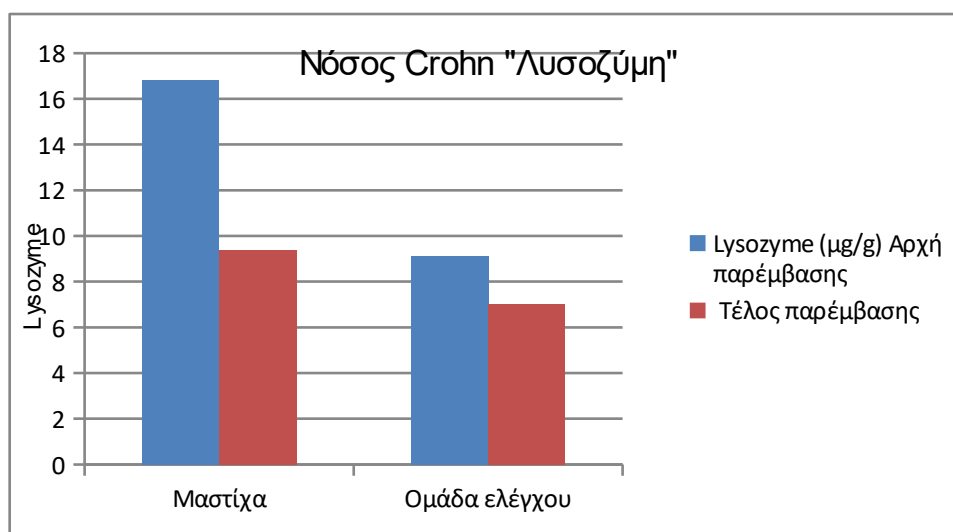
6.2.2 Καλπροτεκτίνη κοπράνων



Γράφημα 2. Τιμές καλπροτεκτίνης κοπράνων στη νόσο Crohn στην ομάδα που λάμβανε Μαστίχα και στην ομάδα που λάμβανε εικονικό σκεύασμα στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης.

Σύμφωνα με το γράφημα 2 ελάττωση παρατηρείται στη μέση τιμή της καλπροτεκτίνης των κοπράνων στην ομάδα που λάμβανε μαστίχα με μέση τιμή στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) 732,5 ($\pm 282,8$) $\mu\text{g/g}$ η οποία έφτασε στο 512,4 ($\pm 375,1$) $\mu\text{g/g}$ στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ). Στην ομάδα που λάμβανε το εικονικό σκεύασμα η μέση τιμή της καλπροτεκτίνης των κοπράνων αυξήθηκε με μέση τιμή στην αρχή της παρέμβασης 633,5 ($\pm 331,9$) $\mu\text{g/g}$ η οποία έφτασε στα 732,3 ($\pm 305,5$) $\mu\text{g/g}$ στο τέλος της παρέμβασης. Αυτό αποδεικνύει την θετική επίδραση της μαστίχας σε δείκτες φλεγμονής, επιπλέον η συγκεκριμένη μείωση αποτελεί ιδιαίτερης βαρύτητας αποτέλεσμα διότι ο συγκεκριμένος δείκτης είναι από τους σημαντικότερους βιοδείκτες ενεργότητας της νόσου.

6.2.3 Λυσοζύμη των κοπράνων



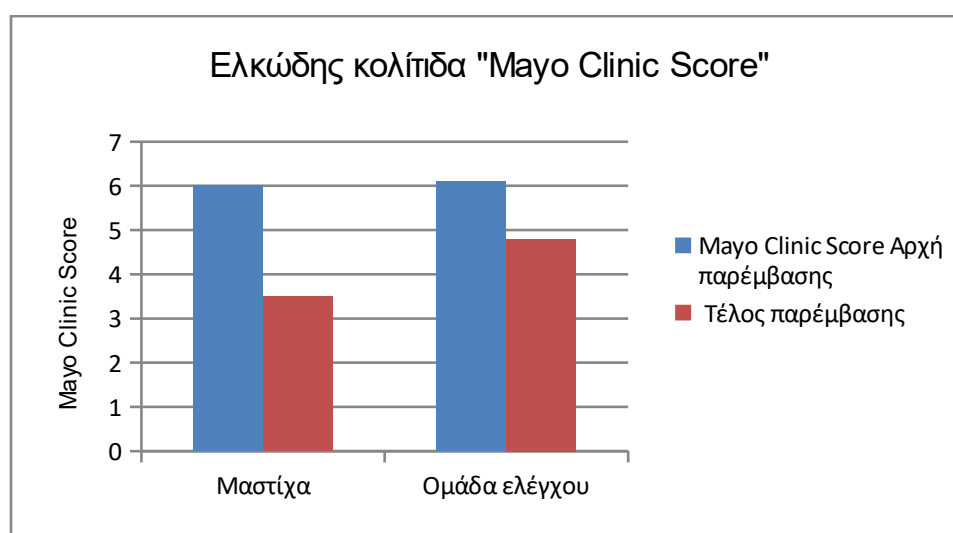
Γράφημα 3. Τιμές λυσοζύμης κοπράνων στη νόσο Crohn στην ομάδα που λάμβανε Μαστίχα και στην ομάδα που λάμβανε εικονικό σκεύασμα στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης.

Έχοντας σαν δεδομένο πως η λυσοζύμη των κοπράνων αποτελεί νέο δείκτη φλεγμονής στην ΙΦΝΕ και για τον λόγο αυτό δεν υπάρχουν όρια των φυσιολογικών τιμών. Επομένως, η αξιολόγηση έγινε με βάση τις απόλυτες τιμές πριν και μετά την παρέμβαση. Βάση λοιπόν του γραφήματος 3 μεγαλύτερη είναι η μείωση στη λυσοζύμη των κοπράνων στην ομάδα της μαστίχας η οποία μειώθηκε στο μισό περίπου από 16,8 (±9,6) μg/g στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) στο 9,4 (±3,8) μg/g στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στην οποία οι τιμές ήταν από 9,1 (±4) μg/g στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) στο 7,0 (±2) μg/g στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ). Η χρήση μεγαλύτερου δείγματος εθελοντών πιθανών να επιφέρει σημαντικότερες διαφορές.

6.3 Αποτελέσματα για την Ελκώδη Κολίτιδα

Στην περίπτωση των ασθενών με **ελκώδη κολίτιδα**, 3 από τους 10 ασθενείς της ομάδας ελέγχου και 5 από τους 10 ασθενείς της ομάδας με το συμπλήρωμα Μαστίχας είχαν μείωση κατά $\geq 50\%$ στον δείκτη ενεργότητας της νόσου (Mayo Clinic Score), 2 από τους 10 της ομάδας ελέγχου και 5 από τους 10 της ομάδας με το συμπλήρωμα Μαστίχας είχαν μείωση κατά $\geq 50\%$ στα επίπεδα της καλπροτεκτίνης των κοπράνων. Επιπλέον, τα επίπεδα της λυσοζύμης παρουσίασαν μείωση και στις 2 ομάδες με την ομάδα που λάμβανε το συμπλήρωμα Μαστίχας να έχει μείωση μεγαλύτερη από 50% των επιπέδων της.

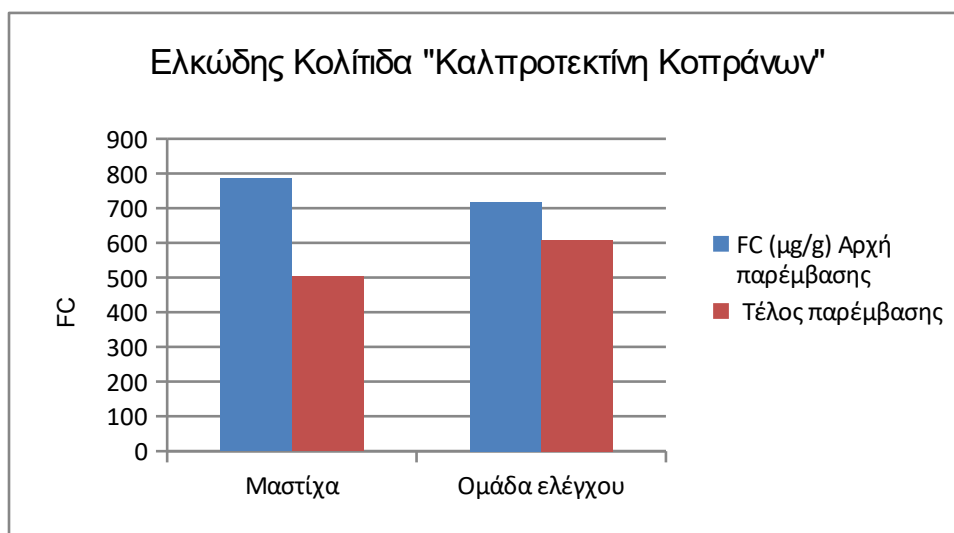
6.3.1 Δείκτης ενεργότητας της Ελκώδους κολίτιδας Mayo Clinic Score



Γράφημα 4. Δείκτης Ενεργότητας (Mayo Clinic Score) στην ελκώδη κολίτιδα στην ομάδα που λάμβανε Μαστίχα και στην ομάδα που λάμβανε εικονικό σκεύασμα στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης.

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα (Γράφημα 4) φαίνονται διαφορές ανάμεσα στις τιμές του δείκτη ενεργότητας της νόσου, οι οποίες αποδεικνύουν ότι η ομάδα παρέμβασης της μαστίχας εμφάνισε μείωση του δείκτη σε μεγαλύτερο βαθμό και πιο συγκεκριμένα οι μισοί εθελοντές εμφάνισαν μείωση κατά 50%. Η ομάδα παρέμβασης που λάμβανε το εικονικό σκεύασμα έχει ως μέση τιμή στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) 6,1 ($\pm 1,2$) βαθμούς και στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ) 4,8 ($\pm 1,8$) βαθμούς. Η ομάδα παρέμβασης που λάμβανε μαστίχα είχε στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) 6,0 ($\pm 1,6$) βαθμούς και στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ) 3,5 ($\pm 0,9$) βαθμούς.

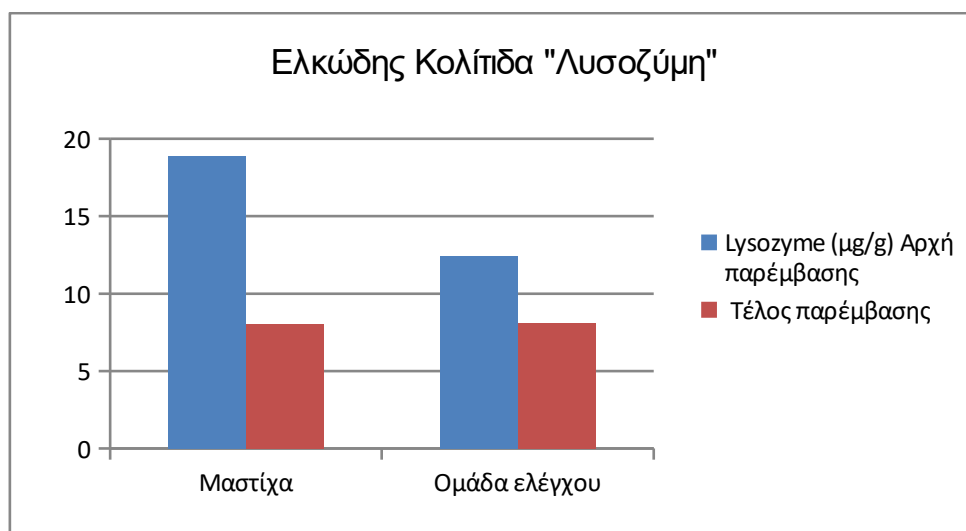
6.3.2 Καλπροτεκτίνη κοπράνων



Γράφημα 5. Τιμές καλπροτεκτίνης κοπράνων στην ελκώδη κολίτιδα στην ομάδα που λάμβανε Μαστίχα και στην ομάδα που λάμβανε εικονικό σκεύασμα στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης.

Σύμφωνα με το γράφημα 5 ελάττωση παρατηρείται στη μέση τιμή της καλπροτεκτίνης των κοπράνων στο 50% των εθελοντών στην ομάδα που λάμβανε μαστίχα με μέση τιμή στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) 786,1 (±235,1) μg/g η οποία έφτασε στο 503,8 (±260,4) μg/g στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ). Στην ομάδα που λάμβανε το εικονικό σκεύασμα η μέση τιμή της καλπροτεκτίνης των κοπράνων επίσης μειώθηκε με μέση τιμή στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) 719,9 (±227,5) μg/g η οποία έφτασε στα 608,8 (±260,6) μg/g στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ). Αυτό αποδεικνύει ξανά την θετική επίδραση της μαστίχας σε δείκτες φλεγμονής όπως αποδείχθηκε πιο πάνω και στις τιμές της καλπροτεκτίνης για τη νόσο του Crohn.

6.3.3 Λυσοζύμη των κοπράνων



Γράφημα 6. Τιμές λυσοζύμης στην ελκώδη κολίτιδα στην ομάδα που λάμβανε Μαστίχα και στην ομάδα που λάμβανε εικονικό σκεύασμα στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης.

Βάση του γραφήματος 6 στο οποίο αξιολογούνται οι απόλυτες τιμές της λυσοζύμης των κοπράνων πριν και μετά την παρέμβαση στην ελκώδη κολίτιδα, μεγαλύτερη είναι η μείωση στη λυσοζύμη των κοπράνων στην ομάδα της μαστίχας η οποία μειώθηκε παραπάνω από το 50% (από $18,9 \pm 10,2$ $\mu\text{g/g}$ στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) στο $8,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g/g}$ στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ)), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (από $12,4 \pm 8,1$ $\mu\text{g/g}$ στην αρχή της παρέμβασης (ΑΠ) στο $8,1 \pm 4,5$ $\mu\text{g/g}$ στο τέλος της παρέμβασης (ΤΠ)).

6.4 Σύγκριση αποτελεσμάτων τιμών στη νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα

Σύμφωνα λοιπόν με τα μέχρι τώρα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν θετικές αλλαγές στην ομάδα που λάμβανε το συμπλήρωμα Μαστίχας Χίου. Πιο συγκεκριμένα, μείωση παρατηρήθηκε στον δείκτη ενεργότητας της νόσου Crohn αλλά και στον δείκτη ενεργότητας της Ελκώδους κολίτιδας. Μείωση παρατηρήθηκε επίσης και στις τιμές της καλπροτεκτίνης των κοπράνων στους εθελοντές με νόσο Crohn αλλά και στους εθελοντές με ελκώδη κολίτιδα, κι επιπλέον μείωση υπήρξε και στις τιμές της λυσοζύμης των κοπράνων αντίστοιχα, η οποία με τη σειρά της αποτελεί ένα νέο προς μελέτη βιοδείκτη φλεγμονής στην ΙΦΝΕ. Όλα αυτά αποδεικνύουν πως το συμπλήρωμα Μαστίχας Χίου συμβάλλει θετικά στη διαχείριση της ΙΦΝΕ (δηλαδή μείωση των πιθανών εξάρσεων της) αλλά και επίσης συμβάλλει θετικά στην αντιμετώπιση και κατά συνέπεια τη μείωση της φλεγμονής μέσω των ανάλογων δεικτών. Μεγαλύτερη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και στατιστικά σημαντικές διαφορές θα μπορούσαν να επιτευχθούν με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn χαρακτηρίζονται από χρόνια εντερική φλεγμονή. Δεδομένου ότι η ακριβής αιτιολογία τους παραμένει άγνωστη, οι μέχρι τώρα θεραπείες στοχεύουν στη μείωση ή την εξάλειψη της φλεγμονής. Επιπλέον, στόχος της παρακολούθησης της νόσου είναι η αναγνώριση ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο υποτροπής προκειμένου να θεραπευτούν νωρίτερα, με την ελπίδα της διατήρησης της ύφεσης και την αποφυγή μη αναστρέψιμης βλάβης του εντέρου, όπως συρίγγια και στενώσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε χειρουργική επέμβαση. [23] Ωστόσο, η ΙΦΝΕ συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια. Οι λόγοι για τους οποίους συμβαίνει αυτό είναι το νεαρό της ηλικίας των ασθενών που διαγιγνώσκονται με τη νόσο, η έλλειψη στη βιβλιογραφία όσον αφορά τον παθογενετικό μηχανισμό της, η αυξανόμενη επίπτωση που έχει τα τελευταία χρόνια, η απουσία βασικής θεραπείας, το κόστος της, η μη καλή συμμόρφωση των ασθενών στην φαρμακευτική αγωγή, η σχέση σύνδεσης που έχει με τον καρκίνο του παχέος εντέρου κ. α. Όλα αυτά κάνουν τους ασθενείς να αναζητούν εναλλακτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση του προβλήματος τους. [73-78]

Λόγω του ότι η ΙΦΝΕ αποτελεί μια διαταραχή αντιφλεγμονωδών και προφλεγμονωδών παραγόντων, η αντιφλεγμονώδης δράση της μαστίχας σε σχέση με τη νόσο αποτέλεσε αντικείμενο πολλών μελετών. [52] Εκτός βέβαια από τη μαστίχα έχουν μελετηθεί και άλλα φυσικά συστατικά το οποίο φαίνεται να επιδρούν στην χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία της νόσου. Ένα από αυτά είναι το αρωματικό ρητινώδες “δάκρυ” το οποίο λαμβάνεται από το μαστιχόδεντρο. Η ρητινώδης έκκριση του μαστιχόδεντρου είναι η μαστίχα, στην οποία περιέχονται πολυφαινόλες και τερπένια. Τα συστατικά αυτά προσδίδουν στη μαστίχα αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές, αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Έχει φανεί όμως πως τα συστατικά της μαστίχας δρουν συνδυαστικά και όχι μεμονωμένα. [79, 80]

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα στην πιλοτική μελέτη λοιπόν των Kaliora και συν. 2007a και 2007b [69, 70] διερευνήθηκε η επίδραση του συμπληρώματος μαστίχας Χίου σε ασθενείς με νόσο Crohn και παρατηρήθηκε βελτίωση στην κλινική κατάσταση τους. Επιπλέον, μειώθηκε ο δείκτης ενεργότητας της νόσου (CDAI, μειώθηκε η CRP και μειώθηκε η IL-6 του TNF-α), επιπλέον βελτιώθηκε και η κατάσταση θρέψης των ασθενών. Με βάση τους Kaliora και συν. 2007b [70] στην οποία μελέτησαν τα απομονωμένα κύτταρα PBMC των ασθενών της μελέτης των Kaliora και συν. 2007a [69], σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του TNF-α ενώ αυξήθηκε ο MIF. Αυτό έχει σαν συμπέρασμα την επιβεβαίωση της

αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής δράσης του συμπληρώματος μαστίχας Χίου στην ΙΦΝΕ. Σύμφωνα με τους Gioxari και συν (2011) [81] οι οποίοι χορήγησαν μαστίχα σε σκόνη σε επίμυες με TNBS- κολίτιδα, παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα των προφλεγμονωδών παραγόντων (δηλ. IL-6, IL-8, ICAM-1 και TNF -α) και μείωση στα επίπεδα MDA, όπου αυτά τα αποτελέσματα κατέγραψαν και τη βελτίωση στις ιστικές βλάβες στον εντερικό σωλήνα των πειραματόζωων. Στη μελέτη των Papalois και συν (2012) [82] αποδείχθηκε πως η αναστολή του NF-κΒ ευθύνεται για τις ευεργετικές δράσεις της μαστίχας και πιο συγκεκριμένα μπορεί να οφείλεται και στη μείωση της φλεγμονής, μελετώντας σε αντίθεση με την προηγούμενη καλλιέργεια, ανθρώπινα εντερικά κύτταρα.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η επίδραση της λήψης 2,8gr Μαστίχας Χίου σε 20 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn και 20 ασθενείς με ενεργή ελκώδη κολίτιδα α) στην κατάσταση της υγείας τους η οποία αξιολογήθηκε με δείκτες αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των ασθενών (τον δείκτη ενεργότητας των δυο νοσημάτων Harvey Bradshaw για τη νόσο Crohn και Mayo Clinic Score για την ελκώδη κολίτιδα) και β) σε εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής (μέτρηση της καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης των κοπράνων).

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης εργασίας φάνηκαν σημαντικά και ενδιαφέροντα και φαίνεται να βοηθούν ώστε να τεκμηριωθούν περαιτέρω οι ευεργετικές δράσεις της μαστίχας στην ΙΦΝΕ.

Η καλπροτεκτίνη των κοπράνων παρουσίασε μείωση στη μέση τιμή της στην ομάδα που λάμβανε το συμπλήρωμα μαστίχας και στη νόσο Crohn και στην Ελκώδη κολίτιδα. Οι τιμές στην νόσο Crohn ήταν από 732,5 ($\pm 282,8$) $\mu\text{g/g}$ ΑΠ στο 512,4 ($\pm 375,1$) $\mu\text{g/g}$ ΤΠ και στην Ελκώδη κολίτιδα από 786,1 ($\pm 235,1$) $\mu\text{g/g}$ ΑΠ η οποία έφτασε στο 503,8 ($\pm 260,4$) $\mu\text{g/g}$ ΤΠ. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι το δείγμα είναι μικρό λόγω του ότι η μελέτη ήταν πιλοτική και πως στην ομάδα που λάμβανε το εικονικό σκεύασμα στην νόσο του Crohn παρατηρήθηκε αύξηση στην τιμή της καλπροτεκτίνης των κοπράνων από 633,5 ($\pm 331,9$) $\mu\text{g/g}$ και έφτασε στα 732,3 ($\pm 305,5$) $\mu\text{g/g}$. Γνωρίζοντας επίσης πως η καλπροτεκτίνη των κοπράνων αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους βιοδείκτες φλεγμονής και παρατηρώντας μείωση στην ομάδα της μαστίχας και στις δύο νόσους (νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα) καταλαβαίνουμε πως τελικά η μαστίχα Χίου έχει θετική επίδραση στη μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας στον πεπτικό σωλήνα των ασθενών με ΙΦΝΕ.

Η λυσοζύμη των κοπράνων, παρουσίασε και αυτή με τη σειρά της μείωση και στις δυο ομάδες που λάμβαναν το συμπλήρωμα μαστίχας (από 16,8 $\pm 9,6$ $\mu\text{g/g}$ (ΑΠ) στο 9,4 $\pm 3,8$ $\mu\text{g/g}$ (ΤΠ) νόσος Crohn, από 18,9 $\pm 10,2$ $\mu\text{g/g}$ (ΑΠ) στο 8,0 $\pm 3,1$ $\mu\text{g/g}$

(ΤΠ) ελκώδη κολίτιδα) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού σκευάσματος (από $12,4 \pm 8,1$ $\mu\text{g/g}$ (ΑΠ) στο $8,1 \pm 4,5$ $\mu\text{g/g}$ (ΤΠ) ελκώδης κολίτιδα, από $9,1 \pm 4$ $\mu\text{g/g}$ (ΑΠ) στο $7,0 \pm 2$ $\mu\text{g/g}$ (ΤΠ) στη νόσο Crohn). Παρότι η λυσοζύμη των κοπράνων αποτελεί νέο δείκτη φλεγμονής, θετικά φαίνονται τα αποτελέσματα στη μείωση αυτής όσον αφορά και τις δυο ομάδες της Μαστίχας. Τα ακριβή αποτελέσματα και συμπεράσματα θα μπορέσουν να επιβεβαιωθούν με περισσότερη έρευνα και με μεγαλύτερο δείγμα εθελοντών.

Ωστόσο, ενδιαφέροντα είναι και τα αποτελέσματα από τα σκορ των δεικτών ενεργότητας των δύο νοσημάτων. Σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στους δείκτες ενεργότητας Harvey-Bradshaw (HB) και Mayo Clinic Score στην ομάδα που λάμβανε μαστίχα από $6,8 (\pm 1,92)$ βαθμούς ΑΠ στους $5,9 (\pm 3,4)$ βαθμούς ΤΠ στη νόσο Crohn στον HB και από $6,1 (\pm 1,2)$ βαθμούς ΑΠ στους $4,8 (\pm 1,8)$ βαθμούς στην Ελκώδη κολίτιδα Mayo Clinic Score. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου από όπου παρουσιάστηκε επίσης μείωση στο δείκτη ενεργότητας των δύο νοσημάτων, βέβαια όχι τόσο μεγάλη όσο στις ομάδες που λάμβαναν μαστίχα. Στην ομάδα της νόσου Crohn ο HB από $6,8 (\pm 1,92)$ βαθμούς ΑΠ στους $5,9 (\pm 3,4)$ βαθμούς και στην ελκώδη κολίτιδα ο Mayo Clinic Score από $6,1 (\pm 1,2)$ βαθμούς ΑΠ στους $4,8 (\pm 1,8)$ βαθμούς ΤΠ. Ένα μεγαλύτερο δείγμα θα μπορέσει να δώσει πιο σαφή αποτελέσματα και συμπεράσματα.

Σε συμφωνία ήρθαν τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας με την μελέτη των Kaliora και συν. 2007 [69] όπου παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών με νόσο Crohn μετά από καθημερινή λήψη 2,2γρ μαστίχας για διάστημα 4 εβδομάδων. Επιπλέον, επιβεβαιώνεται και έρχεται σε συμφωνία σε κάποιο βαθμό και η αντιφλεγμονώδης ιδιότητα της μαστίχας η οποία είχε αναφερθεί στην εν λόγω μελέτη μέσω της μείωσης του TNF -α και της αύξησης του MIF και αυτό αποδεικνύεται στην παρούσα εργασία μέσω της μείωσης στη μέση τιμή της καλπροτεκτίνης και της λυσοζύμης των κοπράνων. Ωστόσο, η διαφορά των δυο μελετών είναι πως στην πρώτη μελέτη το συμπλήρωμα χορηγήθηκε μόνο σε ασθενείς ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσο Crohn και επιπλέον δεν μελετήθηκε η καλπροτεκτίνη και η λυσοζύμη των κοπράνων.

Εφόσον, η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη η οποία μελετά την επίδραση φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn αλλά και ενεργή ελκώδη κολίτιδα, επομένως, τα αποτελέσματα αυτής από μόνα τους θα μπορούσαν να δώσουν κάποια συμπεράσματα όσον αφορά την ευεργετική δράση της Μαστίχας στις ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα, η ευεργετική δράση της μαστίχας φάνηκε αρχικά από τις μετρήσεις της καλπροτεκτίνης και της λυσοζύμης των κοπράνων οι

οποίες κατέστησαν εμφανή την αντιφλεγμονώδη δράση της μαστίχας. Επίσης, η ευεργετική δράση της μαστίχας φάνηκε και μέσω της μείωσης των δεικτών ενεργότητας των δύο νοσημάτων οι οποίοι αντιπροσωπεύουν και την κλινική κατάσταση των ασθενών.

Την **αντιφλεγμονώδη δράση** το συμπλήρωμα Μαστίχας Χίου πιθανώς την αποδίδει στα τερπένια της, και πιο συγκεκριμένα στα τριτερπένια. Η δράση των τερπενίων δεν έχει μελετηθεί σε τόσο μεγάλο βαθμό όσο η δράση των πολυφαινολών. Η αντιφλεγμονώδης δράση των τερπενίων λοιπόν, φάνηκε από την μελέτη των Vitor και συν, 2009 όπου μείωση παρατηρήθηκε στα επίπεδα της IL-1 η οποία έτεινε να αυξάνει αυτά της IL-10 στο κόλον των μυών με TBNS κολίτιδα. Στη μελέτη αυτή ζώα προσλάμβαναν μίγμα α- και β- αμυρίνης με αναλογία 1:1 για 7 ημέρες σε ποσότητα ίση με 3 mg/kg σωματικού βάρους. Ωστόσο, χρησιμοποίησαν ως ομάδα θετικού ελέγχου ζώα στα οποία χορηγήθηκε η δεξαμεθαζόνη. Ακολούθησε ανοσοϊστοχημική ανάλυση, η οποία έδειξε μείωση της έκφρασης του NF- κB η οποία οφείλεται στα τερπένια και όχι στη δεξαμεθαζόνη. Ο παραπάνω ρόλος που αποδίδεται στα τερπένια επιβεβαιώθηκε από την μικροσκοπική βελτίωση των αλλοιώσεων στο εντερικό βλεννογόνο.[83] Επιπλέον, μείωση στη φλεγμονή από τα τερπένια αποδείχθηκε και από έρευνες οι οποίες μελέτησαν τα τερπένια που περιέχονται τη φλούδα των μήλων, στη φλούδα των σταφυλιών, στις ελιές και στις ντομάτες στα οποία περιέχονται ολεανο τερπένια δηλαδή ολεανολικό οξύ, το μασλινικό οξύ και η β-αμυρίνη (τα οποία 3 ανήκουν στην ίδια οικογένεια των ολοανοτερπενίων), τα οποία εάν απομονωθούν δρουν ως μόρια εκκίνησης. Το ολεανολικό οξύ προωθεί την αντιφλεγμονώδη δράση λόγω του ότι αναστέλλει τη δραστηριότητα του ενζύμου COX-2. Επιπλέον, η β- αμυρίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων φλεγμονωδών διαταραχών. Ως εκ τούτου, από τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών που διερευνούν τις ευεργετικές επιδράσεις των τερπενίων, θεωρούν πως μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε νέες θεραπευτικές μεθόδους για την διαχείριση φλεγμονωδών νοσημάτων. [84]

Από τη μελέτη δε θα μπορούσαν να λείπουν και οι **περιορισμοί**. Ένας από αυτούς είναι το μικρό δείγμα εθελοντών, η μη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων λόγω του ότι αποτέλεσε πιλοτική μελέτη, η μελέτη της Ελκώδους κολίτιδας για πρώτη φορά, η μελέτη ενός νέου δείκτη της λυσοζύμης για την οποία δεν υπάρχουν πολλά και επαρκή δεδομένα και η έλλειψη ενδοσκοπικών ευρημάτων για την εκτίμηση της κλινικής εικόνας των ασθενών.

Εκτός των μελετών βέβαια που προαναφέρθηκαν υπήρξαν και άλλες μελέτες οι οποίες μελέτησαν τις ευεργετικές επιδράσεις της Μαστίχας Χίου. Σύμφωνα με τους

Koutsoudaki και συν. 2005 [85] το αιθέριο έλαιο μαστίχας (μαστιχέλαιο) αποδείχθηκε πως έχει αντιβακτηριδιακή δράση η οποία οφείλεται στον αριθμό διαφόρων συστατικών του τα οποία δρουν συνεργικά. Σύμφωνα με τον Paraschos και συν. 2006 [86] τα εκχυλίσματα και τα κύρια αγνά συστατικά της Μαστίχας Χίου ελέγχθηκαν για τη δραστηριότητα τους ενάντια στο ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Στο πείραμα χρησιμοποιήθηκαν ένα ολικό εκχύλισμα μαστίχας χωρίς πολυμερές το οποίο ονόμασαν (TMEWP) και παρασκευάστηκε μετά την απομάκρυνση του αδιάλυτου πολυμερούς που περιέχεται για να βελτιώσει τη διαλυτότητα και την ενίσχυση της *in vivo* δραστηριότητας. Τα αποτελέσματά αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η χορήγηση της TMEWP μπορεί να είναι αποτελεσματική στη μείωση των αποικιών του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Οι Triantafyllou και συν. 2007 [87] έδειξαν ότι η κατανάλωση Μαστίχας Χίου θα μπορούσε να έχει ηπατοπροστατευτική και καρδιοπροστατευτική δράση *in vivo* κάτι το οποίο αποδείχθηκε από τις μετρήσεις των βιοχημικών δεικτών του ορού των ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη. Πιο συγκεκριμένα μειώθηκαν οι τιμές της ολικής χοληστερόλης του ορού, της LDL χοληστερόλης, της αναλογίας ολικής χοληστερόλης/ HDL χοληστερόλη και άλλων ανάλογων δεικτών. Νεότερες μελέτες των Valstos και συν. 2015 [88] οι οποίοι μελέτησαν την ενδεχόμενη γονοτοξική δράση του μαστιχέλαιου απέδειξαν ότι θα μπορούσε να θεωρηθεί ένα ασφαλές προϊόν από την άποψη της γονοτοξικής δράσης.

Όλα τα παραπάνω αποδεικνύουν τις ευεργετικές δράσεις του συμπληρώματος της μαστίχας στην ΙΦΝΕ έναντι του εικονικού συμπληρώματος. Περαιτέρω μελέτη για τις ευεργετικές ιδιότητες της μαστίχας Χίου στην ΙΦΝΕ, μεγαλύτερο δείγμα εθελοντών και μεγαλύτερη μελέτη και της ελκώδους κολίτιδας ίσως να μπορέσει να καλύψει τα επιστημονικά κενά για να μπορέσει να δοθεί μια πιο ολοκληρωμένη απόδειξη της συμβολής του συμπληρώματος στην πρόβλεψη της υποτροπής και στην καλύτερη διαχείριση της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Langholz, E., et al., Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*, 1994. 107(1): p. 3-11.
2. Lapidus, A., et al., Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology*, 1998. 114(6): p. 1151-60.
3. Ananthakrishnan, A.N., Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015. 12(4): p. 205-17.
4. Μανιός Ι. και Κοντογιάννη Μ., Κλινική Διατροφή. Επιστημονικές εκδόσεις Πατισιάνου Α.Ε. 2010.
5. Abraham, C. and R. Medzhitov, Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011. 140(6): p. 1729-37.
6. Neuman, M.G., Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Transl Res*, 2007. 149(4): p. 173-86.
7. Sanchez-Munoz, F., A. Dominguez-Lopez, and J.K. Yamamoto-Furusho, Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(27): p. 4280-8.
8. Cheon, J.H., Genetics of inflammatory bowel diseases: a comparison between Western and Eastern perspectives. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013. 28(2): p. 220-6.
9. Orholm, M., et al., Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 1991. 324(2): p. 84-8.
10. Cecil, Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. . Παθολογία. Vol. 5η έκδοση. 2003, Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
11. Geier, M.S., R.N. Butler, and G.S. Howarth, Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *Int J Food Microbiol*, 2007. 115(1): p. 1-11.
12. Harrison, Εισαγωγή στο ανοσιακό σύστημα. 16η έκδοση. Ελληνική έκδοση ed. Εσωτερική Παθολογία. 2005: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.
13. Mawdsley, J.E. and D.S. Rampton, The role of psychological stress in inflammatory bowel disease. *Neuroimmunomodulation*, 2006. 13(5-6): p. 327-36.
14. Yamamoto, T., Nutrition and diet in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013. 29(2): p. 216-21. 32
15. Jantchou, P., et al., Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*, 2010. 105(10): p. 2195-201.
16. Hou, J.K., B. Abraham, and H. El-Serag, Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106(4): p. 563- 73.
17. Danese, S., M. Sans, and C. Fiocchi, Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*, 2004. 3(5): p. 394-400.
18. Hendrickson, B.A., R. Gokhale, and J.H. Cho, Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*, 2002. 15(1): p. 79-94.

19. McPhee S , M.X., Ανοσολογία Παθολογική Φυσιολογία. 2006 b, Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.
20. Jewell, D., Ulcerative colitis. 6th (M Feldman, BF Scharschmint, MH Sleisenger, eds) ed. Selisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease,. 1998, Philadelphia.
21. Main, J., et al., Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. *BMJ*, 1988. 297(6656): p. 1105-6.
22. Saxon, A., et al., A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*, 1990. 86(2): p. 202-10.
23. Angriman, I., et al., Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*, 2007. 381(1): p. 63-8.
24. Chang, S., L. Malter, and D. Hudesman, Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2015. 21(40): p. 11246-59.
25. David W. Quig, P.a.M.H., ND, Inflammatory Bowel Disease vs. Irritable Bowel Syndrome. *Noninvasive Assessment of Intestinal Inflammation*. (2006).
26. van der Sluys Veer, A., et al., Fecal lysozyme in assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 1998. 43(3): p. 590-5.
27. Harvey, R.F. and J.M. Bradshaw, A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1980. 1(8167): p. 514.
28. Dignass, A., et al., The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*, 2010. 4(1): p. 28-62.
29. Rutgeerts, P., et al., Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2005. 353(23): p. 2462-76.
30. Kozuch, P.L. and S.B. Hanauer, Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(3): p. 354-77.
31. Buning, C. and H. Lochs, Conventional therapy for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(30): p. 4794-806.
32. Gassull MA, C.E., The role of Nutrition in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. .Falk Symposium 106: *Advances in Inflammatory Bowel Disease* (P Rutgeerts, J-F Colombel, S Hanauer, J Scholmerich, GN Tytgat, Van Gossum, eds). 1999, London: Kluwer Academic.
33. Dieleman, L.A. and W.D. Heizer, Nutritional issues in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 1998. 27(2): p. 435-51.
34. Griffiths, A.M., et al., Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1995. 108(4): p. 1056-67.
35. Fernandez-Banares, F., et al., How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1995. 19(5): p. 356-64.
36. Zachos, M., M. Tondeur, and A.M. Griffiths, Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD000542.
37. Dziechciarz, P., et al., Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. 26(6): p. 795-806.

38. Bamba, T., et al., Dietary fat attenuates the benefits of an elemental diet in active Crohn's disease: a randomized, controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003. 15(2): p. 151-7.
39. Sakurai, T., et al., Short-term efficacy of enteral nutrition in the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled trial comparing nutrient formulas. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002. 26(2): p. 98-103.
40. Leiper, K., et al., A randomised controlled trial of high versus low long chain triglyceride whole protein feed in active Crohn's disease. *Gut*, 2001. 49(6): p. 790-4.
41. Gassull, M.A., et al., Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomised multicentre European trial. *Gut*, 2002. 51(2): p. 164-8.
42. Grassmann, J., Terpenoids as plant antioxidants. *Vitam Horm*, 2005. 72: p. 505-35.
43. Halliwell, B. and M. Whiteman, Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*, 2004. 142(2): p. 231-55. 32
44. Head, K.A. and J.S. Jurenka, Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev*, 2003. 8(3): p. 247-83.
45. Head, K. and J.S. Jurenka, Inflammatory bowel disease. Part II: Crohn's disease--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev*, 2004. 9(4): p. 360-401.
46. Simmonds, N.J. and D.S. Rampton, Inflammatory bowel disease-- a radical view. *Gut*, 1993. 34(7): p. 865-8.
47. Kruidenier, L., et al., Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. *J Pathol*, 2003. 201(1): p. 28-36.
48. Reiter, R.J., et al., Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys*, 2001. 34(2): p. 237-56.
49. Reznick, A.Z. and L. Packer, Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*, 1994. 233: p. 357-63.
50. D'Odorico, A., et al., Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 2001. 36(12): p. 1289-94.
51. Aghdassi, E., et al., Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress. a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2003. 98(2): p. 348-53.
52. Bouma, G. and W. Strober, The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*, 2003. 3(7): p. 521-33.
53. Strober, W., I.J. Fuss, and R.S. Blumberg, The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol*, 2002. 20: p. 495-549.
54. Rechinger, K., *Flora Aegaea-Flora der Inseln und Halbinseln des Ägäischen Meeres*. Springer Verlag. 1943, Wien. page 20

55. Browicz, K., *Pistacia lentiscus* L. Plant Systematics and evolution. 155 ed. 1987. 189-195.
56. Savvidis, T., «*Pistacia lentiscus* var. Chia». 2000, Thessaloniki: Kiriakidi Brs O.E.
57. Paraschos, S., S. Mitakou, and A.L. Skaltsounis, Chios gum mastic: A review of its biological activities. *Curr Med Chem*, 2012. 19(14): p. 2292-302.
58. Dabos, K.J., et al., Is Chios mastic gum effective in the treatment of functional dyspepsia? A prospective randomised double-blind placebo controlled trial. *J Ethnopharmacol*, 2010.127(2): p. 205-9.
59. van den Berg KJ, v.d.H.j., Boon JJ, Sudmeijer OO, C/s-l,4- 1mly-~- myrene;, the Structure of the Polymeric Fraction of Mastic Resin (*Pistacia lentiscus* L.) Elucidated *Tetrahedron Letters* 39 (1998). 1998: p. 2645-2648.
60. PDR for Herbal Medicines. Gruenwald J, B.T., Jaenicke C, LaGow B, editors. 4th ed. Thomson PDR, Montvale 2007, 571-2.
61. Papageorgiou VP, S.A.a.M.R., 'GLC-MS computer analysis of the essential oil of mastic gum. *Chimica Chronika*, new series, 1981: p. 10, 119-124.
62. www.gummastic.gr.
63. Al-Habbal, M.J., Z. Al-Habbal, and F.U. Huwez, A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1984.11(5): p. 541-4.
64. Al-Said, M.S., et al., Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *J Ethnopharmacol*, 1986. 15(3): p. 271-8.
65. Huwez, F.U. and M.J. Al-Habbal, Mastic in treatment of benign gastric ulcers. *Gastroenterol Jpn*, 1986. 21(3): p. 273-4.
66. Dimas, K.S., P. Pantazis, and R. Ramanujam, Review: Chios mastic gum: a plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties. *In Vivo*, 2012. 26(5): p. 777-85.
67. Andrikopoulos, N.K., et al., Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against in vitro LDL oxidation. *Phytother Res*, 2003. 17(5): p. 501-7.
68. Assimopoulou, A.N. and V.P. Papageorgiou, GC-MS analysis of penta- and tetra-cyclic triterpenes from resins of *Pistacia* species. Part II. *Pistacia terebinthus* var. Chia. *Biomed Chromatogr*, 2005. 19(8): p. 586-605.
69. Kaliora, A.C., et al., Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(5): p. 748-53.
70. Kaliora, A.C., et al., Alterations in the function of circulating mononuclear cells derived from patients with Crohn's disease treated with mastic. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(45): p. 6031-6.
71. Loizou, S., et al., Chios mastic gum extract and isolated phytosterol tirucallol exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009. 234(5): p. 553-61.32
72. Goldsby RA, K.T., Osborne BA, Kuby Immunology. 4th edition, New York: WH Freeman Comp 2000.

73. Barker D, A.I., Bloom S et al, Standards for the Healthcare of People who have Inflammatory Bowel Disease (IBD). The IBD Standards Group, 2013 Update
74. Bernstein C, E.A., Fedail S. et al., Inflammatory bowel disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Update 2015
75. Cervený, P., et al., Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 2007. 13(10): p. 1244-9.
76. Cosnes, J., et al., Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011. 140(6): p. 1785-94.
77. Harrison, Εισαγωγή στο ανοσιακό σύστημα. Εσωτερική Παθολογία. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. 16η έκδοση. Ελληνική έκδοση 2005.
78. Kane, S.V., et al., Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(10): p. 2929-33.
79. Triantafyllou, A., et al., Anti-inflammatory activity of Chios mastic gum is associated with inhibition of TNF-alpha induced oxidative stress. *Nutr J*, 2011. 10: p. 64.
80. Vallianou, I., et al., Camphene, a plant-derived monoterpene, reduces plasma cholesterol and triglycerides in hyperlipidemic rats independently of HMG-CoA reductase activity. *PLoS One*, 2011. 6(11): p. e20516.
81. Gioxari, A., et al., Pistacia lentiscus resin regulates intestinal damage and inflammation in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *J Med Food*, 2011. 14(11): p. 1403-11.
82. Papalois, A., et al., Chios mastic fractions in experimental colitis: implication of the nuclear factor kappaB pathway in cultured HT29 cells. *J Med Food*, 2012. 15(11): p. 974-83.
83. Vitor, C. E., et al. (2009). "Therapeutic action and underlying mechanisms of a combination of two pentacyclic triterpenes, alpha- and beta-amyrin, in a mouse model of colitis." *Br J Pharmacol* **157**(6): 1034-1044.
84. Han N, Bakovic M (2015) Biologically Active Triterpenoids and Their Cardioprotective and Anti-Inflammatory Effects. *J Bioanal Biomed S12*: 005. doi:10.4172/1948-593X.S12-005.
85. Christina Koutsoudaki, M.K., Alison Rodger., Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil and the Gum of Pistacia lentiscus Var . Chia. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 7681–7685 7681.
86. Sotirios Paraschos, P.M., Sofia Mitakou, Kalliopi Petraki, Antonios Kalliaropoulos, Petros Maragkoudakis, Andreas Mentis, Dionyssios Sgouras, and Alexios-Leandros Skaltsounis., In Vitro and In Vivo Activities of Chios Mastic Gum Extracts and Constituents against Helicobacter pylori. *Antimicrobial Agents and chemotherapy*. Feb. 2007, p. 551–559.
87. Triantafyllou, A., et al., Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population. *J Ethnopharmacol*, 2007. 111(1): p. 43-9.
88. Vlastos, D., et al., Genotoxic and Antigenotoxic Assessment of Chios Mastic Oil by the In Vitro Micronucleus Test on Human Lymphocytes and the In Vivo Wing Somatic Test on Drosophila. *PLoS One*, 2015. 10(6): p. E0130498.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ
ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A.1. Κωδικός ασθενούς

A.2. Όνομα:

Επώνυμο:

A.3. Τηλέφωνο οικίας:

Κινητό:

A.4. Έτος γέννησης:

A.5. Οικογενειακή κατάσταση:

Παντρεμένος

ανύπαντρος

διαζευγμένος

χήρος

Έτη εκπαίδευσης:

Ένα έως εννέα χρόνια (1-9) εκπαίδευσης

Δέκα έως δώδεκα (10-12) χρόνια εκπαίδευσης

Πάνω από δώδεκα (>12) χρόνια εκπαίδευσης

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ύψος

Βάρος

ΔΜΣ

Ποσοστό σωματικού λίπους

Ποσοστό μυϊκής μάζας

ΝΟΣΟΣ

Ελκώδης κολίτιδα

Νόσος Crohn

<i>Οφθαλμοί</i> <i>Αιματολογικές διαταραχές</i> <i>Εμβολικά επεισόδια</i> <i>Αναπνευστικό</i> <i>Ουροποιητικό</i> <i>Εντερικές επιπλοκές</i> <i>Περιπρωκτικές βλάβες</i> <i>Ραγδαία αιμορραγία</i> <i>Τοξικό megacolon</i> <i>Πολύποδες</i> <i>Στενώσεις</i> <i>Συρίγγια</i> <i>Αποστήματα</i> <i>Καρκίνος</i>	
---	--

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΤΩΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ)

<i>5-ASA</i>			
<i>Κορτικοειδή</i>			
<i>Αζαθειοπρίνη</i>			
<i>Μετρονιδαζόλη</i>			
<i>Σιπροφλοξασίνη</i>			
<i>Στοιχειακή διαίτα</i>			
<i>MODULEN IBD</i>			
<i>T. P. N.</i>			
<i>Βιολογικοί παράγοντες</i>			
<i>Άλλη</i>			

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΝΑΙ ΟΧΙ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΩΔΙΚΟΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

- ΗΛΙΚΙΑ:
- ΠΑΡΟΝ ΒΑΡΟΣ (KG):
- ΣΥΝΗΘΕΣ ΒΑΡΟΣ (KG):
- ΥΨΟΣ (CM):
- ΔΜΣ :
- ΛΙΠΟΜΕΤΡΗΣΗ: ΟΛΙΚΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ (%):

ΜΥΪΚΗ ΜΑΖΑ (%):

- ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΙΔΙΑ , ΧΩΡΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΧΡΟΝΟ;
- ΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΥ ΤΥΠΟΥ ΔΙΑΙΤΑ;

Τρόφιμα	Συχνότητα κατανάλωσης	Μέγεθος μερίδας
Δημητριακά ολικής αλέσεως ψωμί ζυμαρικά ρύζι δημητριακά πρωινού φρυγανιές		
Πατάτες βραστές ψητές τηγανητές		
Φρούτα και χυμοί φρέσκα φρούτα αποξηραμένα φρούτα χυμοί		
Λαχανικά και σαλάτες ωμά βρασμένα		
Όσπρια		
Ψάρι και σούπες ψητό βραστό τηγανητό		
Κόκκινο κρέας και προϊόντα του κρέας αλλαντικά		
Πουλερικά κρέας αλλαντικά		
Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά γάλα γιαούρτι λευκά τυριά κίτρινα τυριά		
Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική		
Αλκοολούχα ποτά κρασί μπύρα άλλο		
Αναψυκτικά		Coca-cola ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Sprite ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Ανθρακούχοι χυμοί ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Χωρίς ζάχαρη ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Καφέ καθημερινά τύπος καφέ φλιτζάνια/ημέρα		☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐ Ελληνικός ☐ Νεσ / cappuccino ☐ Φίλτρου ☐ 0-1 (60 gr καφεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+
Τσάι καθημερινά Φλιτζάνια/ημέρα		☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐ 0-1 (60 gr τείνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+

Δημητριακά ολικής άλεσης: 1 slice bread (size of toast), 2 toast, 1 small nut, half nut large, half cup of rice or pasta, **Πατάτες:** ½ cup of boiled potatoes, ½ cup mashed potatoes, potato in half medium (100 grams), 1 cup (60 grams) fried potatoes, **Φρούτα & χυμοί:** 1 medium piece of fruit - similar sized tennis ball. Examples: 1 small apple (80 grams), 1 small banana (60 grams), 1 medium orange (100 grams), 2 small apricots, 1 medium peach, 1 and ¼ cup of strawberries, 12 cherries, 17 small grapes, 1 slice watermelon or cantaloupe (200 grams), **Λαχανικά & σαλάτες:** 1 cup of raw leafy vegetables, ½ cup of other vegetables or steamed vegetables (about 100 grams), **Όσπρια:** 1 cup, **Ψάρι, κρέας, κοτόπουλο:** 120 grams (approximately equivalent in size 4 matchboxes), **Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά:** 1 cup milk, 1 cup of yogurt (180 grams), 30 grams of cheese, **Αλκοόλ:** 100 ml glass of wine = 1 or equivalent of 12% ethanol

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24 ΩΡΟΥ

ΓΕΥΜΑ	ΤΡΟΦΙΜΟ (...../...../.....)	ΤΡΟΦΙΜΟ (...../...../.....)	ΤΡΟΦΙΜΟ (...../...../.....)
ΠΡΩΙΝΟ			
ΔΕΚΑΤΙΑΝΟ			
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ			
ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΑΝΟ			
ΒΡΑΔΙΝΟ			
ΠΡΟ ΥΠΝΟΥ			

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

- 1) Αριθμός υδαρών κενώσεων ανά ημέρα
- 2) Κοιλιακός πόνος (0=απουσία, 1= ήπιος, 2= μέτριος, 3=σοβαρός)
- 3) Γενική κατάσταση υγείας (0= πολύ καλή, 1= καλή, 2= μέτρια, 3= κακή, 4= πολύ κακή)
- 4) Κοιλιακή μάζα (0= απούσα, 1= αμφίβολη, 2= βέβαιη, 3= βέβαιη+ ευαίσθητη)
- 5) Επιπλοκές (1 πόντος για κάθε μία): αρθραλγίας, στοματικά έλκη, ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδεσμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ TRUELOVE & WITTS

	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Κενώσεις (αριθμός ημερησίως)	< 4	4-6	>6 και τουλάχιστον ένα από τα χαρακτηριστικό με (*)
Αίμα στα κόπρανα	Όχι περισσότερο από μικρές ποσότητες	Μέτρια έως σοβαρή ποσότητα	Ορατό αίμα
Πυρετός * > 37.8°C	Όχι	Όχι	Ναι
Σφυγμός * >90 bpm	Όχι	Όχι	Ναι
Αναιμία *	Όχι	Όχι	Ναι
TKE (mm/hour) *	30 ή χαμηλότερη	30 ή χαμηλότερη	Πάνω από 30

MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC

(ύφεση= μέχρι 2, ήπια= 3-5, μέτρια=6-10, σοβαρή= 11-12)

1) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή

1-2 πάνω από το κανονικό

3-4 πάνω από το κανονικό

>5 πάνω από το κανονικό

2) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα

Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις

Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις

Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

3) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος

Ήπια νόσος (ερύθημα, αλλοιωμένη αγγειακή εικόνα, ήπια ευθρυπτότητα)

Μέτρια νόσος (σοβαρό ερύθημα, αλλοιωμένη αγγειακή εικόνα, ευθρυπτότητα)

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

4) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

Σοβαρή νόσος

Πόσες φορές το αίσθημα της κόπωσης ή της κούρασης και της εξάντλησης αποτέλεσε πρόβλημα για σας κατά την διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε σύγχυση, ανυπομονησία ή ανησυχία;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες δεν μπορέσατε να πάτε στο σχολείο ή να κάνετε την δουλειά σας (ακόμη και δουλειές στο σπίτι) εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες είχατε κόπρανα με μαλακή σύσταση;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

- | | |
|---|-------------------|
| 1. Λιγότερο δραστήριος από ποτέ άλλοτε. | 5. Μικρή μείωση. |
| 2. Εξαιρετικά μειωμένη δραστηριότητα. | 6. Ελαφρά μείωση. |
| 3. Πολύ μειωμένη δραστηριότητα. | 7. Καμιά μείωση. |
| 4. Μέτρια μείωση στη δραστηριότητα. | |

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες σας ανησύχησε η πιθανότητα να χρειασθείτε κάποια χειρουργική επέμβαση εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες χρειάστηκε να καθυστερήσετε ή να ακυρώσετε κάποια κοινωνική υποχρέωση εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες σας ενόχλησε κάποια κράμπα στην κοιλιά;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε γενική αδιαθεσία;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες ανησυχούσατε πως δεν θα βρίσκατε τουαλέτα;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόση δυσκολία αντιμετωπίσατε ως συνέπεια του εντερικού σας προβλήματος κατά την ανάπαυση ή τις αθλητικές δραστηριότητες που θέλατε να πραγματοποιήσετε κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

- | | |
|--|-----------------------|
| 1. Περισσότερη δυσκολία από ποτέ άλλοτε. | 5. Ελαφρά δυσκολία. |
| 2. Εξαιρετική δυσκολία. | 6. Ελάχιστη δυσκολία. |
| 3. Μεγάλη δυσκολία. | 7. Καθόλου δυσκολία. |
| 4. Μέτρια δυσκολία. | |

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε έντονο πόνο στην κοιλιά;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες δεν μπορέσατε να κοιμηθείτε καλά την νύχτα ή σας ξύπνησε κάποιος πόνος;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε κατάθλιψη ή αποθάρρυνση;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες αναγκαστήκατε να αποφύγετε να παραβρεθείτε σε κάποια εκδήλωση επειδή δεν υπήρχε κοντινή τουαλέτα;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Γενικά, τις δύο τελευταίες εβδομάδες πόσο μεγάλο πρόβλημα είχατε με την αποβολή μεγάλων ποσοτήτων αερίων;

- | | |
|---|-----------------------|
| 1. Περισσότερο έντονο πρόβλημα από ποτέ άλλοτε. | 5. Ελαφρό πρόβλημα. |
| 2. Εξαιρετικά έντονο πρόβλημα. | 6. Ελάχιστο πρόβλημα. |
| 3. Μεγάλο πρόβλημα. | 7. Καθόλου πρόβλημα. |
| 4. Μέτριο πρόβλημα. | |

Γενικά, τις δύο τελευταίες εβδομάδες πόσο μεγάλο πρόβλημα είχατε να διατηρήσετε ή να φτάσετε το βάρος που επιθυμείτε;

- | | |
|---|-----------------------|
| 1. Περισσότερο έντονο πρόβλημα από ποτέ άλλοτε. | 5. Ελαφρό πρόβλημα. |
| 2. Εξαιρετικά έντονο πρόβλημα. | 6. Ελάχιστο πρόβλημα. |
| 3. Μεγάλο πρόβλημα. | 7. Καθόλου πρόβλημα. |
| 4. Μέτριο πρόβλημα. | |

Πολλοί ασθενείς με εντερικά προβλήματα νιώθουν συχνά ανησυχία και αγωνία για την ασθένειά τους. Ανησυχούν πως θα πάθουν καρκίνο, πως δεν θα αισθανθούν ποτέ καλύτερα και πως θα έχουν κάποια υποτροπή. Γενικά, τις δύο τελευταίες εβδομάδες πόσο συχνά νιώσατε ανησυχία γι' αυτά τα θέματα;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες σας ενόχλησε κάποιο αίσθημα κοιλιακής διάτασης;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |

- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ήρεμοι και απαλλαγμένοι από τις εντάσεις;

- 1. Καθόλου.
- 2. Ελάχιστες φορές.
- 3. Λίγες φορές
- 4. Μερικές φορές.
- 5. Πολύ συχνά.
- 6. Εξαιρετικά συχνά.
- 7. Όλο το διάστημα.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες είχατε πρόβλημα εντερικής αιμορραγίας κατά τις κενώσεις;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.
- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε αμηχανία εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.
- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες σας ενόχλησε η ιδέα πως πρέπει να πάτε στο μπάνιο παρόλο που το έντερο σας ήταν κενό;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.
- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε πολύ στεναχωρημένος εξαιτίας του εντερικού σας προβλήματος;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.
- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες λερώσατε άθελα σας τα εσώρουχα σας;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.
- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες θυμώσατε ως αποτέλεσμα του εντερικού σας προβλήματος;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.
- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

Ως ποιο σημείο έχει το εντερικό σας πρόβλημα περιορίσει την σεξουαλική σας ζωή κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

- 1. Πλήρης περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.
- 2. Εξαιρετικά μεγάλος περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.
- 3. Μεγάλος περιορισμός.
- 4. Μέτριος περιορισμός.
- 5. Ελαφρός περιορισμός.
- 6. Ελάχιστος περιορισμός.
- 7. Καθόλου περιορισμός.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε τάση προς εμετό;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.
- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ευέξαπτοι;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε πως οι άλλοι δεν σας καταλαβαίνουν;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Όλο το διάστημα. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσο ικανοποιημένοι, ευτυχισμένοι ή ευχαριστημένοι είστε τις δύο τελευταίες εβδομάδες από την προσωπική σας ζωή;

- | | |
|--------------|----------------|
| 1. Καθόλου. | 5. Πολύ. |
| 2. Ελάχιστα. | 6. Πάρα πολύ. |
| 3. Λίγο. | 7. Εξαιρετικά. |
| 4. Αρκετά. | |



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Με το παρόν έγγραφο δηλώνω την εθελοντική συμμετοχή μου στην κλινική μελέτη **«ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ Π ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ (ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)»**.

Η μελέτη θα διεξαχθεί στις εγκαταστάσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Σκοπός της είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας της πρόσληψης φυσικής Μαστίχας Χίου σε μορφή ταμπλέτας σε ασθενείς με ενεργό ή ανενεργό ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn.

Βεβαιώνω ότι έχω ενημερωθεί προφορικά για το πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο θα συμμετέχω εάν υπογράψω το παρόν συμφωνητικό. Συγκεκριμένα, γνωρίζω ότι **έχω την υποχρέωση να:**

1. Υποβληθώ σε κλινική εξέταση από τον ιατρό της μελέτης.
2. Συμπληρώσω ερωτηματολόγιο με καθοδήγηση του επιστημονικού προσωπικού της μελέτης που θα περιλαμβάνει:
 - δημογραφικά στοιχεία
 - κατάσταση υγείας (ιατρικό ιστορικό ατομικό και οικογενειακό)
 - ενεργότητα της νόσου
 - ποιότητας ζωής
 - καπνιστικές συνήθειες
 - διατροφικές συνήθειες
 - φυσική δραστηριότητα.
3. Υποβληθώ σε μετρήσεις ανθρωπομετρικών παραμέτρων, δηλαδή ύψους, σωματικού βάρους και λιπομέτρηση.
4. Υποβληθώ σε αιματολογικό έλεγχο στις εγκαταστάσεις της κλινικής στην αρχή και στο τέλος της μελέτης.
5. Λάβω από του στόματος 3 γραμμάρια Μαστίχας Χίου καθημερινά σε μορφή ταμπλέτας που θα μου χορηγηθούν από τους υπευθύνους της μελέτης, παράλληλα με την αναγκαία για την περίπτωσή μου φαρμακευτική αγωγή που μου χορηγεί ο θεράπων ιατρός μου.
6. Ενταχθώ στη μελέτη για χρονικό διάστημα 3 μηνών εφόσον βρίσκομαι σε έξαρση της νόσου.

7. Ενταχθώ στη μελέτη για χρονικό διάστημα 6 μηνών εφόσον βρίσκομαι σε ύφεση της νόσου.
8. Συλλέξω και παραδώσω προς εργαστηριακό έλεγχο δείγμα κοπράνων στην αρχή και λήξη της μελέτης.

Γνωρίζω ότι όλες οι παραπάνω μετρήσεις θα γίνουν υπό την επίβλεψη Ιατρού και Διαιτολόγου-Διατροφολόγου και ότι δεν προκαλούν καμία ενόχληση **ούτε ενέχουν οποιονδήποτε κίνδυνο για την υγεία μου.**

- **Είμαι σύμφωνος/η** να ακολουθήσω τα στάδια 1-8.
- **Κατανοώ** ότι οποιαδήποτε ερωτήματα που αφορούν στη διαδικασία θα απαντηθούν πλήρως από το επιστημονικό προσωπικό της μελέτης.
- **Κατανοώ** ότι οποιαδήποτε πληροφορία αφορά σε εμένα και τα αποτελέσματα των εξετάσεών μου θα παραμείνουν απόρρητα ως προς το όνομά μου, δηλαδή δεν θα δημοσιευθούν ονομαστικά σε δημοσίευση που πιθανά θα προκύψει από τη μελέτη.

Εγώ ο/η υπογραφόμενος/η δίνω με ελεύθερη βούληση τη συναίνεσή μου για την **αυστηρά εθελοντική** συμμετοχή μου στη μελέτη αυτή υπό την επίβλεψη της Επ. Καθηγήτριας κ. Ανδριάνας Καλιώρα.

Ονοματεπώνυμο Εθελοντή _____
Διεύθυνση _____  _____

Τηλ. 

Fax

E-mail

Ημερομηνία ____/____/____

Υπογραφή Εθελοντή
