



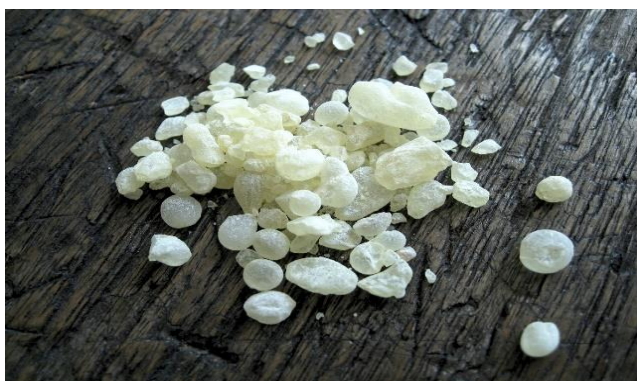
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**Διερεύνηση των μηχανισμών δράσης των φυτοχημικών συστατικών φυσικού
προϊόντος σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα**

Πτυχιακή εργασία

Αιμιλία Κουτρουλάκη



Αθήνα, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ανδριάννα Καλιώρα (Επιβλέπουσα)

Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Δεδούσης

Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Νικόλαος Καλογερόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Αιμιλία Κουτρουλάκη

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρωτίστως, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα της πτυχιακής μου εργασίας κυρία Ανδριάννα Καλιώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Επιπλέον, την ευχαριστώ για τη στήριξη και την καθοδήγησή της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας, τις πολύτιμες γνώσεις και συμβουλές της, τις εύστοχες παρατηρήσεις της, τις χρήσιμες υποδείξεις της και φυσικά για την τελική διόρθωση της εργασίας. Ακόμη, την ευχαριστώ για τις γνώσεις που μου μετέδωσε κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου, οι οποίες με βοήθησαν τόσο κατά τη συγγραφή της πτυχιακής όσο και γενικότερα στο αντικείμενο σπουδών μου.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω επίσης για τον κύριο Γεώργιο Δεδούση, Καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και τον κύριο Νικόλαο Καλογερόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για τη συμμετοχή τους στην Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή της πτυχιακής μου εργασίας, καθώς και για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Ένα τεράστιο ευχαριστώ οφείλω να εκφράσω στις υποψήφιες διδάκτορες κυρία Ευσταθία Παπαδά και κυρία Χαραλαμπία Αμερικάνου αφενός για τις πολύτιμες γνώσεις τους, τις στοχευμένες υποδείξεις και παρατηρήσεις τους κατά τη συγγραφή της εργασίας και αφετέρου για την αμέριστη συμπαράστασή τους, την ηθική υποστήριξη, την κατανόηση και την υπομονή που επέδειξαν. Πέρα από την ανεκτίμητη βοήθειά τους κατά τη διαδικασία συγγραφής, τις ευχαριστώ θερμά για τη διόρθωση της παρούσας εργασίας καθώς και για την προθυμία τους να λύσουν οποιοδήποτε πρόβλημα ή απορία μου. Επιπρόσθετα, ευχαριστώ τη μεταδιδακτορική ερευνήτρια κυρία Αριστέα Γκιοζάρη για τη βοήθεια που μου προσέφερε κατά το αρχικό στάδιο εκπόνησης της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου για την παροχή των ταμπλετών Μαστίχας και εικονικού φαρμάκου, αλλά και για τη διασφάλιση της τυφλής διαδικασίας.

Κλείνοντας, ευχαριστώ από καρδιάς τους ανθρώπους εκείνους που βρίσκονται πάντα στο πλευρό μου και με στήριξαν τη δύσκολη αυτή για εμένα χρονιά.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	8
Abstract.....	9
Κατάλογος Εικόνων	10
Κατάλογος Πινάκων	11
Κατάλογος Σχημάτων	12
Συντομογραφίες.....	13

ΜΕΡΟΣ Α: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

1.1 Ορισμός.....	16
1.2 Επιδημιολογία.....	17
1.3 Παθογένεια	18
1.3.1 Γενετικό υπόβαθρο	19
1.3.2 Περιβάλλον	20
1.3.3 Μικροβίωμα.....	24
1.3.4 Ανοσολογικοί παράγοντες.....	25
1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	26
1.4.1 Παθολογοανατομική εικόνα.....	26
1.4.2 Εντερικές εκδηλώσεις.....	28
1.4.3 Εξωεντερικές εκδηλώσεις.....	29
1.4.4 Επιπλοκές	30
1.5 Διάγνωση	31
1.5.1 Εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου.....	33
1.6 Θεραπεία	36
1.6.1 Φαρμακευτική αγωγή	36
1.6.2 Χειρουργική αντιμετώπιση.....	39
1.7 Διατροφή και ΙΦΝΕ	40
1.7.1 Διατροφικά προβλήματα.....	40
1.7.2 Διατροφική διαχείριση σε περίοδο έξαρσης	41
1.7.3 Διατροφική διαχείριση σε περίοδο ύφεσης	42
1.7.4 Περαιτέρω διατροφικές προσεγγίσεις	43
1.8 ΙΦΝΕ και Φλεγμονή.....	45

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ

2.1 Εισαγωγικά στοιχεία	48
2.2 Ιστορικά δεδομένα.....	48
2.3 Το μαστιχόδεντρο.....	49
2.4 Η παραγωγή της Μαστίχας	50
2.5 Προϊόντα και χρήσεις της Μαστίχας.....	53
2.6 Φυσικές ιδιότητες	54
2.7 Χημική σύσταση	55
2.8 Ευεργετικές δράσεις και ιδιότητες της Μαστίχας Χίου	58
2.8.1 Αντιοξειδωτική δράση	58
2.8.2 Αντιφλεγμονώδης δράση	59
2.8.3 Αντιμικροβιακή δράση	61
2.8.4 Αντινεοπλασματική δράση.....	62

ΜΕΡΟΣ Β: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3.1 Σκοπός της μελέτης	65
3.2 Σχεδιασμός της μελέτης	66
3.3 Πρωτόκολλο της μελέτης	66
3.3.1 Αρχικό στάδιο.....	66
3.3.2 Τελική επιλογή εθελοντών	68
3.3.3 Στάδιο παρέμβασης	71
3.4 Εργαστηριακές αναλύσεις.....	75

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Προσδιορισμός επιπέδων καλπροτεκτίνης κοπράνων	76
4.2 Προσδιορισμός επιπέδων λυσοζύμης κοπράνων.....	79
4.3 Στατιστική επεξεργασία	80

ΜΕΡΟΣ Γ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΧΡΟΝΟΥ 0.....	82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΝΟΨΗ	109
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	111
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	122

Περίληψη

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη πάθηση που περιλαμβάνει τη Νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα, οι οποίες χαρακτηρίζονται από περιόδους ύφεσης και υποτροπής. Η παθογένειά τους δεν είναι πλήρως κατανοητή, ωστόσο γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην απορρύθμιση της εντερικής ανοσίας. Η Μαστίχα είναι μια φυσική ρητίνη που παράγεται από τον κορμό των μαστιχόδεντρων (*Pistacia lentiscus* var *Chia*), στο νότιο τμήμα της Χίου. Είναι πλούσια σε φυτοχημικά συστατικά, όπως τερπενοειδή και φαινόλες, που επιδεικνύουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακές και χημειοπροστατευτικές δράσεις.

Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση της επίδρασης της Μαστίχας Χίου, έναντι εικονικού φαρμάκου, στην κλινική πορεία της Ελκώδους Κολίτιδας ενήλικων ασθενών σε έξαρση και ύφεση, παράλληλα με τη φαρμακευτική τους αγωγή.

Από το σύνολο των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα, αναλύθηκαν 19 σε έξαρση και 22 σε ύφεση. Αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: 1) Ομάδα ελέγχου, που λάμβανε καθημερινά ταμπλέτες εικονικού φαρμάκου και 2) Ομάδα παρέμβασης, που λάμβανε καθημερινά ταμπλέτες Μαστίχας. Η παρέμβαση διήρκησε 3 μήνες για τους ασθενείς σε έξαρση και 6 μήνες για εκείνους σε ύφεση. Η αξιολόγηση της κλινικής πορείας πριν την έναρξη και μετά το τέλος της παρέμβασης βασίστηκε σε: Α) Κλινική εικόνα των ασθενών: δείκτες ενεργότητας Truelove & Witts και Mayo Score, βιοχημικές εξετάσεις, διατροφικά στοιχεία και ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής και Β) Φλεγμονώδεις δείκτες κοπράνων: καλπροτεκτίνη και λυσοζύμη.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης σε ύφεση παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης και ηπατικού ενζύμου γ-GT, ενώ η ομάδα ελέγχου σημείωσε αύξηση. Επιπλέον, η πρόσληψη Μαστίχας φάνηκε να μειώνει την ενεργότητα της νόσου στους ασθενείς σε ύφεση και να βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Τέλος, στην ομάδα παρέμβασης με ενεργή νόσο παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης κοπράνων.

Συμπερασματικά, η ημερήσια πρόσληψη Μαστίχας Χίου φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στην κλινική πορεία της Ελκώδους Κολίτιδας, αναδεικνύοντας το δυνητικό της ρόλο στη διαχείριση της νόσου παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος Εντέρου, Νόσος Crohn, Ελκώδης Κολίτιδα, Μαστίχα Χίου, Εικονικό Φάρμακο

Abstract

Inflammatory Bowel Disease is an idiopathic chronic inflammatory disorder that includes Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, both characterized by periods of remission and relapse. Their pathogenicity is not fully understood, however, genetic and environmental factors contribute to the dysregulation of intestinal immunity. Mastic is a natural resin obtained from mastic trees (*Pistacia lentiscus* var *Chia*), in the southern part of Chios. It is rich in phytochemicals, such as terpenoids and phenols, which exhibit antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and chemoprotective effects.

The purpose of this study was to investigate the effect of Chios Mastic consumption, versus placebo intake, on the clinical course of Ulcerative Colitis in adult patients being in exacerbation and remission of the disease, along with their medication.

Of all patients with Ulcerative Colitis, 19 with active disease and 22 in remission were analysed, in the framework of this study. Those patients were randomized into two groups: 1) Control group, receiving placebo tablets daily and 2) Intervention group, receiving Mastic tablets daily. Intervention lasted for 3 months for patients in exacerbation and 6 months for those in remission. The evaluation of the clinical course before and after the intervention was based on: A) Clinical state of patients: Truelove & Witts and Mayo Score disease activity markers, biochemical tests, dietary data and quality of life questionnaire and B) Inflammatory faecal markers: calprotectin and lysozyme.

The results of the present study were encouraging. In particular, patients in remission who received Mastic experienced a statistically significant decrease in total and LDL cholesterol and hepatic enzyme γ -GT, while the control group experienced increase of those levels. In addition, Mastic intake seemed to reduce disease activity in patients in remission and to improve quality of life. Finally, in the intervention group with active disease, a decrease in faecal calprotectin and lysozyme levels was observed.

In conclusion, daily intake of Chios Mastic appears to have a beneficial effect on the clinical course of Ulcerative Colitis, highlighting its potential role in managing the disease along with medication.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Chios Mastic, Placebo

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ. 1	Η επίπτωση της νόσου Crohn (CD) και της ελκώδους κολίτιδας (UC) ανά τον κόσμο	σελ. 18
Εικ. 2	Διαφορές στον εντοπισμό της εντερικής φλεγμονής μεταξύ CD και UC.....	σελ. 27
Εικ. 3	Απεικόνιση α) υγιές έντερο, β) κόλον με UC και γ) φλεγμαίνον έντερο με CD	σελ. 27
Εικ. 4	Δείκτης ενεργότητας νόσου Crohn Harvey & Bradshaw	σελ. 33
Εικ. 5	Δείκτης ενεργότητας Ελκώδους Κολίτιδας Truelove & Witts	σελ. 34
Εικ. 6	Δείκτης ενεργότητας Ελκώδους Κολίτιδας Mayo Score Activity Index.....	σελ. 35
Εικ. 7	Ανοσολογική απόκριση στην ΙΦΝΕ	σελ. 47
Εικ. 8	Το δάκρυ της Μαστίχας.....	σελ. 48
Εικ. 9	Το μαστιχόδεντρο	σελ. 49
Εικ. 10	Καθάρισμα του εδάφους	σελ. 50
Εικ. 11	Το χωμάτισμα	σελ. 51
Εικ. 12	Χάραγμα του δέντρου με το «κεντητήρι».....	σελ. 51
Εικ. 13	Το καθάρισμα της Μαστίχας.....	σελ. 52
Εικ. 14	Τα προϊόντα της Μαστίχας.....	σελ. 54
Εικ. 15	Τριτερπενικές ενώσεις που απομονώθηκαν από τα κλάσματα της Μαστίχας	σελ. 56
Εικ. 16	Σχηματική απεικόνιση της μεθόδου ELISA τύπου Sandwich	σελ. 77
Εικ. 17	Απεικόνιση της χρωματικής αλλαγής κατά την αντίδραση υποστρώματος και ενζύμου κατά την προσθήκη του αντιδραστήριου τερματισμού	σελ. 79

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν. 1	Επιπλοκές της ΙΦΝΕ	σελ. 30
Πίν. 2	Ποσοστιαία αναλογία των χημικών ενώσεων της Μαστίχας Χίου	σελ. 55
Πίν. 3	Ποσοστιαία αναλογία των χημικών συστατικών του φυτού <i>Pistacia lentiscus</i> var. <i>Chia</i>	σελ. 57
Πίν. 4	Πλάνο σχεδιασμού μελέτης για τους ασθενείς σε έξαρση	σελ. 73
Πίν. 5	Πλάνο σχεδιασμού μελέτης για τους ασθενείς σε ύφεση	σελ. 74
Πίν. 6	Βασικά δημογραφικά στοιχεία των ασθενών στο χρόνο 0	σελ. 82
Πίν. 7	Βασικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών στο χρόνο 0.....	σελ. 83
Πίν. 8	Στοιχεία ιατρικού ιστορικού στο χρόνο 0	σελ. 83
Πίν. 9	Αποτελέσματα βιοχημικών αναλύσεων στο χρόνο 0	σελ. 84
Πίν. 10	Δείκτες ειδικοί για ΙΦΝΕ στο χρόνο 0	σελ. 85
Πίν. 11	Διατροφικά στοιχεία των ασθενών στο χρόνο 0	σελ. 89
Πίν. 12	Αποτελέσματα βιοχημικών αναλύσεων πριν και μετά την παρέμβαση στην έξαρση.....	σελ. 92
Πίν. 13	Αποτελέσματα βιοχημικών αναλύσεων πριν και μετά την παρέμβαση στην ύφεση	σελ. 93
Πίν. 14	Ποσοστιαία μεταβολή των βιοχημικών παραμέτρων στο τέλος της παρέμβασης	σελ. 94
Πίν. 15	Αποτελέσματα δεικτών ειδικών για ΙΦΝΕ πριν και μετά την παρέμβαση στην έξαρση	σελ. 98
Πίν. 16	Αποτελέσματα δεικτών ειδικών για ΙΦΝΕ πριν και μετά την παρέμβαση στην ύφεση.....	σελ. 98
Πίν. 17	Ποσοστιαία μεταβολή των ειδικών δεικτών για ΙΦΝΕ στο τέλος της παρέμβασης	σελ. 98
Πίν. 18	Επίπεδα λυσοζύμης και καλπροτεκτίνης στην έξαρση πριν και μετά την παρέμβαση	σελ. 101
Πίν. 19	Επίπεδα λυσοζύμης και καλπροτεκτίνης στην ύφεση πριν και μετά την παρέμβαση	σελ. 101
Πίν. 20	Ποσοστιαία μεταβολή λυσοζύμης και καλπροτεκτίνης στο τέλος της παρέμβασης.....	σελ. 101
Πίν. 21	Διατροφικά αποτελέσματα πριν και μετά την παρέμβαση στην έξαρση	σελ. 104
Πίν. 22	Διατροφικά αποτελέσματα πριν και μετά την παρέμβαση στην ύφεση	σελ. 104
Πίν. 23	Ποσοστιαία μεταβολή των διατροφικών παραμέτρων στο τέλος της παρέμβασης	σελ. 105

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχ. 1	Σχηματική απεικόνιση της αιτιοπαθογένειας της ΙΦΝΕ.....	σελ. 18
Σχ. 2	Συγκεντρώσεις CRP και IL-6 σε ασθενείς με ενεργή CD πριν και μετά την παρέμβαση	σελ. 60
Σχ. 3	Έκκριση TNF-a και MIF από ασθενείς με ενεργή CD πριν και μετά την παρέμβαση	σελ. 61
Σχ. 4	Διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών	σελ. 69
Σχ. 5	Διάγραμμα ροής της Κλινικής Παρέμβασης.....	σελ. 72
Σχ. 6	Διαφορά % των επιπέδων LDL Χοληστερόλης μεταξύ Verum και Placebo.....	σελ. 95
Σχ. 7	Διαφορά % των επιπέδων ολικής Χοληστερόλης μεταξύ Verum και Placebo	σελ. 95
Σχ. 8	Διαφορά % των επιπέδων γ-GT μεταξύ Verum και Placebo	σελ. 96
Σχ. 9	Διαφορά % της ημερήσιας πρόσληψης λίπους (%) μεταξύ Verum και Placebo	σελ. 106

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

5-ASA	5-Aminosalicylic Acid	Ενώσεις του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος
AGPs	Arabinogalactan Proteins	Πρωτεΐνες Αραβινογαλακτάνης
ALP	Alkaline Phosphatase	Αλκαλική Φωσφατάση
AR	Androgen Receptor	Υποδοχέας Ανδρογόνων
ASCA	anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies	Αντισώματα κατά του Saccharomyces cerevisiae
BMI	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
CD	Crohn's Disease	Νόσος Crohn
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	Δείκτης Ενεργότητας Νόσου Crohn
CRP	C-reactive protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
ELISA	Enzyme – Linked Immunosorbent Assay	Ενζυμικός Ανοσοπροσορφητικός Προσδιορισμός
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού
FFQ	Food Frequency Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων
FODMAP	Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols	Ζυμώσιμοι Ολιγοσακχαρίτες, Δισακχαρίτες, Μονοσακχαρίτες Και Πολυόλες
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry	Αέρια Χρωματογραφία-Φασματομετρία Μάζας
GSH	Glutathione	Γλουταθειόνη
HDL	High Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας
HLA	Human Leucocyte Antigen	Ανθρώπινα Αντιγόνα Λευκοκυττάρων
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής Ασθενών με ΙΦΝΕ
ICAM-1	Intracellular Adhesion Molecule-1	Διακυτταρικό Συνδετικό Μόριο-1
IFN-	Interferon-	Ιντερφερόνη-
IL-	Interleukin-	Ιντερλευκίνη-

LDH	Lactate Dehydrogenase	Γαλακτική Αφυδρογονάση
LDL	Low Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1	Χημειοτακτική Πρωτεΐνη Μονοκυττάρων-1
MDP	Muramyl Dipeptide	Μουράμυλ-Διπεπτίδιο
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor	Παράγοντας Αναστολής της Μετανάστευσης των Μακροφάγων
NF-κΒ	Nuclear Factor – kappa Beta	Πυρηνικός παράγοντας – κΒ
oxLDL	Oxidized LDL	Οξειδωμένη LDL
p-ANCAS	Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies	Περιπυρηνικά Αντι-Ουδετερόφιλα Κυτταροπλασματικά Αντισώματα
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells	Μονοπύρρηνα Κύτταρα Περιφερικού Αίματος
PKC	Protein Kinase C	Πρωτεϊνική Κινάση C
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase	Γλουταμινική-Οξαλοξική Τρανσαμινάση Ορού
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase	Γλουταμινική-Πυροσταφυλική Τρανσαμινάση Ορού
TAP	Total Antioxidant Potential	Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα Πλάσματος
TGF-β	Transforming Growing Factor-beta	Αυξητικός Παράγοντας Μετασχηματισμού-β
TMEWP	Total Mastic Extract Without Polymer	Ολικό Εκχύλισμα Μαστίχας Χωρίς Πολυμερές
TNBS	Trinitrobenzene Sulfonic Acid	2,4,6-τρινιτροβενζολοσουλφονικό οξύ
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alpha	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου-α
UC	Ulcerative Colitis	Ελκώδης Κολίτιδα
UCDAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index	Δείκτης Ενεργότητας Ελκώδους Κολίτιδας
γ-GT	γ-Glutamyltransferase	γ-Γλουταμυλ-Τρανσφεράση
EMX		Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου
ΙΦΝΕ		Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου
ΜΣΑΦ		Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

ΜΕΡΟΣ Α - ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Ορισμός

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι ένας ευρύς όρος που περιγράφει καταστάσεις με χρόνια ή επαναλαμβανόμενη ανοσολογική απόκριση και φλεγμονή της γαστρεντερικής οδού. Οι πιο συχνές χρόνιες παθολογικές καταστάσεις του πεπτικού σωλήνα, άγνωστης αιτιολογίας, που συνιστούν την ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν την Ελκώδη Κολίτιδα (Ulcerative Colitis – UC) και τη Νόσο Crohn (Crohn's Disease – CD). Οι δύο αυτές παθολογικές οντότητες έχουν πολλές ομοιότητες ώστε από πολλούς να θεωρούνται ως δύο όψεις του ίδιου νοσολογικού φάσματος, αλλά και ουσιώδεις διαφορές τόσο στην κλινική εκδήλωση όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Σήμερα, η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn θεωρούνται διακριτές αν όχι ξεχωριστές οντότητες. Η κλινική τους πορεία είναι απρόβλεπτη, καθώς χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενες περιόδους έξαρσης και ύφεσης.

Σε γενικές γραμμές τείνουν να εμφανίζονται στην πρώιμη ενήλικη ζωή, αλλά μπορεί να προκύψουν σε οποιαδήποτε ηλικία, από την παιδική και μετά. Συνήθως διαγιγνώσκονται μεταξύ της τρίτης και τέταρτης δεκαετίας της ζωής, με καμία διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Περίπου το 20% όλων των ασθενών αναπτύσσουν συμπτώματα κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, με περίπου το 5% να έχει διαγνωστεί πριν την ηλικία των 10 ετών (Hendrickson και συν, 2002). Η διάγνωσή τους συχνά καθυστερεί παρά τις εμφανείς εκδηλώσεις τους, συμπεριλαμβανομένων διάρροιας, κοιλιακού άλγους και στην ελκώδη κολίτιδα, περιπρωκτικής αιμορραγίας. Η νόσος Crohn μπορεί να επηρεάσει το σύνολο της γαστρεντερικής οδού διατοχωματικά, από το στόμα έως τον πρωκτό, ενώ η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλει κυρίως το βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Η κλινική εικόνα ολοκληρώνεται από εξωεντερικές εκδηλώσεις κυρίως στις αρθρώσεις, τα μάτια και το δέρμα, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν πριν τις αντίστοιχες εντερικές (Wehkamp και συν, 2016).

Οι φλεγμονώδεις αυτοί νόσοι του εντέρου προσβάλλουν κατ' εκτίμηση 1.5 εκατομμύριο ανθρώπους στην Αμερική, 2.2 εκατομμύρια ανθρώπους στην Ευρώπη και αρκετές εκατοντάδες χιλιάδες ακόμη παγκοσμίως. Η παρατεταμένη φύση τους ασκεί ένα σημαντικό βάρος στους ασθενείς αναφορικά με τη θεραπεία, τη νοσηλεία, τη χειρουργική επέμβαση, την ποιότητα ζωής, την οικονομική παραγωγικότητα και την κοινωνική ζωή (Molodecky και συν, 2012).

1.2 Επιδημιολογία

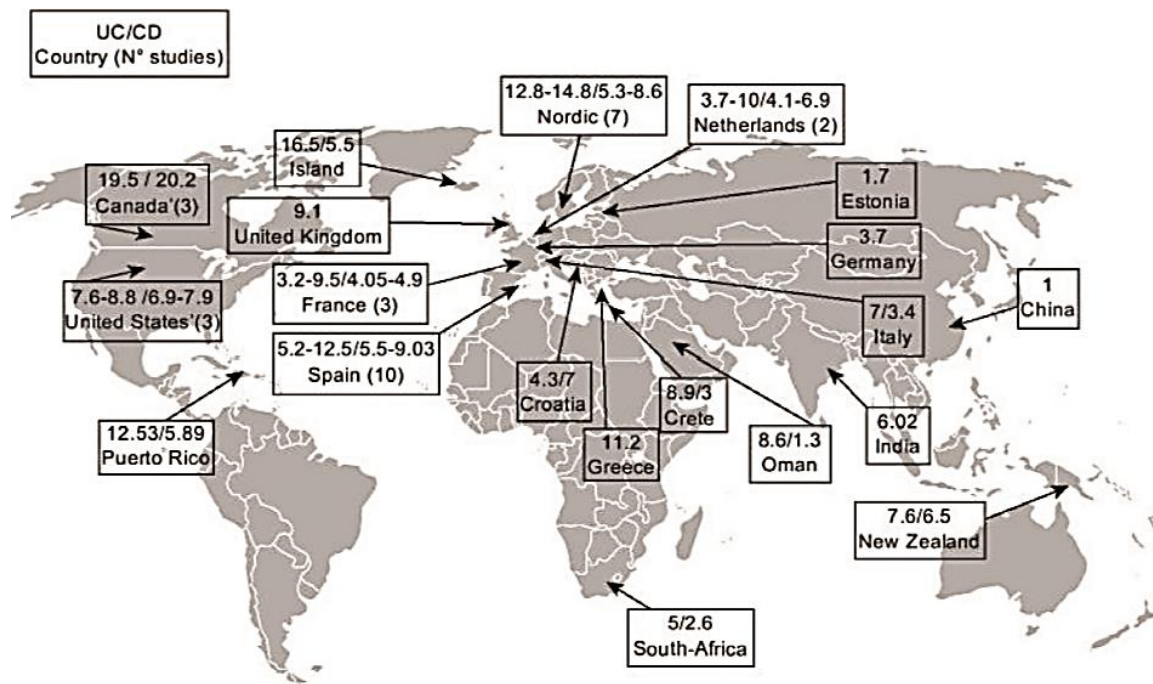
Η ΙΦΝΕ εμφανίστηκε για πρώτη φορά στις ευρωπαϊκές χώρες κατά τη διάρκεια της βιομηχανικής επανάστασης και έκτοτε η επίπτωση και ο επιπολασμός της αυξήθηκαν σημαντικά κατά τον 20^ο αιώνα (Molodecky και συν, 2012).

Στις περισσότερες μελέτες, η μέγιστη επίπτωσή της παρατηρείται στη δεύτερη έως τέταρτη δεκαετία της ζωής. Μερικές ομάδες έχουν προτείνει μια δεύτερη μέγιστη συχνότητα εμφάνισης στην έκτη και έβδομη ηλικιακή δεκαετία (Cosnes και συν, 2011; Loftus, 2004; Molodecky και συν, 2012). Η επίπτωση σε εγκατεστημένους πληθυσμούς είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες, αλλά επηρεάζεται από τη φυλή και την εθνικότητα.

Συγκεκριμένα, η μέγιστη ετήσια επίπτωση στην Ευρώπη βρέθηκε 24.3 ανά 100.000 ανθρωποέτη για την ελκώδη κολίτιδα και 12.7 για τη νόσο Crohn. Στη Βόρεια Αμερική βρέθηκε ίση με 19.2 ανά 100.000 ανθρωποέτη για την ελκώδη κολίτιδα και 20.2 για τη νόσο Crohn. Ακόμη μικρότερη είναι η επίπτωση στην Ασία και τη Μέση Ανατολή, με 6.3 και 5 ανά 100.000 ανθρωποέτη αντίστοιχα. Αναφορικά με τον επιπολασμό της ελκώδους κολίτιδας, αυτός βρέθηκε ίσος με 505 ανά 100.000 άτομα στην Ευρώπη και 249 άτομα αντίστοιχα στη Βόρεια Αμερική. Ο ετήσιος επιπολασμός της νόσου Crohn ήταν 322 ανά 100.000 άτομα στην Ευρώπη και 319 άτομα στη Βόρεια Αμερική (Molodecky και συν, 2012).

Παραδοσιακά, η ΙΦΝΕ θεωρούνταν μια ασθένεια της Δύσης και όχι της Ανατολής. Ωστόσο, στοιχεία υποδηλώνουν ότι δεν είναι πλέον σπάνια σε αυτούς τους πληθυσμούς. Η Ιαπωνία, το Χονγκ Κονγκ και η Κορέα παρουσίασαν μια αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης της νόσου μεταξύ 1980 και 2003 (Thia και συν, 2008). Είναι ενδιαφέρον ότι στους περισσότερους από αυτούς τους πληθυσμούς, η συχνότητα εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδας είναι μεγαλύτερη και συχνά προηγείται αυτή της νόσου Crohn κατά μία δεκαετία. Η νόσος παραμένει σπάνια στην Αφρική και τη Νότια Αμερική, αλλά τα τελευταία στοιχεία δείχνουν μια αύξηση της συχνότητας εμφάνισης (Archampong και Nkrumah, 2013). Μια αυξανόμενη επίπτωση της ΙΦΝΕ στη Σαουδική Αραβία έχει επίσης παρατηρηθεί, με πορεία της νόσου παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στη Δύση (Al-Mofarreh και Al-Mofleh, 2013).

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η επίπτωση της νόσου είναι υψηλότερη στους αστικούς παρά στους αγροτικούς πληθυσμούς, καθώς επίσης και στις ανώτερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις και η αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης στους αστικούς πληθυσμούς προηγήθηκε από τους άλλους κατά μία δεκαετία (Loftus και συν, 2000). Επίσης, η νόσος Crohn παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη σε σχέση με τα νότια (Khalili και συν, 2012).



Εικόνα 1 Η επίπτωση της νόσου Crohn (CD) και της ελκώδους κολίτιδας (UC) ανά τον κόσμο. (Αναπαράγωγή από Rogler και συν, 2012)

1.3 Παθογένεια

Θεωρείται ότι η ΙΦΝΕ προκύπτει από μια συνεχιζόμενη ανοσολογική απόκριση στα μικρόβια του εντέρου, που επηρεάζεται και από τη γενετική προδιάθεση του ατόμου. Αν και η αιτιολογία της παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, περιλαμβάνει μια σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών, μικροβιακών παραγόντων και ανοσολογικών αποκρίσεων, όπως αναπαριστάται και στο Σχήμα 1.



Σχήμα 1 Σχηματική απεικόνιση της αιτιοπαθογένειας της ΙΦΝΕ

1.3.1 Γενετικό υπόβαθρο

Η υποστήριξη για το ρόλο της γενετικής στην παθογένεση της ΙΦΝΕ προήλθε από μελέτες οικογενειών και διδύμων, οι οποίες πρότειναν μια σημαντική κληρονομική συνιστώσα. Ένα ποσοστό μεταξύ 2% και 14% των ασθενών με νόσο Crohn είχαν οικογενειακό ιστορικό της νόσου, ενώ ένα μικρό ποσοστό αυτών είχαν οικογενειακό ιστορικό ελκώδους κολίτιδας. Παρόμοιο ποσοστό, 8-14% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, είχαν οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ, συνηθέστερα ελκώδη κολίτιδα. Όταν και οι δύο γονείς νοσούν, η πιθανότητα ανάπτυξης ΙΦΝΕ στους απογόνους, πριν την ηλικία των 30 ετών, εκτιμάται ότι είναι μία στους τρεις (Halme και συν, 2006). Μελέτες διδύμων έχουν δείξει επίσης ένα βασικό κληρονομικό στοιχείο. Για τη νόσο Crohn, τα ποσοστά συμφωνίας (ποσοστό πιθανότητας δύο άνθρωποι με κοινά γονίδια να αναπτύξουν την ίδια οργανική νόσο) στα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι 20-50% ενώ αυτά για τα διζυγωτικά δίδυμα είναι 10%. Τα αντίστοιχα μεγέθη για την ελκώδη κολίτιδα είναι χαμηλότερα και υπολογίζονται σε 16% για τα μονοζυγωτικά και 4% για τα διζυγωτικά δίδυμα, γεγονός που υποδηλώνει μια ασθενέστερη κληρονομική συνιστώσα για την ασθένεια αυτή (Halfvarson και συν, 2003).

Έρευνες έχουν δείξει ότι ο αριθμός των γενετικών τόπων που σχετίζονται με την ΙΦΝΕ ανέρχεται σε 163, εκ των οποίων οι 110 συνδέονται και με τις δύο ασθένειες, οι 30 είναι ειδικοί για τη νόσο Crohn και οι 23 για την ελκώδη κολίτιδα (Jostins, 2012). Αυτοί οι γενετικοί τόποι είχαν αρχικά προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας μελέτες γενετικής σύνδεσης, οι οποίες κατέδειξαν συσχέτιση με ένα γενετικό τόπο στο χρωμόσωμα 16. Αυτή η θέση στη συνέχεια χαρακτηρίστηκε ως γενετικός τόπος NOD2 (σήμερα λέγεται και CARD15), με τρεις κοινές παραλλαγές που επηρεάζουν την ευαισθησία στη νόσο Crohn. Ομοζυγωτία στον τόπο αυτό συνδέεται με 20-40 φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου, ενώ η ετεροζυγωτία παρέχει μια πιο μετριοπαθή αύξηση, κατά 2-4 φορές (Hugot και συν, 2001; Ogura και συν, 2001). Το γονίδιο NOD2 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που περιγράφηκε αρχικά ως ένας ενδοκυτταρικός υποδοχέας που αναγνωρίζει το μουράμυλ-διπεπτίδιο (muramyl dipeptide - MDP), ένα διατηρημένο μοτίβο που βρίσκεται στην πεπτιδογλυκάνη τόσο από θετικά όσο και αρνητικά κατά Gram βακτήρια (Inohara και συν, 2003). Η σύνδεση του MDP με διμερισμένο NOD2 ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα NF-κΒ, ο οποίος αποτελεί μέρος ενός κεντρικού μονοπατιού σηματοδότησης της μεταγραφής πολλαπλών γονιδίων, που κωδικοποιούν τόσο προφλεγμονώδη όσο και προστατευτικά μόρια (Sartor, 2006). Ο NF-κΒ είναι αυξημένος στις αλλοιώσεις της νόσου Crohn, όπως και πολλές φλεγμονώδεις κυτταροκίνες των οποίων η μεταγραφή μεσολαβείται από

αυτόν, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), της ιντερλευκίνης 1 (IL-1), της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και της ιντερλευκίνης 12 (IL-12) (Ardizzone και Porro, 2002).

Αν και λιγότερο εμφανές σε σχέση με τη νόσο Crohn, ένα γενετικό υπόβαθρο υπάρχει και στην ελκώδη κολίτιδα. Μάλιστα, παρατηρείται μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της νόσου και των γονιδίων της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής αντιγονικής περιοχής (HLA-DR genes), που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης. Ωστόσο, τα γονίδια που σχετίζονται με την ευαισθησία στην ελκώδη κολίτιδα δεν είναι πιθανότατα εντός της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής αντιγονικής περιοχής και μελέτες σάρωσης γονιδιώματος έχουν δείξει σύνδεση της νόσου με περιοχές των χρωμοσωμάτων 3, 7 και 12. Τέλος, πολυμορφισμοί του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 που μπορεί να επηρεάσουν τη σοβαρότητα και την έκταση της νόσου έχουν αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς θετικούς για περιπυρηνικά αντιουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα (p-ANCA), καθώς επίσης και για το MUC3, ένα γονίδιο που κωδικοποιεί τις εντερικές μουκίνες και θα μπορούσε επίσης να συνδέεται με την παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας (Ardizzone και Porro, 2002).

1.3.2 Περιβάλλον

Η μεταβαλλόμενη επιδημιολογία της ΙΦΝΕ ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή υποδηλώνει ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή της. Η αυξανόμενη επίπτωση στις αναπτυσσόμενες χώρες δείχνει ότι η επιδημιολογική εξέλιξη σχετίζεται με τη δυτικοποίηση του τρόπου ζωής και την εκβιομηχάνιση. Παρακάτω αναλύονται οι κυριότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες που φαίνεται να συμβάλουν στην εμφάνισή της:

Κάπνισμα: Η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ελκώδους κολίτιδας περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Harries (1982), ο οποίος παρατήρησε μια μειωμένη συχνότητα καπνιστών μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Μεταγενέστερες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την προστατευτική επίδραση του καπνίσματος σχετικά με την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας και την εκδήλωση υποτροπών (Cosnes, 2008). Αντίθετα, το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn (Birrenbach, 2004).

Αρκετές υποθέσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτή τη σχέση, αν και καμία δεν έχει υποδείξει το λόγο για τη διαφορετική επίδραση επί των δύο νόσων. Η νικοτίνη θεωρείτο το ερέθισμα, ωστόσο δοκιμές νικοτινικής θεραπείας υποκατάστασης στην ελκώδη κολίτιδα έδωσαν διφορούμενα αποτελέσματα, γεγονός που υποδηλώνει ότι άλλα συστατικά του καπνού μπορεί να είναι σημαντικά (Birrenbach, 2004). Το κάπνισμα επιδρά επίσης επί της

μικροχλωρίδας. Η διακοπή του είναι συνδεδεμένη με μεταβολή στο μικροβίωμα και η ανοσολογική απάντηση που επιφέρει θα μπορούσε να διέπει την επίδραση της διακοπής του καπνίσματος στην ελκώδη κολίτιδα (Ananthakrishnan, 2014).

Εγχείρηση σκωληκοειδίτιδας: Η σκωληκοειδεκτομή επιδεικνύει διαφορετική επίδραση στη νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα. Σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας ήταν σημαντικά χαμηλότερη μεταξύ εκείνων που υποβλήθηκαν σε σκωληκοειδεκτομή για διάτρητη ή μη διάτρητη σκωληκοειδίτιδα και μεσεντέρια λεμφαδενίτιδα σε σχέση με εκείνους με μη ειδικό κοιλιακό άλγος, γεγονός που υποδηλώνει ότι η φλεγμονή και όχι η απλή αφαίρεση του οργάνου μπορεί να είναι υπεύθυνη για αυτήν την προστατευτική σχέση. Αντίθετα, η ίδια ομάδα διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn για έως και 20 χρόνια μετά την εγχείρηση. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς χειρουργήθηκαν κάτω από την ηλικία των 10 ετών, ο κίνδυνος της νόσου ήταν μειωμένος (Andersson και συν, 2003).

Υγιεινή: Ο αριθμός των παιδιών, το μεγαλύτερο μέγεθος οικογένειας, η κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος, η διαβίωση σε αγρόκτημα και η έκθεση σε κατοικίδια ζώα (ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία) έχουν συσχετιστεί αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ. Επίσης, αν και αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει μια ισχυρά αντίστροφη σχέση μεταξύ θηλασμού και της νόσου, η διαπίστωση αυτή δεν ισχύει για όλες τις ομάδες και είναι ισχυρότερη για την ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με τη νόσο Crohn (Barclay και συν, 2009). Αυτοί και άλλοι παράγοντες εξετάστηκαν στο πλαίσιο του κινδύνου εκδήλωσης της νόσου, με την υπόθεση μιας πρώιμης επίδρασης αυτών στη μικροχλωρίδα του εντέρου, καθώς και την ανάπτυξη και ωρίμανση των ανοσολογικών αποκρίσεων. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, τα μέτρα υγιεινής δεν έχουν αποδείξει την αντίστροφη σχέση που αναφέρθηκε στη Δύση και στην πραγματικότητα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας (Sood και συν, 2014).

Μολυσματικά παθογόνα και αντιβιοτικά: Μεταξύ των διαφόρων παθογόνων, το ενδιαφέρον είναι ισχυρότερο για το *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP), υπεύθυνο για τη νόσο Johne στα βοειδή. Η υψηλή συχνότητα του MAP σε ασθενείς με νόσο Crohn διαπιστώθηκε σε ορισμένες έρευνες και μια τυχαioποιημένη ελεγχόμενη μελέτη δεν έδειξε κανένα κλινικό όφελος από την αντιμυκοβακτηριακή θεραπεία (Selby και συν, 2007). Μελέτες από τη Δανία (Gradel και συν, 2009) πρότειναν τη σύνδεση της ΙΦΝΕ με τη *Salmonella* ή τη μόλυνση από *Campylobacter*, ενώ άλλα δεδομένα (Porter και συν, 2008) έχουν δείξει αύξηση

του κινδύνου εμφάνισης της νόσου μετά από επεισόδια γαστρεντερίτιδας χωρίς βακτηριακή ή ιογενή αιτιολογία.

Οι λοιμώξεις συχνά πυροδοτούν υποτροπή σε ασθενείς με εδραιωμένη νόσο. Μια από τις πιο κοινές είναι αυτή από το *Clostridium difficile*. Αυτή η μόλυνση συχνά συνδέεται με υποτροπές, ιδιαίτερα στον πληθυσμό που νοσηλεύεται και προσθέτει σημαντική επιβάρυνση θνησιμότητας και νοσηρότητας, με μια επίδραση που μπορεί να διαρκέσει για πάνω από ένα χρόνο μετά την αρχική μόλυνση.

Αναφορικά με τα αντιβιοτικά, αξίζει να αναφερθεί πως η μικροχλωρίδα του εντέρου είναι ποικίλη και μεταβαλλόμενη κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Η διατάραξή της μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική απόκριση του εντέρου και να μεταβάλλει την ευαισθησία στην ΙΦΝΕ. Η συσχέτιση είναι μεγαλύτερη για τη νόσο Crohn από την ελκώδη κολίτιδα, παρατηρείται με διάφορες κατηγορίες αντιβιοτικών και είναι ισχυρότερη κατά την έκθεση στο πρώτο έτος της ζωής. Επιπλέον, υπάρχει μία σχέση δόσης-απόκρισης, με πολλαπλές δόσεις αντιβιοτικών να συμβάλουν σε μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου (Kronman και συν, 2012).

Φάρμακα: Αυτά που έχουν συσχετιστεί με την ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τα από του στόματος αντισυλληπτικά και την μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Η συσχέτιση με τα ΜΣΑΦ βρέθηκε ισχυρότερη για υψηλότερες δόσεις και μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης και ήταν παρόμοια για τη νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν υποτροπές μέχρι και στο ένα τρίτο των χρηστών. Η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών συνεισφέρει σε αυξημένο κίνδυνο της νόσου Crohn, αλλά το μέγεθος αυτής της επίδρασης μειώνεται με την παύση της χρήσης (Ananthakrishnan, 2012).

Διατροφή: Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στα μακροθρεπτικά συστατικά. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αντίστροφη συσχέτιση με την κατανάλωση διαιτητικών ινών. Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με νόσο Crohn φάνηκε ότι είχαν σημαντικά χαμηλότερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών σε σχέση με υγιή άτομα. Επιπλέον, σε μια προοπτική μελέτη, οι γυναίκες με την υψηλότερη μακροχρόνια κατανάλωση διαιτητικών ινών παρουσίασαν 40% μείωση του κινδύνου για νόσο Crohn. Η αντίστροφη αυτή συσχέτιση ήταν ισχυρότερη για τις ίνες από φρούτα και λαχανικά και δεν παρατηρήθηκε για τα δημητριακά και προϊόντα ολικής άλεσης (Ananthakrishnan, 2013). Οι μηχανισμοί που εξηγούν αυτή τη σχέση στηρίζονται στο ότι

οι διαλυτές ίνες (από φρούτα και λαχανικά) μεταβολίζονται από εντερικά βακτήρια σε λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, τα οποία αναστέλλουν τη μεταγραφή προφλεγμονωδών μεσολαβητών.

Το διαιτητικό λίπος, ιδιαίτερα το κορεσμένο, ίσως παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεση της ΙΦΝΕ. Παρόλο που τα κορεσμένα λίπη έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης σε μικρές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, προοπτικές μελέτες δεν έχουν αναγνωρίσει τέτοια συσχέτιση προτείνοντας μια πιο περίπλοκη επίδραση. Η υψηλή κατανάλωση ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και η χαμηλή κατανάλωση ω-3 έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο και για τις δύο νόσους (Ananthakrishnan, 2015). Τέλος, η σχέση της πρόσληψης υδατανθράκων, επεξεργασμένων σακχάρων και ζωικής πρωτεΐνης με την εμφάνιση της νόσου έχει δώσει συγκεχυμένα αποτελέσματα και συσχετίσεις.

Αναφορικά με τη σχέση της ΙΦΝΕ και των μικροθρεπτικών συστατικών, τα επιστημονικά δεδομένα υπογραμμίζουν ότι η βιταμίνη D ίσως εμπλέκεται στην παθογένεση και εξέλιξή της. Οι Leslie και συνεργάτες (2008) βρήκαν ότι η έλλειψη βιταμίνης D ήταν συνήθης σε διαγνωσμένους ασθενείς και επισήμαναν ότι τα χαμηλά επίπεδά της συνεισέφεραν στην εμφάνιση της νόσου. Σε μια προοπτική μελέτη, οι γυναίκες με τα υψηλότερα προβλεπόμενα επίπεδα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn, συγκριτικά με αυτές με τα χαμηλότερα. Χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης (<20 ng/mL) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο χειρουργικής επέμβασης στη νόσο Crohn και εισαγωγή στο νοσοκομείο (Ananthakrishnan, 2012).

Πέρα από τη γνωστή επίδρασή του στην ανοσοποιητική λειτουργία και την αναστολή προφλεγμονωδών διαδικασιών, ο ρόλος του ψευδαργύρου στη νόσο Crohn αφορά την αυτοφαγία και τη βακτηριακή κάθαρση, τη μείωση της εντερικής διαπερατότητας και της πιθανότητας υποτροπών (Haase και Rink, 2014). Αναφορικά με το διαιτητικό σίδηρο, αυτός μπορεί να επάγει τη φλεγμονή του παχέος εντέρου μέσω σηματοδότησης παραγωγής κυτταροκινών και ενίσχυσης του οξειδωτικού στρες, παρόλο που μελέτες από του στόματος υποκατάστασης σιδήρου δεν υποστήριξαν αυτή τη δυσμενή επίδραση (Carrier και συν, 2001).

Τρόπος ζωής (στρες, ύπνος και άσκηση): Το στρες έχει από καιρό ενοχοποιηθεί για το ρόλο του στην παθογένεση της ΙΦΝΕ. Οι Bitton και συνεργάτες (2008) πρότειναν ότι τα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα στρες είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Το στρες μπορεί να επάγει τη φλεγμονή του εντέρου μέσω ποικίλων μηχανισμών, με αποτέλεσμα την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, την ενεργοποίηση μακροφάγων, τη μεταβολή της εντερικής διαπερατότητας και του εντερικού μικροβιώματος (Bonaz και συν, 2013). Σε ασθενείς με

εδραιωμένη νόσο, το άγχος και η κατάθλιψη σχετίζονται με υποτροπή, εισαγωγή στο νοσοκομείο, χειρουργείο, μειωμένη απόκριση στη θεραπεία ανοσοκαταστολής και δυσχέρεια της ποιότητας ζωής.

Η συσχέτιση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και ΙΦΝΕ αναδείχθηκε από τη μελέτη των Sonnenberg και συνεργατών (1990) οι οποίοι ταυτοποίησαν τα καθιστικά επαγγέλματα ως «υψηλού κινδύνου» για την ανάπτυξη της νόσου, ενώ αυτά που απαιτούσαν βαριά χειρωνακτική εργασία συνδέονταν με μειωμένο κίνδυνο. Στηρίζοντας αυτήν την υπόθεση, μια άλλη μελέτη κατέδειξε ότι η έντονη σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με 44% μείωση του κινδύνου για νόσο Crohn (Khalili και συν, 2013).

Επιπρόσθετα, η διαταραγμένη ποιότητα ύπνου είναι συχνή μεταξύ των ασθενών και σχετίζεται με ενεργή νόσο. Αυτή η συσχέτιση ίσως είναι αμφίδρομη, με την έννοια ότι η αυξημένη ενεργότητα της νόσου δυσχεραίνει τον ύπνο και με τη σειρά της η κακή ποιότητα ύπνου επιδεινώνει τη φλεγμονή. Τόσο η παρατεταμένη όσο και η μειωμένη διάρκεια ύπνου έχουν συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ελκώδους κολίτιδας (Ananthakrishnan, 2014), ενώ η διαταραγμένη ποιότητα ύπνου σχετίζεται με αυξημένη ιστολογική δραστηριότητα και κίνδυνο κλινικής υποτροπής (Ananthakrishnan, 2013).

1.3.3 Μικροβίωμα

Η εντερική μικροχλωρίδα εγκαθίσταται εντός των δύο πρώτων εβδομάδων της ζωής και συνήθως παραμένει εντυπωσιακά σταθερή στη συνέχεια. Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη χλωρίδα του εντέρου στη νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, τόσο σε φλεγμαίνοντα όσο και μη φλεγμαίνοντα τμήματα και διαπίστωσαν ότι υπάρχει μια σημαντική μείωση της βιοποικιλότητας στο μικροβίωμα κοπράνων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με εκείνο των υγιών μαρτύρων (Joossens και συν, 2011). Άλλη έρευνα διαπίστωσε επίσης ότι η μικροχλωρίδα των ασθενών αυτών είναι ασταθής σε σχέση με εκείνη υγιών ατόμων (Andoh και συν, 2011).

Σε ένα υγιές έντερο, τα φύλα *Firmicutes* και *Bacteroidetes* κυριαρχούν και συμβάλουν στην παραγωγή των επιθηλιακών μεταβολικών υποστρωμάτων. Σε αντίθεση, στη νόσο Crohn, η μικροχλωρίδα χαρακτηρίζεται από σχετική έλλειψη αυτών και υπερ-εκπροσώπηση από εντεροβακτήρια. Εν τω μεταξύ, μείωση του *Clostridium spp.* και αύξηση του *Escherichia coli* έχουν αναφερθεί στην ελκώδη κολίτιδα (Martinez και συν, 2008).

Ένα παθογόνο που θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας στην ΙΦΝΕ είναι το στέλεχος *Adherent-Invasive Escherichia coli* (AIEC). Οι Darfeuille-Michaud και συνεργάτες (2004)

προσδιόρισαν στελέχη AIEC στο 22% των ασθενών με νόσο Crohn, με εντοπισμό στον ειλεό. Το AIEC μπορεί να έχει κάποιο ρόλο στη νόσο Crohn, λόγω της ικανότητάς του να εισβάλει στο επιθήλιο και να εμμένει στα μακροφάγα. Αντίθετα, ορισμένοι μικροβιακοί υποπληθυσμοί μπορεί να παρέχουν προστασία από την ασθένεια.

Βέβαια, η επίδραση της μικροχλωρίδας του εντέρου στην ΙΦΝΕ δεν περιορίζεται στη βακτηριακή δυσβίωση, αλλά μπορεί να υπάρχει σημαντικός ρόλος και από ιούς, Αρχαία και μύκητες. Τόσο η νόσος Crohn όσο και η ελκώδης κολίτιδα σχετίστηκαν με επέκταση των βακτηριοφάγων που ανήκουν στην οικογένεια *Caudovirales*, ανεξάρτητα από τη βακτηριακή δυσβίωση (Norman και συν, 2015).

1.3.4 Ανοσολογικοί παράγοντες

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν ενεργοποιημένη φυσική (μακροφάγα, ουδετερόφιλα) και επίκτητη (T και B κύτταρα) ανοσολογική απόκριση και απώλεια ανοχής στα εντερικά συμβιωτικά βακτήρια (Duchmann και συν, 1995; Mow και συν, 2004). Η ανοχή, στους φυσιολογικούς ξενιστές, διαμεσολαβείται από ρυθμιστικά T κύτταρα, B λεμφοκύτταρα, φυσικά φονικά T κύτταρα και δενδριτικά κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν τον αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού (TGF)-β, ιντερλευκίνη (IL)-10, ιντερφερόνη (IFN)-α/β και προσταγλανδίνη J2. Μελέτες με αντισώματα εξουδετέρωσης έχουν εμπλέξει τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)-α και την ιντερλευκίνη IL-12 p40 στην παθογένεση της νόσου Crohn (Targan και συν, 1997; Mannon και συν, 2004), ενώ τα T κύτταρα έχουν συνδεθεί με την ελκώδη κολίτιδα (Sawada και συν, 2005).

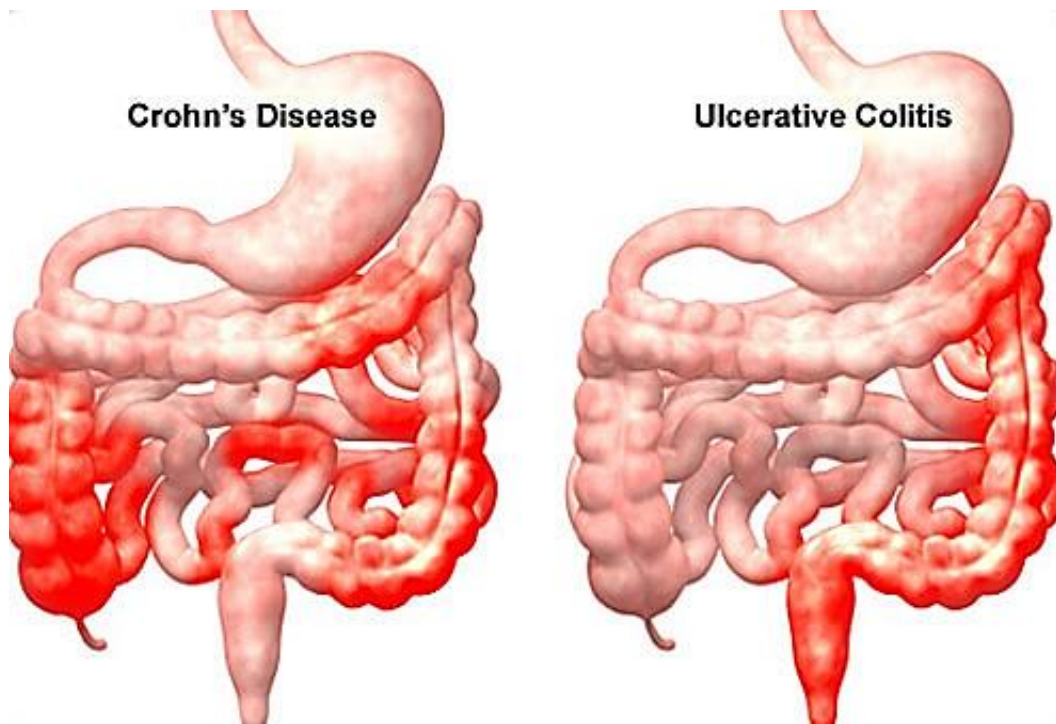
Οι νόσοι αυτοί χαρακτηρίζονται από αυξημένη πρόσληψη και διατήρηση μακροφάγων, ουδετερόφιλων και T κυττάρων στο φλεγμαίνον έντερο, όπου ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η νόσος Crohn είναι κυρίως μια Th1 (type 1 T-helper lymphocyte) και Th17 (type 17 T-helper lymphocyte) διαμεσολαβούμενη διαδικασία, ενώ η ελκώδης κολίτιδα φαίνεται να είναι μια άτυπη διαταραχή Th2 (type 2 T-helper lymphocyte). Δεν υπάρχει άμεση απόδειξη της ελαττωματικής λειτουργίας των ρυθμιστικών T-κυττάρων σε κάθε ασθένεια, αλλά συσσωρεύονται αποδείξεις ότι η φυσική ανοσία είναι ελλειμματική στη νόσο Crohn (Sartor, 2006).

1.4 Κλινικά χαρακτηριστικά

1.4.1 Παθολογοανατομική εικόνα

Ελκώδης κολίτιδα: Είναι μια κατάσταση κατά την οποία η φλεγμονώδης αντίδραση και οι μορφολογικές αλλαγές παραμένουν εντοπισμένες στο κόλον (παχύ έντερο). Το ορθό εμπλέκεται στο 95% των ασθενών, με ποικίλου βαθμού εγγύς προέκταση. Η φλεγμονή περιορίζεται κυρίως στο βλεννογόνο και αποτελείται από συνεχή συμμετοχή ποικίλης βαρύτητας με εξέλκωση, οίδημα και αιμορραγία, κατά μήκος του παχέος εντέρου. Ο βλεννογόνος παρουσιάζει εύθρυπτη κοκκιώδη εμφάνιση κι επιφανειακά έλκη. Εκτεταμένη εξέλκωση μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες, οι οποίοι είναι κοινοί στο σιγμοειδές και κατιόν κόλον, αλλά σπάνιοι στο ορθό. Τα χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα είναι οξεία και χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και μονοπύρρηνα κύτταρα, αποστήματα κρυπτών, παραμόρφωση των βλεννογόνων αδένων και εξάντληση των Goblet κυττάρων (Hendrickson και συν, 2002).

Νόσος Crohn: Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα από το στοματοφάρυγγα έως την περιπρωκτική περιοχή (Εικόνα 2). Συνηθέστερα, η ασθένεια επηρεάζει τον τελικό ειλεό, συχνά σε συνδυασμό και με το δεξί κόλον. Άλλη κοινή εντόπιση είναι στην ειλεοτυφλική περιοχή, στον τελικό ειλεό μόνο, διάχυτη στο λεπτό έντερο ή απομονωμένη στο παχύ έντερο, κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας. Τμήματα που νοσούν συχνά διακόπτονται από φυσιολογικά εντερικά τμήματα. Η φλεγμονή μπορεί να είναι διατοιχωματική και συχνά εκτείνεται μέχρι τον ορογόνο χιτώνα, με αποτέλεσμα το σχηματισμό συριγγίων και κρυπτών. Τα ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν επιφανειακές εξελκώσεις (αφθώδη έλκη). Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή με επέκταση στον υποβλεννογόνο, μερικές φορές συνοδεύεται από το σχηματισμό κοκκιωμάτων (Hendrickson και συν, 2002).



Εικόνα 2 Διαφορές στον εντοπισμό της εντερικής φλεγμονής μεταξύ νόσου Crohn (Crohn's disease) και ελκώδους κολίτιδας (Ulcerative colitis)



Εικόνα 3 Από αριστερά προς δεξιά: α) υγιές έντερο, β) κόλον με ελκώδη κολίτιδα και γ) φλεγμαίνον έντερο με νόσο Crohn

1.4.2 Εντερικές εκδηλώσεις

Ελκώδης κολίτιδα: Το πιο σύνηθες χαρακτηριστικό είναι η παρουσία αίματος και βλέννας στα κόπρανα, που συνοδεύεται από κατώτερες κοιλιακές κράμπες. Η ελκώδης κολίτιδα συνήθως διαγιγνώσκεται νωρίτερα σε σχέση με τη νόσο Crohn, επειδή η αιματηρή διάρροια προειδοποιεί τα άτομα για κάποια γαστρεντερική διαταραχή. Η εντόπιση του κοιλιακού πόνου εξαρτάται από την έκταση της συμμετοχής του παχέος εντέρου. Ο πόνος παρουσιάζεται στο κάτω αριστερό τεταρτημόριο όταν η νόσος εντοπίζεται στο κατión και σιγμοειδές κόλον και εκτείνεται σε όλη την κοιλιά στην πανκολίτιδα. Η διάταση της κοιλιάς, η ευαισθησία στην ψηλάφηση και η μείωση των εντερικών ήχων απαιτεί στενή παρακολούθηση λόγω του κινδύνου ανάπτυξης τοξικού megacolon (Hendrickson και συν, 2002).

Νόσος Crohn: Τα γαστρεντερικά συμπτώματα εξαρτώνται από τη θέση, την έκταση και τη σοβαρότητα της συμμετοχής του εντέρου. Σε ασθενείς με ειλεοκολική νόσο, ο κοιλιακός πόνος είναι συνήθως μεταγευματικός και μπορεί να παραπέμπει στην περιομφάλια περιοχή. Η εξέταση μπορεί να εντοπίσει την ευαισθησία στο κατώτερο δεξί τεταρτημόριο, όπου μια φλεγμονώδης μάζα είναι περιστασιακά αισθητή. Η γαστροδωδεκαδακτυλική νόσος Crohn παρουσιάζεται με πρόωρο κορεσμό, ναυτία, έμετο, επιγαστραλγία ή δυσφαγία. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μεταγευματικό πόνο και καθυστερημένη γαστρική κένωση. Η εκτεταμένη νόσος του λεπτού εντέρου προκαλεί διάχυτο κοιλιακό άλγος, ανορεξία, διάρροια και απώλεια βάρους, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Η φυσική εξέταση αποκαλύπτει διάχυτη κοιλιακή ευαισθησία. Η νόσος Crohn παχέος εντέρου παρουσιάζει διάρροια με αίμα και βλέννα, που συνδέεται με κοιλιακό πόνο σαν κράμπα στο κατώτερο κοιλιακό τμήμα και συχνά ανακουφίζεται με αφόδευση. Η περιπρωκτική ασθένεια είναι συνήθης, όπως επίσης και οι βαθιές πρωκτικές σχισμές και τα συρίγγια. Οι αυξημένες κοιλιακές κράμπες, η διάταση και η έμεση είναι σημάδια εξέλιξης της φλεγμονώδους διαδικασίας σε εντοπισμένη στένωση με μερική ή πλήρη απόφραξη (Hendrickson και συν, 2002).

1.4.3 Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Συνήθεις εκδηλώσεις που δεν αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα, αλλά εμφανίζονται σε πληθώρα ασθενών, είναι ο πυρετός και η απώλεια σωματικού βάρους. Επιπλέον, στους παιδιατρικούς ασθενείς παρατηρείται καθυστέρηση της ανάπτυξης και της σεξουαλικής ωρίμανσης, κυρίως σε αυτούς με νόσο Crohn. Αυτό οφείλεται στη χρόνια υποθρεψία και πιθανόν στη χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις επηρεάζεται κυρίως η γαστρεντερική οδός, τόσο η ελκώδης κολίτιδα όσο και η νόσος Crohn είναι συστηματικές διαταραχές που μπορεί να προσβάλουν κι άλλα όργανα. Οι κυριότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι οι παρακάτω (Rothfuss και συν, 2006):

- **Μυοσκελετικές:** περιφερική αρθρίτιδα, αξονική αρθροπάθεια, αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, απομονωμένη ιερολαγονίτιδα, οστεοπόρωση και οστεομαλακία.
- **Βλεννογονοδερματικές:** οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα και στοματικές εξελκώσεις (αφθώδη στοματικά έλκη).
- **Οφθαλμολογικές:** επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα και ιριδίτιδα.
- **Ηπατοχολικές:** πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και αυτοάνοση ηπατίτιδα.
- **Παγκρεατικές:** οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα.
- **Αιματολογικές:** θρομβοεμβολικά επεισόδια και αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία.
- **Νεφρικές:** σπειραματονεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα και σωληνοειδής πρωτεϊνουρία.
- **Πνευμονικές:** χρόνια βρογχίτιδα/βρογχιολίτιδα, οξεία λαρυγγοτραχίτιδα και πλευρίτιδα.
- **Καρδιακές:** περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα.
- **Νευρολογικές:** οπτική νευρίτιδα, πολλαπλή σκλήρυνση και αισθητηριακή απώλεια ακοής.

1.4.4 Επιπλοκές

ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ	ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ
Διάτρηση εντέρου: αποτελεί ανησυχία κυρίως στην CD. Στην UC σαν επιπλοκή τοξικού megacolon. Στενώσεις και απόφραξη εντέρου: πιο συχνά στην CD. Είναι συνήθως φλεγμονώδους προέλευσης και ανταποκρίνονται σε φαρμακευτική θεραπεία. Συρίγγια: αφορούν μόνο τη CD και απαιτούν χειρουργική αποκατάσταση αν δεν ανταποκριθούν στη θεραπεία ή αν επιπλέκονται με αποστήματα. Τοξικό megacolon: σχετικά σπάνιο αλλά πιο συχνό στην UC σχετικά με την CD. Απαιτεί άμεση φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπιση. Κακοήθεια: εμφανίζεται κυρίως ως καρκίνος παχέος εντέρου. Αφορά την UC αλλά και τη CD, όταν υπάρχει προσβολή του κόλου.	Αρθροπάθειες επαγόμενες από φάρμακα Οφθαλμολογικές: γλαύκωμα και καταρράκτης επαγόμενα από κορτικοστεροειδή. Ηπατοχολικές: χολόλιθοι και λιπώδες ήπαρ. Νεφρικές: διάμεση νεφρίτιδα επαγόμενη από φάρμακα. Αναιμία: από έλλειψη σιδήρου ή βιταμίνης B12. Οστικές: οστεοπόρωση και κατάγματα. Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος Διαταραχές διάθεσης και ανησυχία

Πίνακας 1 Επιπλοκές της ΙΦΝΕ (Προσαρμογή από World Gastroenterology Organization, 2015)

1.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΙΦΝΕ απαιτεί μια ολοκληρωμένη φυσική εξέταση καθώς και εξέταση του ιστορικού του ασθενούς. Διάφορες δοκιμές, όπως εξετάσεις αίματος και κοπράνων, ενδοσκόπηση, βιοψίες και απεικονιστικές μέθοδοι βοηθούν στον αποκλεισμό άλλων αιτιών και στο να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

Αναφορικά με το ιστορικό του ασθενούς, αυτό αφορά σε εντερικά συμπτώματα καθώς και σε πιθανές εξωεντερικές εκδηλώσεις. Άλλα θέματα ενδιαφέροντος αποτελούν τωρινά ή παρελθοντικά ιατρικά προβλήματα, εντερικές λοιμώξεις, τυχόν ιστορικό φυματίωσης και οικογενειακό ιστορικό εντερικών νόσων. Στα παραπάνω προστίθενται η φαρμακευτική αγωγή και οι καπνιστικές συνήθειες (World Gastroenterology Organization, 2015).

Εξίσου σημαντική είναι και η φυσική εξέταση. Αυτή περιλαμβάνει γενικά σημεία όπως ωχρότητα, καχεξία, διατροφική κατάσταση, ρυθμό παλμών, αρτηριακή πίεση, θερμοκρασία σώματος και σωματικό βάρος. Εστιάζει επίσης στην κοιλιακή περιοχή όπου διερευνώνται μάζες, διάταση, ευαισθησία, εντερικοί ήχοι, ηπατομεγαλία και χειρουργικές ουλές. Η εξέταση της περιπρωκτικής περιοχής περιλαμβάνει ρωγμές, συρίγγια και αποστήματα. Τέλος, πραγματοποιείται εξέταση στην περιοχή του στόματος, των ματιών, του δέρματος και των αρθρώσεων (World Gastroenterology Organization, 2015).

Περνώντας στις εργαστηριακές εξετάσεις, θα γίνει αρχικά λόγος για την αξιολόγηση κοπράνων. Οι καλλιέργειες αυτές θα πρέπει να διενεργούνται με σκοπό την εξάλειψη βακτηριακών, ιογενών ή παρασιτικών αιτιών της διάρροιας. Επίσης, οι γαστρεντερικές λοιμώξεις πρέπει να αποκλειστούν εκ των προτέρων. Ο έλεγχος για αίμα ή λευκοκύτταρα στα κόπρανα πρέπει να πραγματοποιείται εάν ο ασθενής παρουσιάζεται χωρίς ιστορικό αίματος. Άλλοι δείκτες που εξετάζονται είναι η λακτοφερίνη και η α1-αντιθρυψίνη. Ο κύριος λόγος αξιολόγησής τους είναι για να αποκλειστεί η εντερική φλεγμονή, παρά για να χρησιμοποιηθούν ως θετική διαγνωστική εξέταση. Οι βιοδείκτες κοπράνων αντιπροσωπεύουν δυνητικά μια νέα μέθοδο που θα μπορούσε να βοηθήσει στη διάγνωση της νόσου. Ένας από τους δείκτες φλεγμονής που εξετάζονται είναι η καλπροτεκτίνη κοπράνων, ο προσδιορισμός της οποίας συνιστά μια μη επεμβατική διαδικασία (Yang και συν, 2014).

Οι αιματολογικές εξετάσεις περιλαμβάνουν α) πλήρη γενική εξέταση αίματος, β) δείκτες φλεγμονής και γ) μεταβολικό προφίλ με ηπατικά ένζυμα. Η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, η μικροκυτταρική αναιμία και η θρομβοκυττάρωση είναι ενδεικτικά της ΙΦΝΕ. Τα αντιδρώντα οξείας φάσης, όπως η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι αυξημένα στους περισσότερους ασθενείς με νόσο Crohn, αλλά λιγότερο συχνά στην ελκώδη

κολίτιδα. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθεί υπολευκωματιναιμία και χαμηλά επίπεδα σιδήρου ορού. Η φερριτίνη ορού μπορεί να είναι αυξημένη στην ενεργή νόσο, ίσως και στα φυσιολογικά εύρη ακόμη και επί σοβαρής ανεπάρκειας σιδήρου. Ο κορεσμός τρανσφερίνης μπορεί επίσης να εκτιμηθεί για την αξιολόγηση της αναιμίας. Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να οδηγήσουν σε αξιολόγηση για ηπατική νόσο. Η λειτουργία του ήπατος εκτιμάται από το δείκτη INR, την αλβουμίνη και τη χολερυθρίνη. Νεότερες ορολογικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν τα περιπυρηνικά αντιουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα (p-ANCA) και τα αντισώματα αντι-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Αυτές χρησιμοποιούνται για να υποστηρίξουν τη διάγνωση της ΙΦΝΕ ή για τη διάκριση νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας, αλλά όχι για την τελική διάγνωση. Γενικά, θετικά p-ANCA και αρνητικά ASCA είναι ενδεικτικά ελκώδους κολίτιδας, ενώ αρνητικά p-ANCA και θετικά ASCA είναι ενδεικτικά νόσου Crohn (Hendrickson και συν, 2002; World Gastroenterology Organization, 2015).

Η ενδοσκοπική εξέταση με βιοψίες ενδείκνυται για καθορισμό της διάγνωσης και θεωρείται «μέθοδος πρότυπο». Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ιστολογική εξέταση μπορεί να κάνει τη διάκριση μεταξύ των δύο νόσων. Σε υποψία νόσου Crohn, η εξέταση θα πρέπει να εστιαστεί στον τελικό ειλεό. Σε σοβαρές παροξύνσεις της ελκώδους κολίτιδας, η σιγμοειδοσκόπηση και η κολονοσκόπηση αρκούν για αξιολόγηση. Η ανώτερη γαστρεντερική οδός θα πρέπει να αξιολογηθεί από οισοφαγοδωδεκαδακτυλοσκόπηση, με βιοψία κατά το χρόνο της αρχικής διάγνωσης (Hendrickson και συν, 2002).

Οι ακτινολογικές μέθοδοι συνήθως χρησιμοποιούνται για τους ασθενείς με νόσο Crohn για αξιολόγηση της συμμετοχής του λεπτού εντέρου και του τελικού ειλεού. Η εντερόκλυση σπάνια πραγματοποιείται λόγω δυσφορίας του ασθενούς και επειδή απαιτεί την εισαγωγή σωλήνα στη νήστιδα, αλλά χρησιμοποιείται όταν δεν καθίσταται δυνατή η οπτικοποίηση των βρόγχων του λεπτού εντέρου με ακτίνες Χ. Ο βαριούχος υποκλυσμός δε χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νόσο. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή μπορεί να είναι ευεργετική για τη σκιαγράφιση στενώσεων ή συριγγίων σε ασθενείς με νόσο Crohn (Hendrickson και συν, 2002).

Τέλος, το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία λεπτού εντέρου ολοκληρώνουν την αρχική αποτίμηση για την έκταση της νόσου. Το υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται συχνά για παρακολούθηση της πορείας της νόσου, αν και η μαγνητική τομογραφία (ή σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης η αξονική τομογραφία) είναι καλύτερη από το πρώτο για την ανίχνευση συριγγίων και αποστημάτων (Preiss και συν, 2014).

1.5.1 Εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου

Η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου Crohn γίνεται συνήθως μέσω του δείκτη CDAI (Crohn's Disease Activity Index), ο οποίος συνιστά πρότυπο μέσο για την αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων και προϋποθέτει ενδοσκοπικά ευρήματα. Σύμφωνα με αυτόν, σκορ μικρότερο του 150 υποδηλώνει ύφεση της νόσου, τιμές 150-220 σημαίνουν ενεργή νόσο ήπιας σοβαρότητας, τιμές 220-450 δηλώνουν μέτρια σοβαρότητα και σκορ που ξεπερνά το 450 είναι ενδεικτικό σοβαρής κατάστασης. Ωστόσο, λόγω του ότι ο συγκεκριμένος δείκτης δεν είναι τόσο εύχρηστος, πιο διαδεδομένη είναι η χρήση του δείκτη Harvey-Bradshaw. Αυτός αξιολογεί την ενεργότητα με βάση τη γενική κατάσταση υγείας, τον αριθμό των υδαρών κενώσεων, την παρουσία κοιλιακής μάζας και κοιλιακού πόνου και την παρουσία εντερικών και μη επιπλοκών, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4. Όταν το συνολικό σκορ είναι πάνω από 4 τότε η νόσος είναι ενεργή, ενώ αν είναι πάνω από 12 πρόκειται για σοβαρή νόσο (Laass και συν, 2014).

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 πυόδερμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)
Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος	
Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος	

Εικόνα 4 Δείκτης ενεργότητας νόσου Crohn Harvey & Bradshaw

Κατ' αντιστοιχία, για την αξιολόγηση της ενεργότητας της Ελκώδους Κολίτιδας χρησιμοποιείται ο δείκτης UCDAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index), ο οποίος περιλαμβάνει κλινικά σημεία αλλά και ενδοσκοπικά στοιχεία. Με βάση το δείκτη αυτό, αν το σκορ είναι από 0 έως 2 η νόσος βρίσκεται σε ύφεση, τιμές μεταξύ 3 και 8 υποδηλώνουν νόσο ήπιας σοβαρότητας, ενώ σκορ από 9 έως 12 συνιστά σοβαρή κατάσταση της νόσου. Παρόλα αυτά, πιο εύχρηστοι είναι οι δείκτες των Truelove & Witts και της κλινικής Mayo. Ο πρώτος, εκτιμά την ενεργότητα με βάση τον αριθμό των κενώσεων, την παρουσία αίματος σε αυτές, την

παρουσία πυρετού, το σφυγμό, την αναιμία καθώς και την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών. Η ταξινόμηση της σοβαρότητας της νόσου, στηριζόμενη στους παραπάνω παράγοντες, απεικονίζεται στην Εικόνα 5:

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 Ελκώδους Κολίτιδας Truelove & Witts

Ο δείκτης Mayo Score, περιλαμβάνει τον αριθμό των κενώσεων, την αιμορραγία από το ορθό, ενδοσκοπικά ευρήματα και τη γενική ιατρική κατάσταση. Βασικό πλεονέκτημα του εργαλείου αυτού είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα ενδοσκοπικά ευρήματα (Mayo Score Activity Index – partial version). Σύμφωνα με το δείκτη, σκορ 0-2 υποδηλώνει ύφεση της νόσου, σκορ 3-5 σημαίνει ήπια ενεργότητα της νόσου, σκορ 6-10 μέτρια ενεργότητα και σκορ 11-12 είναι ενδεικτικό σοβαρής κατάστασης (Εικόνα 6). Για την κλινική πράξη όμως η νόσος μπορεί να χαρακτηριστεί ως εξής (Conrad και συν, 2014):

- Ήπια: Λιγότερες από 4 αιματηρές κενώσεις την ημέρα.
- Μέτρια: 4-6 αιματηρές κενώσεις την ημέρα και ελάχιστη τοξικότητα.
- Σοβαρή: Περισσότερες από 6 αιματηρές κενώσεις την ημέρα και σημάδια τοξικότητας, όπως πυρετός και ταχυκαρδία.

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 Score Activity Index

Πέρα από τα εργαλεία που αναφέρθηκαν, η ενεργότητα της νόσου μπορεί δυνητικά να αξιολογηθεί και μέσω του προσδιορισμού βιοδεικτών στα κόπρανα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η καλπροτεκτίνη. Η καλπροτεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη δέσμευσης ασβεστίου και ψευδαργύρου, που βρίσκεται στο κυτοσόλιο ουδετερόφιλων και μακροφάγων. Στην πρωτεΐνη αυτή έχουν αποδοθεί επίσης και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Η καλπροτεκτίνη απελευθερώνεται από ενεργοποιημένα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, πυροδοτώντας και διαιωνίζοντας την ανοσολογική απόκριση. Στην ΙΦΝΕ, η παρουσία ενεργού φλεγμονής του εντέρου σχετίζεται με μετανάστευση των λευκοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των

ουδετερόφιλων, στο βλεννογόνο του εντέρου. Ως αποτέλεσμα, τα κόπρανα περιέχουν αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών πρωτεϊνών συμπεριλαμβανομένης της καλπροτεκτίνης. Η εξωκυτταρική απελευθέρωσή της κατά τη διάρκεια κυτταρικού στρες ή βλάβης και κατ' επέκταση η ανίχνευσή της στα κόπρανα, την καθιστούν ακριβή και ευαίσθητο δείκτη της φλεγμονής του εντέρου (Smith και Gaya, 2012). Επομένως, συνιστά μια απλή και υποστηρικτική μέτρηση της δραστηριότητας και ενεργότητας της ΙΦΝΕ και μπορεί να λειτουργήσει καλύτερα για την περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας σε σχέση με τη νόσο Crohn (World Gastroenterology Organization, 2015).

Άλλη μια πρωτεΐνη που χρησιμοποιείται επικουρικά της καλπροτεκτίνης για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου είναι η λυσοζύμη κοπράνων. Πρόκειται για ένα ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση ειδικών γλυκοσιδικών δεσμών σε βλεννοπολυσακχαρίτες, που αποτελούν το κυτταρικό τοίχωμα των θετικών κατά Gram βακτηρίων. Συνιστά μια αντιβακτηριακή άμυνα παρούσα στο γαστρεντερικό σύστημα και εκκρίνεται από τα κοκκιοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα κύτταρα Paneth, τους αδένες του Brunner καθώς και από τα κύτταρα των εντερικών κρυπτών. Η κύρια πηγή λυσοζύμης κοπράνων είναι τα κοκκιοκύτταρα του εντέρου. Τα επίπεδά της βρίσκονται αυξημένα στα κόπρανα ασθενών με ενεργή νόσο. Εντούτοις, η μέτρησή της δε βοηθά σημαντικά στη διάγνωση και τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της νόσου συνολικά, αλλά μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και αξιολόγηση της ενεργότητας της ΙΦΝΕ παχέος εντέρου (Veer και συν, 1998).

1.6 Θεραπεία

Η διαχείριση της ΙΦΝΕ απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία βασιζόμενη σε συνδυασμό φαρμάκων. Συχνά, απαιτείται χειρουργική επέμβαση και μετέπειτα παρακολούθηση. Στόχος είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής, η εξάλειψη των συμπτωμάτων, η ελαχιστοποίηση των μακροχρόνιων αρνητικών συνεπειών, η πρόληψη των υποτροπών ή η μείωση της συχνότητας και σοβαρότητάς τους και τέλος, η αποφυγή εισαγωγής στο νοσοκομείο και χειρουργικής επέμβασης.

1.6.1 Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει πέντε μεγάλες κατηγορίες: αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ανοσοκατασταλτικά, βιολογικούς παράγοντες, αντιβιοτικά και φάρμακα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων (Triantafillidis και συν, 2011).

Αντιφλεγμονώδη φάρμακα

- ❖ **Μεσαλαζίνη:** Αποτελεί ένωση του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (5-ASA) και είναι η δραστική ομάδα της σουλφασαλαζίνης. Διατίθεται σε ειδικά σχεδιασμένες μορφές για χορήγηση από το στόμα και τον πρωκτό στη θεραπεία της ενεργού ελκώδους κολίτιδας, ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και για τη θεραπεία συντήρησης κατά τη διάρκεια ύφεσης. Σε περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας που ξεκινά από το ορθό και εκτείνεται μέχρι το αριστερό κόλον, μπορεί να χορηγηθεί πρωκτικά ως υπόθετο, κλύσμα ή αφρός. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν κάποιο ρόλο της στη θεραπεία της ενεργού νόσου Crohn (Triantafillidis και συν, 2011).
- ❖ **Κορτικοστεροειδή:** Καταστέλλουν τη φλεγμονή αναστέλλοντας τις πρώιμες εκδηλώσεις της, καθώς και τις μετέπειτα συνέπειές της. Επίσης, ρυθμίζουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και παρεμβαίνουν στην παραγωγή του πυρηνικού παράγοντα NF-κΒ, αμβλύνοντας έτσι τη φλεγμονώδη απάντηση. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή είναι η πρεδνιζολόνη, η μεθυλπρεδνιζολόνη και η βουδεσονίδη. Παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος της αρχικής θεραπείας τόσο στην ενεργή νόσο Crohn όσο και στην ενεργή ελκώδη κολίτιδα. Αναφορικά με την τελευταία, η δόση και η οδός χορήγησής τους εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου. Σε σοβαρές περιπτώσεις συστήνεται παρεντερική χορήγηση για τουλάχιστον 10 ημέρες. Όμως, δεν είναι χρήσιμα για τη θεραπεία συντήρησης της νόσου. Επιπλέον, δεν υπάρχει καμία απόδειξη κλινικής αποτελεσματικότητας της από του στόματος βουδεσονίδης για την επαγωγή ύφεσης στην ενεργή ελκώδη κολίτιδα. Από την άλλη, είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά φάρμακα για την επαγωγή ύφεσης σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn. Μπορούν να επάγουν γρήγορη ύφεση και βελτίωση των περισσότερων συμπτωμάτων σε λίγες ημέρες, αν και δεν μπορούν να επιτύχουν επούλωση του βλεννογόνου. Ωστόσο, δεν είναι χρήσιμα για τη θεραπεία συντήρησης της νόσου. Λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών, η μακροχρόνια χρήση τους δεν συνιστάται (Triantafillidis και συν, 2011).

Ανοσοκατασταλτικά

Δρουν μέσω της αναστολής του πολλαπλασιασμού και της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων. Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην αζαθειοπρίνη, την 6-μερκαπτοπουρίνη, τη μεθοτρεξάτη, την κυκλοσπορίνη και τον τακρόλιμο. Τα δύο πρώτα είναι αποτελεσματικά για την επαγωγή ύφεσης σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn, καθώς και για τη

διατήρησή της. Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την ασφάλεια των φαρμάκων αυτών κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία (Triantafillidis και συν, 2011). Λόγω καθυστερημένης έναρξης της δράσης, αυτοί οι παράγοντες δεν χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οξείας κολίτιδας. Η κυκλοσπορίνη και ο τακρόλιμος έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της οξείας ελκώδους κολίτιδας που ανθίσταται στα κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, η πλειοψηφία των ασθενών υποτροπιάζουν όταν αυτοί οι παράγοντες διακόπτονται. Η μεθοτρεξάτη έχει χρησιμοποιηθεί για να διατηρήσει μακροχρόνια ύφεση σε ασθενείς με νόσο Crohn. Τέλος, η κυκλοσπορίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις σοβαρής συριγγοποιού νόσου Crohn (Hendrickson και συν, 2002).

Βιολογικοί παράγοντες

Επειδή ο TNF-α παίζει κεντρικό ρόλο στη φλεγμονή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, η αναστολή αυτής της κυτταροκίνης αναμένεται να είναι ισχυρή στρατηγική θεραπεία. Οι διαθέσιμοι αντι-TNF-α παράγοντες περιλαμβάνουν τους Infliximab, Adalimumab και Certolizumab. Μπορεί να αποτελέσουν θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιθετική νόσο και σε εκείνους με περιπρωκτική νόσο Crohn. Επίσης, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής νόσου Crohn όταν υπάρχει ανεπαρκής ανταπόκριση σε πρότυπα φάρμακα. Η θεραπεία με Infliximab (χημειοκίνητο αντίσωμα ενάντια του παράγοντα TNF-α) χρησιμοποιείται επιτυχώς για τη διατήρηση ύφεσης και τη θεραπεία της συριγγοποιού νόσου Crohn, καθώς επίσης και στην ελκώδη κολίτιδα που ανθίσταται στην αγωγή με κορτικοστεροειδή (World Gastroenterology Organization, 2015).

Αντιβιοτικά

Αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι τα αντιβιοτικά είναι χρήσιμα στη θεραπεία των ασθενών με νόσο Crohn. Αυτά που χρησιμοποιούνται μέχρι στιγμής περιλαμβάνουν τη μετρονιδαζόλη, την ορνιδαζόλη, τη σιπροφλοξασίνη, την τομπραμυκίνη, την κλαριθρομυκίνη και την κοτριμοξαζόλη. Συγκεκριμένα, η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη είναι χρήσιμες στη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας νόσου Crohn, ιδιαίτερα σε ασθενείς με περιπρωκτική νόσο και μολυσματικές επιπλοκές. Απεναντίας, φαίνεται ότι το θέμα του ρόλου των αντιβιοτικών στην ελκώδη κολίτιδα είναι ακόμα ανοιχτό και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί (Triantafillidis και συν, 2011).

1.6.2 Χειρουργική αντιμετώπιση

Ελκώδης κολίτιδα: Το 25-30% των ασθενών μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση, εάν η φαρμακευτική θεραπεία δεν είναι επιτυχής ή επί παρουσίας δυσπλασίας. Εκτός από τις απόλυτες χειρουργικές ενδείξεις όπως η διάτρηση εντέρου, η σοβαρή αιμορραγία, το τοξικό megacolon και το καρκίνωμα παχέος εντέρου, άλλοι λόγοι είναι η κακή πορεία της νόσου, η ανάπτυξη δυσπλασίας και η νοσηρότητα λόγω εξωεντερικών εκδηλώσεων. Η μέθοδος επιλογής είναι η ημικολεκτομή χωρίς εντερική αναστόμωση, με παροδική ειλεοστομία, ακολουθούμενη από πρωκτεκτομή και δημιουργία θύλακα (rouch). Από την άλλη, κατά την περίοδο χωρίς φλεγμονή, η τυπική χειρουργική θεραπεία είναι η πρωκτοκολεκτομή αποκατάστασης με ειλεοπρωκτική αναστόμωση με θύλακα και προστατευτική ειλεοστομία (Larson και συν, 2005).

Νόσος Crohn: Το 70-75% των ασθενών απαιτούν χειρουργική επέμβαση για ανακούφιση των συμπτωμάτων (αν η φαρμακευτική αγωγή αποτύχει) ή για διόρθωση των επιπλοκών. Σπάνια αποδεικνύεται θεραπευτική, καθώς η κατάσταση συχνά επιδεινώνεται ξανά. Ωστόσο, μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ύφεση σε ορισμένους ασθενείς. Οι ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία, εκτός από την κλασική εκδήλωση (τελική ειλεΐτιδα), περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις μεταβολές κατά μήκος του λεπτού και παχέος εντέρου, με σχηματισμό αποστημάτων και συριγγίων. Η γενική αρχή κάθε χειρουργικής επέμβασης είναι η απομάκρυνση των φλεγμονωδών εστιών, με μέγιστη διατήρηση του φυσιολογικού εντέρου (Fichera και Michelassi, 2007). Οι χειρουργικές επιλογές είναι οι εξής: αποστράγγιση αποστημάτων, τμηματική εκτομή, ειλεοπρωκτική ή ειλεοκολική αναστόμωση, ειλεοκολική εκτομή, προσωρινή ειλεοστομία/κολοστομία σε σοβαρό περιπρωκτικό συρίγγιο και λαπαροσκοπική ειλεοτυφλική εκτομή (World Gastroenterology Organization, 2015).

1.7 Διατροφή και ΙΦΝΕ

1.7.1 Διατροφικά προβλήματα

Η παρουσία συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να επηρεάσει τόσο την πρόσληψη όσο και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών (Goyal και συν, 2014). Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε πολλά διατροφικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της ύφεσης αλλά και της υποτροπής. Τα κυριότερα από αυτά αναλύονται ακολούθως:

Υποσιτισμός: Είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που συνδέονται με κακή έκβαση της νόσου (Sandhu και συν, 2015) και παρατηρείται στο 20%-85% των ασθενών με νόσο Crohn (Donnellan και συν, 2013). Ο πιο κοινός τύπος είναι ο πρωτεϊνοενεργειακός υποσιτισμός, κυρίως παρατηρούμενος ως απώλεια βάρους (Hengstermann και συν, 2008). Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που οδηγούν σε υποσιτισμό και διαταραγμένη σύσταση σώματος, όπως οι εξής: αυξημένες διατροφικές απαιτήσεις, αυξημένες απώλειες θρεπτικών συστατικών, διαταραγμένη διαιτητική πρόσληψη, δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών και ιατρογενείς αιτίες (φάρμακα και εγχείρηση). Άλλοι παράγοντες που συνεισφέρουν είναι: η ενεργή φλεγμονή, η διάρροια, η απώλεια πρωτεϊνών από συρίγγια, η ναυτία, ο έμετος, η ανορεξία, η βακτηριακή υπερανάπτυξη, η δευτεροπαθής δυσαπορρόφηση λακτόζης, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-διατροφής και η μειωμένη εντερική απορροφητική επιφάνεια. Από την άλλη, παρατηρείται ένα απροσδόκητα υψηλό ποσοστό ασθενών (κυρίως με ελκώδη κολίτιδα) που είναι υπέρβαροι (Kugathasan και συν, 2007).

Αλλαγές στη σύσταση σώματος: Τυπικά, η άλιπη μάζα σώματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι χαμηλότερη από τον υγιή πληθυσμό. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η μείωση της άλιπης μάζας παρατηρήθηκε στο 21% των ενηλίκων ασθενών (Bryant και συν, 2015). Σε μια συστηματική ανασκόπηση, η λιπώδης μάζα βρέθηκε μη στατιστικά διαφορετική στο 66% των ασθενών με νόσο Crohn και στο 75% αυτών με ελκώδη κολίτιδα, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Bryant και συν, 2013). Όμως, 30% των ασθενών με νόσο Crohn και 13% αυτών με ελκώδη κολίτιδα παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση της λιπώδους μάζας. Επιπρόσθετα, η οστεοπενία και η οστεοπόρωση είναι συχνές επιπλοκές της ΙΦΝΕ και επηρεάζουν σχεδόν κάθε δεύτερο ασθενή (Lim και συν, 2014). Οι συνηθέστερες αιτίες για την απώλεια της οστικής μάζας είναι η δυσαπορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνης D, καθώς και οι παρενέργειες της θεραπείας, κυρίως από τη μακροπρόθεσμη χορήγηση κορτικοστεροειδών (Sprooren και συν, 2013; Targownik και συν, 2014).

Ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών: Η αναιμία συχνά συνυπάρχει με τη νόσο κι επηρεάζει το 21%-88% των ασθενών (Donnellan και συν, 2013). Η κύρια αιτία της είναι η έλλειψη σιδήρου, αλλά μπορεί επίσης να προκληθεί από χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση ή ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (Rogler και Vavricksa, 2014). Επιπλέον, οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπενίας και οστεοπόρωσης για λόγους που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Συνεπώς, συστήνεται επαρκής διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (1.000-1.500 mg/ημέρα). Οι ασθενείς με νόσο Crohn μπορεί να αναπτύξουν ανεπάρκεια βιταμίνης D λόγω δυσασπορρόφησης και για το λόγο αυτό ενθαρρύνεται η συμπληρωματική χορήγησή της όταν κρίνεται απαραίτητο. Οι ανεπάρκειες βιταμινών του συμπλέγματος B είναι επίσης συχνές. Συγκεκριμένα, για τους ασθενείς με νόσο Crohn ο επιπολασμός υπολογίστηκε για τη βιταμίνη B12 σε 48% και για το φυλλικό οξύ σε 54%. Ο επιπολασμός των ανεπαρκειών για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα βρέθηκε για τη B12: 5% και για το φυλλικό οξύ: 35% (Massironi και συν, 2013). Έλλειψη ψευδαργύρου και μαγνησίου μπορεί επίσης να εμφανιστεί στους ασθενείς αυτούς. Στα παραπάνω προστίθεται η ανεπάρκεια βιταμίνης A, που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια των ενεργών φάσεων της νόσου. Τέλος, η συγκέντρωση σεληνίου στο αίμα βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Geerling και συν, 2000).

1.7.2 Διατροφική διαχείριση σε περίοδο έξαρσης

Η σύσταση για χαμηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών είναι αδιαμφισβήτητη σε ασθενείς σε φάση έξαρσης, με διάρροια ή κοιλιακό άλγος. Ωστόσο, αυτό δεν ισχύει για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και συμμετοχή μόνο του ορθού που μπορεί να παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα. Οι εν λόγω ασθενείς συνιστάται να ακολουθούν διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, με βάση τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Γαστρεντερολογίας (2009).

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ESPEN, η εντερική σίτιση χρησιμοποιείται ως αποκλειστική θεραπεία κατά την οξεία φάση της νόσου Crohn, ιδίως όταν η αγωγή με κορτικοστεροειδή δεν είναι εφικτή (Lochs και συν, 2006). Ασθενείς με ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη μπορεί να χρειαστεί να παραμείνουν σε αποκλειστική εντερική διατροφή με υγρά παρασκευάσματα, που περιέχουν όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά (Turner και συν, 2012; Bishop και συν, 2014). Αναφορικά με την ελκώδη κολίτιδα, δεν έχει αναφερθεί επίδραση από του στόματος συμπληρωμάτων, σίτισης μέσω σωλήνα ή παρεντερικής διατροφής στη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Ως εκ τούτου, η εντερική σίτιση δε συστήνεται ως θεραπεία στην

ενεργή νόσο. Η ολική παρεντερική διατροφή δεν είναι καλύτερη από την εντερική για τη θεραπεία της ενεργού νόσου Crohn. Επομένως θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με αντένδειξη ή απουσία ανοχής στην εντερική σίτιση, καθώς και σε εκείνους με συμπτώματα σοβαρού υποσιτισμού και κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονώδους φάσης (απόφραξη, τοξικό megacolon, ενεργά συρίγγια) (Lochs και συν, 2006).

Η εντερική διατροφή διακρίνεται στη σίτιση μέσω σωλήνα και στην από του στόματος χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων. Οι πολυμερείς φόρμουλες σχεδιάστηκαν για να μιμούνται την ελεύθερη δίαιτα με μη υδρολυμένες πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπος. Οι ημιστοιχειακές και στοιχειακές φόρμουλες προορίζονται για ασθενείς με δυσασπορρόφηση, γι' αυτό οι θρεπτικές ουσίες είναι εν μέρει (ημιστοιχειακός τύπος) ή πλήρως υδρολυμένες (στοιχειακός τύπος). Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι πολυμερείς ήταν τόσο αποτελεσματικές όσο και οι στοιχειακές στην επαγωγή ύφεσης της νόσου (Wall και συν, 2013). Τέλος, είναι σημαντικό να εισαχθεί σταδιακά μια κανονική διατροφή μετά από 8 εβδομάδες εντερικής σίτισης, που θα πρέπει να εκτείνεται σε περίπου 7-10 ημέρες, με ένα γεύμα να εισάγεται κάθε 3-4 ημέρες.

Σε γενικές γραμμές, δε συστήνεται κάποιου συγκεκριμένου τύπου δίαιτα που θα μπορούσε να επάγει ύφεση στους ασθενείς με ενεργή νόσο. Επιπλέον, οι δίαιτες αποκλεισμού δεν υποστηρίζονται για την επίτευξη ύφεσης, ακόμα κι αν οι ασθενείς σε έξαρση αντιμετωπίζουν δυσανοχή σε συγκεκριμένα τρόφιμα (Forbes και συν, 2017).

1.7.3 Διατροφική διαχείριση σε περίοδο ύφεσης

Αναφορικά με τη νόσο Crohn, οι συστάσεις κάνουν λόγο για μια ισορροπημένη και με ποικιλία διατροφή χωρίς όμως να αναφέρεται η σύστασή της (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012). Αν και για την ελκώδη κολίτιδα δεν υπάρχουν συγκεκριμένες διατροφικές συστάσεις, τα αποτελέσματα μιας μελέτης επισήμαναν την αρνητική επίδραση των προϊόντων που περιέχουν θείο (Jowett και συν, 2004). Οι πηγές διατροφικού θείου περιλαμβάνουν προϊόντα πλούσια σε πρωτεΐνη, όπως το κόκκινο κρέας, το τυρί και τα αυγά. Έτσι, περιορίζοντας τη διαιτητική πρόσληψη κόκκινου κρέατος μπορεί να επιμηκυνθεί η περίοδος ύφεσης. Ο ρόλος των διαιτητικών ινών, από την άλλη, αποτελεί σημείο διαφωνίας. Αποτελέσματα κάποιων μελετών δεν υποστηρίζουν την προστατευτική δράση μιας δίαιτας πλούσιας σε ίνες, ενώ αυτά άλλων τονίζουν την ευεργετική επίδρασή τους στην πορεία της ελκώδους κολίτιδας και τη βελτίωση των συμπτωμάτων κατά την ύφεση. Για τη νόσο Crohn η δίαιτα υψηλή σε φυτικές ίνες δε φάνηκε να έχει θετικό ρόλο στη βελτίωση της κλινικής

κατάστασης (Wedlake και συν, 2014), ενώ άλλες μελέτες κατέδειξαν ωφέλιμη δράση της στη λειτουργία του γαστρεντερικού (Brotherton και συν, 2014).

Η εντερική σίτιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για να επιτευχθεί αλλά και για να διατηρηθεί η ύφεση (Yamamoto και συν, 2010). Μελέτες έχουν δείξει σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής σε ασθενείς που έλαβαν τέτοια θεραπεία σε σχέση με μια ελεύθερη δίαιτα (Yamamoto και συν, 2009). Στην περίπτωση επίμονης εντερικής φλεγμονής στη νόσο Crohn, συστήνεται η χρήση από του στόματος διατροφικών συμπληρωμάτων. Επί μακροπρόθεσμης κλινικής ύφεσης (πάνω από 1 χρόνο) και απουσίας διατροφικών ελλείψεων, δεν έχει φανεί κάποιο πλεονέκτημα από τη χορήγηση εντερικής διατροφής ή συμπληρωμάτων. Από την άλλη, η εντερική διατροφή δε συστήνεται για διατήρηση της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα (Lochs και συν, 2006). Η παρεντερική σίτιση φαίνεται να έχει περιορισμένο ρόλο ως θεραπεία συντήρησης στην ύφεση. Μπορεί να ενδείκνυται σε περιορισμένες περιπτώσεις, όπως το σύνδρομο βραχέος εντέρου, μετά από εκτεταμένη εκτομή του παχέος εντέρου, απόφραξη, συρίγγια υψηλής παροχής και σε ασθενείς μη ανεκτικούς στην εντερική σίτιση (Guagnozzi και συν, 2012).

1.7.4 Περαιτέρω διατροφικές προσεγγίσεις

Προβιοτικά: Δεν υπάρχουν ισχυρά επιστημονικά στοιχεία που να δικαιολογούν τη χρήση οποιουδήποτε από τα προβιοτικά στελέχη, που έχουν δοκιμαστεί στο παρελθόν, στη διαχείριση της νόσου Crohn (Butterworth και συν, 2008). Υπάρχουν όμως δεδομένα που δείχνουν ότι ορισμένα στελέχη προβιοτικών είναι αποτελεσματικά στη διαχείριση της ελκώδους κολίτιδας, όπως το VSL#3 (προϊόν με πολλά στελέχη) (Veerappan και συν, 2012).

Ω-3 λιπαρά οξέα: Έχουν μελετηθεί για την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Σε μία ανασκόπηση περιγράφηκε μια μικρή ευεργετική επίδρασή τους κατά τη διάρκεια της ενεργού νόσου. Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών επισημαίνουν ταχύτερη επίτευξη ύφεσης και μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Ωστόσο, η πλειοψηφία των μελετών δεν έχουν επιβεβαιώσει τα αποτελέσματά τους στη διατήρηση της ύφεσης. Λόγω του ότι τα συμπληρώματα αυτά δεν έχουν επιτύχει θετικά αποτελέσματα σε όλες τις μελέτες, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση (Farrukh και Mayberry, 2014; Donnellan και συν, 2013).

Δίαιτα χαμηλή σε FODMAP (Fermentable, Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols):

Ένας άλλος τύπος διατροφής που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΙΦΝΕ είναι η δίαιτα χαμηλή σε FODMAP, η οποία έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες. Οι Geary και συνεργάτες (2009) αξιολόγησαν την επίδρασή της στην πορεία της νόσου και διαπίστωσαν ότι περίπου το 50% των ασθενών σημείωσαν μείωση του κοιλιακού άλγους, του μετεωρισμού και της διάρροιας. Έτσι, η δίαιτα χαμηλή σε FODMAP αναγνωρίζεται ως χρήσιμη για τους ασθενείς με ταυτόχρονα λειτουργικά εντερικά συμπτώματα. Ωστόσο, δεν υπάρχει επίσημη οδηγία για καθολική εφαρμογή της σε όλους τους ασθενείς.

1.8 ΙΦΝΕ και Φλεγμονή

Η φλεγμονή είναι μια ανοσολογική άμυνα έναντι τραυματισμού ή λοίμωξης που χαρακτηρίζεται από αύξηση της τοπικής αιματικής ροής, μετανάστευση λευκών αιμοσφαιρίων και απελευθέρωση κυτταροκινών. Αποτελεί ένα μηχανισμό που χρησιμοποιεί το σώμα για να προστατεύεται από την εισβολή ξένων οργανισμών και για την αποκατάσταση ιστικών τραυμάτων. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της είναι η ερυθρότητα, η θερμότητα, το οίδημα, το άλγος και η απώλεια λειτουργικότητας τμήματος του σώματος.

Ο φυσικός φραγμός του εντερικού επιθηλίου συμπληρώνεται από ένα καλά εξελιγμένο βλεννογονικό ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο είναι έτοιμο να προασπίσει ενάντια παθογόνων επιδρομών και να περιορίσει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, ώστε να διατηρήσει μια κατάσταση μειωμένης απάντησης στα συμβιωτικά βακτήρια. Ωστόσο, είναι επίσης ο κύριος τελεστής που μεσολαβεί την εντερική φλεγμονή (Wallace και συν, 2014). Η εντερική ομοιοστασία εξαρτάται από τη δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ της μικροχλωρίδας, των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η διατάραξη αυτής της ισορροπίας προκαλεί τη χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία που χαρακτηρίζει τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

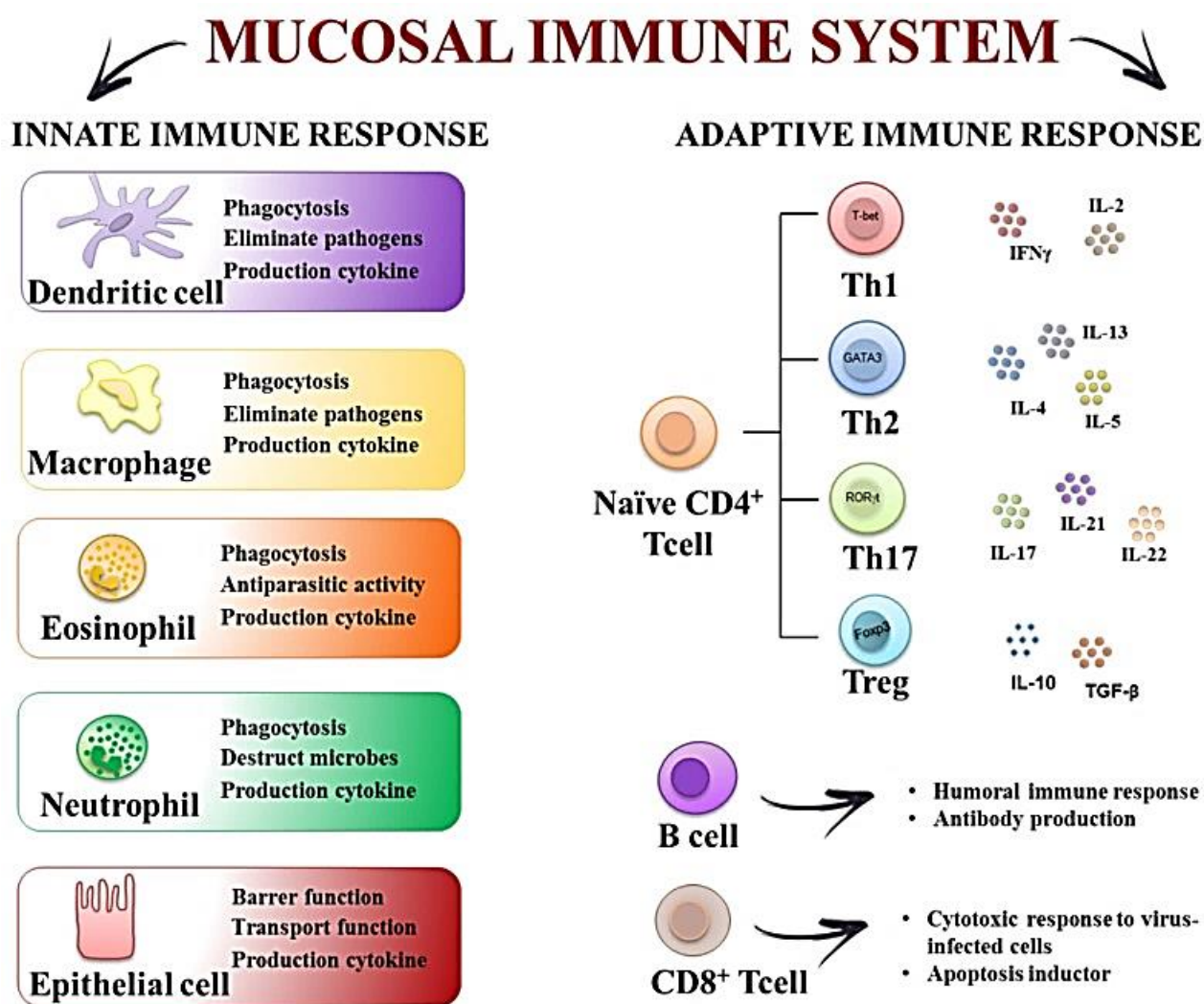
Στην πραγματικότητα, διάφορα συστατικά του βλεννογονικού ανοσοποιητικού συστήματος εμπλέκονται στην παθογένεση της ΙΦΝΕ. Αυτά, περιλαμβάνουν στοιχεία της φυσικής ανοσίας όπως εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα, φυσικά φονικά κύτταρα καθώς και στοιχεία της επίκτητης ανοσίας όπως Τ-κύτταρα και Β-κύτταρα και τους εκκρινόμενους μεσολαβητές τους (κυτταροκίνες και χημοκίνες). Έχει προταθεί ότι ένα αρχικό ελάττωμα στην αναγνώριση των εντερικών αντιγόνων ή η ευαισθησία του βλεννογόνου οδηγεί στην ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης, πιθανότατα συνδυαζόμενη με ενισχυμένη δραστηριότητα του υποδοχέα Toll-like Receptor. Στη συνέχεια, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μπορούν να μεσολαβήσουν τη διαφοροποίηση των ανώριμων Τ-κυττάρων σε τελεστικά Τ βοηθητικά κύτταρα (Th), συμπεριλαμβανομένων των κυτταρικών τύπων Th1, Th2 και Th17 και τον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων, μειώνοντας έτσι την ανοσολογική ανοχή στα συμβιωτικά βακτήρια του εντέρου. Κατά συνέπεια, επάγεται η σύνθεση και η απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων των εικοσανοειδών, του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και των κυτταροκινών, οι οποίοι οδηγούν σε βλάβη του βλεννογόνου και στην έναρξη ενός φαύλου κύκλου που διατηρεί την ανοσολογική αντίδραση που χαρακτηρίζει την ΙΦΝΕ.

Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της πρώιμης φλεγμονής, τα αντιγόνα του αυλού ενεργοποιούν τα ανοσοποιητικά κύτταρα της φυσικής ανοσίας και η φλεγμονώδης αντίδραση προάγει την ενεργοποίηση της προσαρμοστικής ανοσολογικής απόκρισης. Όταν τα CD8+ κυτταροτοξικά ή τα CD4+ κύτταρα εντοπίσουν την παρουσία αντιγόνου στο εντερικό επιθήλιο η ανοσολογική απάντηση ξεκινά. Ασυνήθιστα ενεργοποιημένα CD4+ T βοηθητικά (Th) κύτταρα τελεστές συνθέτουν και απελευθερώνουν διαφορετικούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Αυτοί δημιουργούν μια ενισχυμένη φλεγμονή, η οποία προέρχεται από χρόνια ιστική και επιθηλιακή βλάβη (Algieri και συν, 2015). Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ T-βοηθητικών (T helper, Th) και T-ρυθμιστικών (T regulatory, Treg) κυττάρων είναι αιτία της επίμονης φλεγμονής που χαρακτηρίζει την ΙΦΝΕ.

Τα CD4+ T κύτταρα ρυθμίζουν κρίσιμες πτυχές της ανοσολογικής απόκρισης. Έχουν ταξινομηθεί ως Th1 και Th2 με βάση τη λειτουργία και ανάλογα με την ικανότητά τους να ρυθμίζουν συγκεκριμένες κυτταροκίνες. Τα κύτταρα Th1 ενορχηστρώνουν τις ανοσολογικές απαντήσεις μεσολαβούμενες από κύτταρα και χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να εκκρίνουν IL-2, IL-12 και ιντερφερόνη-γ (INF-γ). Τα Th2 κύτταρα, αντίθετα, διαμεσολαβούν χυμικές αποκρίσεις και εκκρίνουν IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13. Αυτά τα υποσύνολα ρυθμίζουν το ένα το άλλο αμοιβαία, μέσω βασικών κυτταροκινών. Η INF-γ, που παράγεται από τα κύτταρα Th1, καταστέλλει την ανάπτυξη των Th2, ενώ η IL-4, IL-10 και IL-13 που εκκρίνονται από τα κύτταρα Th2 αναστέλλουν τις Th1 αποκρίσεις (Fiacchi, 1998; Elson, 2000). Η νόσος Crohn συνδέεται με την απόκριση Th1, ενώ η ελκώδης κολίτιδα φαίνεται πως έχει να κάνει με την Th2 απόκριση. Επιπλέον, η μετατροπή των T βοηθητικών κυττάρων σε κύτταρα Th17 οδηγεί σε έκκριση των ιντερλευκινών IL-17, IL-21 και IL-22. Από αυτές, η IL-17, αφού προσδεθεί με τον υποδοχέα της, ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα NF-κΒ, προωθώντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών παραγόντων. Όσα περιγράφηκαν παραπάνω απεικονίζονται στην Εικόνα 7.

Επιπλέον, η κύρια υπεύθυνη διαταραχή που οδηγεί σε φλεγμονή είναι μια υπερβολική αντίδραση των T-κυττάρων, που προκαλεί την υπέρμετρη ανταπόκριση του βλεννογόνου στα συμβιωτικά βακτήρια (Sartor, 1997). Τουλάχιστον δύο μηχανισμοί ρυθμίζουν τα ενεργοποιημένα T κύτταρα του βλεννογόνου. Ο πρώτος βασίζεται στη λειτουργία τόσο των κυττάρων τελεστών όσο και των υποπληθυσμών ρυθμιστικών T κυττάρων, εντός του υγιούς βλεννογόνου. Τα τελεστικά T κύτταρα είναι ικανά να προκαλέσουν εντερική φλεγμονή και τα ρυθμιστικά T κύτταρα είναι ικανά να ελέγξουν ή να αποτρέψουν τη φλεγμονή αυτή. Η ανοσοκατασταλτική δράση των ρυθμιστικών T κυττάρων απαιτεί την παραγωγή της IL-10 και του παράγοντα ανάπτυξης όγκου-β (TGF-β) και εξαρτάται από τη σηματοδότηση του

κυτταροτοξικού Τ λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4), που είναι αρνητικός ρυθμιστής της ενεργοποίησης των Τ-κυττάρων (Read και συν, 2000). Ο δεύτερος μηχανισμός αποτελείται από τον τερματισμό των ανοσοαποκρίσεων με επαγωγή της απόπτωσης σε ενεργοποιημένα Τ κύτταρα, μόλις τα παθογόνα έχουν αντιμετωπιστεί. Σε ασθενείς με νόσο Crohn, τα βλεννογονικά Τ κύτταρα είναι ανθεκτικά σε απόπτωση, κάτι που οδηγεί σε συσσώρευση των Τ κυττάρων και επιμένουσα φλεγμονώδη απόκριση (Boirivant και συν, 1999). Έχει προταθεί ότι αυτή η αντίσταση οφείλεται σε σηματοδότηση των Τ κυττάρων από αυξημένες βλεννογονικές συγκεντρώσεις IL-6.



Εικόνα 7 Ανοσολογική απόκριση στην ΙΦΝΕ
(Αναπαραγωγή από Vezza και συν, 2016)

2.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Η Μαστίχα είναι μια λευκή, ημιδιαφανής, αρωματική φυσική ρητίνη που λαμβάνεται ως έκκριμα, σε σχήμα δακρύων, από επιφανειακές τομές που προκαλούν οι παραγωγοί με αιχμηρά εργαλεία στον κορμό και τα μεγάλα κλαδιά των μαστιχόδεντρων (Εικόνα 8). Το μαστιχόδεντρο ευδοκιμεί στην περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου, αλλά μόνο στο νότιο τμήμα του νησιού της Χίου παράγει ρητίνη που πήζει. Η Μαστίχα έχει πολλές ιδιότητες και χρήσεις και εξάγεται σε πολλές χώρες. Μάλιστα, από το 1997 η Μαστίχα Χίου έχει χαρακτηριστεί ως Προϊόν Προστατευόμενης Ονομασίας Προέλευσης (Π.Ο.Π.) από την Ευρωπαϊκή Ένωση (www.gummastic.gr).



Εικόνα 8 Το δάκρυ της Μαστίχας

2.2 Ιστορικά δεδομένα

Οι αρχαιότερες αναφορές για τη Μαστίχα ανάγονται στον Ηρόδοτο τον 5ο αιώνα π.Χ. Από αρχαιωτάτων χρόνων, οι Έλληνες τη χρησιμοποιούσαν για ποικίλες εφαρμογές, όπως το μαγείρεμα, την προετοιμασία ποτών, καλλυντικών και χρωμάτων, καθώς και για τη θεραπεία γαστρικών παθήσεων (Dimas και συν, 2012). Αρχαίοι Έλληνες γιατροί, όπως ο Ιπποκράτης, ο Διοσκουρίδης, ο Θεόφραστος και ο Γαληνός, επισήμαναν τις ιδιότητές της και συνιστούσαν τη χρήση της. Συγκεκριμένα, η Μαστίχα χρησιμοποιούνταν στην παραδοσιακή ελληνική ιατρική για διάφορες γαστρεντερικές διαταραχές, όπως γαστραλγία, δυσπεψία και πεπτικό έλκος για περισσότερα από 2.500 χρόνια (Paraschos και συν, 2007). Έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην οικονομία του νησιού της Χίου κατά τη διάρκεια διαφόρων περιόδων της ελληνικής ιστορίας, την αρχαιότητα, τα χρόνια της Οθωμανικής κατοχής της Χίου, καθώς και την παρούσα στιγμή. Στη σύγχρονη εποχή, χρησιμοποιείται ως καρύκευμα στη μεσογειακή κουζίνα, στην παραγωγή τσίχλας, στην αρωματοποίηση, στην οδοντιατρική και από τον τοπικό πληθυσμό της Χίου για την ανακούφιση της γαστραλγίας και την προστασία από πεπτικό έλκος.

2.3 Το μαστιχόδεντρο

Το μαστιχόδενδρο ή μαστιχοφόρος σχίνος ονομάζεται επιστημονικά *Pistacia Lentiscus* var. *Chia* και ανήκει στην οικογένεια *Anacardaceae* (Εικόνα 9). Είναι ένας αειθαλής θάμνος ύψους 2-3 μέτρων που αναπτύσσεται αργά και αναπτύσσεται πλήρως μετά από 40-50 χρόνια, φτάνοντας μέχρι και τα 5 μέτρα. Ζει πάνω από 100 χρόνια και η παραγωγή της Μαστίχας δεν είναι δυνατή παρά μόνο μετά τον πέμπτο ή έκτο χρόνο φύτευσής του. Η απόδοσή του φτάνει στο μέγιστο μετά το δέκατο πέμπτο χρόνο, ενώ από τα 70 χρόνια και μετά πέφτει σημαντικά. Η μέση ετήσια απόδοση ανά δένδρο είναι 150-180 γραμμάρια Μαστίχας. Στην αποδοτικότητα σημαντικό ρόλο παίζουν η καλλιεργητική φροντίδα και το έδαφος.

Ο σχίνος είναι φυτό ανθεκτικό, με ελάχιστες απαιτήσεις, γι' αυτό ευδοκιμεί σε άγονα, πετρώδη και φτωχά εδάφη. Οι απαιτήσεις του σε υγρασία δεν είναι μεγάλες, όμως είναι ευάλωτο στο ψύχος. Σχίνοι ή δένδρα αυτής της οικογένειας αποτελούν κύριο στοιχείο της Μακκίας βλάστησης των παραμεσόγειων χωρών, αλλά μόνο στη Χίο παρατηρείται η παραγωγή του ρητινώδους εκκρίματος. Ενώ σχίνοι υπάρχουν σε όλο το νησί, η παραγωγή της Μαστίχας γίνεται μόνο στο νότιο τμήμα του, στα Μαστιχόχωρα, όπου το κλίμα είναι ιδιαίτερα θερμό και ξηρό. Είναι ενδιαφέρον ότι μπορούν να φυτευτούν σε άλλες περιοχές του κόσμου, συμπεριλαμβανομένου του βόρειου τμήματος του νησιού της Χίου, αλλά δεν παράγεται η ρητίνη (Dimas και συν, 2012). Η «μοναδικότητα» αυτή πιθανόν οφείλεται σε εδαφολογικά και κλιματολογικά στοιχεία (www.gummastic.gr).



Εικόνα 9 Το μαστιχόδεντρο

2.4 Η παραγωγή της Μαστίχας

Η παραγωγή της Μαστίχας απαιτεί εργασία και φροντίδα καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Η Μαστίχα παράγεται κατά τους μήνες Ιούνιο, Ιούλιο, Αύγουστο και Σεπτέμβριο αλλά αν οι καιρικές συνθήκες το επιτρέψουν μπορεί να παραταθεί μέχρι τον Οκτώβριο. Ο νομοθετικά καθορισμένος χρόνος συλλογής της είναι από τις 15 Ιουλίου μέχρι τις 15 Οκτωβρίου και εξασφαλίζει το ομοιόμορφο πήξιμο της ρητίνης. Είναι χαρακτηριστικό ότι η παραγωγική διαδικασία έχει μείνει αναλλοίωτη στο πέρασμα του χρόνου, όπως αναλύεται ακολούθως:

Προκαταρκτικές εργασίες: Το Δεκέμβριο ξεκινά η λίπανση των σχίνων. Στα μέσα του Γενάρη και όλο το Φλεβάρη κλαδεύονται τα χαμηλά κλαδιά, ώστε ο θάμνος να πάρει συγκεκριμένο σχήμα και να σχηματιστούν δίοδοι που θα επιτρέψουν το στέγνωμα της ρητίνης. Το Μάρτιο και Απρίλιο γίνεται το σκάψιμο του εδάφους για ανανέωση και απομάκρυνση τυχόν ζιζανίων. Πριν το κέντημα και τη συλλογή της Μαστίχας, το έδαφος γύρω από το βλαστό πρέπει να ελευθερωθεί από άλλα φυτά. Έτσι, από τα μέσα Ιουνίου μέχρι τις αρχές Ιουλίου γίνεται το καθάρισμα και η ισοπέδωσή του, ώστε οι σταγόνες Μαστίχας που τυχόν θα πέσουν να είναι εύκολο να συλλεχθούν (Εικόνα 10). Η εργασία του καθαρίσματος γίνεται σε «κυκλική» περιοχή (κατασκευή τραπεζιών). Το έδαφος καθαρίζεται από χόρτα, πέτρες και ξύλα με ένα ειδικό εργαλείο (την άμια), φτυάρια και μυστριά. Τέλος, ακολουθεί το σκούπισμα του εδάφους.



Εικόνα 10 Καθάρισμα του εδάφους

Χωμάτισμα: Στη συνέχεια το έδαφος καλύπτεται με ασπρόχρωμα καλά κοσκινισμένο, που στρώνεται και πιέζεται για να δημιουργηθεί λεία επιφάνεια (Εικόνα 11). Αποτελείται από ανθρακικό ασβέστιο (CaCO_3), που είναι αδρανές υλικό και δεν επηρεάζει τις φυσικές και χημικές ιδιότητες της Μαστίχας αλλά ούτε και την καθαρότητα της. Οι σταγόνες της Μαστίχας πάνω σε

αυτό αποκτούν λαμπρότητα, στερεοποιούνται και μαζεύονται ευκολότερα. Γενικά, όσο πιο σχολαστικά γίνει το «τραπέζι», τόσο καθαρότερη θα είναι η Μαστίχα που θα μαζευτεί.



Εικόνα 11 Το χωμάτισμα

Πρώτο κέντημα: Το κέντημα, όπως λένε το χάραγμα των σχίνων, είναι η πιο σημαντική φάση στη διαδικασία παραγωγής της Μαστίχας. Ξεκινάει τον Ιούλιο και συνεχίζεται μέχρι τον Αύγουστο. Με ένα μικρό αιχμηρό και αυλακωτό στην άκρη σιδερένιο εργαλείο, «το κεντητήρι», χαράζεται ο κορμός και τα μεγάλα κλαδιά του δέντρου (Εικόνα 12). Ο αριθμός των τομών είναι ανάλογος με το μέγεθος και την ηλικία του δέντρου. Αρχίζει από 10 με 20 και φθάνει τις 100 κεντιές σε όλη την περίοδο του κεντήματος. Το κέντημα γίνεται δύο φορές την εβδομάδα, για διάστημα 5 με 6 εβδομάδων, νωρίς το πρωί. Η Μαστίχα βγαίνει από το φλοιό, γι' αυτό οι τομές πρέπει να γίνονται προσεκτικά, ώστε να μην πληγώνεται άσκοπα το δέντρο.



Εικόνα 12 Χάραγμα του δέντρου με το «κεντητήρι»

Πρώτη συλλογή: Η πρώτη συλλογή γίνεται μετά τις 15 Αυγούστου. Η Μαστίχα αρχίζει να στερεοποιείται σε 15-20 μέρες μετά το κέντημα και μαζεύεται τις πρώτες πρωινές ώρες. Όταν σταθεροποιηθεί αρχίζει το μάζεμά της με ένα ειδικό εργαλείο που λέγεται «τιμητήρι». Πρώτα συλλέγεται η χοντρή Μαστίχα, «η πίτα» όπως ονομάζεται. Με το ίδιο εργαλείο συλλέγεται η

Μαστίχα που έχει πήξει στον κορμό του δέντρου, τα λεγόμενα «δάκρυα» και αυτή που κρέμεται από τα κλαδιά (φλισκάρια). Η υπόλοιπη Μαστίχα μαζεύεται με «σκούπες» ή με τα χέρια. Μετά, χρησιμοποιώντας το πανέρι, η Μαστίχα τοποθετείται σε ξύλινα κιβώτια και αποθηκεύεται σε δροσερούς χώρους.

Δεύτερο κέντημα: Μετά το πρώτο κέντημα (ρήνιασμα) ακολουθεί και ένας δεύτερος κύκλος χαράγματος για 5-6 εβδομάδες όπου ακολουθούνται οι ίδιες εργασίες με αυτές του πρώτου κεντήματος. Η διαδικασία αυτή κρατά μέχρι την τελευταία συλλογή του φθινοπώρου. Κάθε δέντρο πρέπει να κεντηθεί περίπου 10 με 12 φορές.

Δεύτερο τελικό μάζεμα: Το δεύτερο μάζεμα γίνεται μετά τις 15 Σεπτεμβρίου οπότε και συλλέγονται όλα τα δάκρυα από τον κορμό και το έδαφος. Επίσης, συλλέγονται από το «τραπέζι» οι χοντρές σταγόνες Μαστίχας. Την υπόλοιπη τη σκουπίζουν και τη βάζουν σε τσουβάλια. Τελευταίες μαζεύονται οι σταγόνες που έχουν μείνει στα κλαδιά και τον κορμό του δένδρου. Η συγκομιδή μεταφέρεται στη συνέχεια σε δροσερές αποθήκες.

Πρώτη κατεργασία: Μετά την τελική συλλογή αρχίζει η διαδικασία του καθαρίσματος. Ο κάθε παραγωγός συγκεντρώνει την παραγωγή του και κοσκινίζει τη Μαστίχα, το λεγόμενο «ταχτάρισμα» για να την ξεχωρίσει από φύλλα, κλαδάκια και χώματα. Κατόπιν, αφού διαλύσει σαπούνι μέσα σε κρύο νερό, την ξεπλένει και την απλώνει να στεγνώσει. Έπειτα, γίνεται το καθάρισμά της (Εικόνα 13). Με μυτερά μαχαίρια καθαρίζουν κάθε κόκκο από ξένες ύλες. Αυτή η διαδικασία ξεκινάει το φθινόπωρο και διαρκεί μέχρι την άνοιξη.



Εικόνα 13 Το καθάρισμα της Μαστίχας

Εμπορική κατεργασία: Μόλις ολοκληρωθεί η πρώτη κατεργασία από τον παραγωγό, το προϊόν καταλήγει στην Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (ΕΜΧ), όπου συγκεντρώνεται το σύνολο της παραγωγής. Εδώ τα ειδικά συνεργεία το επεξεργάζονται, το συσκευάζουν, και στη συνέχεια είναι έτοιμο να διατεθεί στο εμπόριο.

(www.gummastic.gr)

2.5 Προϊόντα και χρήσεις της Μαστίχας

Τσίχλες ΕΛΜΑ: Η Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (ΕΜΧ) παράγει την τσίχλα ΕΛΜΑ (Ελληνική Μαστίχα), η οποία περιέχει φυσική ρητίνη, μαλακτικές ουσίες και ζάχαρη. Τα φυσικά της χαρακτηριστικά παραμένουν σχεδόν αναλλοίωτα, καθώς δε χρησιμοποιούνται τεχνητές γλυκαντικές ύλες και αντιοξειδωτικά. Ένα από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της είναι η σκληρότητα.

Μαστιχέλαιο: Παράγεται από την απόσταξη φυσικής Μαστίχας με ατμό. Αποτελεί 100% φυσικό προϊόν και περιέχει ποικιλία θεραπευτικών και αρωματικών συστατικών. Αποτελεί βασικό συστατικό σε προϊόντα υγείας και περιποίησης. Χρησιμοποιείται επίσης ως άρωμα στην παραγωγή τροφίμων (ζαχαρώδη, αρτοσκευάσματα, παγωτά, ποτά κτλ), στην αρωματοποίηση και στην παρασκευή καλλυντικών.

Κάψουλες Μαστίχας: Η Μαστίχα Χίου διατίθεται και σε κάψουλες, ως αποτέλεσμα πολυετών επιστημονικών ερευνών. Το σκεύασμα έχει εγκριθεί από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων ως ειδικό τρόφιμο. Συνιστάται ως μέσο για την ανακούφιση στομαχικών διαταραχών και συνεισφέρει στην υγεία του πεπτικού συστήματος, χρησιμοποιούμενη συμπληρωματικά.

Κολοφώνιο: Είναι η ρητινώδης ουσία που απομένει μετά την απομάκρυνση του αιθέριου ελαίου από τη Μαστίχα. Χρησιμοποιείται για την παρασκευή χειρουργικών νημάτων. Τα ράμματα αυτά απορροφώνται από τον οργανισμό και δε χρειάζεται επέμβαση κοπής. Το φάρμακο MASTISOL (αμερικανικής παρασκευής) που περιέχει Μαστίχα χρησιμοποιείται για την επικόλληση επιδέσμων.

Μαστιχόνερο: Πρόκειται για το υδατικό διάλυμα Μαστίχας το οποίο παραλαμβάνεται με απλή απόσταξη. Είναι φυσικά αρωματισμένο νερό το οποίο μεταφέρει το αυθεντικό άρωμα Μαστίχας και όλες τις ευεργετικές της ιδιότητες, καθώς μικρή ποσότητα μαστιχέλαιου είναι διαλυμένη σε αυτό. Χρησιμοποιείται για την καλλυντική φροντίδα προσώπου και σώματος, στη μαγειρική, στη ζαχαροπλαστική, στην αρτοποιία και την παρασκευή ποτών.

Σκόνη Μαστίχας: Διακρίνεται σε μαγειρική και διατροφική. Στη μαγειρική χρησιμοποιείται ως αρωματική πρόσθετη ύλη στην παρασκευή διαφόρων γλυκισμάτων, ποτών (λικέρ, ούζο) και φαγητών. Ως διατροφικό συμπλήρωμα χρησιμοποιείται σε ελλείψεις ιχνοστοιχείων ή εμπειρικά για την ανακούφιση του πεπτικού έλκους και της δυσπεψίας.

Αναφορικά με τις χρήσεις τις, αυτές περιλαμβάνουν επιπλέον αλοιφές για εγκαύματα και δερματικές παθήσεις. Η Μαστίχα, λόγω της ιδιότητάς της σαν σταθεροποιητής χρωμάτων, χρησιμοποιείται στην παρασκευή υψηλής ποιότητας βερνικιών ζωγραφικής. Στην οδοντιατρική,

χρησιμοποιείται ως συστατικό του σφραγίσματος των δοντιών και των εκμαγείων οδοντοστοιχιών. Η Μαστίχα χρησιμοποιείται επίσης ως συστατικό σε οδοντόκρεμες και στοματικά διαλύματα για τη στοματική καθαριότητα και αντισηψία. Η ευγενόλη, τέλος, που εντοπίζεται στο μαστιχέλαιο χρησιμοποιείται σήμερα στην οδοντιατρική ως αντισηπτικό και καταπραϋντικό.

(www.gummastic.gr)



Εικόνα 14 Τα προϊόντα της Μαστίχας: σκόνη Μαστίχας, Μαστιχόνερο, κάψουλες Μαστίχας, τσίχλες ΕΛΜΑ και Μαστιχέλαιο

2.6 Φυσικές ιδιότητες

Η Μαστίχα, κατά την έκκρισή της, έχει τη μορφή κολλώδους και διαυγούς υγρού και στερεοποιείται σε ακανόνιστα σχήματα μετά την πάροδο 15-20 ημερών, υπό την επίδραση των καιρικών συνθηκών που επικρατούν στην περιοχή κατά την καλοκαιρινή περίοδο. Η μορφή της, αφού στερεοποιηθεί, είναι κρυσταλλική και η αρχική της γεύση είναι μάλλον πικρή, αλλά αλλάζει σταδιακά, αφήνοντας ένα ιδιαίτερο άρωμα που της προσδίδει μοναδικότητα. Ο βαθμός σκληρότητας της Μαστίχας εξαρτάται από τη θερμοκρασία της ατμόσφαιρας, το χρόνο έκθεσής της στη φύση, καθώς και το μέγεθος που έχει. Το χρώμα της ρητίνης είναι αρχικά διαυγές - υποκίτρινο. Με το πέρασμα του χρόνου και την έκθεση στο φως χάνει το χρώμα αυτό και σε 12 με 18 μήνες γίνεται κιτρινωπή λόγω οξείδωσης (www.gummastic.gr).

Η Μαστίχα Χίου είναι αδιάλυτη στο νερό, αλλά κάπως διαλυτή σε οργανικούς διαλύτες, συμπεριλαμβανομένων της μεθανόλης, του διμεθυλοσουλφοξειδίου, της ακετόνης και του χλωροφορμίου (Dimas και συν, 2012). Περαιτέρω φυσικές ιδιότητες παρατίθενται ακολούθως:

Πυκνότητα: 0,96 - 1,08 g/mL (20 °C)

Σημείο μαλάκυνσης: 45-55 °C

Εύρος τήξης: 85-105 °C

Υγρασία: Μέγιστη 1,5%

Τέφρα (550 °C): Μέγιστη 0,5%

Φυσικές Ακαθαρσίες: Μέγιστο 1,5%

Δείκτης Οξύτητας: 50-60

(www.mastic.gr/contents/el/Mastic_Gum_Technical_Specificatons_2013REV.pdf)

2.7 Χημική σύσταση

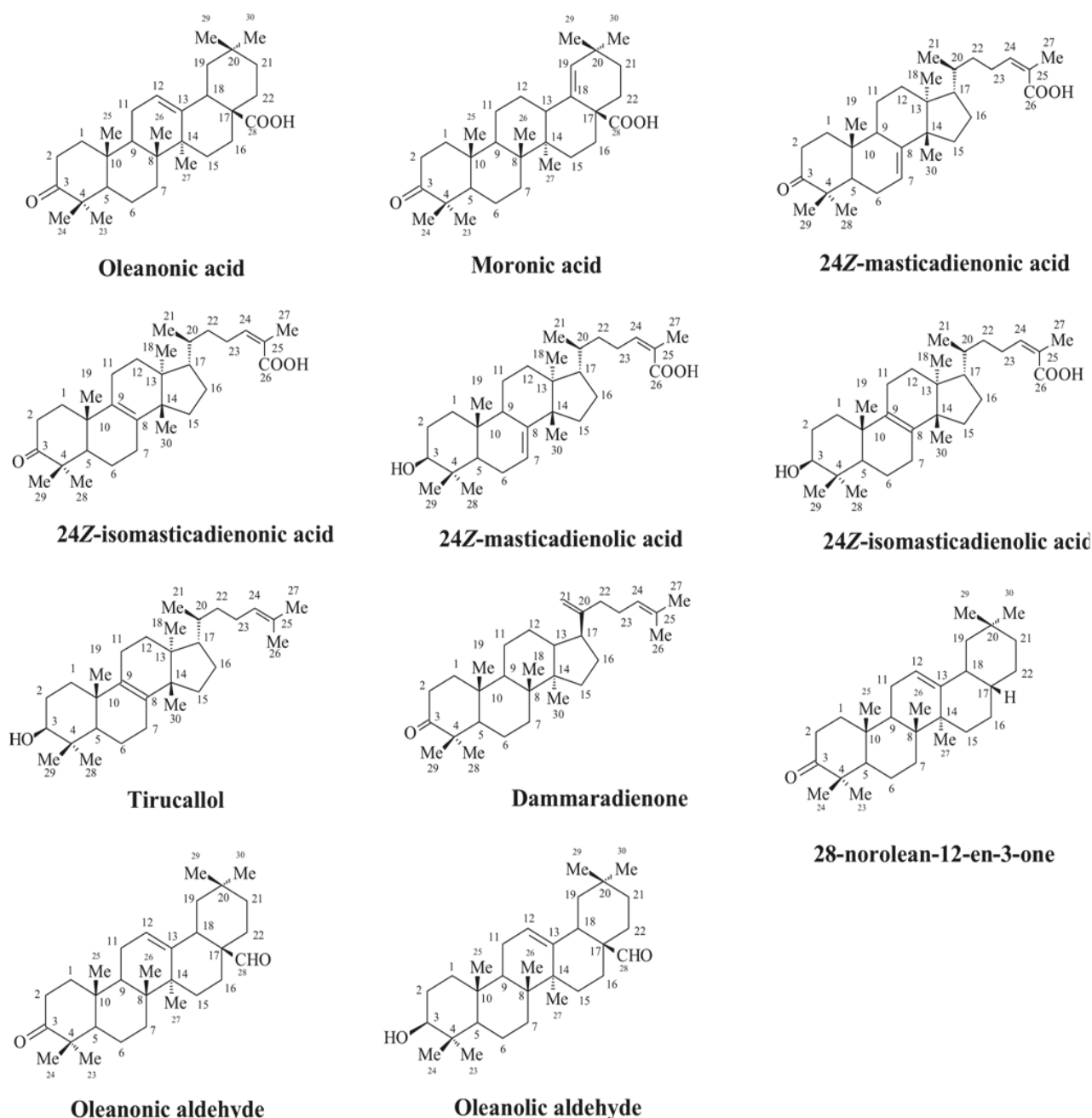
Στη Μαστίχα απαντάται μια μεγάλη ποικιλία από θεραπευτικά και αρωματικά συστατικά. Πιο συγκριμένα, περιέχονται φυσικά πολυμερή, πτητικά και αρωματικά συστατικά που συνθέτουν το αιθέριο έλαιο (μαστιχέλαιο), τερπενικά οξέα, φυτοστερόλες, πολυφαινόλες και ένας μεγάλος αριθμός από άλλες δραστικές ουσίες. Όλα αυτά αποτελούν ένα συνδυασμό 80 και πλέον συστατικών (www.gummastic.gr). Η χημική σύσταση της Μαστίχας Χίου και συγκεκριμένα η ποσοστιαία αναλογία των χημικών ενώσεων της αποτυπώνεται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 2):

ΧΗΜΙΚΗ ΕΝΩΣΗ	ΣΥΣΤΑΣΗ (%)
Αιθέριο έλαιο – Μαστιχέλαιο	1-3
Μαστιχαδιενονικό οξύ	8-15
Ισομαστιχαδιενονικό οξύ	8-15
Άλλα τριτερπενικά οξέα, αλδεΐδες & αλκοόλες	44-58
Πολυ-β-μυρσένιο (φυσικό πολυμερές)	25-30

Πίνακας 2 Ποσοστιαία αναλογία των χημικών ενώσεων της Μαστίχας Χίου
(www.mastic.gr/contents/el/Mastic_Gum_Technical_Specificatons_2013REV.pdf)

Η ακατέργαστη ρητίνη περιέχει σε υψηλό ποσοστό (30%) ένα αδιάλυτο και κολλώδες πολυμερές (πολυ-β-μυρσένιο - poly-β-myrcene). Οι Paraschos και συνεργάτες (2007) για την έρευνά τους χρησιμοποίησαν ολικό εκχύλισμα μαστίχας χωρίς πολυμερές (total mastic extract without polymer - TMEWP), το οποίο διαχωρίστηκε σε ένα όξινο και ένα ουδέτερο κλάσμα. Μετά από χρωματογραφικό διαχωρισμό, το όξινο κλάσμα έδωσε τα εξής κύρια τριτερπενικά οξέα:

ολεανονικό οξύ (oleanonic acid), μορονικό οξύ (moronic acid), 24Z-μαστιχαδιενονικό οξύ (24Z-masticadienonic acid), 24Z-ισομαστιχαδιενονικό οξύ (24Z-isomasticadienonic acid), 24Z-μαστιχαδιενολικό οξύ (24Z-masticadienolic acid) και 24Z-ισομαστιχαδιενολικό οξύ (24Z-isomasticadienolic acid). Το ουδέτερο κλάσμα έδωσε πέντε τριτερπενικές ενώσεις (αλκοόλες και αλδεΐδες): τιρουκαλλόλη (tirucallol), δαμμαραδιενόνη (dammaradienone), 3-οξύ-28-νορολεαν-12-ένη (28-norolean-12-en-3-one), ολεανονική αλδεΐδη (oleanonic aldehyde) και ολεανολική αλδεΐδη (oleanolic aldehyde). Οι ενώσεις αυτές παρατίθενται ακολούθως (Εικόνα 15).



Εικόνα 15 Τριτερπενικές ενώσεις που απομονώθηκαν από τα κλάσματα της Μαστίχας
(Αναπαραγωγή από Paraschos και συν, 2007)

Σε γενικές γραμμές, από τα 69 συστατικά του μαστιχέλαιου, τα 61 έχουν ταυτοποιηθεί. Οι Koutsoudaki και συνεργάτες (2005) μελέτησαν τη χημική σύσταση της ρητίνης και του μαστιχέλαιου με τη μέθοδο της αέριας χρωματογραφίας-φασματομετρίας μάζας (GC-MS). Τα αποτελέσματα της έρευνάς τους έδειξαν ότι τα κύρια συστατικά του μαστιχέλαιου είναι τα εξής: α-πινένιο (α-pinene-63%), β-πινένιο (β-pinene-3.3%), β-μυρσένιο (β-myrcene-25%), λιμονένιο (limonene-1.5%) και β-καρυοφυλλένιο (β-caryophyllene-1%). Αναφορικά με τη ρητίνη, τα κύρια συστατικά ήταν τα ίδια, με μόνη διαφορά στα ποσοστά συγκέντρωσης. Συγκεκριμένα: α-πινένιο (α-pinene-40%), β-πινένιο (β-pinene-1.5%), β-μυρσένιο (β-myrcene-9%), λιμονένιο (limonene - 1%) και β-καρυοφυλλένιο (β-caryophyllene-5%). Η απόκλιση αυτή πιθανόν οφείλεται στο διαφορετικό τρόπο που παράγονται τα δύο προϊόντα. Τα συνολικά ευρήματα αποτυπώνονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 3).

ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	ΡΗΤΙΝΗ (%)	ΜΑΣΤΙΧΕΛΑΙΟ (%)
tricyclene	-	0.1
α-pinene	40.9	63.3
camphene	1.0	0.6
sabinene	0.3	0.4
β-pinene	1.7	3.3
β-myrcene	9.0	25.0
methyl-o-cresol	0.3	0.6
p-cymene	-	0.1
limonene	0.8	1.5
linalool	0.8	0.5
perillene	0.8	0.5
cis-verbenol	-	0.1
α-campholene aldehyde	0.3	0.1
trans-pinocarveol	-	0.1
trans-verbenol	0.5	0.3
myrtenal	0.5	0.1
verbenone	0.8	0.1
(E)-methyloisoeugenol	0.9	ίχνη
(E)-anethole	ίχνη	0.1
β-caryophyllene	5.3	0.9

Πίνακας 3 Ποσοστιαία αναλογία των χημικών συστατικών της ρητίνης και του αιθέριου ελαίου (μαστιχέλαιου) του φυτού *Pistacia lentiscus* var. *Chia*

Η Μαστίχα αποτελείται από τριτερπενικές ενώσεις των τύπων ολεανάνιο, ευφάνιο και λουπίνη (Andrikopoulos και συν, 2003; Assimopoulou και Parageorgiou, 2005), α-τοκοφερόλη (Kincak και Akay, 2005) και πολυφαινόλες (Romani και συν, 2002). Το 2004, η ερευνητική ομάδα των Kaliora και συνεργατών ανέδειξε για πρώτη φορά την ύπαρξη φαινολικών ενώσεων και στη ρητίνη του *Pistacia lentiscus* var. *Chia*, με τη μέθοδο αέριας χρωματογραφίας-μάζας (GC-MS). Συγκεκριμένα, ανιχνεύθηκαν οι πολυφαινόλες τυροσόλη, π-υδροξυβενζοϊκό οξύ, π-υδροξυφαινυλοξικό οξύ και βανιλλικό οξύ. Επίσης, βρέθηκαν ίχνη από γαλλικό οξύ και trans-κινναμικό οξύ.

2.8 Ευεργετικές δράσεις και ιδιότητες της Μαστίχας Χίου

Ήδη από την αρχαιότητα, η Μαστίχα Χίου ήταν γνωστή για τις ιατροφαρμακευτικές της ιδιότητες. Στις μέρες μας, η επιστημονική κοινότητα αποκαλύπτει ότι η φυσική Μαστίχα Χίου διαθέτει ευεργετικές και θεραπευτικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, έχει τεκμηριωθεί η δράση της έναντι παθήσεων του πεπτικού συστήματος, η συμβολή της στη στοματική υγιεινή, η αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδης δράση της και το γεγονός ότι αποτελεί φυσικό αντιοξειδωτικό. Νεότερα επιστημονικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι μπορεί να διαθέτει σημαντικές υπολιπιδαιμικές και αντιδιαβητικές ιδιότητες, οι οποίες αποτελούν αντικείμενο περαιτέρω έρευνας. Σειρά μελετών έχει αποδώσει στη Μαστίχα Χίου και αντικαρκινική δράση.

2.8.1 Αντιοξειδωτική δράση

Η Μαστίχα μελετάται ως φυσικό αντιοξειδωτικό στην προστασία από την αθηροσκλήρωση. Η ύπαρξη φαινολικών μορίων και τριτερπενικών ενώσεων φαίνεται ότι αποτρέπει την οξείδωση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL). Οι Andrikopoulos και συνεργάτες (2003) κατέδειξαν την προστατευτική επίδραση της Μαστίχας Χίου έναντι της *in vitro* οξείδωσης της ανθρώπινης LDL, επαγόμενης από χαλκό (CuSO_4). Μάλιστα, μεταξύ άλλων φυσικών ρητινών, αυτή από το φυτό *Pistacia lentiscus* var. *Chia* αποδείχθηκε η πιο αποτελεσματική. Συγκεκριμένα, το ολικό μαστιχέλαιο και το όξινο κλάσμα της Μαστίχας παρουσίασαν υψηλή προστατευτική δράση, που κυμάνθηκε μεταξύ 65% και 77.8%. Επιπρόσθετα, οι Dedoussis και συνεργάτες (2004) μελέτησαν τους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το ολικό πολικό εκχύλισμα της ρητίνης αναστέλλει την κυτταροτοξική δράση της οξειδωμένης LDL (oxLDL) επί των περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων αίματος (PBMC). Τα κύτταρα που εκτέθηκαν στην oxLDL υπέστησαν απόπτωση και νέκρωση. Όταν όμως

καλλιεργήθηκαν με oxLDL και εκχύλισμα Μαστίχας ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε αναστολή και των δύο φαινομένων. Τα ερευνητικά αυτά αποτελέσματα κατέληξαν στην αντιοξειδωτική και αντιαθηρογόνο δράση της Μαστίχας Χίου, οφειλόμενη στα φαινολικά και τριτερπενικά συστατικά της.

Η καρδιοπροστατευτική δράση της Μαστίχας Χίου επαληθεύτηκε και από την έρευνα των Triantafyllou και συνεργατών (2007). Σε αυτήν, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μία υψηλής και μία χαμηλής προσλαμβανόμενης δόσης Μαστίχας. Η ομάδα υψηλής δόσης επέδειξε μείωση των επιπέδων των εξής δεικτών: ολική χοληστερόλη ορού, LDL χοληστερόλη, λόγο ολικής χοληστερόλης/HDL χοληστερόλη, λιποπρωτεΐνη-α, απολιποπρωτεΐνη A-1, απολιποπρωτεΐνη Β, γλουταμινική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού (SGOT), γλουταμινική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (SGPT) και γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γ-GT). Στην ομάδα χαμηλής δόσης, μειώθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης στους άρρενες. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η Μαστίχα Χίου εκτός από σημαντικό καρδιοπροστατευτικό, θα μπορούσε να έχει και ηπατοπροστατευτικό ρόλο *in vivo* στους ανθρώπους.

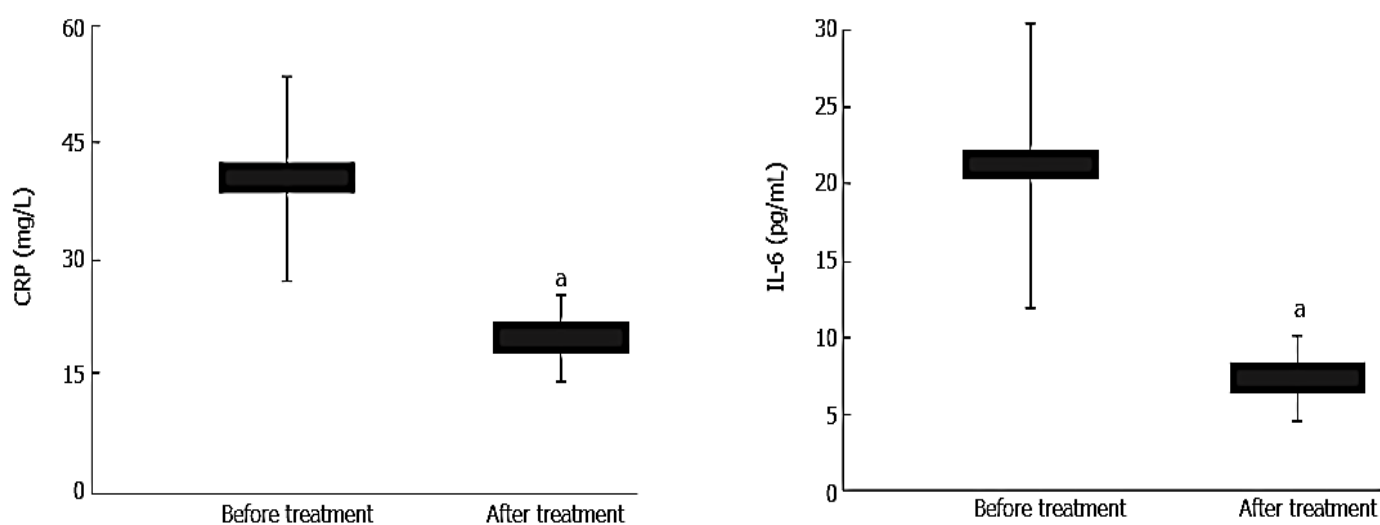
Τέλος, η αντιοξειδωτική δράση της Μαστίχας Χίου αναδείχθηκε και από την έρευνα των Triantafyllou και συνεργατών (2011). Ειδικότερα, η Μαστίχα βρέθηκε ότι αναστέλλει την πρωτεϊνική κινάση C (PKC), η οποία με τη σειρά της εξασθενεί την παραγωγή υπεροξειδίου και H₂O₂ από οξειδάσες NADPH.

2.8.2 Αντιφλεγμονώδης δράση

Η αντιφλεγμονώδης ιδιότητα της Μαστίχας Χίου εξετάστηκε από τους Zhou και συνεργάτες (2009), όπου διερευνήθηκε κατά πόσο επηρεάζει τη λειτουργία ενεργοποιημένων μακροφάγων. Η Μαστίχα ανέστειλε την παραγωγή προ-φλεγμονωδών ουσιών, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και την προσταγλανδίνη (PG)E₂, από ενεργοποιημένα μακροφάγα κύτταρα μυών, κυρίως μέσω της κυτταροτοξικής της δράσης. Η φλεγμονή συνδέεται στενά με το οξειδωτικό στρες που επάγεται από τον TNF-α και την αγγειοτενσίνη II. Η προφλεγμονώδης κυτταροκίνη TNF-α διεγείρει την παραγωγή υπεροξειδίου από NADPH οξειδάσες. Η επιστημονική ομάδα των Triantafyllou και συνεργατών (2011) υπέθεσαν ότι η αντιφλεγμονώδης δράση της Μαστίχας Χίου συνδέεται με την αντιοξειδωτική της δράση. Τα ευρήματά τους έδειξαν ότι η Μαστίχα ανέστειλε την παραγωγή υπεροξειδίου που επάγεται τόσο από τον TNF-α όσο και από την αγγειοτενσίνη II.

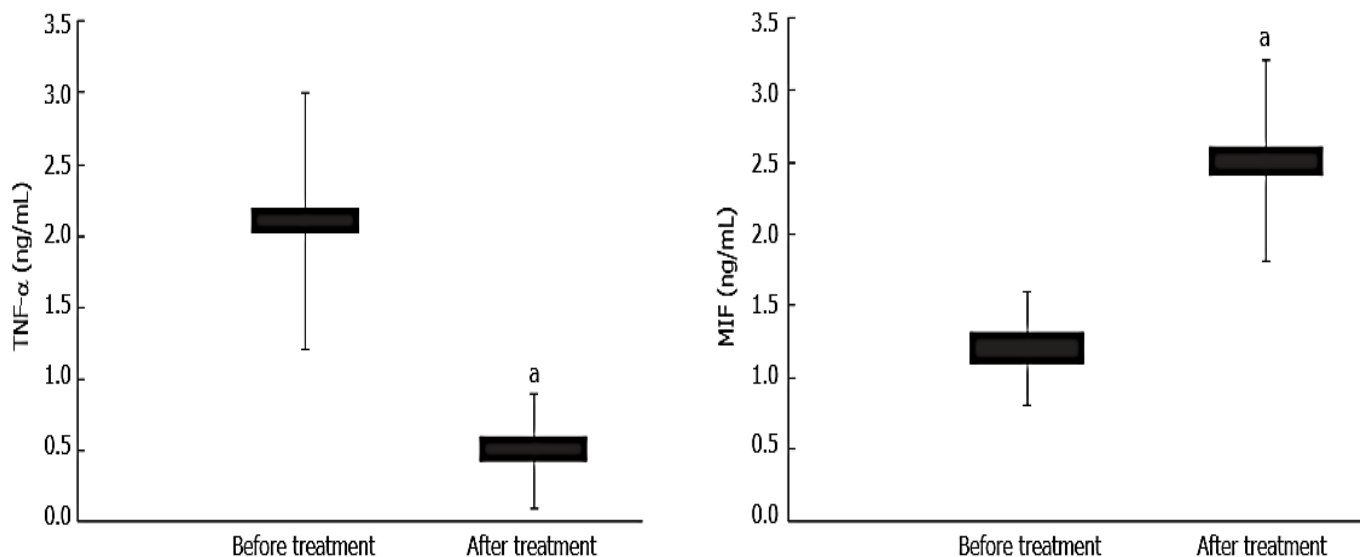
Η αντιφλεγμονώδης επίδραση της Μαστίχας Χίου στην ΙΦΝΕ διερευνήθηκε για πρώτη φορά από επιστημονική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (Kaliora και συν, 2007). Αυτή

η πιλοτική μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με εγκατεστημένη ήπια έως μέτρια ενεργή νόσο Crohn, καθώς και σε υγιείς μάρτυρες. Οι δέκα ασθενείς και οι οκτώ μάρτυρες λάμβαναν καθημερινά, επί 4 εβδομάδες, 2.2 γραμμάρια Μαστίχας υπό μορφή κάψουλας. Οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική μείωση του δείκτη ενεργότητας της νόσου (CDAI), σε σύγκριση με τις τιμές πριν την παρέμβαση. Οι δείκτες φλεγμονής, όπως η IL-6 πλάσματος, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων TNF-α και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) μειώθηκαν σημαντικά. Επιπλέον, η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος (TAP) αυξήθηκε αισθητά. Τα αποτελέσματα αποτυπώνονται στο παρακάτω διάγραμμα (Σχήμα 2).



Σχήμα 2 Οι συγκεντρώσεις C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (αριστερά) και ιντερλευκίνης-6 (IL-6) (δεξιά) σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn (N = 10) πριν και μετά τη θεραπεία 4 εβδομάδων με Μαστίχα ($p < 0.05$). Οι οριζόντιες μπάρες αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή ($\pm$ τυπική απόκλιση).

Στην ίδια μελέτη, εξετάστηκε η επίδραση της χορήγησης Μαστίχας στην παραγωγή κυτταροκινών από απομονωμένα μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) των ασθενών. Το αποτέλεσμα της παρέμβασης ήταν η μείωση της έκκρισης του TNF-α, ενώ η απελευθέρωση του ανασταλτικού παράγοντα μετανάστευσης μακροφάγων (MIF) βρέθηκε σημαντικά αυξημένη, υποδεικνύοντας ότι η τυχαία μετανάστευση και χημειοταξία των μονοκυττάρων/μακροφάγων ανεστάλη. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις γλουταθειόνης (GSH), IL-6 και χημειοτακτικής πρωτεΐνης μονοκυττάρων-1 (MCP-1). Αυτά τα ευρήματα παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η Μαστίχα Χίου θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της ανοσοποιητικής λειτουργίας στη νόσο Crohn (Kaliora και συν, 2007). Τα αποτελέσματα αποτυπώνονται στο ακόλουθο διάγραμμα (Σχήμα 3).



Σχήμα 3 Η έκκριση του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και του ανασταλτικού παράγοντα μακροφάγων (MIF) των PBMCs που απομονώθηκαν από ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn (N = 10) πριν και μετά τη θεραπεία 4 εβδομάδων με Μαστίχα (p < 0.05). Οι οριζόντιες μπάρες αντιπροσωπεύουν την μέση τιμή (± τυπική απόκλιση).

Τέλος, ερευνητική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (Gioxari και συν, 2011) μελετώντας ένα ζωικό πρότυπο με TNBS-κολίτιδα, επισήμανε ότι η Μαστίχα Χίου μειώνει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-6, IL-8, TNF-α και το διακυτταρικό συνδετικό μόριο (ICAM-1) στο εντερικό επιθήλιο αρουαίου και προστατεύει τον εντερικό επιθηλιακό φραγμό.

2.8.3 Αντιμικροβιακή δράση

Η Μαστίχα Χίου έχει εκτενώς μελετηθεί για τις αντιβακτηριακές ιδιότητές της, κυρίως στο πεπτικό σύστημα. Η δράση της κατά της πλάκας στη στοματική κοιλότητα έχει αποδειχθεί *in vivo* και έχει αποδοθεί στην ανασταλτική επίδρασή της έναντι της συνολικής βακτηριακής ανάπτυξης (Takashi και συν, 2003) και ιδιαίτερα έναντι του *S. mutans* (Aksoy και συν, 2007). Συγκεκριμένα, η τελευταία μελέτη ανέδειξε την αντιβακτηριακή δράση της Μαστίχας κατά του *S. mutans*, των λακτοβάκιλλων και του συνολικού βακτηριακού φορτίου καθώς και τη χρησιμότητά της στη διατήρηση της στοματικής υγιεινής. Επιπλέον, ο ρόλος της Μαστίχας ως δυνητικού τοπικού παράγοντα στη θεραπεία της στοματικής κακοσμίας και ουλίτιδας εξετάστηκε από τον Sterer (2006). Η μελέτη κατέδειξε την αντιμικροβιακή δράση της Μαστίχας Χίου κατά του *Porphyromonas gingivalis*, ενός γνωστού περιπαθογόνου βακτηρίου του στόματος, που προκαλεί κακοσμία.

Στη δεκαετία του 1980, για πρώτη φορά, αναφέρθηκε ότι η Μαστίχα Χίου ήταν ένας πιθανός παράγοντας για τη θεραπεία του έλκους του δωδεκαδακτύλου στους ανθρώπους

(Al-Habbal και συν, 1984). Έκτοτε, έχει πραγματοποιηθεί εκτεταμένη επιστημονική έρευνα αναφορικά με την επίδραση της Μαστίχας στο *Helicobacter pylori* (ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού). Αυτό είναι ένα Gram-αρνητικό βακτήριο που αποικίζει το στομάχι, προκαλεί πεπτικό έλκος (γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό) και σχετίζεται με γαστρική κακοήθεια.

Η μελέτη των Paraschos και συνεργατών (2007) υπογράμμισε την αποτελεσματικότητα των τριτερπενικών οξέων της Μαστίχας Χίου και συγκεκριμένα του ισομαστιχαδιενολικού οξέος (isomasticadienolic acid) στη μείωση του αποικισμού από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Από την άλλη, η επιστημονική ομάδα των Kottakis και συνεργατών (2008) διαπίστωσαν την *in vitro* βακτηριοστατική δράση των πρωτεϊνών αραβινογαλακτάνης (Arabino-Galactan Proteins - AGPs), που περιέχονται στη Μαστίχα Χίου, έναντι του *Helicobacter pylori*. Αν και τα μέχρι στιγμής αναφερόμενα αποτελέσματα υποστηρίζουν την αντιβακτηριακή δράση της Μαστίχας Χίου ενάντια στο ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, υπάρχουν επίσης αναφορές ότι η Μαστίχα δεν έχει καμία επίδραση στο βακτήριο αυτό (Loughlin και συν, 2003; Bebb και συν, 2003).

Η αντιμικροβιακή ιδιότητα της Μαστίχας έχει επαληθευτεί και από περαιτέρω μελέτες. Μία εξ αυτών αποτελεί η έρευνα των Koutsoudaki και συνεργατών (2005), όπου διαπιστώθηκε η συνεργιστική δράση των συστατικών του μαστιχέλαιου κατά βακτηρίων όπως το *Escherichia coli*, το *Staphylococcus aureus* και το *Bacillus Subtilis*.

2.8.4 Αντινεοπλασματική δράση

Οι αντικαρκινικές ιδιότητες της Μαστίχας Χίου έχουν αποτελέσει σημείο επιστημονικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια. Πολλά στοιχεία δείχνουν ότι ο υποδοχέας ανδρογόνων (Androgen Receptor - AR) μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη. Ως εκ τούτου, υπάρχει μια εκτεταμένη προσπάθεια ανακάλυψης ενώσεων που εξασθενούν τη λειτουργία του. Για το λόγο αυτό ερευνήθηκε η επίδραση της Μαστίχας στην δραστικότητα του υποδοχέα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η Μαστίχα Χίου ανέστειλε *in vitro* την έκφραση του AR σε μεταγραφικό επίπεδο αλλά και τη λειτουργία του (He και συν, 2006). Η ίδια επιστημονική ομάδα ανακάλυψε επίσης ότι η Μαστίχα ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό και μπλόκαρε την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου σε κύτταρα PC-3 (ανδρογόνο-ανεξάρτητα κύτταρα προστάτη), μέσω της καταστολής της δραστικότητας και της οδού σήματος του NF-κΒ (He και συν, 2007). Τα παραπάνω δεδομένα υπογραμμίζουν τον πιθανό προστατευτικό ρόλο της Μαστίχας Χίου ενάντια του καρκίνου του προστάτη.

Επιπρόσθετα, μελέτες προτείνουν την εξέλιξη της Μαστίχας Χίου σε χημειοθεραπευτικό παράγοντα για τη θεραπεία του ανθρώπινου καρκίνου του εντέρου και άλλων μορφών καρκίνου

(Balan και συν, 2005). Η συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα έδειξε ότι ένα 50% αιθανολικό εκχύλισμα Μαστίχας, λόγω των συστατικών που περιέχει, ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό και προκάλεσε το θάνατο των ανθρώπινων HCT116 κυττάρων του καρκίνου του παχέος εντέρου *in vitro* (Balan και συν, 2007). Οι ερευνητές Dimas και συνεργάτες (2009) επέκτειναν τις προηγούμενες επιστημονικές προσπάθειες και μελέτησαν την *in vivo* αντικαρκινική δραστηριότητα εξανικού εκχυλίσματος Μαστίχας επί καρκινικών όγκων του παχέος εντέρου. Το εκχύλισμα αυτό ανέστειλε την ανάπτυξη του όγκου κατά περίπου 35%, απουσία τοξικότητας, μετά από 35 ημέρες και συνεπώς βρέθηκε να κατέχει αντικαρκινική δράση κατά του ανθρώπινου καρκίνου του παχέος εντέρου, υπό τις πειραματικές συνθήκες της μελέτης αυτής.

ΜΕΡΟΣ Β - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπό της παρούσας πτυχιακής εργασίας αποτέλεσε η διερεύνηση της επίδρασης φυσικού προϊόντος πλούσιου σε φυτοχημικά συστατικά και συγκεκριμένα της ημερήσιας πρόσληψης 2.8 g φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου, έναντι εικονικού φαρμάκου, στην κλινική πορεία ενήλικων ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα, σε φάση έξαρσης και ύφεσης. Το χρονικό διάστημα χορήγησης του συμπληρώματος ορίστηκε σε τρεις μήνες για τους ασθενείς σε έξαρση και σε έξι μήνες για τους ασθενείς σε ύφεση. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του φυσικού συμπληρώματος βασίστηκε στην κλινική εικόνα των ασθενών καθώς και σε δείκτες φλεγμονής στα κόπρανα. Οι δείκτες που προσδιορίστηκαν ήταν οι ακόλουθοι:

- ✓ Για την εκτίμηση της φλεγμονής μετρήθηκε η συγκέντρωση καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης σε δείγμα κοπράνων των εθελοντών.
- ✓ Για την εκτίμηση της κλινικής εικόνας των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν βιοχημικές εξετάσεις, δείκτες ενεργότητας ειδικοί για τη νόσο της Ελκώδους Κολίτιδας (Truelove & Witts και Mayo Score Activity Index - partial version), διατροφικά στοιχεία και ειδικό ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ).

Η υπόθεση που στηρίχθηκε η μελέτη ήταν η βελτίωση της κλινικής εικόνας και η εξομάλυνση των κλινικών δεικτών και συγκεκριμένα των παραγόντων φλεγμονής των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα, μέσω της πρόσληψης φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου ταυτόχρονα με τη συνταγογραφούμενη θεραπευτική αγωγή από το θεράποντα ιατρό του εκάστοτε ασθενούς. Με άλλα λόγια, υποστηρίχθηκε η δυνητική διαχείριση της νόσου με φυσικό συμπλήρωμα, υποστηρικτικά της φαρμακευτικής αγωγής.

3.2 Σχεδιασμός της μελέτης

Η εν λόγω μελέτη συνιστά μια κλινική δοκιμή φάσης II που διεξάγεται στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Αντικείμενό της είναι η διερεύνηση της επίδρασης της ημερήσιας πρόσληψης συμπληρώματος φυσικού προϊόντος - και συγκεκριμένα της Μαστίχας Χίου - έναντι εικονικού φαρμάκου σε ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου, σε έξαρση και ύφεση. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη στην οποία οι εθελοντές λαμβάνουν δια στόματος είτε το διατροφικό συμπλήρωμα της Μαστίχας είτε το εικονικό φάρμακο (placebo).

Με δεδομένα ότι: α) το 2007 διεξήχθη πιλοτική μελέτη φάσης I που εξέταζε την επίδραση ημερήσιας πρόσληψης 2.2 g Μαστίχας Χίου σε ασθενείς με νόσο Crohn, ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και κατέληξε στη μείωση της ενεργότητας της νόσου, καθώς και σε ρύθμιση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες και β) η Μαστίχα αναγνωρίστηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ως φυσικό φάρμακο και κατατάχθηκε στην κατηγορία των φυτικών φαρμάκων για προβλήματα διάρροιας, ήπιων δυσπεπτικών διαταραχών, καθώς και για φλεγμονή και επούλωση του δέρματος (EMA/HMPC/46758/2015), η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να εξετάσει την αποτελεσματικότητα της Μαστίχας Χίου αναφορικά με την κλινική εικόνα και τους δείκτες φλεγμονής των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή είναι διεπιστημονική, διότι η ερευνητική ομάδα στελεχώνεται από Διαιτολόγους - Διατροφολόγους, Βιολόγους και Γαστρεντερολόγους.

3.3 Πρωτόκολλο της μελέτης

Προτού υλοποιηθεί η μελέτη, το ερευνητικό της πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Η έρευνα διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές που ορίζονται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (18η Παγκόσμια Ιατρική Συνέλευση, 1964) και όλες τις ισχύουσες τροποποιήσεις που προβλέπονται από τις κατευθυντήριες γραμμές του ICH (International Council for Harmonization). Επιπλέον, έχει καταχωρηθεί στην Αμερικανική βάση κλινικών μελετών Clinicaltrials.gov, με κωδικό NCT02796339.

3.3.1 Αρχικό στάδιο

Πρώτο βήμα για την έναρξη της μελέτης αποτέλεσε η στρατολόγηση των εθελοντών. Έτσι λοιπόν, για τη μελέτη φάσης II, στρατολογήθηκαν ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη ΙΦΝΕ (Ελκώδη Κολίτιδα και Νόσο Crohn) που βρίσκονταν είτε σε φάση έξαρσης είτε ύφεσης. Οι

ασθενείς ενημερώθηκαν για την παρούσα μελέτη από σχετικές ανακοινώσεις σε νοσοκομεία, από τους συνεργαζόμενους γαστρεντερολόγους καθώς και μέσω διαδικτύου, από την επίσημη ιστοσελίδα των ατόμων με Νόσο Crohn και Ελκώδη Κολίτιδα (www.crohnhellas.gr). Οι ενδιαφερόμενοι ασθενείς επικοινωνήσαν με την ερευνητική ομάδα και κατόπιν ορίστηκε συνάντηση στο χώρο του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου για λεπτομερή ενημέρωσή τους. Στη συγκεκριμένη συνεδρία, ενημερώθηκαν ενδελεχώς για το σκοπό της μελέτης, το είδος της (τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή), τη χρονική της διάρκεια (3 ή 6 μήνες), τα είδη των σκευασμάτων (Μαστίχα Χίου ή εικονικό φάρμακο), τον τρόπο λήψης τους (συχνότητα και ποσότητα), τη λήψη βιολογικών δειγμάτων (αίματος και κοπράνων) καθώς και για τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού από τη μελέτη, τα οποία ήταν τα εξής:

Κριτήρια επιλογής:

- Ηλικία: 18 - 65 ετών
- Διαγνωσμένη ΙΦΝΕ

Κριτήρια Αποκλεισμού:

- Εντερική ή παρεντερική διατροφή
- Κατάχρηση φαρμάκων ή αλκοόλ
- Χρήση κανναβινοειδών και μη ναρκωτικών ουσιών
- Λήψη συμπληρώματος αντιοξειδωτικών
- Χορτοφαγία ή μακροβιοτική δίαιτα πριν και κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Ομοιοπαθητική
- Καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ιστορικό απόφραξης του μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο
- Μη σταθερή φαρμακευτική αγωγή
- Ψυχιατρικές Διαταραχές
- Εγκυμοσύνη, Θηλασμός
- Πεπτικό έλκος ή καρκίνος του γαστρεντερικού

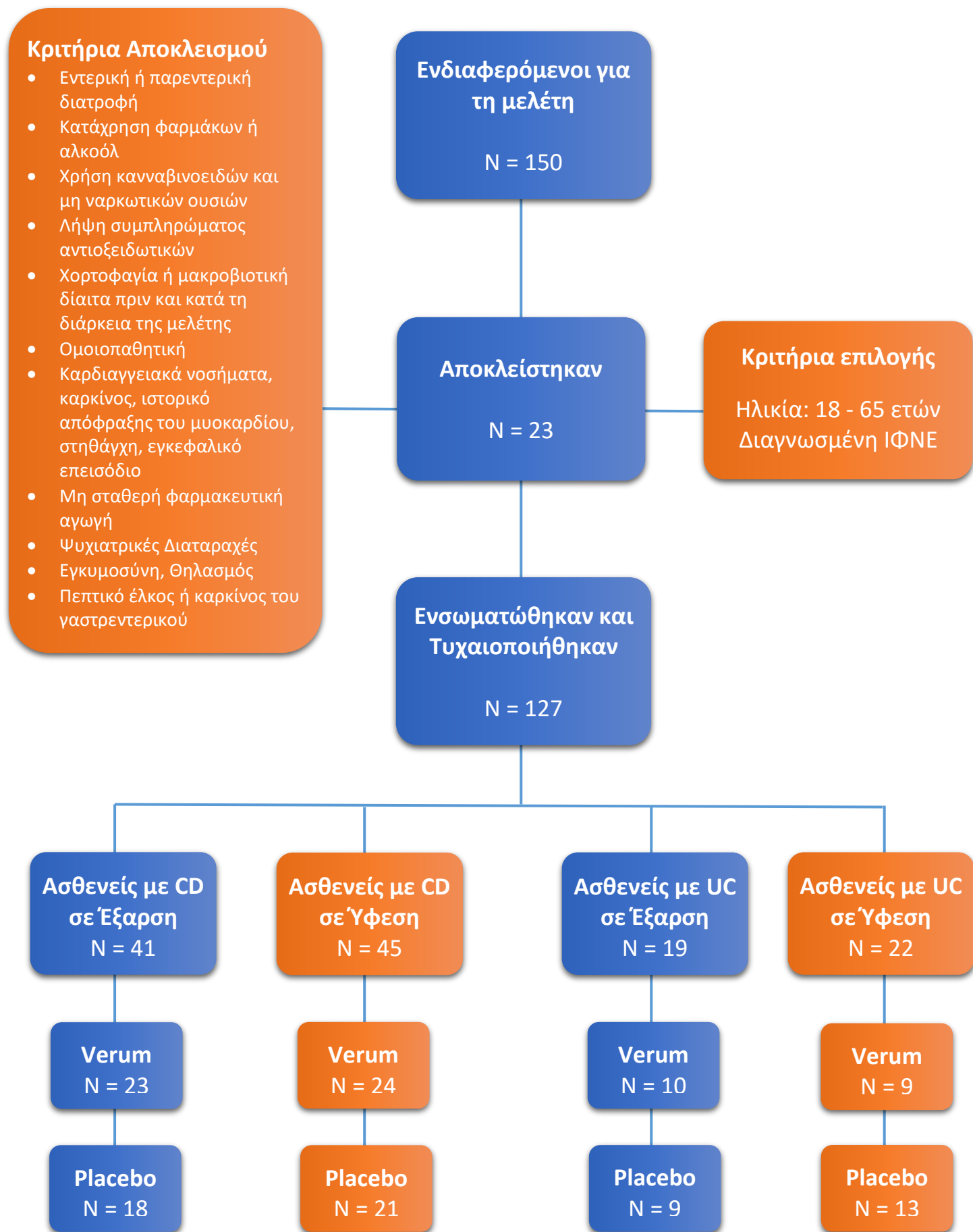
Όσοι από τους ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και επιθυμούσαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, υπέγραψαν το δελτίο συγκατάθεσης και ενσωματώθηκαν σε αυτή (βλέπε Παράρτημα σελίδες 133-134). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι εθελοντές αποζημιώνονται για το χρόνο τους με δωρεάν διατροφικές συμβουλές, ανθρωπομετρήσεις, εξετάσεις αίματος και αναλύσεις κοπράνων, αλλά δε λαμβάνουν κάποιου είδους χρηματική αποζημίωση.

3.3.2 Τελική επιλογή εθελοντών

Στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής εργασίας, δείγμα προς μελέτη από το σύνολο των εθελοντών, αποτέλεσαν ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη Ελκώδη Κολίτιδα, σε φάση έξαρσης και ύφεσης. Η διάγνωση της νόσου είχε πραγματοποιηθεί με ενδοσκόπηση και ιστολογικές αναλύσεις. Η ενεργότητα της νόσου εκτιμήθηκε με τη χρήση των δεικτών Truelove & Witts και Mayo Score Activity Index (partial version), πριν την έναρξη της παρέμβασης (χρόνος 0).

Οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν καθημερινά 2.8 g Μαστίχας Χίου ή εικονικού φαρμάκου σε μορφή ταμπλέτας, ποσότητα που υπολογίστηκε ότι ισοδυναμεί με 4 ταμπλέτες ημερησίως. Για τους ασθενείς σε έξαρση η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 3 μήνες, ενώ για αυτούς σε ύφεση 6 μήνες. Για χάριν ευκολίας και ομοιομορφίας της μελέτης, η πρόσληψη των ταμπλετών από τους ασθενείς συστήθηκε να γίνεται σε δύο δόσεις: 2 ταμπλέτες το πρωί και 2 ταμπλέτες το βράδυ, τουλάχιστον 2 ώρες μακριά από την κατανάλωση γεύματος. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ασθενείς έπρεπε να συνεχίσουν κανονικά τη συμβατική φαρμακευτική αγωγή τους.

Από το σύνολο των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα που ενδιαφέρθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, 41 ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο τελικά ενσωματώθηκαν. Οι ασθενείς σε φάση ύφεσης ανέρχονταν σε 22, ενώ αυτοί σε φάση έξαρσης σε 19. Από αυτούς, 17 ασθενείς σε ύφεση και 15 ασθενείς σε έξαρση ολοκλήρωσαν την παρέμβαση με Μαστίχα Χίου ή εικονικό φάρμακο. Στο Σχήμα 4 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών.



Σχήμα 4 Διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών

Η πρώτη επίσκεψη των ασθενών στην αρχή της μελέτης (χρόνος 0) περιλάμβανε τα εξής:

α) Λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού από τους γαστρεντερολόγους της επιστημονικής ομάδας. Αυτό περιλάμβανε λεπτομερή δημογραφικά στοιχεία, σωματικές παραμέτρους (ύψος, βάρος, ΔΜΣ, ποσοστό σωματικού λίπους, ποσοστό μυϊκής μάζας), συνήθειες που επηρεάζουν τις νόσους (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ) και πληροφορίες για τυχόν αλλεργίες. Επιπλέον, συμπεριλάμβανε ένα αναλυτικό ιστορικό της νόσου αναφορικά με την ηλικία διάγνωσης, την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, τη διάρκεια, την ενεργότητα, την περιοχή εντόπισης, τις εξωεντερικές εκδηλώσεις καθώς και τη θεραπεία και την πιθανή χειρουργική επέμβαση (βλέπε Παράρτημα σελίδες 122-124).

β) Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών των ασθενών με ψηφιακό πιεσόμετρο (Omron M6 HEM 7321).

γ) Λήψη πλήρους διατροφικού ιστορικού από τους Διαιτολόγους - Διατροφολόγους της επιστημονικής ομάδας, με τη χρήση ενός προσαρμοσμένου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (short FFQ) και ανάκλησης εικοσιτετράωρου (24-hour Dietary Recall) (βλέπε Παράρτημα σελίδες 125-127). Από τα δεδομένα του διατροφικού ιστορικού υπολογίστηκε στη συνέχεια ο διατροφικός δείκτης MedDietScore, ο οποίος εκτιμά την προσκόλληση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο.

δ) Συμπλήρωση ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής ειδικού για ΙΦΝΕ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ) (βλέπε Παράρτημα σελίδες 128-132).

ε) Λήψη 25 mL αίματος από τα οποία πραγματοποιήθηκε απομόνωση ορού και πλάσματος για γενική εξέταση αίματος, πλήρη βιοχημικό έλεγχο, αξιολόγηση δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες και άλλες αναλύσεις.

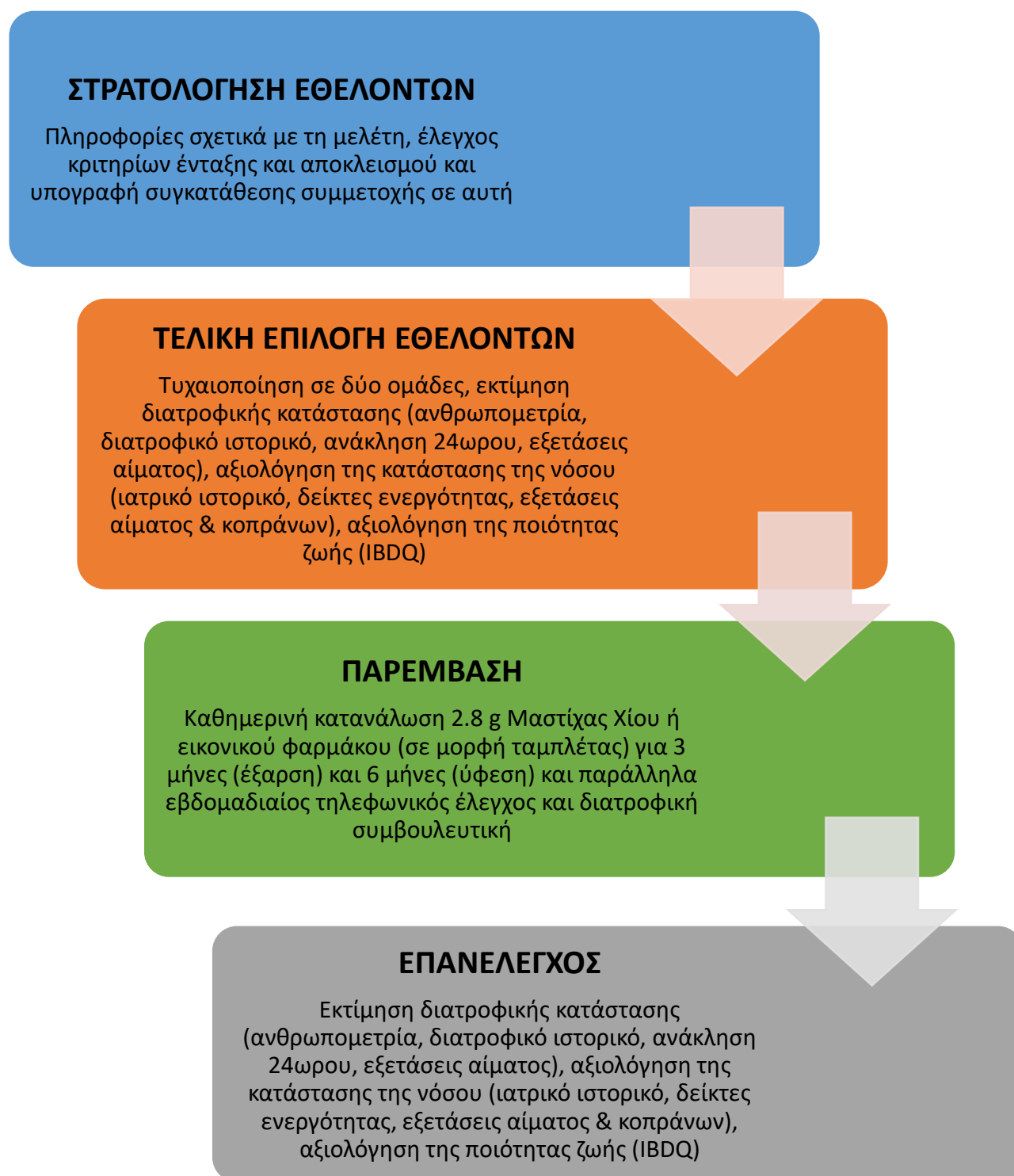
στ) Στο τέλος, παραδίδονταν στον ασθενή συσκευασίες με ταμπλέτες (Μαστίχα Χίου ή εικονικό φάρμακο) καθώς και κατάλληλα φιαλίδια για εξετάσεις κοπράνων. Ταυτόχρονα δόθηκαν αναλυτικές πληροφορίες για τη διαδικασία λήψης των ταμπλετών (4 ημερησίως, μοιρασμένες σε 2 δόσεις) και τη χρονική διάρκεια λήψης αυτών, για τη συντήρηση των φιαλιδίων πριν και μετά τη λήψη του δείγματος κοπράνων, καθώς και για την ορθή λήψη και προσκόμιση αυτού, ενώ διευκρινιζόταν να μην ξεκινήσει η λήψη ταμπλετών προτού συλλεχθεί το δείγμα.

3.3.3 Στάδιο παρέμβασης

Η παρούσα κλινική μελέτη είναι τυχαιοποιημένη και «διπλά τυφλή», όπως έχει αναφερθεί και πρωτύτερα. Υπό αυτήν την έννοια, ο κάθε εθελοντής εντάσσεται σε μία από τις δύο ομάδες (ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου) με τυχαίο τρόπο και ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους ασθενείς, χωρίς να υπάρχει επιρροή από τις προτιμήσεις του ερευνητικού προσωπικού ή των ασθενών. Η κατάλληλη τυχαιοποίηση γίνεται για να μειώσει το σφάλμα επιλογής κατά την είσοδο στη δοκιμή και είναι κρίσιμη για την ποιότητα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής. Η τυχαιοποίηση των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου ήταν ίση (1:1) και έγινε με τη μέθοδο των εσώκλειστων ταξινομήσεων σε διαδοχικά αριθμημένους αδιαφανείς φακέλους. Επιπρόσθετα, η κατανομή της παρέμβασης ήταν άγνωστη από τους πάσχοντες αλλά και από την ερευνητική ομάδα, προκειμένου να αποφευχθούν οι συνέπειες από τις υποκειμενικές προκαταλήψεις και των δύο («διπλά τυφλή»). Ο υπεύθυνος δεν είχε κλινική εμπλοκή στη δοκιμή και εξασφάλισε ότι οι φάκελοι ήταν αδιαφανείς, ενώ τους άνοιγε διαδοχικά και μόνο αφού το όνομα του συμμετέχοντα είχε γραφτεί στο φάκελο. Η τυφλοποίηση έγινε από τρίτο φορέα μετά από ανάθεση. Το γεγονός αυτό μειώνει το συστηματικό σφάλμα επιλογής και εξουδετερώνει τους συγχυτικούς παράγοντες, επιτρέποντας την έγκυρη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της εκάστοτε θεραπευτικής παρέμβασης.

Όλα τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνταν στη μελέτη (συμπλήρωμα Μαστίχας Χίου και εικονικό φάρμακο) παρασκευάζονταν από την Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου και έφεραν κωδική ονομασία. Τα δύο είδη ταμπλετών ήταν πανομοιότυπα, έχοντας ίδιο σχήμα, ίδιο μέγεθος, ίδια γεύση και άρωμα και ίδια υφή. Διέφεραν όμως ως προς τη σύσταση. Η σύσταση των ταμπλετών placebo ήταν η εξής: 70% άμυλο, 14% μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, 8% άνυδρο διβασικό φωσφορικό ασβέστιο, 6% γλυκολικό νατρίουχο άμυλο και 2% στεατικό μαγνήσιο. Κάθε ασθενής ανάλογα με την ενεργότητα της νόσου, έξαρση ή ύφεση, λάμβανε τις τέσσερις ταμπλέτες ημερησίως σε χρονικό διάστημα τριών και έξι μηνών, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης υπήρχε τακτική τηλεφωνική επικοινωνία των ερευνητών με τους συμμετέχοντες προκειμένου να αντληθούν πληροφορίες σχετικά με τη γενική κατάσταση της υγείας τους, την ισχύ των κριτηρίων ένταξης στη μελέτη, την καθημερινή λήψη των ταμπλετών, τυχόν παρενέργειες και πιθανές αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή τους. Παράλληλα, παρέχονταν διατροφικές συμβουλές και επιλύονταν τυχόν απορίες και προβληματισμοί. Κλείνοντας, μετά το πέρας του ορισμένου χρονικού διαστήματος, έγινε επανέλεγχος των συμμετεχόντων (follow up), όπου επαναλήφθηκαν οι ίδιες διαδικασίες που είχαν πραγματοποιηθεί στην πρώτη επίσκεψη (χρόνος 0).

Στο Σχήμα 5 συνοψίζονται τα τέσσερα βασικά στάδια της κλινικής αυτής μελέτης, τα οποία αναλύθηκαν παραπάνω. Επίσης, στον Πίνακα 4 και τον Πίνακα 5 παρουσιάζεται το πλάνο σχεδιασμού της μελέτης για ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα σε έξαρση και σε ύφεση, αντιστοίχως.



Σχήμα 5 Διάγραμμα ροής της Κλινικής Παρέμβασης

	Επίσκεψη 1 (χρόνος 0)	Εβδομαδιαία τηλεφωνική παρακολούθηση												Επίσκεψη 2 (χρόνος 3)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Ενημέρωση για τη μελέτη	♦													
Υπογραφή συγκατάθεσης	♦													
Δημογραφικά Χαρακτηριστικά	♦													
Ιατρικό Ιστορικό	♦													
Φαρμακευτικό Ιστορικό	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Κάπνισμα	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Ανάκληση 24ώρου	♦													♦
FFQ	♦													♦
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Διατροφικές συμβουλές	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Αιματολογικός έλεγχος	♦													♦
Βιοχημικός έλεγχος	♦													♦
Δείγμα κοπράνων	♦													♦
IBDQ score	♦													♦
Ταμπλέτες ΜΧ ή placebo	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	
Τρόπος λήψης των ταμπλετών	♦													
Παρενέργειες		♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Συμμόρφωση στο πρωτόκολλο		♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦

Πίνακας 4 Πλάνο σχεδιασμού μελέτης για τους ασθενείς σε έξαρση

	Επίσκεψη 1 (χρόνος 0)	Δεκαπενθήμερη τηλεφωνική παρακολούθηση												Επίσκεψη 2 (χρόνος 6)
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	
Ενημέρωση για τη μελέτη	♦													
Υπογραφή συγκατάθεσης	♦													
Δημογραφικά Χαρακτηριστικά	♦													
Ιατρικό Ιστορικό	♦													
Φαρμακευτικό Ιστορικό	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Κάπνισμα	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Ανάκληση 24ώρου	♦													♦
FFQ	♦													♦
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Διατροφικές συμβουλές	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Αιματολογικός έλεγχος	♦													♦
Βιοχημικός έλεγχος	♦													♦
Δείγμα κοπράνων	♦													♦
IBDQ score	♦													♦
Ταμπλέτες MX ή placebo	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	
Τρόπος λήψης των ταμπλετών	♦													
Παρενέργειες		♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Συμμόρφωση στο πρωτόκολλο		♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦

Πίνακας 5 Πλάνο σχεδιασμού μελέτης για τους ασθενείς σε ύφεση

3.4 Εργαστηριακές αναλύσεις

1. Απομόνωση ορού και πλάσματος:

Τα δείγματα αίματος των συμμετεχόντων συλλέχθηκαν σε vacutainer παρουσία και απουσία αντιπηκτικού παράγοντα, για την απομόνωση πλάσματος και ορού αντίστοιχα. Τα vacutainer για την απομόνωση ορού παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Ακολούθησε φυγοκέντρηση στις 3.000 στροφές (rpm) για 10 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, παραλήφθηκε από το υπερκείμενο ο ορός και το πλάσμα. Η λήψη ορού και πλάσματος πραγματοποιήθηκε με πιπέτα και τοποθετήθηκαν σε errendorfs των 1,5 mL (6 μερίσματα). Τέλος, αποθηκεύτηκαν σε βαθιά κατάψυξη (-80°C) μέχρι την εκτέλεση των απαραίτητων εργαστηριακών αναλύσεων.

2. Γενική εξέταση αίματος και βιοχημικός έλεγχος:

Τα δείγματα ορού και πλάσματος των ασθενών αναλύθηκαν σε βιοχημικό αναλυτή (BS 200E, MINDRAY).

3. Μέτρηση επιπέδων καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης κοπράνων:

Οι φλεγμονώδεις δείκτες καλπροτεκτίνη και λυσοζύμη σε δείγμα κοπράνων μετρήθηκαν με τη μέθοδο "Sandwich ELISA".

4. Διατροφική ανάλυση:

Η ανάλυση της διατροφής των ασθενών σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Nutritionist Pro.

4.1 Προσδιορισμός επιπέδων καλπροτεκτίνης κοπράνων

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της καλπροτεκτίνης (Calprotectin, CAL) στα δείγματα κοπράνων διενεργήθηκε με τη μέθοδο "Sandwich ELISA". Η τεχνική ELISA (Enzyme – Linked Immunosorbent Assay – Ενζυμικός Ανοσοπροσοροφητικός Προσδιορισμός) είναι μια μέθοδος υψηλής ευαισθησίας και μεγάλης εξειδίκευσης που χρησιμοποιείται για βιοχημικούς προσδιορισμούς και επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων, αντιγόνων, κυτταροκινών, χημικών ουσιών και ορμονών σε βιολογικά δείγματα.

Αντιδραστήρια – Όργανα

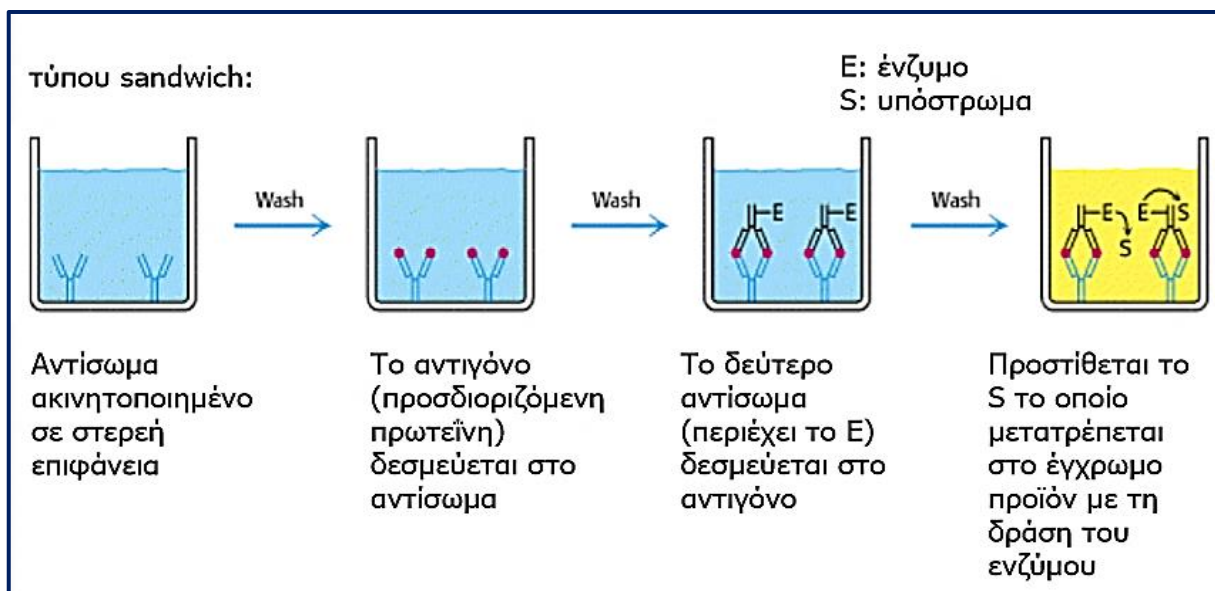
- Φωτόμετρο ELISA
- Εξειδικευμένο Elisa Kit για Καλπροτεκτίνη (CAL)
- Τρυβλίο 96 βοθρίων
- Αυτόματες πιπέτες και tips (1-10 μ L, 10-100 μ L, 100-1000 μ L)
- Eppendorfs των 1.5 mL και 2 mL
- Falcons των 50 mL
- Απιονισμένο νερό
- Vortex
- Φυγόκεντρος

Αρχή της μεθόδου ELISA τύπου Sandwich

Η συγκεκριμένη μέθοδος βασίζεται στην ειδική αλληλεπίδραση μεταξύ αντιγόνου και αντισώματος και χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό αντιγόνων που δεσμεύονται μεταξύ δύο αντισωμάτων, ειδικών για το συγκεκριμένο αντιγόνο (εξού και ο όρος sandwich). Το αντιγόνο που πρόκειται να μετρηθεί πρέπει να περιέχει τουλάχιστον δύο θέσεις σύνδεσης (αντιγονικά επιτόπια) στις οποίες μπορούν να προσδεθούν τα αντισώματα, καθώς τα δύο διαφορετικά αντισώματα αναγνωρίζουν διαφορετικούς επιτόπους του αντιγόνου. Τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται για την πρόσδεση και την ανίχνευση των αντιγόνων είναι είτε μονοκλωνικά είτε πολυκλωνικά. Τα μονοκλωνικά αντισώματα αναγνωρίζουν μία θέση σύνδεσης με το αντιγόνο και με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η επαρκής ανίχνευση και ποσοτικοποίηση ακόμα και μικρών ποσοτήτων του αντιγόνου. Από την άλλη, τα πολυκλωνικά

αντισώματα χρησιμοποιούνται ως αντισώματα πρόσδεσης, με τα οποία είναι ήδη επιστρωμένα τα βοθρία του τρυβλίου.

Το πρώτο αντίσωμα είναι ακινητοποιημένο σε στερεή αδρανή επιφάνεια. Κατόπιν, η προσθήκη του εξεταζόμενου δείγματος οδηγεί στη δέσμευση του προς ανίχνευση αντιγόνου, άγνωστης συγκέντρωσης, στο πρώτο αντίσωμα. Μετά την αντίδραση του πρώτου αντισώματος με το εξεταζόμενο αντιγόνο, ακολουθεί έκπλυση ώστε να απομακρυνθεί ό,τι δεν δεσμεύτηκε. Έπειτα, προστίθεται ένα διάλυμα δεύτερου αντισώματος έναντι του αντιγόνου. Το δεύτερο αυτό αντίσωμα είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με ένζυμο, το οποίο μπορεί να αντιδράσει με ένα άχρωμο υπόστρωμα και να δώσει έγχρωμο προϊόν. Μετά τη δέσμευση του αντιγόνου από τα δύο αντισώματα λαμβάνει χώρα έκπλυση, ώστε να απομακρυνθεί ό,τι δε δεσμεύθηκε από αυτά. Ακολουθεί, συνήθως, προσθήκη ενός ανιχνευτή για τη δημιουργία συμπλόκου αντισώματος-αντιγόνου και ανιχνευτή. Επαναλαμβάνεται η διαδικασία πλύσης και προστίθεται κατάλληλο υπόστρωμα με το οποίο λαμβάνει χώρα χρωματομετρική αντίδραση. Η ένταση του χρώματος του έγχρωμου παραγόμενου προϊόντος είναι ανάλογη της ποσότητας του προς προσδιορισμού αντιγόνου στο αρχικό δείγμα. Το προϊόν της αντίδρασης απορροφά στα 450 nm. Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι το γεγονός ότι το προς ανάλυση δείγμα δεν απαιτείται να καθαριστεί προηγουμένως και η τεχνική παρουσιάζει υψηλού βαθμού ευαισθησία. Η διαδικασία που μόλις περιγράφηκε αναπαριστάται παρακάτω (Εικόνα 16):



Εικόνα 16 Σχηματική απεικόνιση της μεθόδου ELISA τύπου Sandwich

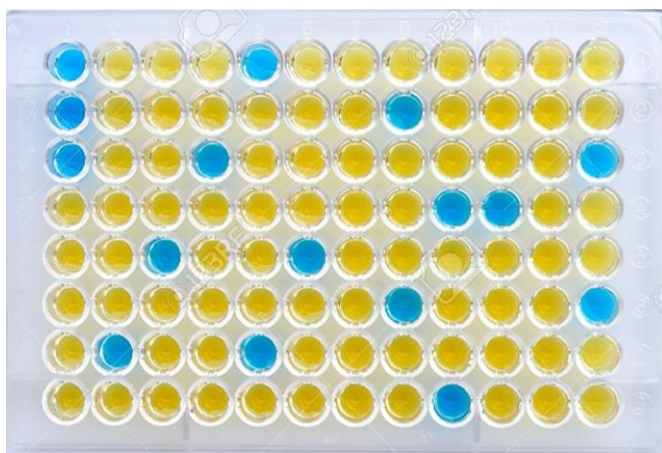
Ειδικότερα, στα πλαίσια της πειραματικής διαδικασίας της παρούσας μελέτης, η καλπροτεκτίνη αρχικά προσδένεται σε μονοκλωνικό αντίσωμα anti-καλπροτεκτίνης και στη συνέχεια προστίθεται πολυκλωνικό αντίσωμα ανιχνευτής της προσδεδεμένης καλπροτεκτίνης στο μονοκλωνικό αντίσωμα. Τέλος προστίθεται το υπόστρωμα και λαμβάνει χώρα χρωματομετρική αντίδραση. Το προϊόν της αντίδρασης απορροφά στα 450 nm. Παρακάτω περιγράφεται λεπτομερώς η διαδικασία αυτή.

Αναλυτική πορεία

Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης στα δείγματα κοπράνων των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα, προσδιορίστηκαν με εξειδικευμένο ELISA Kit. Το πρωτόκολλο της πειραματικής διαδικασίας, όπως καθορίζεται από την κατασκευαστική εταιρεία, έχει ως εξής:

1. Τα αντιδραστήρια, τα πρότυπα και τα δείγματα των εθελοντών προετοιμάζονται σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Συγκεκριμένα, τα φυγοκεντρημένα δείγματα (3.000 rpm για 10 λεπτά) και τα αντιδραστήρια πρέπει να είναι σε θερμοκρασία δωματίου (15-30°C) και να έχουν αναμειχθεί επαρκώς.
2. Έπειτα, 100 μL από αυτά προστίθενται στα βοθρία του τρυβλίου, τα οποία είναι επιστρωμένα με ένα υψηλής συγγένειας για την καλπροτεκτίνη μονοκλωνικό αντίσωμα.
3. Το τρυβλίο καλύπτεται και αφήνεται να επωαστεί για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
4. Μετά το πέρας των 30 λεπτών, το περιεχόμενο απομακρύνεται και το τρυβλίο ξεπλένεται 5 φορές, χρησιμοποιώντας 250 μL Wash Buffer (διάλυμα πλύσης) σε κάθε βοθρίο.
5. Στη συνέχεια, 100 μL από το επισημασμένο με υπεροξειδάση προϊόν σύζευξης (Conjugate) προστίθεται σε κάθε βοθρίο.
6. Το τρυβλίο καλύπτεται και αφήνεται να επωαστεί για άλλα 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
7. Μετά το πέρας των 30 λεπτών, το περιεχόμενο απομακρύνεται και το τρυβλίο ξεπλένεται 5 φορές, χρησιμοποιώντας 250 μL Wash Buffer (διάλυμα πλύσης) σε κάθε βοθρίο. Μετά την τελευταία έκπλυση τα υπολείμματα του Wash Buffer απομακρύνονται χτυπώντας δυνατά τη βάση γυρισμένη ανάποδα σε απορροφητικό χαρτί.
8. Ακολουθεί προσθήκη 100 μL υποστρώματος (Substrate) τετραμεθυλοβενζιδίνης σε κάθε βοθρίο.
9. Το τρυβλίο καλύπτεται και ακολουθεί επώαση για 10-20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, σε σκοτεινό μέρος.

- 10.** Κατόπιν, προστίθενται 100 μL όξινου διαλύματος τερματισμού (Stop) σε κάθε βοθρίο, σηματοδοτώντας τη διακοπή της αντίδρασης. Το χρώμα μετατρέπεται από μπλε σε κίτρινο, με την ένταση να είναι ανάλογη της συγκέντρωσης καλπροτεκτίνης στο δείγμα (Εικόνα 17).
- 11.** Τέλος, τοποθετείται το τρυβλίο στο φωτόμετρο ELISA και μετράται η απορρόφηση στα 450 nm. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σύμφωνα με την πρότυπη καμπύλη.



Εικόνα 17 Απεικόνιση της χρωματικής αλλαγής κατά την αντίδραση του υποστρώματος με το συζευγμένο με το αντίσωμα ένζυμο (μπλε βοθρία) και κατά την προσθήκη του αντιδραστήριου τερματισμού (κίτρινα βοθρία)

4.2 Προσδιορισμός επιπέδων λυσοζύμης κοπράνων

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της λυσοζύμης (Lysozyme, LYS) στα δείγματα κοπράνων των συμμετεχόντων διενεργήθηκε με τη μέθοδο ELISA τύπου Sandwich, όπως και στην περίπτωση της καλπροτεκτίνης. Ως εκ τούτου, ακολουθήθηκε η ίδια αρχή μεθόδου και χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια αντιδραστήρια και όργανα.

Αναλυτική πορεία

Για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης λυσοζύμης στα δείγματα κοπράνων των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα, χρησιμοποιήθηκε εξειδικευμένο ELISA Kit και εφαρμόστηκε το αντίστοιχο πρωτόκολλο της κατασκευαστικής εταιρείας. Η πειραματική διαδικασία μέχρι και τη μέτρηση της απορρόφησης στα 450 nm είναι ίδια με αυτήν που εφαρμόστηκε για τον προσδιορισμό της καλπροτεκτίνης, με μικρές μόνο παραλλαγές. Αυτές είναι οι ακόλουθες:

- Πριν την προσθήκη των αρχικών δειγμάτων στα βοθρία, αυτά ξεπλένονται 5 φορές, χρησιμοποιώντας 250 μL Wash Buffer (διάλυμα πλύσης) στο καθένα.
- Οι ενδιάμεσες επώσεις στη θερμοκρασία δωματίου διαρκούν 1 ώρα, με παράλληλη ανάδευση του τρυβλίου σε οριζόντιο αναδευτήρα.
- Μετά την τελευταία επώαση στο σκοτάδι, προστίθενται 50 μL όξινου διαλύματος τερματισμού (Stop) σε κάθε βοθρίο.

Τέλος, μετράται η απορρόφηση στα 450 nm στο φωτόμετρο ELISA και τα αποτελέσματα εκφράζονται σύμφωνα με την πρότυπη καμπύλη.

4.3 Στατιστική επεξεργασία

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Όλες οι τιμές δίδονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση (Mean $\pm$ SD). Εφαρμόστηκε σύγκριση Independent Samples T test και Paired Samples T test. Τέλος, το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p=0.05$.

ΜΕΡΟΣ Γ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ & ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΧΡΟΝΟΥ 0

Κατά την πρώτη επίσκεψη των ασθενών (χρόνος 0) πραγματοποιήθηκε λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού. Από αυτό ελήφθησαν πληροφορίες αναφορικά με τα δημογραφικά στοιχεία, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, το ιστορικό της νόσου, τη φαρμακευτική αγωγή και την τυχόν παρελθοντική χειρουργική θεραπεία των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα (N=41). Τα εν λόγω δεδομένα παρουσιάζονται στους πίνακες που ακολουθούν:

Παράμετρος	Μέγεθος Πληθυσμού (N = 41)
Φύλο	
Άνδρες	19
Γυναίκες	22
Κάπνισμα	
Ναι	11
Όχι	28
Εκπαίδευση (χρόνια)	
1 – 9	6
10 – 12	7
>12	28

Πίνακας 6 Βασικά δημογραφικά στοιχεία των ασθενών στο χρόνο 0

Παράμετρος	Mean $\pm$ SD	Εύρος
Ηλικία (χρόνια)	39,3 $\pm$ 12,1	18,0 – 65,0
Ύψος (m)	1,72 $\pm$ 0,1	1,52 – 1,91
Βάρος (kg)	71,9 $\pm$ 16,2	53,0 – 124,0
BMI (kg/m ²)	24,4 $\pm$ 5,2	18,3 – 44,1

Πίνακας 7 Βασικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών στο χρόνο 0

Από τα παραπάνω δεδομένα αξίζει να σχολιαστεί πως υπάρχει σχεδόν ομοιόμορφη κατανομή των συμμετεχόντων αναφορικά με το φύλο (22 Γυναίκες και 19 Άνδρες). Επιπλέον, η μέση τιμή του Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index - BMI) βρέθηκε ίση με 24,4 $\pm$ 5,2 kg/m² και είναι εντός του φυσιολογικού εύρους BMI (18,5 - 24,9 kg/m²). Αυτό κατατάσσει τους εθελοντές ως φυσιολογικού βάρους (νορμοβαρείς) στο χρόνο 0. Τέλος, ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών της μελέτης ήταν 38,1 $\pm$ 11,5 έτη και των ανδρών 40,7 $\pm$ 12,9 έτη, υποδεικνύοντας σχεδόν ομοιόμορφη κατανομή των δύο φύλων σε σχέση με την ηλικία.

Παράμετρος		Μέγεθος Πληθυσμού
Διάρκεια νόσου (έτη)		
1 - 10		24
>10		16
Φαρμακευτική αγωγή		
Αντιφλεγμονώδη	Μεσαλαζίνη	33
	Κορτικοστεροειδή	10
Ανοσοκατασταλτικά	6-μερκαπτοπουρίνη	1
	Αζαθειοπρίνη	10
Βιολογικοί παράγοντες		7
Αντιβιοτικά		7
Καμία		4
Χειρουργική θεραπεία στο παρελθόν		
Ναι		5
Όχι		36

Πίνακας 8 Στοιχεία ιατρικού ιστορικού στο χρόνο 0

Από τα δεδομένα του προηγούμενου πίνακα φαίνεται πως οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν συνδυασμό φαρμάκων, παρά ένα μόνο φάρμακο, ενώ ελάχιστοι ήταν αυτοί που δε λάμβαναν κάποιου είδους φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών δεν είχε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ως μέσο θεραπείας. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψιν το μέσο όρο ηλικίας των ασθενών της μελέτης και τη διάρκεια της νόσου, επιβεβαιώνονται τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρουν ότι η ΙΦΝΕ μπορεί να εμφανιστεί στην πρώιμη ενήλικη ζωή, αλλά και σε οποιαδήποτε ηλικία, από την παιδική και μετά.

Επιπλέον, πριν την έναρξη της παρέμβασης (χρόνος 0) πραγματοποιήθηκαν βιοχημικές αναλύσεις, σε δείγμα ορού ή πλάσματος των συμμετεχόντων. Τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 9):

Παράμετρος	Φ.Τ.	Mean $\pm$ SD	Εύρος
CRP (mg/L)	< 6	4,0 $\pm$ 5,5	0,3 – 25,6
AMYLASE (iu/L)	28 - 100	67,7 $\pm$ 23,4	30,0 – 128,0
FIBRINOGEN (mg/dL)	180 - 430	254,5 $\pm$ 73,3	169,0 – 411,0
Fe (μg/dL)	60 - 160	63,6 $\pm$ 29,3	12,0 – 137,0
TOTAL BILIRUBIN (mg/dL)	0,1 - 1,2	0,4 $\pm$ 0,4	0,1 – 2,2
DIRECT BILIRUBIN (mg/dL)	0,1 - 0,3	0,2 $\pm$ 0,1	0,01 – 0,75
GLUCOSE (mg/dL)	70 - 110	88,8 $\pm$ 22,3	55,0 – 180,0
UREA (mg/dL)	10 - 50	33,2 $\pm$ 9,1	17,0 – 64,0
TOTAL CHOLESTEROL (mg/dL)	130 - 200	185,3 $\pm$ 37,7	118,0 – 269,0
HDL CHOLESTEROL (mg/dL)	>40	56,0 $\pm$ 22,9	15,0 – 127,0
LDL CHOLESTEROL (mg/dL)	< 100 έως 160	107,7 $\pm$ 28,7	55,0 – 180,0
TRIGLYCERIDES (mg/dL)	< 150	107,8 $\pm$ 60,0	36,0 – 317,0
ALBUMIN (g/dL)	3,0 - 5,0	4,3 $\pm$ 0,3	3,6 – 4,8
SGOT/AST (iu/L)	11 - 38	15,5 $\pm$ 4,2	8,0 – 27,0
SGPT/ALT (iu/L)	11 - 43	16,9 $\pm$ 8,7	5,0 – 47,0
γ-GT (iu/L)	10 - 60	17,7 $\pm$ 10,7	6,0 – 50,0
ALP (iu/L)	25 - 129	65,7 $\pm$ 19,7	28,0 – 117,0
LDH (U/L)	122 - 225	154,7 $\pm$ 39,5	94,0 – 292,0

Πίνακας 9 Αποτελέσματα βιοχημικών αναλύσεων στο χρόνο 0

Από τα προηγούμενα αποτελέσματα φαίνεται πως τα επίπεδα όλων των βιοχημικών παραμέτρων βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών. Για τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, αυτά βρίσκονται κάτω από την τιμή των 160 mg/dL που έχει τεθεί ως το ανώτερο όριο για την πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου ανθρώπων με 0 έως 1 παράγοντα κινδύνου.

Πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής (χρόνος 0) εκτιμήθηκε η ενεργότητα της νόσου μέσω των δεικτών Truelove & Witts και Mayo Score Activity Index (partial version), καθώς και η ποιότητα ζωής των ασθενών με το ερωτηματολόγιο IBDQ. Επιπρόσθετα, για την αξιολόγηση της φλεγμονής, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης του επιθηλίου του εντέρου τα οποία αντανακλώνονται σε δείγμα κοπράνων των συμμετεχόντων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ακολούθως (Πίνακας 10):

Παράμετρος	ΕΞΑΡΣΗ		ΥΦΕΣΗ		Αναφορά
	Mean $\pm$ SD	Εύρος	Mean $\pm$ SD	Εύρος	
IBDQ	146,8 $\pm$ 27,4	98,0 – 200,0	178,9 $\pm$ 30,4	83,0 – 211,0	Pallis και συν, 2004
MSC	4,0 $\pm$ 1,9	1,0 – 8,0	1,0 $\pm$ 0,8	0,0 – 3,0	Turner και συν, 2009
LYS (μg/g)	23,0 $\pm$ 28,7	5,2 – 111,8	18,3 $\pm$ 27,6	5,2 – 126,3	Veer και συν, 1998
CAL (μg/g)	1099,0 $\pm$ 953,0	84,0 – 2840,0	662,7 $\pm$ 655,0	82,8 – 2289,3	Benítez και García-Sánchez, 2015

Πίνακας 10 Δείκτες ειδικοί για ΙΦΝΕ στο χρόνο 0 (IBDQ: ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής, MSC: δείκτης ενεργότητας Mayo Score, LYS: λυσοζύμη, CAL: καλπροτεκτίνη)

Βάσει των στοιχείων του παραπάνω πίνακα προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

- I) **Ερωτηματολόγιο IBDQ:** Πρόκειται για ένα έγκυρο ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ. Περιλαμβάνει 32 ερωτήσεις που αφορούν: α) εντερικά συμπτώματα, β) συστηματικά συμπτώματα, γ) συναισθηματική λειτουργία και δ) κοινωνική λειτουργία. Κάθε ερώτηση βαθμολογείται από 1 (χειρότερο) έως 7 (καλύτερο), παρέχοντας συνολικό σκορ από 32 έως 224 βαθμούς, με υψηλότερες τιμές να υποδεικνύουν καλύτερη ποιότητα ζωής (Pallis και συν, 2004). Οι ασθενείς σε έξαρση βαθμολόγησαν την ποιότητα ζωής τους ως μέτρια βάσει του IBDQ, με μέση τιμή σκορ $146,8 \pm 27,4$ (εύρος: 98,0 - 200,0). Δηλαδή η μέση τιμή προσεγγίζει το 57,3% του μέγιστου σκορ. Από την άλλη, το σκορ των ασθενών σε ύφεση ήταν υψηλότερο, με τη μέση τιμή $178,9 \pm 30,4$ (εύρος: 83,0 - 211,0) να προσεγγίζει το 69,9% του μέγιστου σκορ. Συνεπώς, φαίνεται πως οι ασθενείς σε ύφεση παρουσίαζαν πιο βελτιωμένη ποιότητα ζωής στο χρόνο 0, σε σχέση με αυτούς σε έξαρση.
- II) **Mayo Score Activity Index (partial version):** Πρόκειται για τροποποιημένη, μη-επεμβατική μορφή του Mayo Score, που βασίζεται αποκλειστικά στη συχνότητα των κενώσεων, την αιμορραγία από το ορθό και την αξιολόγηση από ιατρό, παραλείποντας τα ενδοσκοπικά ευρήματα. Ωστόσο, φαίνεται πως λειτουργεί εξίσου καλά με το full Mayo Score, συνιστώντας ένα έγκυρο εργαλείο για την εκτίμηση της ενεργότητας της Ελκώδους Κολίτιδας και χρησιμοποιείται σε πλήθος κλινικών μελετών (Turner και συν, 2009). Με βάση το σκορ, η νόσος ταξινομείται ως προς την ενεργότητα ως εξής: Ύφεση=0-1, Ήπια=2-4, Μέτρια=5-6 και Σοβαρή=7-9. Στους ασθενείς της μελέτης σε φάση έξαρσης η μέση τιμή του σκορ βρέθηκε ίση με $4,0 \pm 1,9$ κατατάσσοντας τη νόσο ως ήπια. Ωστόσο, παρουσιάζεται μεγάλη διακύμανση τιμών (εύρος: 1,0 - 8,0) και η μέση τιμή αυτή προέκυψε σαν αποτέλεσμα του μικρού αριθμού του δείγματος. Στους ασθενείς σε ύφεση η μέση τιμή του σκορ βρέθηκε ίση με $1,0 \pm 0,8$ (εύρος: 0,0 - 3,0). Το σκορ αυτό αφενός υποδεικνύει ότι οι ασθενείς όντως βρίσκονταν σε ύφεση στο χρόνο 0 και αφετέρου είναι μικρότερο από το αντίστοιχο των ασθενών σε έξαρση, επιβεβαιώνοντας την ικανότητα του δείκτη να αποτυπώνει τη διαφορά ενεργότητας της νόσου.

- III) Δείκτης ενεργότητας Truelove & Witts:** Πρόκειται για ένα δείκτη ειδικό για Ελκώδη Κολίτιδα που εκτιμά την ενεργότητα με βάση τον αριθμό των κενώσεων, την παρουσία αίματος σε αυτές, την παρουσία πυρετού, το σφυγμό, την αναιμία καθώς και την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών. Η νόσος ταξινομείται με βάση τις παραμέτρους αυτές ως ήπια, μέτρια και σοβαρή, όπως έχει παρουσιαστεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο (βλέπε Εικόνα 5 σελίδα 34). Στο χρόνο 0, όλοι οι ασθενείς σε ύφεση (N=22) πληρούσαν τα κριτήρια ώστε η νόσος να χαρακτηριστεί ως ήπια. Από την άλλη, από το σύνολο των 19 ασθενών σε έξαρση, 5 παρουσίαζαν ήπια νόσο, 13 παρουσίαζαν νόσο μέτριας σοβαρότητας, ενώ μόνο ένας ασθενής εμφάνιζε σοβαρή νόσο. Επομένως, ο συγκεκριμένος δείκτης διέκρινε ικανοποιητικά τη δραστηριότητα της νόσου στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης.
- IV) Λυσοζύμη κοπράνων:** Συνιστά δείκτη φλεγμονής που χρησιμοποιείται επικουρικά της καλπροτεκτίνης για την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου. Η μέτρησή της δε βοηθά σημαντικά στη διάγνωση και τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της νόσου συνολικά, αλλά μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου παχέος εντέρου (Veer και συν, 1998). Φυσιολογικά επίπεδα δεν έχουν οριστεί, αλλά η αξιολόγηση της ενεργότητας προκύπτει από τη σύγκριση αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα στην παρούσα μελέτη, η μέση τιμή επιπέδων λυσοζύμης των ασθενών σε έξαρση προσδιορίστηκε στα $23,0 \pm 28,7$ $\mu\text{g/g}$ παρουσιάζοντας μεγάλη διακύμανση (εύρος: 5,2 - 111,8 $\mu\text{g/g}$). Η αντίστοιχη των ασθενών σε ύφεση βρέθηκε ίση με $18,3 \pm 27,6$ $\mu\text{g/g}$ παρουσιάζοντας επίσης μεγάλη διακύμανση (εύρος: 5,2 - 126,3 $\mu\text{g/g}$). Η μέση συγκέντρωση λυσοζύμης κοπράνων των ασθενών σε έξαρση, στο χρόνο 0, βρέθηκε ελαφρώς αυξημένη από εκείνη των ασθενών σε ύφεση. Αυτό δίνει μεν την πληροφορία ότι μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχε διαφορά ως προς την ενεργότητα της νόσου, ωστόσο δεν αποτυπώνεται σημαντικά το μέγεθος της διαφοράς αυτής.
- V) Καλπροτεκτίνη κοπράνων:** Αποτελεί ένα βιοδείκτη που επιβεβαιώνει τα ενδοσκοπικά ευρήματα της βαρύτητας (ύφεση, έξαρση) ή μπορεί να είναι και προγνωστικός δείκτης της αλλαγής στη βαρύτητα. Επιπλέον, ο ρόλος της καλπροτεκτίνης έχει διερευνηθεί και ως προς τη διάγνωση της ΙΦΝΕ και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη φαρμακευτική θεραπεία (Benítez και García-Sánchez, 2015). Στο μέλλον μπορεί να αποτελεί ειδικό για τη νόσο βιοδείκτη, όμως μένει να επιβεβαιωθεί. Αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί παγκοσμίως με σκοπό να προσδιοριστεί ένα κατωφλικό επίπεδο που να υποδεικνύει την

ύπαρξη φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου, με την καθεμιά να εξάγει διαφορετικά αποτελέσματα. Στην παρούσα μελέτη, η μέση συγκέντρωση καλπροτεκτίνης κοπράνων των ασθενών σε έξαρση προσδιορίστηκε στα $1099,0 \pm 953,0$ $\mu\text{g/g}$ παρουσιάζοντας μεγάλη διακύμανση (εύρος: $84,0 - 2840,0$ $\mu\text{g/g}$). Η μέση τιμή επιπέδων καλπροτεκτίνης στους ασθενείς σε ύφεση βρέθηκε ίση με $662,7 \pm 655,0$ $\mu\text{g/g}$ παρουσιάζοντας επίσης μεγάλη διακύμανση (εύρος: $82,8 - 2289,3$ $\mu\text{g/g}$). Παρατηρείται πως η μέση συγκέντρωση καλπροτεκτίνης κοπράνων των ασθενών σε έξαρση ήταν πιο αυξημένη συγκριτικά της αντίστοιχης των ασθενών σε ύφεση, υποδεικνύοντας νόσο μεγαλύτερης σοβαρότητας στους ασθενείς αυτούς. Αναφορικά με το παρατηρούμενο μεγάλο εύρος τιμών, αυτό σχετίζεται με τους περιορισμούς του συγκεκριμένου δείκτη. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα καλπροτεκτίνης μπορεί να βρεθούν αυξημένα και σε διαταραχές μη σχετιζόμενες με την ΙΦΝΕ, όπως εντερικές λοιμώξεις, νεοπλασία, πολύποδες και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Παρόλο που συγκέντρωση 50 $\mu\text{g/g}$ μπορεί να θεωρηθεί ως ανώτερο φυσιολογικό όριο, δεν έχει περιγραφεί πλήρως ένα βέλτιστο κατωφλικό επίπεδο για τη διάκριση της ΙΦΝΕ από τις άλλες εντερικές παθολογικές οντότητες. Το κατωφλικό επίπεδο που αναφέρεται πιο συχνά κυμαίνεται από 50 έως 200 $\mu\text{g/g}$, χωρίς ωστόσο να έχει εδραιωθεί. Επομένως, δεν έχουν καθιερωθεί ακόμα κατωφλικές τιμές που να υποδεικνύουν την παρουσία ή απουσία εντερικής φλεγμονής καθώς και να επιτρέπουν το διαχωρισμό μεταξύ των διαφόρων εντερικών παθήσεων. Έτσι, παρατηρείται σημαντική διακύμανση των συγκεντρώσεων καλπροτεκτίνης μεταξύ των ασθενών με ΙΦΝΕ, αλλά ακόμα και στον ίδιο ασθενή.

Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο, κατά την πρώτη επίσκεψη των ασθενών (χρόνος 0) ελήφθη διατροφικό ιστορικό. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των ανακλήσεων 24ωρου και του υπολογισμού του διατροφικού δείκτη MedDietScore παρουσιάζονται στον Πίνακα 11:

Παράμετρος	Mean $\pm$ SD	Εύρος
MedDietScore	30,2 $\pm$ 5,7	19,0 – 44,0
Kcal	1872,7 $\pm$ 759,8	809,8 – 4532,9
CHO (g)	209,4 $\pm$ 93,4	77,3 – 464,7
CHO (%)	45,1 $\pm$ 10,4	21,5 – 69,2
PRO (g)	91,9 $\pm$ 49,6	24,6 – 274,8
PRO (%)	20,0 $\pm$ 8,0	8,3 – 36,5
FAT (g)	76,0 $\pm$ 42,8	14,0 – 190,8
FAT (%)	35,3 $\pm$ 11,9	14,3 – 56,0
CHOL (mg)	353,8 $\pm$ 370,9	22,2 – 2063,0
SFA (g)	22,6 $\pm$ 13,4	3,6 – 65,1
MUFA (g)	33,6 $\pm$ 21,7	4,0 – 92,1
PUFA (g)	12,6 $\pm$ 9,8	1,2 – 60,0
TRANS (g)	0,5 $\pm$ 0,9	0,0 – 4,3
Oleic (g)	28,5 $\pm$ 19,0	3,4 – 82,6
Linoleic (g)	9,9 $\pm$ 9,0	1,9 – 57,4
Linolenic (g)	0,9 $\pm$ 0,5	0,1 – 2,2
EPA (g)	0,1 $\pm$ 0,3	0,0 – 2,0
DHA (g)	0,2 $\pm$ 0,7	0,0 – 4,4
β -caroten (μ g)	1336,3 $\pm$ 3121,4	0,0 – 14584,6
α -caroten (μ g)	492,5 $\pm$ 1386,9	0,0 – 6038,1
Lycopene (μ g)	2721,3 $\pm$ 4426,1	0,0 – 20394,4
Vit C (mg)	58,9 $\pm$ 67,7	0,0 – 338,3
Ca (mg)	791,3 $\pm$ 684,0	79,5 – 3354,6
Fe (mg)	12,7 $\pm$ 7,5	4,4 – 42,6
Vit D (μ g)	1,9 $\pm$ 2,6	0,0 – 12,4
Vit E (mg)	1,2 $\pm$ 1,6	0,0 – 7,0
a-tocopherol (mg)	5,5 $\pm$ 3,9	0,0 – 16,9
Vit K (μ g)	38,4 $\pm$ 31,4	0,0 – 162,6
Se (μ g)	102,8 $\pm$ 57,8	0,0 – 281,2
Fiber (g)	12,6 $\pm$ 11,6	1,9 – 69,7
Glucose (g)	11,0 $\pm$ 14,3	0,0 – 74,2
Lactose (g)	1,7 $\pm$ 4,0	0,0 – 17,0
Fructose (g)	13,5 $\pm$ 18,0	0,0 – 84,3
Caffeine (mg)	158,5 $\pm$ 316,3	0,0 – 1507,3

Πίνακας 11 Διατροφικά στοιχεία των ασθενών στο χρόνο 0

Ο Διατροφικός Δείκτης MedDietScore αποτελεί «αλγεβρικό μέτρο» του κατά πόσο ένα άτομο προσεγγίζει τις συστάσεις της Μεσογειακής Διατροφής. Η αποτίμηση του βαθμού προσκόλλησης βασίζεται σε 11 βασικά συστατικά αυτής (μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, πατάτες, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρι, κόκκινο κρέας, πουλερικά, πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα και αλκοόλ). Για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρείται ότι πλησιάζουν αυτό το διατροφικό μοτίβο, αποδίδεται βαθμολογία 0, 1, 2, 3, 4 και 5 όταν ο ερωτώμενος αναφέρει καθόλου κατανάλωση, σπάνια, συχνή, πολύ συχνή, εβδομαδιαία και καθημερινή, αντίστοιχα. Για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρείται ότι απέχουν από αυτό, αποδίδεται η βαθμολογία σε αντίστροφη κλίμακα. Ειδικά για το αλκοόλ, αποδίδεται βαθμολογία 5 για κατανάλωση μικρότερη των 300 mL/ημέρα, βαθμολογία 0 για κατανάλωση άνω των 700 mL/ημέρα ή καθόλου και βαθμολογία 1-4 για κατανάλωση 300-400, 400-500, 500-600 και 600-700 mL/ημέρα αντίστοιχα (βλέπε Παράρτημα σελίδα 135). Το συνολικό σκορ του δείκτη κυμαίνεται από 0 έως 55 βαθμούς, με υψηλότερες βαθμολογίες να υποδεικνύουν μεγαλύτερη προσκόλληση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Panagiotakos και συν, 2006).

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 11 φαίνεται πως οι ασθενείς της μελέτης στο χρόνο 0 παρουσίαζαν μέτριου βαθμού προσκόλληση στο Μεσογειακό πρότυπο. Η μέση τιμή σκορ βρέθηκε ίση με $30,2 \pm 5,7$ (εύρος: 19,0 - 44,0) και προσεγγίζει σχεδόν το 55% του μέγιστου σκορ. Αν εξεταστεί η διατροφή των συμμετεχόντων ως προς τα μακροθρεπτικά συστατικά, παρατηρείται πως απέχει από την παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή που περιέγραψε ο Ancel Keys στη Μελέτη των Επτά Χωρών. Σε αυτή, η ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη προερχόταν από 40% Λίπος (εκ του οποίου περίπου 50% Μονοακόρεστο), 40% Υδατάνθρακες και 17-20% Πρωτεΐνη (Keys και συν, 1986). Αν και παρατηρείται μεγάλη διακύμανση, το μέσο ποσοστό λίπους της διατροφής των ασθενών ήταν μικρότερο σε σχέση με το παραπάνω πρότυπο (35,3%), με το μονοακόρεστο να ανέρχεται σε 44,2% αυτού, των υδατανθράκων ήταν πιο αυξημένο (45,1%) και αυτό της πρωτεΐνης βρισκόταν οριακά εντός του εύρους (20,0%).

Η μέτριου βαθμού προσκόλληση και η απόκλιση από τη Μεσογειακή Διατροφή μπορεί να ερμηνευτεί με βάση τα διατροφικά σχήματα που ακολουθούν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ. Συγκεκριμένα, σε μελέτες όπου οι ασθενείς κλήθηκαν να αναφέρουν τρόφιμα που θεωρούσαν ότι επιβαρύνουν τα συμπτώματα για τη νόσο, διαπιστώθηκε πως μεταξύ αυτών υπήρχαν και τρόφιμα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Διατροφής, όπως φρούτα, φυλλώδη και μη λαχανικά, γαλακτοκομικά, τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, καρύδια και φασόλια (Cohen και συν, 2013). Οι ασθενείς τείνουν να περιορίζουν ή/και να αποκλείουν τα τρόφιμα αυτά από τη διατροφή τους λόγω φόβου επιδείνωσης των συμπτωμάτων τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Από τους 41 ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα που αναλύθηκαν (19 σε έξαρση και 22 σε ύφεση), ολοκλήρωσαν τη μελέτη 15 ασθενείς σε έξαρση και 17 σε ύφεση. Οι υπόλοιποι είτε αποχώρησαν οικειοθελώς είτε αποκλείστηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής.

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης βασίστηκε στην κλινική εικόνα των ασθενών καθώς και σε δείκτες φλεγμονής στα κόπρανα. Η πρώτη περιλάμβανε, μεταξύ άλλων, βιοχημικές αναλύσεις πριν την παρέμβαση (χρόνος 0) και στο τέλος αυτής (χρόνος 3 ή 6). Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών των ασθενών σε φάση έξαρσης και ύφεσης, πριν και μετά το τέλος της παρέμβασης με Μαστίχα Χίου (Verum) και εικονικό φάρμακο (Placebo), καθώς και η ποσοστιαία μεταβολή τους κατά την ολοκλήρωση της παρέμβασης στις ομάδες αυτές.

Η ημερήσια κατανάλωση 2.8 g Μαστίχας Χίου είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων ουρίας των ασθενών σε ύφεση, από $39,0 \pm 4,0$ mg/dL σε $30,5 \pm 3,1$ mg/dL ($p=0,007$). Μάλιστα, τα επίπεδα του δείκτη μειώθηκαν κατά 21,6% έναντι της κατά 2% αύξησής τους στην ομάδα ελέγχου (placebo), ωστόσο μη στατιστικά σημαντικά.

Επίσης, φαίνεται πως στους ασθενείς σε ύφεση που λάμβαναν placebo αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα LDL χοληστερόλης από $111,7 \pm 45,9$ mg/dL σε $120,9 \pm 47,9$ mg/dL ($p=0,021$). Από την άλλη, στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης τα επίπεδα LDL μειώθηκαν από $118,0 \pm 28,0$ mg/dL σε $110,0 \pm 20,0$ mg/dL. Μάλιστα, σημειώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη σύγκριση των επιπέδων της LDL στο τέλος της παρέμβασης, μεταξύ placebo και verum, με συνολική μείωση κατά 5,5% στην ομάδα παρέμβασης και αύξηση κατά 8,8% στην ομάδα ελέγχου ($p=0,035$), όπως απεικονίζεται και στο Σχήμα 6.

Από τον Πίνακα 14 διαπιστώνεται επίσης στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης των ασθενών σε ύφεση που λάμβαναν ταμπλέτες Μαστίχας κατά 9,1% σε σχέση με την κατά 5,6% αύξηση σε αυτούς που λάμβαναν placebo ($p=0,012$), όπως απεικονίζεται και στο Σχήμα 7. Επιπλέον, στατιστικά σημαντική διαφορά υπάρχει και ως προς το ηπατικό ένζυμο γ-Γλουταμυλοτρανσφεράση (γ-GT), τα επίπεδα του οποίου μειώθηκαν κατά 39,3% στους ασθενείς σε ύφεση που λάμβαναν συμπλήρωμα Μαστίχας, ενώ αυξήθηκαν κατά 0,8% στην ομάδα ελέγχου ($p=0,010$). Η διαφορά αυτή παρουσιάζεται στο Σχήμα 8.

ΕΞΑΡΣΗ UC

		VERUM			PLACEBO		
		Time 0	Time 3		Time 0	Time 3	
	Φ.Τ.	MO ± SD	MO ± SD	sig	MO ± SD	MO ± SD	sig
CRP (mg/L)	< 6	4,1 ± 4,7	3,7 ± 2,4	0,887	2,8 ± 2,4	4,3 ± 3,6	0,506
AMYLASE (iu/L)	28-100	76,8 ± 22,5	89,0 ± 33,2	0,219	70,4 ± 36,4	63,4 ± 36,9	0,072
FIBRINOGEN (mg/dL)	180-430	265,6 ± 49,8	221,6 ± 49,2	0,196	261,8 ± 40,9	272,3 ± 102,3	0,814
Fe (μg/dL)	60-160	74,6 ± 42,0	69,4 ± 35,2	0,823	48,8 ± 22,3	36,4 ± 14,9	0,218
TOTAL BILIR (mg/dL)	0,1-1,2	0,9 ± 0,8	0,7 ± 0,6	0,261	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,740
DIRECT BILIR (mg/dL)	0,1-0,3	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,231	0,1 ± 0,07	0,1 ± 0,09	0,581
GLUCOSE (mg/dL)	70-110	91,6 ± 7,5	87,6 ± 12,5	0,579	102,8 ± 15,2	91,6 ± 20,5	0,279
UREA (mg/dL)	10-50	38,4 ± 18,5	35,0 ± 10,2	0,629	33,1 ± 7,5	27,6 ± 9,8	0,078
TOTAL CHOL (mg/dL)	130-200	165,4 ± 36,4	173,8 ± 43,2	0,358	184,8 ± 38,9	174,5 ± 20,1	0,310
HDL CHOL (mg/dL)	>40	53,6 ± 23,2	56,8 ± 18,0	0,651	58,6 ± 22,3	61,0 ± 16,3	0,538
LDL CHOL (mg/dL)	< 100-160	94,6 ± 21,9	97,6 ± 30,0	0,567	100,1 ± 24,7	95,5 ± 15,8	0,435
TG (mg/dL)	< 150	85,6 ± 36,5	97,4 ± 36,7	0,546	130,1 ± 91,8	89,8 ± 49,2	0,096
ALBUMIN (g/dL)	3,0-5,0	4,3 ± 0,4	4,1 ± 0,3	0,142	4,1 ± 0,1	4,3 ± 0,3	0,186
SGOT/AST (iu/L)	11-38	17,6 ± 1,1	17,0 ± 3,3	0,710	15,1 ± 3,5	16,1 ± 2,8	0,649
SGPT/ALT (iu/L)	11-43	20,4 ± 2,7	16,0 ± 4,5	0,094	15,5 ± 6,6	14,8 ± 6,8	0,586
γ-GT (iu/L)	10-60	16,0 ± 8,5	14,8 ± 4,3	0,591	18,5 ± 13,0	13,6 ± 4,3	0,274
ALP (iu/L)	25-129	62,6 ± 11,8	61,8 ± 9,5	0,904	53,5 ± 15,0	54,5 ± 14,6	0,727
LDH (U/L)	122-225	149,6 ± 38,6	147,2 ± 25,8	0,839	179,6 ± 66,0	195,1 ± 55,9	0,200

Πίνακας 12 Αποτελέσματα βιοχημικών αναλύσεων πριν και μετά την παρέμβαση στους ασθενείς σε έξαρση

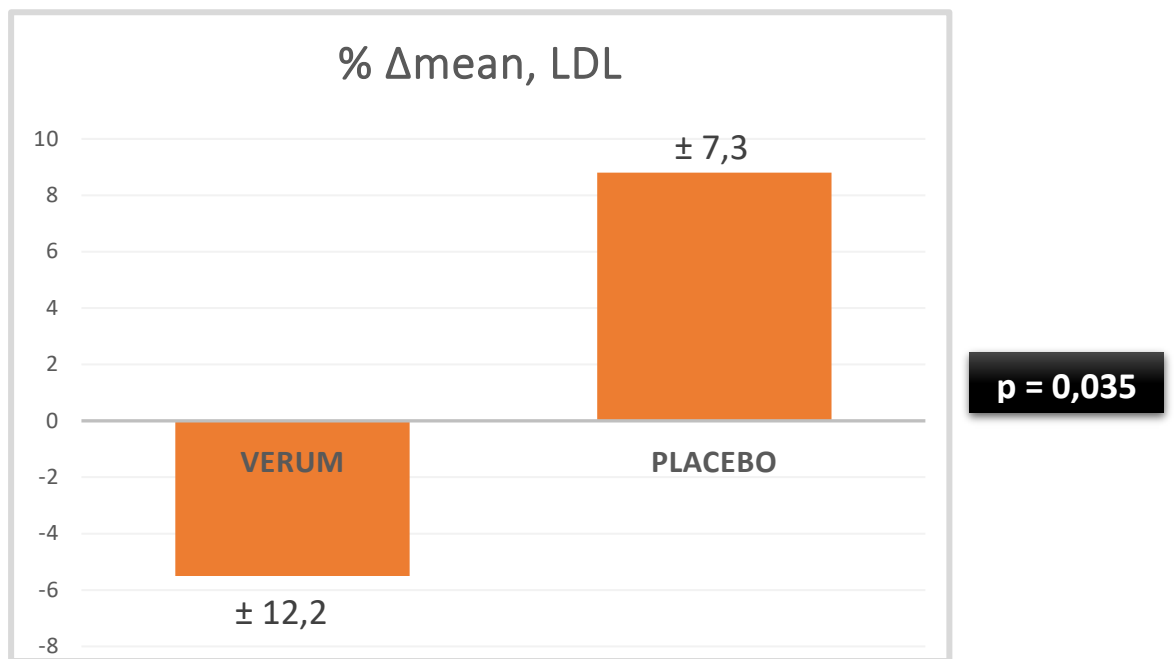
ΥΦΕΣΗ UC

		VERUM			PLACEBO		
		Time 0	Time 6		Time 0	Time 6	
	Φ.Τ.	MO ± SD	MO ± SD	sig	MO ± SD	MO ± SD	sig
CRP (mg/L)	< 6	13,6 ± 16,9	0,9 ± 0,1	0,485	0,7 ± 0,4	0,5 ± 0,1	0,338
AMYLASE (iu/L)	28-100	68,7 ± 17,2	56,5 ± 11,4	0,054	72,6 ± 25,6	66,3 ± 18,9	0,235
FIBRINOGEN (mg/dL)	180-430	224,0 ± 22,7	238,7 ± 141,0	0,852	232,8 ± 25,3	188,8 ± 34,2	0,115
Fe (μg/dL)	60-160	59,7 ± 34,4	62,0 ± 32,0	0,928	72,4 ± 22,4	73,1 ± 29,4	0,960
TOTAL BILIR (mg/dL)	0,1-1,2	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,3	0,551	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,3	0,485
DIRECT BILIR (mg/dL)	0,1-0,3	0,1 ± 0,04	0,2 ± 0,1	0,304	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,760
GLUCOSE (mg/dL)	70-110	88,0 ± 25,4	88,2 ± 3,9	0,983	77,4 ± 13,5	78,9 ± 14,6	0,859
UREA (mg/dL)	10-50	39,0 ± 4,0	30,5 ± 3,1	0,007	29,5 ± 6,4	29,0 ± 7,2	0,890
TOTAL CHOL (mg/dL)	130-200	184,0 ± 31,6	165,7 ± 20,3	0,114	200,1 ± 44,4	211,1 ± 46,3	0,062
HDL (mg/dL)	>40	45,7 ± 4,3	37,0 ± 6,3	0,136	70,5 ± 19,4	73,0 ± 20,6	0,299
LDL (mg/dL)	< 100-160	118,0 ± 28,0	110,0 ± 20,0	0,328	111,7 ± 45,9	120,9 ± 47,9	0,021
TG (mg/dL)	< 150	101,5 ± 30,0	94,5 ± 30,3	0,781	88,5 ± 54,6	85,7 ± 32,3	0,854
ALBUMIN (g/dL)	3,0-5,0	4,5 ± 0,1	4,5 ± 0,4	1,000	4,5 ± 0,1	4,5 ± 0,2	0,522
SGOT/AST (iu/L)	11-38	12,2 ± 2,7	15,7 ± 4,6	0,261	18,0 ± 5,3	16,1 ± 2,8	0,464
SGPT/ALT (iu/L)	11-43	15,7 ± 10,9	12,5 ± 4,8	0,401	19,6 ± 9,9	14,7 ± 5,7	0,111
γ-GT (iu/L)	10-60	24,5 ± 17,3	12,7 ± 5,6	0,179	11,8 ± 4,0	11,8 ± 3,9	1,000
ALP (iu/L)	25-129	56,0 ± 11,0	60,7 ± 22,5	0,609	60,5 ± 11,9	60,5 ± 16,3	1,000
LDH (U/L)	122-225	126,7 ± 15,0	130,0 ± 13,5	0,485	169,3 ± 33,3	166,7 ± 45,5	0,804

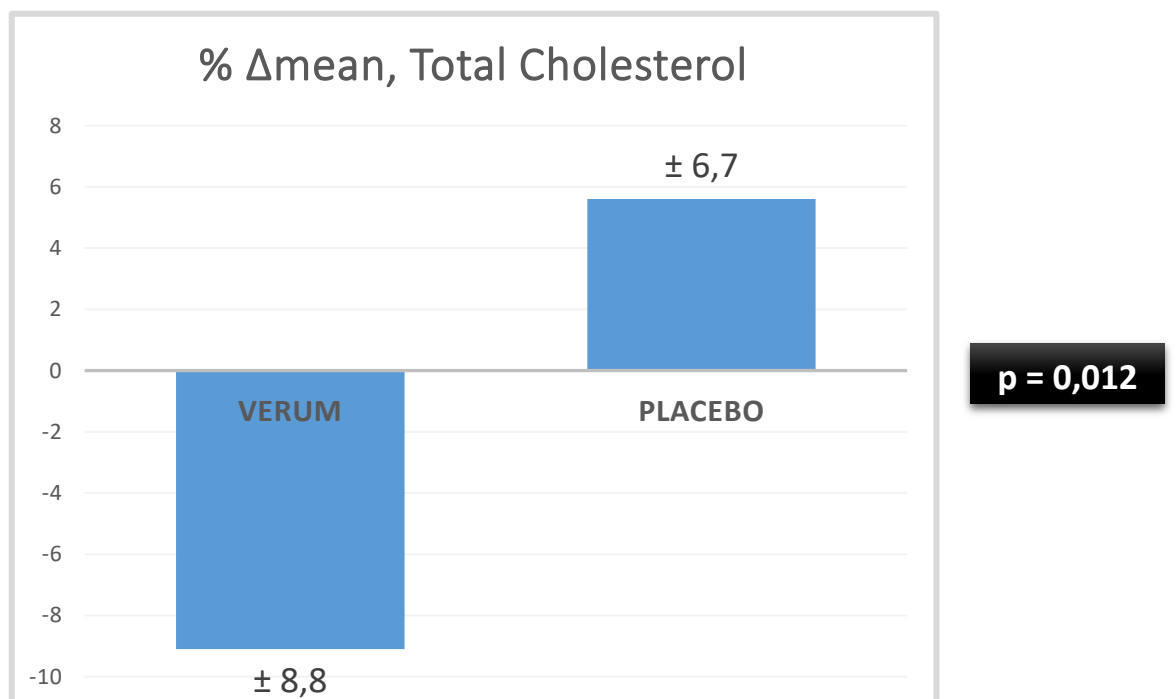
Πίνακας 13 Αποτελέσματα βιοχημικών αναλύσεων πριν και μετά την παρέμβαση στους ασθενείς σε ύφεση

ΕΞΑΡΣΗ UC				ΥΦΕΣΗ UC		
	VERUM	PLACEBO		VERUM	PLACEBO	
	% Δmean		sig	% Δmean		sig
CRP (mg/L)	+178,5	+245,7	0,763	+49,7	-25,1	0,571
AMYLASE (iu/L)	+14,1	-10,7	0,076	-16,9	-6,6	0,180
FIBRINOGEN (mg/dL)	-14,8	+6,0	0,338	+3,44	-17,8	0,404
Fe (μg/dL)	+12,3	-14,1	0,531	+68,3	+15,3	0,640
TOTAL BILIR (mg/dL)	-7,5	+5,2	0,691	+8,3	+3,4	0,888
DIRECT BILIR (mg/dL)	+7,6	+46,7	0,504	+47,2	+18,8	0,541
GLUCOSE (mg/dL)	-3,8	-9,7	0,631	+5,8	+4,5	0,938
UREA (mg/dL)	0,0	-17,8	0,282	-21,6	+2,0	0,155
TOTAL CHOL (mg/dL)	+5,0	-3,7	0,261	-9,1	+5,6	0,012
HDL CHOL (mg/dL)	+10,8	+8,8	0,892	-18,3	+3,6	0,016
LDL CHOL (mg/dL)	+2,0	-2,3	0,610	-5,5	+8,8	0,035
TG (mg/dL)	+23,5	-26,2	0,079	-0,2	+7,0	0,738
ALBUMIN (g/dL)	-4,4	+4,3	0,054	+0,2	+0,6	0,952
SGOT/AST (iu/L)	-3,3	+13,9	0,401	+32,2	-3,7	0,155
SGPT/ALT (iu/L)	-21,2	-1,4	0,153	-10,7	-17,8	0,629
γ-GT (iu/L)	-0,3	-12,0	0,438	-39,3	+0,8	0,010
ALP (iu/L)	+0,6	+2,8	0,812	+7,3	+0,4	0,640
LDH (U/L)	+1,0	+11,5	0,326	+2,8	-1,7	0,577

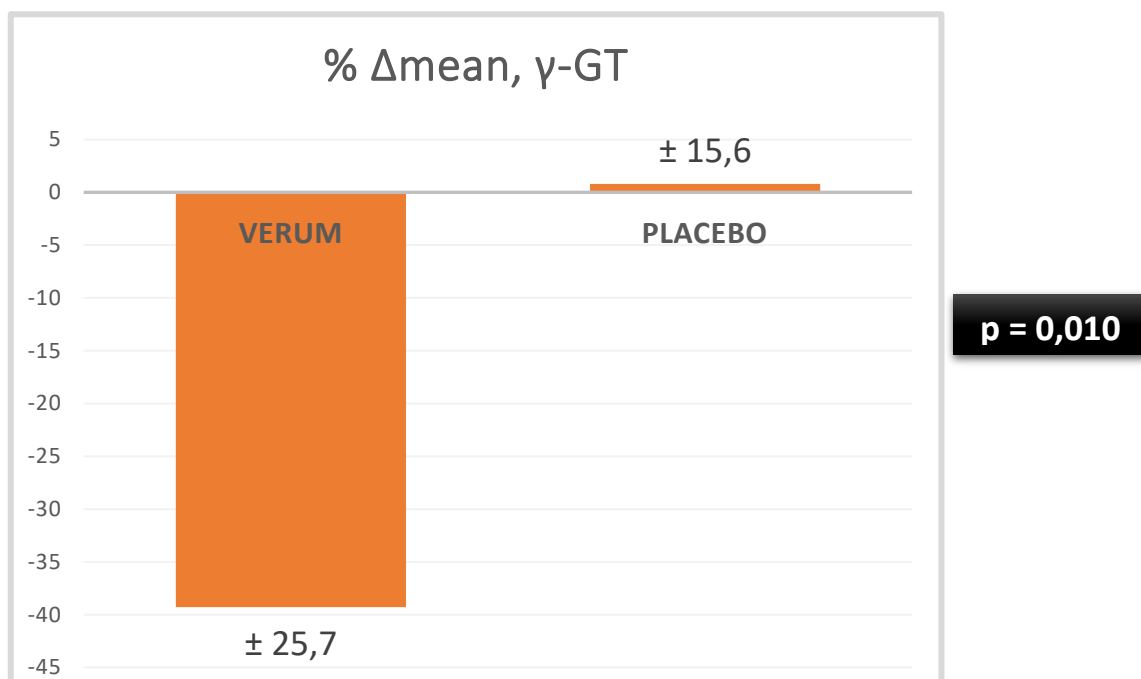
Πίνακας 14 Ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων των βιοχημικών παραμέτρων στο τέλος της παρέμβασης (- μείωση, + αύξηση)



Σχήμα 6 Διαφορά % των επιπέδων LDL χοληστερόλης μεταξύ Verum και Placebo



Σχήμα 7 Διαφορά % των επιπέδων ολικής χοληστερόλης μεταξύ Verum και Placebo



Σχήμα 8 Διαφορά % των επιπέδων γ-GT μεταξύ Verum και Placebo

Επιπλέον, αν και καταγράφεται μείωση στα επίπεδα HDL χοληστερόλης των ασθενών σε ύφεση που λάμβαναν ταμπλέτες Μαστίχας κατά 18,3% σε σχέση με την κατά 3,6% αύξηση των επιπέδων της ομάδας placebo ($p=0,016$), μολαταύτα αυτό έχει ελάχιστη κλινική σημασία καθώς δε μειώνεται σε επίπεδα που δηλώνουν αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα HDL των ασθενών της ομάδας ελέγχου αυξήθηκαν από $70,5 \pm 19,4$ mg/dL (χρόνος 0) σε $73,0 \pm 20,6$ mg/dL (χρόνος 6), ενώ της ομάδας παρέμβασης μειώθηκαν από $45,7 \pm 4,3$ mg/dL (χρόνος 0) σε $37,0 \pm 6,3$ mg/dL (χρόνος 6), χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Και στις δύο περιπτώσεις τα επίπεδα HDL χοληστερόλης βρίσκονται εντός των φυσιολογικών τιμών (>40 mg/dL), με την ομάδα verum στο χρόνο 6 να βρίσκεται ελάχιστα κάτω από την τιμή αυτή.

Τα αποτελέσματα της παρούσας κλινικής δοκιμής αναφορικά με την επίδραση της Μαστίχας Χίου σε βιοχημικούς δείκτες έρχονται σε πλήρη συμφωνία με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, η μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης και ενζύμου γ-GT είχε σημειωθεί και στη μελέτη των Triantafyllou και συνεργατών (2007), ο σχεδιασμός της οποίας περιγράφεται στο θεωρητικό μέρος της παρούσας πτυχιακής εργασίας. Επιπλέον, η ευεργετική επίδραση της Μαστίχας σε λιπιδαιμικούς δείκτες διαπιστώθηκε και από τη μελέτη των Kartalis και συνεργατών (2016), κατά την οποία παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης στους εθελοντές που κατανάλωναν Μαστίχα Χίου. Τα υψηλά επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης στον ορό συνιστούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συνεπώς, η ικανότητα της Μαστίχας να ελαττώνει τα επίπεδα αυτών των βιοχημικών δεικτών *in vivo*, επιβεβαιώνει τη σημαντική καρδιοπροστατευτική ιδιότητά της. Επιπλέον, η θετική επίδρασή της σε δείκτες που αντανakλούν ηπατική λειτουργία (γ-GT) αναδεικνύει το δυνητικό ηπατοπροστατευτικό ρόλο της. Οι ευεργετικές αυτές επιδράσεις της Μαστίχας Χίου αποδίδονται στη γενικότερη αντιοξειδωτική της δράση, σαν αποτέλεσμα της υψηλής περιεκτικότητάς της σε φυτοχημικά συστατικά.

Η κλινική εικόνα των ασθενών αξιολογήθηκε επίσης μέσω του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής IBDQ και των δεικτών ενεργότητας της νόσου Truelove & Witts και Mayo Score Activity Index (partial version). Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται τα αποτελέσματά τους σε φάση έξαρσης και ύφεσης, πριν και μετά το τέλος της παρέμβασης με Μαστίχα Χίου (Verum) και εικονικό φάρμακο (Placebo), καθώς και η ποσοστιαία μεταβολή τους στο τέλος της κλινικής δοκιμής στις ομάδες αυτές.

ΕΞΑΡΣΗ UC						
	VERUM			PLACEBO		
	Time 0	Time 3		Time 0	Time 3	
	MO ± SD	MO ± SD	sig	MO ± SD	MO ± SD	sig
IBDQ	160,3 ± 20,8	168,8 ± 27,6	0,132	131,4 ± 24,6	156,0 ± 34,9	0,124
MSC	3,7 ± 2,0	1,8 ± 1,4	0,058	4,3 ± 1,9	2,5 ± 2,0	0,035

Πίνακας 15 Αποτελέσματα δεικτών ειδικών για ΙΦΝΕ πριν και μετά την παρέμβαση στους ασθενείς σε έξαρση (IBDQ: ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής, MSC: δείκτης ενεργότητας Mayo Score)

ΥΦΕΣΗ UC						
	VERUM			PLACEBO		
	Time 0	Time 6		Time 0	Time 6	
	MO ± SD	MO ± SD	sig	MO ± SD	MO ± SD	sig
IBDQ	161,6 ± 40,4	182,7 ± 15,8	0,263	181,5 ± 27,3	189,7 ± 24,2	0,236
MSC	1,0 ± 1,0	0,3 ± 0,5	0,102	1,0 ± 0,8	1,0 ± 1,1	1,000

Πίνακας 16 Αποτελέσματα δεικτών ειδικών για ΙΦΝΕ πριν και μετά την παρέμβαση στους ασθενείς σε ύφεση (IBDQ: ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής, MSC: δείκτης ενεργότητας Mayo Score)

ΕΞΑΡΣΗ UC				ΥΦΕΣΗ UC		
	VERUM	PLACEBO		VERUM	PLACEBO	
	% Δmean		sig	% Δmean		sig
IBDQ	+5,1	+20,7	0,198	+22,7	+5,9	0,303
MSC	-6,4	-20,8	0,507	-66,6	+6,2	0,210

Πίνακας 17 Ποσοστιαία μεταβολή των σκορ των ειδικών δεικτών για ΙΦΝΕ στο τέλος της παρέμβασης (- μείωση, + αύξηση)

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 15 και τον Πίνακα 16, το σκορ του ερωτηματολογίου IBDQ παρουσίασε αύξηση σε όλες τις ομάδες στο τέλος της παρέμβασης, ωστόσο μη στατιστικά σημαντική λόγω του μικρού δείγματος ασθενών. Η αύξηση του σκορ υποδεικνύει βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Συγκεκριμένα, για τους ασθενείς σε ύφεση που λάμβαναν συμπλήρωμα Μαστίχας το σκορ του ερωτηματολογίου αυξήθηκε κατά 22,7%, έναντι της κατά 5,9% αύξησης στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Φαίνεται δηλαδή πως η κατανάλωση Μαστίχας οδήγησε σε μεγαλύτερη αντιλαμβανόμενη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ανενεργή νόσο. Απεναντίας, στους ασθενείς σε έξαρση που λάμβαναν το φυσικό συμπλήρωμα Μαστίχας, η μέση μεταβολή του σκορ στο τέλος της παρέμβασης παρουσίασε μικρότερη αύξηση σε σύγκριση με αυτή της ομάδας ελέγχου (5,1% έναντι 20,7%). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα προηγούμενα αποτελέσματα που αφορούσαν τους ασθενείς σε ύφεση, υποδεικνύοντας την ύπαρξη "placebo effect" στην ομάδα των ασθενών σε έξαρση. Δηλαδή, η βελτιωμένη ποιότητα ζωής που αντιλαμβάνονται οι ασθενείς αυτοί δεν αποδίδεται στις ιδιότητες του εικονικού φαρμάκου, αλλά στην έντονη πεποίθηση και προσδοκία τους για θεραπεία της νόσου. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής IBDQ είναι αυτοσυμπληρούμενο.

Παρόμοια αποτελέσματα εξάγονται και από το δείκτη ενεργότητας Mayo Score. Ειδικότερα, οι ασθενείς σε ύφεση που λάμβαναν ταμπλέτες Μαστίχας παρουσίασαν μείωση του σκορ του δείκτη κατά 66,6% έναντι της κατά 6,2% αύξησής του στην ομάδα ελέγχου. Η μείωση του σκορ αντικατοπτρίζει μείωση της ενεργότητας της νόσου. Συνεπώς, η ημερήσια κατανάλωση 2.8 g Μαστίχας Χίου φαίνεται να οδήγησε σε μείωση της ενεργότητας της νόσου. Από την άλλη, στους ασθενείς σε έξαρση παρατηρείται μείωση του σκορ του δείκτη, στην ομάδα παρέμβασης οριακά στατιστικά σημαντικά και στην ομάδα ελέγχου στατιστικά σημαντικά. Συγκεκριμένα, οι πρώτοι σημείωσαν μείωση του σκορ από $3,7 \pm 2,0$ σε $1,8 \pm 1,4$ ($p=0,058$) και οι δεύτεροι από $4,3 \pm 1,9$ σε $2,5 \pm 2,0$ ($p=0,035$). Με βάση την ποσοστιαία μεταβολή του σκορ στο τέλος της παρέμβασης, η ομάδα εικονικού φαρμάκου φαίνεται πως σημείωσε μεγαλύτερου βαθμού μείωση σε σχέση με την ομάδα Μαστίχας (μείωση κατά 20,8% έναντι 6,4%). Τα αποτελέσματα επομένως είναι αντιφατικά. Η παρατηρούμενη αντίθεση οφείλεται στην ύπαρξη placebo effect στην ομάδα των ασθενών σε έξαρση και η υπόθεση αυτή στηρίζεται στο γεγονός ότι ο υπολογισμός του σκορ του δείκτη βασίζεται στις απαντήσεις των ίδιων των εθελοντών.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα του δείκτη ενεργότητας Truelove & Witts, φάνηκε πως όλοι οι ασθενείς με ανενεργή νόσο στο χρόνο 0 παρέμειναν σε φάση ύφεσης μέχρι και το τέλος της παρέμβασης, με τη νόσο να χαρακτηρίζεται ως ήπια βάσει του δείκτη. Ο αριθμός των

ασθενών σε έξαρση στο χρόνο 0, που στη συνέχεια αποτέλεσε την ομάδα παρέμβασης, ανερχόταν σε 10. Από αυτούς, 3 παρουσίαζαν ήπια νόσο, 6 μέτρια και 1 ασθενής σοβαρή. Στο τέλος, 7 ασθενείς από αυτούς ολοκλήρωσαν την παρέμβαση, εκ των οποίων 5 παρουσίαζαν ήπια νόσο, 1 ασθενής παρουσίαζε μέτρια νόσο και 1 ασθενής σοβαρή. Φαίνεται πως η κατανάλωση Μαστίχας Χίου είχε θετική επίδραση στην ενεργότητα της νόσου εφόσον οι περισσότεροι ασθενείς που στο χρόνο 0 εμφάνιζαν νόσο μέτριας σοβαρότητας, στο χρόνο 3 παρουσίασαν ήπια νόσο. Επιπλέον, ο αριθμός των ασθενών σε έξαρση στο χρόνο 0, που στη συνέχεια αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου, ανερχόταν σε 9. Από αυτούς, 2 παρουσίαζαν ήπια νόσο, 7 μέτρια και κανένας ασθενής δεν εμφάνιζε σοβαρή νόσο. Στο τέλος, 7 ασθενείς από αυτούς ολοκλήρωσαν την παρέμβαση, εκ των οποίων 3 παρουσίαζαν ήπια νόσο, 3 μέτρια και 1 ασθενής σοβαρή νόσο. Παρατηρείται πως η πρόσληψη εικονικού φαρμάκου δεν είχε θετική επίδραση στην ενεργότητα της νόσου, καθώς λίγοι ασθενείς από τη μέτρια κατάσταση πέρασαν σε ήπια, ενώ ένας ασθενής που στο χρόνο 0 δεν εμφάνιζε σοβαρή νόσο, στο χρόνο 3 φαίνεται πως παρουσίασε υποτροπή.

Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενθαρρυντικά σε ό,τι αφορά τη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών, φανερώνοντας την επίδραση της Μαστίχας Χίου στην εξομάλυνση των συμπτωμάτων των ασθενών με ενεργή και ανενεργή νόσο, σε τέτοιο βαθμό που βελτιώνει τη δραστηριότητα τους στον ψυχολογικό και κοινωνικό τομέα.

Επιπλέον, για να αξιολογήσουμε τη φλεγμονώδη απόκριση στο επιθήλιο του εντέρου, έγινε ποσοτικός προσδιορισμός των φλεγμονωδών δεικτών καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης σε δείγμα κοπράνων, πριν την έναρξη (χρόνος 0) και μετά το τέλος της παρέμβασης (χρόνος 3 ή 6). Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα επίπεδά τους στους ασθενείς σε ύφεση και έξαρση, πριν και μετά το τέλος της παρέμβασης με Μαστίχα Χίου (Verum) και εικονικό φάρμακο (Placebo), καθώς και η ποσοστιαία μεταβολή τους στο πέρας της μελέτης στις ομάδες αυτές.

ΕΞΑΡΣΗ UC						
	VERUM			PLACEBO		
	Time 0	Time 3		Time 0	Time 3	
	MO ± SD	MO ± SD	sig	MO ± SD	MO ± SD	sig
LYS (µg/g)	22,8 ± 22,5	9,5 ± 3,8	0,174	17,1 ± 18,6	29,5 ± 24,4	0,369
CAL (µg/g)	1051,4 ± 788,5	542,8 ± 216,6	0,301	944,7 ± 889,9	1029,6 ± 918,7	0,750

Πίνακας 18 Επίπεδα λυσοζύμης (LYS) και καλπροτεκτίνης (CAL) σε δείγμα κοπράνων των ασθενών σε έξαρση πριν και μετά την παρέμβαση

ΥΦΕΣΗ UC						
	VERUM			PLACEBO		
	Time 0	Time 6		Time 0	Time 6	
	MO ± SD	MO ± SD	sig	MO ± SD	MO ± SD	sig
LYS (µg/g)	33,6 ± 47,8	7,3 ± 2,3	0,249	10,4 ± 11,8	6,8 ± 1,9	0,371
CAL (µg/g)	461,3 ± 386,9	1325,3 ± 559,6	0,057	643,8 ± 719,3	492,2 ± 436,6	0,656

Πίνακας 19 Επίπεδα λυσοζύμης (LYS) και καλπροτεκτίνης (CAL) σε δείγμα κοπράνων των ασθενών σε ύφεση πριν και μετά την παρέμβαση

ΕΞΑΡΣΗ UC				ΥΦΕΣΗ UC		
	VERUM	PLACEBO		VERUM	PLACEBO	
	% Δmean		sig	% Δmean		sig
LYS (μg/g)	-15,7	+161,2	0,115	-18,6	-5,5	0,626
CAL (μg/g)	+21,7	+22,3	0,995	+427,3	+188,4	0,329

Πίνακας 20 Ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων λυσοζύμης (LYS) και καλπροτεκτίνης (CAL) κοπράνων στο τέλος της παρέμβασης (- μείωση, + αύξηση)

Η κατανάλωση συμπληρώματος Μαστίχας Χίου φαίνεται πως μείωσε τα επίπεδα λυσοζύμης τόσο των ασθενών σε έξαρση όσο και σε ύφεση. Συγκεκριμένα, η μέση συγκέντρωση λυσοζύμης κοπράνων των ασθενών με ενεργή νόσο μειώθηκε από $22,8 \pm 22,5$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 0) σε $9,5 \pm 3,8$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 3). Η αντίστοιχη των ασθενών της ομάδας ελέγχου αυξήθηκε από $17,1 \pm 18,6$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 0) σε $29,5 \pm 24,4$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 3). Συνολικά, οι ασθενείς σε έξαρση που λάμβαναν Μαστίχα παρουσίασαν μείωση των επιπέδων λυσοζύμης κατά 15,7%, ενώ αυτοί που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σημείωσαν αύξηση των επιπέδων σε ποσοστό άνω του 100%. Αναφορικά με τους ασθενείς σε ύφεση, στην ομάδα παρέμβασης τα επίπεδα λυσοζύμης μειώθηκαν από $33,6 \pm 47,8$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 0) σε $7,3 \pm 2,3$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 6) και στην ομάδα ελέγχου μειώθηκαν από $10,4 \pm 11,8$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 0) σε $6,8 \pm 1,9$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 6). Φαίνεται πως η μείωση που σημειώθηκε στην ομάδα παρέμβασης ήταν μεγαλύτερη αυτής της ομάδας ελέγχου και μάλιστα σχεδόν τετραπλάσια (18,6% έναντι 5,5%).

Η ημερήσια πρόσληψη Μαστίχας Χίου φαίνεται να οδήγησε σε μείωση των επιπέδων καλπροτεκτίνης των ασθενών με ενεργή νόσο από $1051,4 \pm 788,5$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 0) σε $542,8 \pm 216,6$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 3). Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου σημειώθηκε αύξηση της μέσης συγκέντρωσης καλπροτεκτίνης από $944,7 \pm 889,9$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 0) σε $1029,6 \pm 918,7$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 3). Όσον αφορά τους ασθενείς σε ύφεση, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων καλπροτεκτίνης της ομάδας παρέμβασης από $461,3 \pm 386,9$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 0) σε $1325,3 \pm 559,6$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 6). Από την άλλη, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σημείωσαν ελάττωση των επιπέδων καλπροτεκτίνης από $643,8 \pm 719,3$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 0) σε $492,2 \pm 436,6$ $\mu\text{g/g}$ (χρόνος 6).

Αν και τα αποτελέσματα που παρατέθηκαν δεν είναι στατιστικά σημαντικά, η μείωση των επιπέδων καλπροτεκτίνης στο τέλος της τρίμηνης παρέμβασης στους ασθενείς με ενεργή νόσο, θα μπορούσε να υποδείξει μια πιθανή προστατευτική δράση της κατανάλωσης Μαστίχας Χίου, παράλληλα με τη συμβατική φαρμακοθεραπεία των ασθενών, στην εξέλιξη της φλεγμονής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων καλπροτεκτίνης και άρα ενδεχόμενη ευεργετική επίδραση της Μαστίχας στην ομάδα παρέμβασης των ασθενών σε ύφεση. Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης παρουσίασαν αύξηση, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό του δείγματος. Επιπλέον, η πιθανή μη συμμόρφωση στη λήψη του σκευάσματος Μαστίχας, δηλαδή η παράλειψη της κατανάλωσης των επιθυμητών δόσεων ημερησίως εξαιτίας του μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος της παρέμβασης (6 μήνες) αποτελεί ακόμα έναν περιορισμό της συγκεκριμένης μελέτης που μπορεί να συνέβαλε στο παραπάνω αποτέλεσμα. Επιπρόσθετα, αν ληφθεί υπόψη ο δυνητικός ρόλος της καλπροτεκτίνης

ως προγνωστικός δείκτης έξαρσης της νόσου, μπορεί να προβλεφθεί πιθανή υποτροπή των ασθενών αυτών, βάσει των αυξημένων επιπέδων στο τέλος της παρέμβασης.

Ωστόσο, δε γίνεται να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα καθώς ο συγκεκριμένος βιοδείκτης παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Υπό αυτήν την έννοια, η καλπροτεκτίνη είναι ένας βιοδείκτης που εάν αποδειχθεί ειδικός, θα υποκαταστήσει την παρεμβατική και επώδυνη βιοψία στη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου. Μέχρι τότε, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μεμονωμένα αλλά σε συνδυασμό με άλλες κλινικές, ενδοσκοπικές, ακτινολογικές και ιστολογικές παραμέτρους. Δεδομένου ότι στην παρούσα μελέτη δεν πραγματοποιήθηκαν ενδοσκοπικές και ιστολογικές αναλύσεις - που αποτελούν πρότυπη μέθοδο για τη διάγνωση της νόσου και την εκτίμηση της σοβαρότητας της φλεγμονής - η αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου και η πρόβλεψη υποτροπής δε μπορούν να βασιστούν αποκλειστικά στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης καλπροτεκτίνης σε δείγμα κοπράνων.

Σχετικά με τα αποτελέσματα προσδιορισμού της λυσοζύμης κοπράνων, η ελάττωση των επιπέδων της στους ασθενείς των ομάδων παρέμβασης, υποδεικνύει την πιθανή προστατευτική δράση της Μαστίχας στην εξέλιξη της γαστρεντερικής φλεγμονής. Όμως, ο συγκεκριμένος βιοδείκτης συνηθίζεται να χρησιμοποιείται ως βοηθητικό εργαλείο για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της φλεγμονής και της ενεργότητας της νόσου. Ως εκ τούτου και δεδομένης της απουσίας ενδοσκοπικών αναλύσεων και βιοψιών, η παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων λυσοζύμης δε γίνεται από μόνη της να οδηγήσει σε συμπέρασμα αναφορικά με τον έλεγχο της φλεγμονώδους διαδικασίας του εντερικού επιθηλίου.

Από όσα προαναφέρθηκαν γίνεται σαφές πως ακόμα δεν έχει βρεθεί κάποιος εξειδικευμένος δείκτης διάγνωσης και εκτίμησης της ενεργότητας της νόσου. Οι περιορισμοί των διαθέσιμων βιοδεικτών υπογραμμίζουν την ανάγκη ταυτοποίησης νέων, που αφενός θα βελτιώνουν την ακρίβεια διάγνωσης, θα παρακολουθούν την εξέλιξη και τη σοβαρότητα της νόσου και θα προβλέπουν την πραγματική υποτροπή και αφετέρου θα είναι μη επεμβατικοί και χαμηλού κόστους.

Η αξιολόγηση της κλινικής εικόνας των ασθενών ολοκληρώθηκε από διατροφικές παραμέτρους και συγκεκριμένα την ανάλυση των ανακλήσεων 24ωρου και τον υπολογισμό του διατροφικού δείκτη MedDietScore. Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται τα αποτελέσματα αυτά στη φάση έξαρσης και ύφεσης, πριν και μετά το τέλος της παρέμβασης με Μαστίχα Χίου (Verum) και εικονικό φάρμακο (Placebo), καθώς και η ποσοστιαία μεταβολή τους στο τέλος της κλινικής δοκιμής σε αυτές τις ομάδες.

ΕΞΑΡΣΗ UC						
	VERUM			PLACEBO		
	Time 0	Time 3		Time 0	Time 3	
	MO ± SD	MO ± SD	sig	MO ± SD	MO ± SD	sig
MedDietScore	31,4 ± 5,0	27,5 ± 4,4	0,055	26,8 ± 2,9	28,8 ± 5,2	0,454
Kcal	1791,8 ± 478,3	1967,4 ± 681,0	0,195	1635,3 ± 1289,0	1553,9 ± 822,5	0,801
CHO (g)	181,3 ± 33,2	185,5 ± 59,2	0,856	178,2 ± 122,6	208,2 ± 101,4	0,298
CHO (%)	42,5 ± 10,5	39,0 ± 11,0	0,569	45,4 ± 8,0	57,5 ± 17,2	0,067
PRO (g)	119,5 ± 59,4	121,4 ± 76,6	0,951	81,7 ± 87,3	70,6 ± 45,0	0,698
PRO (%)	26,0 ± 8,9	23,5 ± 8,0	0,608	18,7 ± 8,6	16,8 ± 4,6	0,674
FAT (g)	63,9 ± 40,6	85,8 ± 34,2	0,298	68,5 ± 57,9	49,0 ± 38,6	0,189
FAT (%)	30,8 ± 15,4	40,3 ± 11,1	0,288	37,0 ± 14,3	25,9 ± 14,6	0,020
Vit D (µg)	1,0 ± 0,9	4,3 ± 4,0	0,075	1,8 ± 2,7	1,7 ± 1,9	0,698

Πίνακας 21 Διατροφικά αποτελέσματα πριν και μετά την παρέμβαση στους ασθενείς σε έξαρση

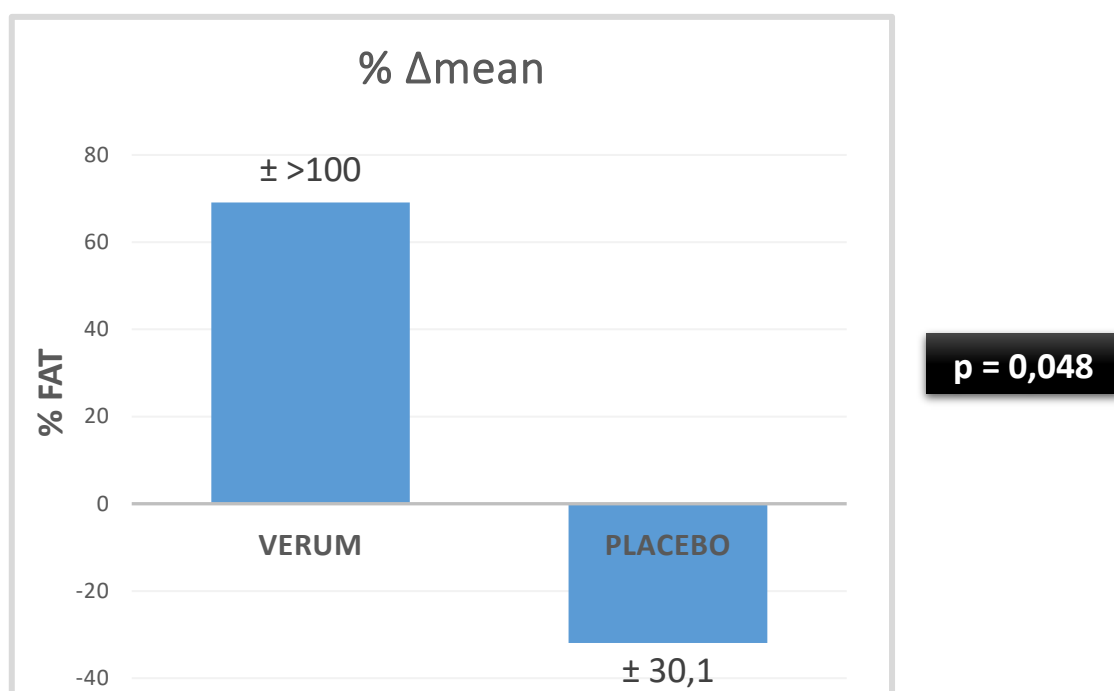
ΥΦΕΣΗ UC						
	VERUM			PLACEBO		
	Time 0	Time 6		Time 0	Time 6	
	MO ± SD	MO ± SD	sig	MO ± SD	MO ± SD	sig
MedDietScore	30,0 ± 4,1	28,7 ± 5,8	0,530	34,5 ± 6,2	31,5 ± 7,0	0,032
Kcal	2141,9 ± 885,4	1946,7 ± 368,2	0,517	1889,9 ± 378,4	1738,5 ± 514,0	0,366
CHO (g)	249,5 ± 134,8	177,0 ± 55,5	0,221	215,3 ± 67,0	185,3 ± 73,7	0,227
CHO (%)	45,2 ± 10,5	36,4 ± 7,9	0,063	45,6 ± 13,0	44,1 ± 16,1	0,787
PRO (g)	95,0 ± 37,9	112,7 ± 77,6	0,473	79,7 ± 25,1	109,4 ± 57,8	0,089
PRO (%)	18,8 ± 5,5	23,2 ± 14,4	0,500	17,2 ± 6,3	24,3 ± 9,2	0,045
FAT (g)	85,5 ± 41,4	83,2 ± 31,9	0,906	81,8 ± 30,1	67,9 ± 28,4	0,251
FAT (%)	34,3 ± 10,0	37,6 ± 10,8	0,445	38,5 ± 9,5	35,3 ± 10,1	0,447
Vit D (µg)	2,0 ± 1,4	1,7 ± 1,0	0,355	2,2 ± 3,5	1,7 ± 3,2	0,706

Πίνακας 22 Διατροφικά αποτελέσματα πριν και μετά την παρέμβαση στους ασθενείς σε ύφεση

ΕΞΑΡΣΗ UC				ΥΦΕΣΗ UC		
	VERUM	PLACEBO		VERUM	PLACEBO	
	% Δmean		sig	% Δmean		sig
MedDietScore	-11,5	+9,0	0,070	-4,2	-8,8	0,489
Kcal	+9,0	+7,5	0,938	+1,8	-6,2	0,635
CHO (g)	+3,3	+29,7	0,245	-12,4	-6,0	0,788
CHO (%)	-3,6	+26,6	0,102	-17,8	+4,0	0,317
PRO (g)	+9,4	+36,5	0,612	+14,6	+48,0	0,404
PRO (%)	-0,4	+14,0	0,671	+31,7	+53,3	0,610
FAT (g)	+87,5	-22,9	0,068	+23,8	-7,1	0,332
FAT (%)	+69,1	-31,9	0,048	+14,8	-3,8	0,300
Vit D (μg)	+479,4	+31,8	0,090	-9,5	+108,4	0,336

Πίνακας 23 Ποσοστιαία μεταβολή των διατροφικών παραμέτρων στο τέλος της παρέμβασης
(- μείωση, + αύξηση)

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 21 φαίνεται πως οι ασθενείς σε έξαρση που λάμβαναν εικονικό σκεύασμα μείωσαν στατιστικά σημαντικά την % ημερήσια πρόσληψη λίπους από $37,0 \pm 14,3$ % στο χρόνο 0 σε $25,9 \pm 14,6$ % στο χρόνο 3 ($p=0,020$). Μάλιστα, η ομάδα παρέμβασης αύξησε την % ημερήσια πρόσληψη λίπους από $30,8 \pm 15,4$ % (χρόνος 0) σε $40,3 \pm 11,1$ % (χρόνος 3). Η % πρόσληψη λίπους στους ασθενείς σε έξαρση που λάμβαναν Μαστίχα αυξήθηκε κατά 69,1% ενώ σε αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο μειώθηκε κατά 31,9%, στατιστικά σημαντικά ($p=0,048$). Μέσω του διαγράμματος που ακολουθεί (Σχήμα 9) γίνεται αντιληπτή η διαφορά αυτή:



Σχήμα 9 Διαφορά % της ημερήσιας πρόσληψης λίπους (%) μεταξύ Verum και Placebo

Επιπλέον, από τον Πίνακα 21 παρατηρείται οριακά στατιστική σημαντική μείωση του σκορ του διατροφικού δείκτη MedDietScore από $31,4 \pm 5,0$ σε $27,5 \pm 4,4$ ($p=0,055$), στους ασθενείς σε έξαρση που λάμβαναν συμπλήρωμα Μαστίχας. Στην ομάδα παρέμβασης, αν και όχι στατιστικά σημαντικά, το σκορ αυξήθηκε από $26,8 \pm 2,9$ σε $28,8 \pm 5,2$. Δηλαδή, παρατηρήθηκε μείωση του σκορ κατά 11,5% στην ομάδα παρέμβασης και 9,0% αύξηση στην ομάδα ελέγχου.

Ακόμη, σε αντίθεση με τους εθελοντές της ομάδας παρέμβασης, στους ασθενείς σε ύφεση που λάμβαναν εικονικό σκεύασμα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του διατροφικού σκορ από $34,5 \pm 6,2$ σε $31,5 \pm 7,0$ ($p=0,032$). Αν και μη στατιστικά σημαντική, η

διαφορά αυτή αποτυπώνεται ως 4,2% μείωση στην ομάδα παρέμβασης και 8,8% μείωση στην ομάδα ελέγχου.

Τέλος, από τον Πίνακα 22 φαίνεται πως οι ασθενείς με ανενεργή νόσο της ομάδας placebo αύξησαν την % ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών από $17,2 \pm 6,3$ % σε $24,3 \pm 9,2$ % ($p=0,045$). Η ομάδα Μαστίχας παρουσίασε επίσης αύξηση από $18,8 \pm 5,5$ % σε $23,2 \pm 14,4$ %, ωστόσο μη στατιστικά σημαντική. Η ποσοστιαία διαφορά τους έγκειται σε 31,7% αύξηση στην ομάδα παρέμβασης, έναντι της κατά 53,3% αύξησης στην ομάδα ελέγχου.

Η ερμηνεία των διατροφικών αποτελεσμάτων οφείλει να γίνει με σύνεση, λόγω των ιδιαιτεροτήτων που υπάρχουν.

Κατ' αρχήν, αξίζει να σημειωθεί πως τα αποτελέσματα της διατροφικής ανάλυσης προέρχονται από δύο ανακλήσεις 24ωρου των συμμετεχόντων, μία πριν την παρέμβαση (χρόνος 0) και μία κατά την ολοκλήρωσή της (χρόνος 3 ή 6). Το ίδιο συμβαίνει και με το διατροφικό δείκτη MedDietScore, ο υπολογισμός του οποίου βασίστηκε στη συμπλήρωση του προσαρμοσμένου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (short FFQ) στο χρόνο 0 και στο χρόνο 3 ή 6, στα πλαίσια της λήψης διατροφικού ιστορικού. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν παραπάνω, αλλά κυρίως η ποσοστιαία μεταβολή τους στο τέλος της παρέμβασης, δεν αποτελούν κατ' ανάγκη βέβαιη εικόνα της διατροφής των ασθενών καθ' όλη τη διάρκεια της παρέμβασης.

Μιλώντας με παραδείγματα, τα ποσοστά λίπους, υδατανθράκων και πρωτεϊνών που παρατέθηκαν αποτελούν αποτύπωση της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών μία ημέρα πριν τη λήψη της ανάκλησης 24ωρου. Με άλλα λόγια, τα τρόφιμα που ανέφεραν πως κατανάλωσαν οι εθελοντές αναλύθηκαν ως προς τη σύστασή τους σε μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά, με αποτέλεσμα τον υπολογισμό της ενεργειακής τους πρόσληψης εκείνη την ημέρα και της συμμετοχής των μακροθρεπτικών συστατικών στη συνολική προσλαμβανόμενη ενέργεια. Συνεπώς, η αύξηση ή/και μείωση στο ποσοστό προσλαμβανόμενου λίπους και πρωτεϊνών που παρατηρήθηκε στις ομάδες των εθελοντών, δεν είναι βέβαιο ότι αποτυπώνει αύξηση ή μείωση στην πρόσληψη λίπους και πρωτεϊνών αντίστοιχα καθ' όλο το διάστημα που διήρκησε η παρέμβαση (3 ή 6 μήνες).

Αναφορικά με το διατροφικό δείκτη MedDietScore, παρουσιάστηκε μείωση του σκορ στις περισσότερες ομάδες εθελοντών. Ελάττωση του σκορ σημαίνει μικρότερου βαθμού προσκόλληση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο. Όπως έχει αναφερθεί, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μέτριου βαθμού προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή, καθώς τείνουν να περιορίζουν ή/και να αποκλείουν βασικά τρόφιμα αυτής λόγω φόβου πυροδότησης αρνητικών συμπτωμάτων. Ωστόσο και στην περίπτωση αυτή δε γίνεται να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για το εάν όντως παρατηρήθηκε μεγαλύτερη απόκλιση των ασθενών από τις συστάσεις του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου, στο τέλος της κλινικής δοκιμής. Αυτό επειδή το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (όπως και η ανάκληση 24ωρου) είναι αυτοδηλώμενο. Δηλαδή, ο εκάστοτε ασθενής καλείται να αναφέρει πόσες μερίδες καταναλώνει ανά εβδομάδα από τις 11 βασικές κατηγορίες τροφίμων που περιέχει ο συγκεκριμένος δείκτης, με το μέγεθος της μερίδας να είναι καθορισμένο (βλέπε Παράρτημα σελίδες 126-127). Εδώ όμως προκύπτουν οι εξής δυσκολίες: α) ο ασθενής ενδέχεται να μην είναι εξοικειωμένος με τις ποσότητες των τροφίμων, με αποτέλεσμα να υποεκτιμήσει ή να υπερεκτιμήσει τις μερίδες που καταναλώνει εβδομαδιαία και β) η διατροφική πρόσληψη των ασθενών με ΙΦΝΕ συνήθως δεν είναι σταθερή, αλλά παρουσιάζει διακύμανση. Αυτό διότι η κατανάλωση τροφής εξαρτάται τόσο από οργανικούς (ύπαρξη συμπτωμάτων, επιπλοκών, ενεργότητα της νόσου κλπ) όσο και από ψυχολογικούς παράγοντες (ψυχολογικές μεταπτώσεις, άγχος, φόβος υποτροπής κλπ). Επομένως, το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και κατ' επέκταση ο διατροφικός δείκτης MedDietScore ενδέχεται να μην αποτυπώνουν με βεβαιότητα την πραγματικότητα. Έτσι λοιπόν, η μείωση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή, που παρουσίασαν οι περισσότεροι εθελοντές στο τέλος της παρέμβασης, πρέπει να αξιολογηθεί με επιφύλαξη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΝΟΨΗ

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου συνιστά χρόνια γαστρεντερική φλεγμονώδη διαταραχή που επηρεάζει κάθε πτυχή της ζωής του προσβεβλημένου ατόμου και συνεπάγεται σημαντικό κόστος για το σύστημα υγείας και την κοινωνία. Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η επίπτωση και ο επιπολασμός της συνεχώς αυξάνονται. Υπολογίζεται ότι 2,5 - 3 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη προσβάλλονται από τη νόσο, με το κόστος υγειονομικής περίθαλψης να ανέρχεται σε 4,6 - 5,6 δις ευρώ/έτος (Burisch και συν, 2013). Συνεπώς, κρίνεται αναγκαία η αναζήτηση εναλλακτικών μέσων που θα μπορούσαν να δράσουν υποστηρικτικά της φαρμακευτικής αγωγής στη διαχείρισης της νόσου και τον έλεγχο της χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας.

Πολλά φυσικά προϊόντα έχουν εξεταστεί κατά καιρούς για το σκοπό αυτό. Η Μαστίχα Χίου, η αρωματική ρητίνη του μαστιχόδεντρου, αποτελεί ένα από αυτά έχοντας επιδείξει έως σήμερα πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Πληθώρα ερευνών έχει αναδείξει τις αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντινεοπλασματικές δράσεις της Μαστίχας Χίου, που οφείλονται στις τερπενικές και φαινολικές ενώσεις που περιέχει (φυτοχημικά συστατικά). Οι συγκεκριμένες δράσεις φαίνεται να αποδίδονται στο συνδυασμό των συστατικών της Μαστίχας, παρά στα επιμέρους συστατικά της.

Στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής εργασίας διερευνήθηκε η επίδραση της ημερήσιας πρόσληψης 2.8 g φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου, έναντι εικονικού φαρμάκου, στην κλινική πορεία ενήλικων ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα, σε φάση έξαρσης και ύφεσης. Το χρονικό διάστημα χορήγησης του συμπληρώματος ορίστηκε σε τρεις μήνες για τους ασθενείς σε έξαρση και σε έξι μήνες για τους ασθενείς σε ύφεση. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του φυσικού συμπληρώματος βασίστηκε στην κλινική εικόνα των ασθενών καθώς και σε δείκτες φλεγμονής στα κόπρανα.

Τα αποτελέσματα της κλινικής αυτής δοκιμής είναι ενθαρρυντικά, καθώς η κατανάλωση φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου φάνηκε να έχει ευεργετική επίδραση στην κλινική εικόνα των ασθενών. Συγκεκριμένα, η θετική επίδραση της Μαστίχας στη φλεγμονή αποδεικνύεται από τη **μείωση της ενεργότητας της νόσου**, όπως εκτιμήθηκε από τους δείκτες Truelove & Witts και Mayo Score Activity Index (partial version), **στους ασθενείς με ενεργή και ανενεργή νόσο που έλαβαν το συμπλήρωμα**. Ακόμη, σημειώθηκε αύξηση του σκορ του ερωτηματολογίου IBDQ, υποδεικνύοντας **βελτίωση της ποιότητας ζωής** των ασθενών αυτών. Η

ημερήσια κατανάλωση 2.8 g Μαστίχας πιθανόν να έχει προστατευτική επίδραση στην εξέλιξη της φλεγμονής, όπως προκύπτει από τη μείωση των επιπέδων καλπροτεκτίνης στους ασθενείς με ενεργή νόσο, που ωστόσο μένει να επαληθευτεί με ενδοσκόπηση και βιοψία. Τέλος, η ημερήσια κατανάλωση Μαστίχας Χίου φαίνεται να οδήγησε σε **μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης και ενζύμου γ-GT των ασθενών σε ύφεση**. Το γεγονός αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών, επιβεβαιώνοντας τον καρδιοπροστατευτικό και αναδεικνύοντας τον ηπατοπροστατευτικό ρόλο της.

Αν και υπήρχαν κάποιοι περιορισμοί, η μελέτη διαθέτει αναμφισβήτητα πολλά πλεονεκτήματα. Έτσι λοιπόν, παρά το γεγονός ότι αρκετά από τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν (IBDQ, δείκτες ενεργότητας, short FFQ, ανάκληση 24ωρου) είναι αυτοδηλώμενα - και άρα υπεισέρχεται ο παράγοντας της υποκειμενικότητας - η βιβλιογραφία έχει αποδείξει την εγκυρότητα και αξιοπιστία τους και για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται σε πλήθος μελετών. Επιπλέον, αναγνωρίστηκε η συγχυτική επίδραση του "placebo effect" στην ομάδα ελέγχου, η οποία οφείλεται ξεκάθαρα στην ψυχολογία και προσωπικότητα του κάθε ασθενούς και δε δηλώνει αδυναμίες στο σχεδιασμό της μελέτης. Τέλος, το μικρό μέγεθος πληθυσμού της έρευνας συνιστά περιορισμό αλλά παράλληλα και έναυσμα για την υλοποίηση μιας μεγαλύτερης κλινικής μελέτης χορήγησης φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου, που θα καταλήξει σε ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Ανακεφαλαιώνοντας, τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θέτουν τις βάσεις για τη διερεύνηση του ρόλου που μπορεί να διαδραματίσει η Μαστίχα Χίου στη διαχείριση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου, επικουρικά της φαρμακευτικής αγωγής. Αναμένεται να διεξαχθούν περαιτέρω έρευνες που θα εξετάζουν την επίδραση της πρόσληψης του φυσικού αυτού προϊόντος πλούσιου σε φυτοχημικά συστατικά, παράλληλα με τη συμβατική φαρμακοθεραπεία των ασθενών, στη βελτίωση της κλινικής πορείας τους, σε επίπεδο φλεγμονής και κλινικής εικόνας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Aksoy A, Duranb N, Torogluc S, Koksai F, Short-term Effect of Mastic Gum on Salivary Concentrations of Cariogenic Bacteria in Orthodontic Patients, *Angle Orthodontist*, 2007; 77(1): 124-128.

Algieri F, Rodriguez-Nogales A, Rodriguez-Cabezas ME, Risco S, Ocete MA, Galvez J. Botanical Drugs as an Emerging Strategy in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Mediators of Inflammation*, 2015; 2015: 179-616.

Al-Habbal MJ, Al-Habbal Z, Huwez FU. A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1984; 11: 541-4.

Al-Mofarreh MA, Al-Mofleh IA. Emerging inflammatory bowel disease in Saudi outpatients: a report of 693 cases. *Saudi J. Gastroenterol*, 2013; 19: 16-22.

Ananthakrishnan AN. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2012; 156: 350-359.

Ananthakrishnan AN. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2013; 145: 970-977.

Ananthakrishnan AN. Genetic polymorphisms in metabolizing enzymes modifying the association between smoking and inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2014; 20: 783-789.

Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015; 12: 205-217.

Andersson RE. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2003; 124: 40-46.

Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, Saito Y, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Comparison of the faecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol*, 2011; 46: 479-486.

Andrikopoulos NK, Kaliora AC, Assimopoulou A, Papageorgiou VP. Biological Activity of Some Naturally Occurring Resins, Gums and Pigments Against In Vitro LDL Oxidation. *Phytother Res*, 2003; 17: 501-507.

Archampong TN, Nkrumah KN. Inflammatory bowel disease in Accra: what new trends. *West Afr. J. Med*, 2013; 32: 40-44.

Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment (Review). *J Intern Med*, 2002; 252: 475–496.

Assimopoulou AN, Papageorgiou VP. 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): 586-605.

Balan KV, Demetzos C, Prince J, Dimas K, Cladaras M, Han Z, Wyche JH and Pantazis P. Induction of apoptosis in human colon cancer HCT116 cells treated with an extract of the plant product, Chios mastic gum. *In Vivo*, 2005; 19: 93-102.

Balan KV, Prince J, Han Z, Dimas K, Cladaras M, Wyche JH, Sitaras NM and Pantazis P. Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated in vitro with constituents of a product derived from *Pistacia lentiscus* L. var. *chia*. *Phytomedicine*, 2007; 14: 263-272.

Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*, 2009; 155: 421–426.

Bebb JR, Bailey-Flitter N, Ala' Aldeen D, Atherton JC. Mastic gum has no effect on *Helicobacter pylori* load in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003; 52: 522–523.

Benítez JM, García-Sánchez V. Faecal calprotectin: Management in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015; 6(4): 203-209.

Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*, 2004; 10: 848–859.

Bishop J, Lemberg DA, Day A. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. *Adolesc Health Med Ther*, 2014; 5: 1-13.

Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D, Wild GE. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*, 2008; 57: 1386–1392.

Boirivant M, Marini M, Di Felice G et al. Lamina propria T cell in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD2 pathway-induced apoptosis. *Gastroenterology*, 1999; 116: 557–65.

Bonaz BL, Bernstein CN. Brain–gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2013; 144: 36–49.

Brotherton CS, Taylor AG, Bourguignon C, Anderson JG. A high-fiber diet may improve bowel function and health related quality of life in patients with Crohn disease. *Gastroenterol Nurs*, 2014; 37: 206-216.

Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013; 38: 213-225.

Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, Lim A, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015; 41: 895-906.

Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*, 2013; 7(4): 322-37.

Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; (3): CD006634.

Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard JP. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001; 15: 1989–1999.

Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, Lewis JD. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 2013; 58(5): 1322-8.

Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*, 2014; 13(4): 463-466.

Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD. *Inflamm Bowel Dis*, 2008; 14 (2): 14–15.

Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011; 140: 1785–1794.

Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Bringer MA, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel JF. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004; 127: 412–421.

Dedoussis GV, Kaliora AC, Psarras S, Chiou A, Mylona A, Papadopoulos NG, Andrikopoulos NK. Antiatherogenic effect of *Pistacia lentiscus* via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression. *Atherosclerosis*, 2004; 174(2), 293-303.

Dimas K, Hatziantoniou S, Wyche JH and Pantazis P. A mastic gum extract induces suppression of growth of human colorectal tumor xenografts in immunodeficient mice. *In Vivo*, 2009; 23: 63-68.

Dimas KS, Pantazis P, Ramanujam R. Chios mastic gum: a plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties in vivo, 2012; 26(5): 777-785.

Donnellan CF, Yann LH, Lal S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013; 6: 231-242.

Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clinical and Experimental Immunology*, 1995; 102(3): 448-455.

Elson CO. Commensal bacteria as targets in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000; 119: 254–7.

Farrukh A, Mayberry JF. Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease? *World J Clin Cases*, 2014; 2: 250-252.

Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*, 2007; 11(6): 791-803.

Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 1998; 115: 182–205.

Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN Guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*, 2017; 36(2): 321-347.

Gearry RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study. *J Crohns Colitis*, 2009; 3: 8-14.

Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr*, 2000; 54: 514-521.

Gioxari A, Kaliora AC, Papalois A, Agrogiannis G, Triantafillidis JK, Andrikopoulos NK. Pistacia lentiscus Resin Regulates Intestinal Damage and Inflammation in Trinitrobenzene Sulfonic Acid–Induced Colitis. *J Med Food*, 2011; 14: 1–9

Goyal N, Rana A, Ahlawat A, Bijjem KR, Kumar P. Animal models of inflammatory bowel disease: a review. *Inflammopharmacology*, 2014; 22: 219–33.

Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*, 2009; 137: 495–501.

Guagnozzi D, González-Castillo S, Oliveira A, Lucendo AJ. Nutritional treatment in inflammatory bowel disease. An update. *Rev Esp Enferm Dig*, 2012; 104: 479-488.

Haase H, Rink L. Zinc signals and immune function. *Biofactors*, 2014; 40: 27–40.

Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*, 2003; 124: 1767–1773.

Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2006; 12(23): 3668–3672.

Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin. Res. Ed.)*, 1982; 284, 706.

He ML, Yuan HQ, Jiang AL, Gong AY, Chen WW, Zhang PJ, Young CY and Zhang JY. Gum mastic inhibits the expression and function of the androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer*, 2006; 106: 2547-2555.

He ML, Li A, Xu CS, Wang SL, Zhang MJ, Gu H, Yang YQ and Tao HH. Mechanisms of antiprostata cancer by gum mastic: NF- κ B signal as target. *Acta Pharmacol Sin*, 2007; 28: 446-452.

Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical microbiology reviews*, 2002; 15(1): 79-94.

Hengstermann S, Valentini L, Schaper L, Buning C, Koernicke T, Maritschnegg M, Buhner S, Tillinger W, Regano N, Guglielmi F, Winklhofer-Roob BM, Lochs H. Altered status of antioxidant vitamins and fatty acids in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*, 2008; 27: 571-578.

Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O 'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; 411: 599–603.

Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, Fukase K, Inamura S, Kusumoto S, Hashimoto M, Foster SJ, Moran AP, Fernandez-Luna JL, Nuñez G. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*, 2003; 278: 5509-5512.

Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, Vandamme P, Vermeire S. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*, 2011; 60: 631-637.

Jostins L. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012; 491: 119–124.

Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*, 2004; 53: 1479-1484.

Kaliora AC, Mylona A, Chiou A, Petsios DG, Andrikopoulos NK. Detection and Identification of Simple Phenolics in Pistacia lentiscus Resin, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 2004; 27(2): 289-300.

Kaliora AC, Stathopoulou MG, Triantafillidis JK, Dedoussis GVZ & Andrikopoulos NK. Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(5): 748-753.

Kaliora AC, Stathopoulou MG, Triantafillidis JK, Dedoussis GVZ, Andrikopoulos NK. Alterations in the function of circulating mononuclear cells derived from patients with Crohn's disease treated with Mastic. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(45): 6031-6036.

Kartalis A, Didagelos M, Georgiadis I, Benetos G, Smyrnioudis N, Marmaras H, Voutas P, Zotika C, Garoufalis S, Andrikopoulos G. Effects of Chios mastic gum on cholesterol and glucose levels of healthy volunteers: A prospective, randomized, placebo-controlled, pilot study (CHIOS-MASTIHA). *Eur J Prev Cardiol*, 2016; 23(7): 722-9.

Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 1986; 124(6): 903-15.

Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*, 2012; 61: 1686–1692.

Khalili H. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*, 2013; 347: 6633.

Kivçak B, Akay S. Quantitative determination of alpha-tocopherol in Pistacia lentiscus, Pistacia lentiscus var. chia, and Pistacia terebinthus by TLC-densitometry and colorimetry. *Fitoterapia*, 2005; 76(1): 62-6.

Kottakis F, Lamari F, Matragkou CH, Zachariadis G, Karamanos N, Choli-Papadopoulou T. Arabino-Galactan Proteins from Pistacia lentiscus var. chia: isolation, characterization and biological function. *Amino Acids* (2008) 34: 413–420.

Koutsoudaki C, Krsek M, Rodger A. 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.

Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 2012; 130: 794–803.

Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, LeLeiko N, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Otley A, Pfefferkorn M, Crandall W, Wyllie R, Hyams J. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr*, 2007; 151: 523-527.

Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity reviews*, 2014; 13(4): 467-471.

Larson DW, Dozois EJ, Piotrowicz K. Laparoscopic-assisted vs. open ileal pouch-anal anastomosis: functional outcome in a case-matched series. *Dis Colon Rectum*, 2005; 48: 1845–50.

Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103: 1451-1459.

Lim H, Kim HJ, Hong SJ, Kim S. Nutrient intake and bone mineral density by nutritional status in patients with inflammatory bowel disease. *J Bone Metab*, 2014; 21: 195-203.

Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebutterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, van Gemert W, van Gossum A, Valentini L, Lübke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr*, 2006; 25(2): 260-74.

Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*, 2000; 46: 336–343.

Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1504–1517.

Loughlin MF, Ala' Aldeen DA, Jenks PJ. Monotherapy with mastic does not eradicate *Helicobacter pylori* infection from mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003; 51: 367–371.

Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, Dolin B, Goodman N, Groden C, Hornung RL, Quezado M, Yang Z, Neurath MF, Salfeld J, Veldman GM, Schwertschlag U, Strober W. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2069–2079.

Martinez C, Antolin M, Santos J, Torrejon A, Casellas F, Borrueal N, Guarner F, Malagelada JR. Unstable composition of the faecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103: 643-648.

Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr*, 2013; 32(6): 904-10.

Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012; 142(1): 46-54.

Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD, Landers CJ, Abreu-Martin MT, Rotter JJ, Yang H, Targan SR. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004; 126: 414–424.

National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Crohn's disease: Management in adults, children and young people. National Clinical Guideline Centre: October, 2012.

Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*, 2015; 160: 447–460.

Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001; 411: 603-606.

Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis*, 2004; 10(3): 261-9.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006; 16(8): 559-68.

Paraschos S, Magiatis P, Mitakou S, Petraki K, Kalliaropoulos A, Maragkoudakis P, Skaltsounis AL. In Vitro and In Vivo Activities of Chios Mastic Gum Extracts and Constituents against *Helicobacter pylori*, *Antimicrobial Agents & chemotherapy*, 2007; 51: 551–559.

Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2008; 135: 781–786.

Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ. Updated German clinical practice guideline on Diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Z Gastroenterol*, 2014; 52: 1431–84.

Read S, Malmstrom V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25+CD4+ regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med*, 2000; 192: 295–302.

Rogler G, Bernstein CN, Sood A, Goh KL, Yamamoto-Furusho JK, Abbas Z, Fried M. Role of biological therapy for inflammatory bowel disease in developing countries. *Gut*, 2012; 61(5): 706-12.

Rogler G, Vavricka S. Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? *Front Med (Lausanne)*, 2014; 1: 58.

Romani A, Pinelli P, Galardi C, Mulinacci N, Tattini M. Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia lentiscus* L. *Phytochem Anal*, 2002; 13(2): 79-86.

Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2006; 12(30): 4819-4831.

Sandhu A, Mosli M, Yan B, Wu T, Gregor J, Chande N, Ponich T, Beaton M, Rahman A. Self-Screening for Malnutrition risk in Outpatient Inflammatory Bowel Disease Patients Using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015; 40(4): 507-10.

Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92: 5–11.

Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006; 3(7): 390-407.

Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, Takashi S. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case–control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 1362–1369.

Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, Mitchell B, Connell W, Read R, Merrett M, Ee H, Hetzel D. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and cefazolin for Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2313–2319.

Smith LA, Gaya DR. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2012; 18(46): 6782-6789.

Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut*, 1990; 31: 1037–1040.

Sood A, Amre D, Midha V. Low hygiene and exposure to infections may be associated with increased risk for ulcerative colitis in a North Indian population. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 2014; 27(3): 219-223.

Spooren CE, Pierik MJ, Zeegers MP, Feskens EJ, Masclee AA, Jonkers DM. review article: the association of diet with onset and relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013; 38: 1172-1187.

Sterer N. Antimicrobial effect of mastic gum methanolic extract against *Porphyromonas gingivalis*. *J Med Food*, 2006; 9: 290-92.

Takahashi K, Fukazawa M, Motohira H, Ochiai K, Nishikawa H and Miyata T: A pilot study on antiplaque effects of mastic chewing gum in the oral cavity. *J Periodontol*, 2003; 74: 501-505.

Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor α for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1029–1035.

Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014; 30: 168-174.

Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am. J. Gastroenterol*, 2008; 103: 3167–3182.

Triantafillidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 2011; 5: 185-210.

Triantafyllou A, Chaviaras N, Sergeantanis TN, Protopapa E, Tsaknis J. Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population. *J Ethnopharmacol*, 2007; 111: 43-9.

Triantafyllou A, Bikineyeva A, Dikalova A. Anti-inflammatory activity of Chios mastic gum is associated with inhibition of TNF-alpha induced oxidative stress. *Nutrition Journal*, 2011; 10: 64.

Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of non-invasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009; 7(10): 1081-8.

Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012; 55: 340-361.

Veer AVDS, Brouwer J, Biemond I, Bohbouth GE, Verspaget HW, Lamers CB. Fecal lysozyme in assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*, 1998; 43(3), 590-595.

Veerappan GR, Betteridge J, Young PE. Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2012; 14: 324-333.

Veza T, Rodríguez-Nogales A, Algieri F, Utrilla MP, Rodríguez-Cabezas ME, Galvez J. Flavonoids in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients*, 2016; 8(4): 211.

Wall CL, Day AS, Gearry RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol*, 2013; 19: 7652-7660.

Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2014; 20(1): 6–21.

Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 72–82.

Wedlake L, Slack N, Andreyev HJ, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*, 2014; 20: 576-586.

World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2015; 50 (10): 803–818.

Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR. Review article: diet and inflammatory bowel disease--epidemiology and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009; 30: 99-112.

Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Prospective clinical trial: enteral nutrition during maintenance infliximab in Crohn's disease. *J Gastroenterol*, 2010; 45: 24-29.

Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Measuring Faecal Calprotectin in Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014; 12(2): 253-62.

Zhou L, Satoh K, Takahashi K, Watanabe S, Nakamura W, Maki J, Sakagami H. Re-evaluation of anti-inflammatory activity of mastic using activated macrophages. *In Vivo*, 2009; 23(4): 583-589.

Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (Τεχνικά Χαρακτηριστικά)

http://mastic.gr/contents/fr/MASTIC%20GUM%20Technical_Specificatons2009.pdf

Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου

<http://www.gummastic.gr>

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

Αλλεργικές ή ατοπικές εκδηλώσεις	
Ιστορικό καπνίσματος	<i>Τωρινός καπνιστής</i> <i>NAI OXI</i> <i>Αν NAI, έτη καπνίσματος</i> <i>αριθμός σιγαρέτων ημερησίως</i> <i>Διακόψας</i> <i>NAI..... OXI.....</i> <i>Έτη διακοπής</i>
Κατανάλωση αλκοόλ	<i>Αποχή (< 3 μερίδες ετησίως):</i> <i>Κατανάλωση: Ελαφριά (<2 μερίδες/ημέρα) Μέτρια (2-4 μερίδες/ημέρα)</i> <i>Βαριά (>4 μερίδες/ημέρα) Κατανάλωση στο παρελθόν</i>

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΦΕΝ

Σύντομο ιστορικό της ΙΦΕΝ	
<i>Ενεργότητα νόσου</i>	
<i>Εντόπιση νόσου</i>	
<i>Διάρκεια νόσου (έτη)</i>	
Ηλικία ενάρξεως συμπτωμάτων	
Ηλικία διαγνώσεως της νόσου	
Εξωεντερικές εκδηλώσεις <i>Ήπαρ</i> <i>Δέρμα-βλεννογόνοι</i> <i>Σκελετικό σύστημα</i> <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)

5-ASA			
Κορτικοειδή			
Αζαθειοπρίνη			
Μετρονιδαζόλη			
Σιπροφλοξασίνη			
Στοιχειακή δίαιτα			
MODULEN IBD			
T. P. N.			
Βιολογικοί παράγοντες			
Άλλη			

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 χυμούς 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 NAI OXI Sprite NAI OXI Ανθρακούχοι χυμοί NAI OXI Χωρίς ζάχαρη NAI OXI	
Καφέ καθημερινά τύπος καφέ φλιτζάνια/ημέρα	NAI OXI ☐ Ελληνικός ☐ Νες / cappuccino ☐ Φίλτρου ☐ 0-1(60 gr καφεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+	
Τσάι καθημερινά Φλιτζάνια/ημέρα	NAI OXI ☐ 0-1(60 gr καφεΐνης) ☐ 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 & γυμοί:** 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			
ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΟ			
ΒΡΑΔΙΝΟ			
ΠΡΟ ΥΠΝΟΥ			

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

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 ανησυχήσατε 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. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

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

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

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

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 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 αμηχανία 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. | |

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. | 5. Λίγες φορές. |
| 2. Εξαιρετικά συχνά. | 6. Ελάχιστες φορές. |
| 3. Πολύ συχνά. | 7. Καθόλου. |
| 4. Μερικές φορές. | |

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε πολύ στεναχωρημένος 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 λερώσατε άθελα σας τα εσώρουχα σας;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 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 θυμώσατε ως αποτέλεσμα 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. | |

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

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

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε τάση προς εμετό;

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 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 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. | |



ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Με το παρόν έγγραφο δηλώνω την εθελοντική συμμετοχή μου στην κλινική μελέτη «**ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ II ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ (ΜΑΣΤΙΧΑΣ 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

Το Μεσογειακό Διατροφικό Σκορ MedDietScore

Πόσο συχνά καταναλώνετε τα παρακάτω τρόφιμα;	Συχνότητα Κατανάλωσης (μερίδες/εβδομάδα)					
1. Δημητριακά ολικής αλέσεως (πχ ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι κλπ)	Ποτέ 0	1-6 1	7-12 2	13-18 3	19-31 4	>32 5
2. Πατάτες	Ποτέ 0	1-4 1	5-8 2	9-12 3	13-18 4	>18 5
3. Φρούτα και χυμούς	Ποτέ 0	1-4 1	5-8 2	9-15 3	16-21 4	>22 5
4. Λαχανικά και σαλάτες	Ποτέ 0	1-6 1	7-12 2	13-20 3	21-32 4	>33 5
5. Όσπρια	Ποτέ 0	<1 1	1-2 2	3-4 3	5-6 4	>6 5
6. Ψάρι και σούπες	Ποτέ 0	<1 1	1-2 2	3-4 3	5-6 4	>6 5
7. Κόκκινο κρέας και προϊόντα του	≤1 5	2-3 4	4-5 3	6-7 2	8-10 1	>10 0
8. Πουλερικά	≤3 5	4-5 4	5-6 3	7-8 2	9-10 1	>10 0
9. Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά	≤10 5	11-15 4	16-20 3	21-28 2	29-30 1	>30 0
10. Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική	Ποτέ 0	Σπάνια 1	<1 2	1-3 3	3-5 4	Καθημερινά 5
11. Αλκοολούχα ποτά (mL/ημέρα, 100 mL = 1 ποτήρι 12%) g αιθανόλης mL αιθανόλης	<300 <36 <45,63 5	300 36 45,63 4	400 48 60,84 3	500 60 76,05 2	600 72 91,26 1	700 ή 0 84 106,46 0