



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ «ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ»

**Τίτλος Εργασίας: Επίπεδα λακτοφερίνης κοπράνων σε ασθενείς με
Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου**

Διπλωματική Εργασία

της

Αρετής Α. Ακτύπη



Αθήνα, 2018



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ «ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ανδριάνα Καλιώρα (Επιβλέπουσα), Επίκουρη Καθηγήτρια

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Καλογερόπουλος Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Φραγκοπούλου Ελισάβετ, Επίκουρη Καθηγήτρια

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Ακτύπη Αρετή

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι η κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει 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.

Στον Ερρίκο μου.....

"Φάρμακο σας ας γίνει η τροφή σας και η τροφή σας ας γίνει
φάρμακο σας"

Ιπποκράτης

Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Χημείας-Βιοχημείας και Φυσικοχημείας Τροφίμων του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, υπό την επίβλεψη της κα. Ανδριάνας Καλιώρα, Επίκουρης Καθηγήτριας Διατροφής του Ανθρώπου και Τρόφιμα.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω από ψυχής την επιβλέπουσα μου κα Ανδριάνα Καλιώρα, για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη συγκεκριμένη μεταπτυχιακή διατριβή, που ήταν ένα όνειρο ζωής για μένα, για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγησή της, καθώς και για την ηθική συμπαράσταση που μου προσέφερε μέχρι την ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στα υπόλοιπα Μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον κο Καλογερόπουλο Νικόλαο και την κα Φραγκοπούλου Ελισάβετ για την υποστήριξη τους στη διεκπεραίωση της μεταπτυχιακής μου διατριβής.

Τις θερμότερες ευχαριστίες μου στη διδακτορική φοιτήτρια κα. Ευσταθία Παπαδά για την ουσιαστική συμπαράσταση και κατανόηση καθώς με μεγάλη υπομονή συνέβαλε στο να επιλύονται απορίες που δημιουργούνταν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον σύζυγο μου, Ερρίκο, που έκανε τα όνειρα μου στόχους ζωής του και πάλεψε δίπλα μου για να γίνουν πραγματικότητα.

Περιεχόμενα

Περίληψη	9
Λέξεις - κλειδιά	10
Abstract.....	11
Key - words	12
Α΄ ΜΕΡΟΣ : ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
Κεφάλαιο 1 : Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου	14
1.1 Ορισμός	14
1.2 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.....	15
1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	17
1.4 Διάγνωση του IBD.....	19
1.5 Παθοφυσιολογία της νόσου.....	24
1.5.1 Γενετικοί παράγοντες	25
1.5.2 Εντερική χλωρίδα (μικροβίωμα).....	27
1.5.3 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	28
1.5.4 Τρόπος ζωής.....	32
1.5 ΙΦΝΕ και Φλεγμονή	35
1.6 Φαρμακευτική Αντιμετώπιση	38
1.7 Συμπληρωματική Αγωγή	41
1.8 Διατροφική Αντιμετώπιση.....	43
Κεφάλαιο 2 : Μαστίχα Χίου	44
2.1 Το Μαστιχόδενδρο της Χίου	44
2.2 Ιστορικές Αναφορές.....	45
2.3 Μοναδικότητα της Χίου	47
2.4 Χαρακτηριστικά της Μαστίχας.....	48
2.4.1 Φυσικές Ιδιότητες.....	48
2.4.2 Χημικές Ιδιότητες.....	50
2.4.3 Βιολογικός – οικολογικός ρόλος της έκκρισης ρητίνης.....	51
2.5 Προϊόντα προερχόμενα από τη μαστίχα.....	51

Κεφάλαιο 3 : Η Φαρμακολογική δράση της Μαστίχας Χίου	53
3.1 Αντιμικροβιακή δράση	54
3.2 Δράση κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου	55
3.3 Αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες	56
 Β' ΜΕΡΟΣ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	58
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Πειραματική Διαδικασία	59
4.1 Σκοπός της μελέτης	59
4.2 Σχεδιασμός μελέτης	59
4.3 Στάδια μελέτης	60
4.3.1 Αρχικό στάδιο – Στρατολόγηση ασθενών μελέτης φάσης II	61
4.3.2 Τελική επιλογή εθελοντών	62
4.3.3 Στάδιο Παρέμβασης	63
4.4 Εργαστηριακές αναλύσεις	65
 Κεφάλαιο 5 : Μεθοδολογία	66
5.1 Προσδιορισμός λακτοφερρίνης σε δείγμα κοπράνων.	66
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Στατιστική Επεξεργασία	69
 Γ' ΜΕΡΟΣ : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	70
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Αποτελέσματα Αναλύσεων	71
 Δ' ΜΕΡΟΣ : ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	77
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Συζήτηση	78
8.1 Περιορισμοί	81
8.2 Συμπεράσματα	81
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	83
 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	102

Περίληψη

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) αναφέρεται σε μία ομάδα ιδιοπαθών, χρόνιων, φλεγμονωδών, υποτροπιάζουσών διαταραχών του γαστρεντερικού σωλήνα. Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn αποτελούν τις κυριότερες εκδηλώσεις IBD. Η επίπτωση της νόσου έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Η παθογένεση της IBD δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η πολυπαραγοντικότητα της νόσου και η διαφορετική συμπτωματολογία που εμφανίζουν οι ασθενείς δεν έχουν επιτρέψει την πλήρη και αιτιολογική θεραπεία της νόσου. Η αγωγή που ακολουθείται κάθε φορά είναι εξατομικευμένη και περιλαμβάνει αμινοσαλικυλικά, κορτικοστεροειδή, αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά και βιολογικούς παράγοντες. Ωστόσο, η εμφάνιση σοβαρών παρενεργειών, οι δυσκολίες στη συμμόρφωση των ασθενών με τη συμβατική αγωγή και η συχνή εμφάνιση υποτροπών έχουν καταστήσει αναγκαία την έρευνα φυσικών προϊόντων που παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση με σκοπό να μειώσουν τα επίπεδα φλεγμονής και να βελτιώσουν την κλινική εικόνα των ασθενών.

Η Μαστίχα Χίου είναι η φυσική αρωματική ρητίνη που εκκρίνεται από το μαστιχόδεντρο της οικογένειας *Anacardiaceae* (*Pistacia lentiscus* var *Chia*) και ευδοκμεί αποκλειστικά στο νότιο τμήμα της Χίου. Η ρητίνη, που εξέρχεται από τον κορμό του δέντρου, είναι πλούσια σε τερπενικά και φαινολικά συστατικά, στα οποία οφείλεται η αντιφλεγμονώδη δράση της.

Η λακτοφερρίνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη δεσμεύσεως σιδήρου, η οποία συντίθεται και αποθηκεύεται στα ουδετερόφιλα. Η λακτοφερρίνη θεωρείται ένας δείκτης για την ύπαρξη ουδετερόφιλης εντερικής φλεγμονής και η λακτοφερρίνη κοπράνων αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη για την ανίχνευση και παρακολούθηση της IBD.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας πρόσληψης 2.8g Μαστίχας Χίου με τη μορφή συμπληρώματος επιπλέον της φαρμακευτικής αγωγής, έναντι εικονικού σκευάσματος, στην κλινική πορεία ενήλικων ατόμων με διαγνωσμένη IBD σε έξαρση. Η κλινική πορεία αξιολογήθηκε με βάση την κλινική εικόνα των ασθενών και μέτρηση του δείκτη λακτοφερρίνη από δείγμα κοπράνων των συμμετεχόντων με τη μέθοδο sandwich ELISA.

Η διατριβή αυτή αποτελεί μέρος μιας τυχαιοποιημένης διπλά-τυφλής κλινικής μελέτης φάσης II. Η πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε σε 46 ασθενείς με IBD σε έξαρση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: Α) Ομάδα ελέγχου, που λάμβανε καθημερινά εικονικό

φάρμακο σε μορφή ταμπλέτας και Β) Ομάδα Παρέμβασης που λάμβανε καθημερινά 2.8g συμπλήρωμα μαστίχας Χίου με τη μορφή ταμπλέτας. Η παρέμβαση διήρκησε 3 μήνες. Όλοι οι ασθενείς διατηρούσαν τη συμβατική τους φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Για την αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου μετρήθηκαν τα παρακάτω:

- Η κλινική εικόνα των ασθενών: ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (IBDQ), δείκτης ενεργότητας Harvey-Bradshaw για τη νόσο Crohn και δείκτης ενεργότητας της κλινικής Partial Mayo Clinic Score (PMCS) για την ελκώδη κολίτιδα.

- Βιοδείκτης κοπράνων: λακτοφερρίνη

Όλες οι αξιολογήσεις έγιναν πριν την έναρξη της παρέμβασης καθώς και στο τέλος της μελέτης. Κατά την διάρκεια των τριών μηνών υπήρχε εβδομαδιαία τηλεφωνική παρακολούθηση. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά. Όπως προκύπτει από την μέτρηση των επιπέδων λακτοφερρίνης, αυτά φαίνονται να αυξάνονται σε πολύ μικρότερο βαθμό στους ασθενείς που λάμβαναν μαστίχα (αύξηση 11,07%) σε σχέση με αυτούς που έπαιρναν εικονικό σκεύασμα (αύξηση 323,38%). Επιπλέον η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώθηκε περισσότερο στην ομάδα της μαστίχας (12,11%). Η ενεργότητα της νόσου Crohn μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα της μαστίχας (25%), ενώ για την ελκώδη κολίτιδα δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Συμπερασματικά, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ημερήσια πρόσληψη μαστίχας Χίου έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της IBD αναστέλλοντας την φλεγμονή και βελτιώνοντας την κλινική εικόνα των ασθενών με ενεργή νόσο. Παρόλα αυτά, απαιτείται ανάλυση μεγαλύτερου αριθμού ασθενών για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Λέξεις - κλειδιά : Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου, Νόσος Crohn, Ελκώδη Κολίτιδα, Μαστίχα Χίου, Λακτοφερρίνη.

Abstract

The idiopathic Inflammatory Bowel Disease (IBD) refers to a group of idiopathic, chronic, recurring, inflammatory disorders of the gastrointestinal track. Ulcerative colitis and Crohn's disease constitute the principal manifestations of IBD. The impact of the disease has increased significantly in the past decades. Its pathogenesis is not fully understood. The multifactorial nature of this disease and the diversity of symptoms manifesting in patients, do not allow for its complete and recital treatment. The regimen followed each time is personalized and includes aminosalicylates, corticosteroids, antibiotics, immunosuppressants and other biological agents. Nevertheless, the manifestation of severe side effects, the difficulties with regard to the patients' compliance with conventional regimens and the frequent recurrences of the disease, have necessitated the research of natural products with anti-inflammatory properties for the purpose of better reducing the intensity of inflammations and improving the clinical profile of patients.

Chios mastic is a natural resin secreted by the mastic tree of the Anacardiaceae (*Pistacia lentiscus* var *Chia*) family, which grows exclusively on the southern region of Chios island. The resin, which is secreted from the tree trunk, is rich in terpenic and phenolic constituents, to which its anti-inflammatory properties are contributed.

Lactoferrin is an iron binding glycoprotein, which is produced and stored in neutrophils. It is considered as a marker for the existence of intestinal inflammation and faecal lactoferrin is an important marker for the detection and monitoring of IBD.

The purpose of this thesis was the evaluation of the intake efficacy of 2.8g Chios mastic as a supplement to medication, compared to a placebo, during the clinical course of adults diagnosed with active IBD. The evaluation of the clinical course was based upon patients' clinical profiles and the measurement of the lactoferrin marker in the participants' faeces' samples, using the sandwich ELISA method

This thesis is part of a randomized, double-blind, phase II clinical study. The experimental stage was realized with the aid of 46 patients diagnosed with active IBD. The patients were divided into two groups: A) The Control Group, the members of which received daily dosages of placebos in tablet form and B) The Treatment Group, the members of which received daily, as a supplement, 2.8g of Chios mastic in tablet form. The duration of the treatment was three months. During the study, all patients maintained their conventional

medication regimen. For the evaluation of the development of the disease, the following were measured:

- Patients Clinical Profiles: anthropometric characteristics, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, Harvey-Bradshaw activity marker for Crohn's disease and Partial Mayo Clinic Score (PMCS) activity marker for ulcerative colitis.

- Faeces' biomarker: lactoferrin

All evaluations were made before the commencement of the treatment and at the end of the study. During the three-month treatment, the patients were monitored through telephone calls. The results of the study were encouraging. As it emerges from the measurements taken, the lactoferrin levels appeared to have increased at a much slower rate in the patients who have received mastic (11,07% increase) rather than in those who have received placebos (323,38% increase). Furthermore, the quality of life of the patients in the "mastic" group improved (12,11%). Crohn disease's activity in the mastic group was reduced further (25%), whereas the differences between the two groups with regard to ulcerative colitis are negligible.

In conclusion, there are indications that the daily intake of Chios mastic can be beneficial with regard to the development of IBD by suspending inflammation and improving the clinical profile of patients suffering from the disease. However, more accurate conclusions can only be drawn by studying a larger sample of patients.

Key - words : Idiopathic Inflammatory Bowel Disease, Crohn's disease,Ulcerative colitis, Chios mastic, Lactoferrin.

Α΄ Μέρος : Εισαγωγή

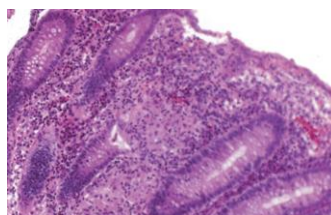
Κεφάλαιο 1 : Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου

1.1 Ορισμός

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) είναι μια ομάδα ιδιοπαθών χρόνιων φλεγμονωδών εντερικών παθήσεων. Οι δύο κύριες κατηγορίες ασθενειών είναι η νόσος του Crohn (CD) και η ελκώδης κολίτιδα (UC), οι οποίες έχουν αλληλεπικαλυπτόμενα και διακριτά κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά. Η παθογένεση της IBD δεν είναι πλήρως κατανοητή. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες και η ενισχυμένη διαπερατότητα του εντέρου διαδραματίζουν ένα ρόλο στην απορύθμιση της εντερικής λειτουργίας, που οδηγεί σε τραυματισμό του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η Ελκώδης Κολίτιδα (UC) είναι χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που προκαλεί φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου κατά συνέχεια χωρίς την παρουσία κοκκιωμάτων στη βιοψία, προσβάλλει το ορθό και ποικίλη έκταση του παχέος εντέρου και χαρακτηρίζεται από πορεία με εξάρσεις και υφέσεις. Τα χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα είναι οξεία και χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και μονοπύρρηνα κύτταρα, αποστήματα, παραμόρφωση των αδένων του βλεννογόνου και εξάντληση των κυτταρικών κελιών.

Η νόσος του Crohn (CD), σε αντίθεση με το UC, μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε μέρος της γαστρεντερικής οδού από την στοματοφαρυγγική κοιλότητα έως την περινιακή περιοχή. Στα τμήματα του γαστρεντερικού που νοσούν παρεμβάλλονται φυσιολογικά τμήματα οδηγώντας στην ορολογία "διαλείπουσες περιοχές". Η φλεγμονή που συχνά εκτείνεται μέχρι το ορθό έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό φλεβών ή συριγγίων. Τα ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν μικρές επιφανειακές ελκώσεις πάνω από το Peyer's (επώδυνο έλκος) και επέκταση της εστιακής χρόνιας φλεγμονής στον υποβλεννογόνο που μερικές φορές συνοδεύεται από τον σχηματισμό μη καρκινικού κοκκιώματος (Σχήμα 1). (Hendrickom και συν 2002)



Σχήμα 1. Ιστολογικά ευρήματα στη νόσο του Crohn.

1.2 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας ποικίλλει από 0-19.2 ανά 100.000 στη Βόρεια Αμερική και 0.6-24.3 ανά 100.000 στην Ευρώπη, που αντιστοιχούν σε επικράτηση 37,5-248,6 ανά 100,000 και 4,9-505 ανά 100,000, αντίστοιχα (Molodecky και συν 2012). Η επίπτωση της νόσου του Crohn είναι παρόμοια (0-20.2 ανά 100.000 στη Βόρεια Αμερική και 0,3-12,7 ανά 100,000 στην Ευρώπη). Η επίπτωση έχει αλλάξει σημαντικά κατά τις τελευταίες δεκαετίες με την μεγαλύτερη αύξηση να σημειώνεται την δεκαετία του '70 (Jostins και συν, 2012). Το 2004, στην Αυστραλία, τα ποσοστά εμφάνισης των IBD, CD και UC ήταν 25,2, 16,5 και 7,6/100,000/ έτος, αντίστοιχα (Gearry και συν, 2002). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη IBD στην Αυστραλία που δημοσιεύτηκε το 2010 (Wilson και συν, 2010), τα ετήσια ποσοστά εμφάνισης ήταν μεταξύ των υψηλότερων που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία: 23,5-36,7 ανά 100.000 ετησίως.

Η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη σε αστικούς, παρά σε αγροτικούς πληθυσμούς, και η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης στους αστικούς πληθυσμούς προηγήθηκε αυτής στις αγροτικές περιοχές κατά μία δεκαετία (Ananthakrishnan 2015). Επίσης είναι συχνότερα εμφανιζόμενη στις υψηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι όταν η συχνότητα αρχίζει να αυξάνεται αρχικά, είναι κυρίως στις υψηλότερες κοινωνικές τάξεις, αλλά με την πάροδο του χρόνου η διαφοροποίηση αυτή αμβλύνεται (WGO 2015).

Παρατηρείται υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Crohn στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη από ότι στα νότια γεωγραφικά πλάτη (Nerich και συν, 2006 , Khalili και συν ,2012). Μια παρόμοια σχέση μπορεί να υπάρχει στο νότιο ημισφαίριο, με υψηλή συχνότητα εμφάνισης της IBD να έχει αναφερθεί στη Νέα Ζηλανδία (Gearry και συν, 2006). Σε χώρες που θεωρείται ότι έχουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης IBD, ορισμένοι πληθυσμοί έχουν σημαντικά μειωμένη συχνότητα εμφάνισης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, όπως ο πρώτος πληθυσμός των Ηνωμένων Εθνών στον Καναδά (Bernstein και συν , 2011) ή ο Αραβικός Πληθυσμός της Βεδουΐνης στο Ισραήλ (Odes και συν, 1991).

Στις περισσότερες μελέτες, η μέγιστη επίπτωση της IBD είναι στη δεύτερη έως τέταρτη δεκαετία ζωής. Η μέγιστη ηλικία εμφάνισης του CD είναι στην τρίτη δεκαετία της ζωής, με μείωση της συχνότητας εμφάνισης με την ηλικία. Το ποσοστό επίπτωσης στο UC είναι αρκετά σταθερό μεταξύ της τρίτης και της έβδομης δεκαετίας. (WGO, 2015)

Η συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με το φύλο είναι παρόμοια στους άνδρες και τις γυναίκες, αλλά επηρεάζεται από τη φυλή και την εθνικότητα. Ο κίνδυνος IBD είναι τρεις φορές υψηλότερος στον εβραϊκό πληθυσμό από ό, τι σε μη Εβραίους (Bernstein και συν 2006). Επιπλέον, ο κίνδυνος IBD είναι υψηλότερος ιδιαίτερα μεταξύ των πληθυσμών του Ashkenazi (σε σύγκριση με το Sephardim) και των Εβραϊκών πληθυσμών που κατοικούν σε Ευρώπη και Αμερική σε σύγκριση με αυτούς που κατοικούν στο Ισραήλ (Ananthakrishnan 2015).

Η IBD θεωρείται παραδοσιακά μια νόσος της δύσης. Τα τελευταία χρόνια όμως επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν στοιχεία σχετικά με τις περιοχές αυτές. Στην Ιαπωνία, το Χονγκ Κονγκ και την Κορέα παρατηρείται μια αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ του 1980 και του 2003 (Thia και συν 2008). Είναι ενδιαφέρον ότι στους περισσότερους από αυτούς τους πληθυσμούς, η συχνότητα εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας είναι μεγαλύτερη και συχνά προηγείται της αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης της νόσου του Crohn κατά μία δεκαετία. Στους ασιατικούς πληθυσμούς του Ειρηνικού η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn ήταν 0.76 και 0.54 ανά 100.000, αντίστοιχα, το οποίο είναι σημαντικά χαμηλότερο από ό,τι για τις δυτικές χώρες (Ng και συν 2013). Η IBD παραμένει σπάνια στην Αφρική και τη Νότια Αμερική, αλλά παρατηρείται μια αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης (Archampong και συν 2013, Ukwenya και συν 2011). Μια αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης του IBD στη Σαουδική Αραβία έχει παρατηρηθεί με την πορεία της ασθένειας να είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στη Δύση. Εάν τα άτομα μεταναστεύσουν στις ανεπτυγμένες χώρες πριν από την εφηβεία, εκείνα που αρχικά ανήκουν σε πληθυσμούς με χαμηλή επίπτωση δείχνουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της IBD (Ananthakrishnan 2015).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που έγιναν σε μετανάστες από αναπτυσσόμενες σε ανεπτυγμένες χώρες. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι εάν τα άτομα μεταναστεύσουν στις ανεπτυγμένες χώρες πριν από την εφηβεία, εκείνα που αρχικά ανήκουν σε πληθυσμούς με χαμηλή επίπτωση δείχνουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της IBD. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για την πρώτη γενιά αυτών των οικογενειών που γεννήθηκαν σε χώρα με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης (WGO, 2015).

Μια υπόθεση για τη διαφορά στην εμφάνιση μεταξύ αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων εθνών είναι η «υπόθεση υγιεινής», η οποία υποδηλώνει ότι τα άτομα που είναι λιγότερο εκτεθειμένα σε παιδικές λοιμώξεις ή ανθυγιεινές συνθήκες χάνουν δυνητικά «φιλικούς» μικροοργανισμούς που προάγουν την ανάπτυξη ρυθμιστικών T κυττάρων ή εναλλακτικά δεν αναπτύσσουν επαρκή ανοσολογική απόκριση, καθώς δεν συναντούν επιβλαβείς οργανισμούς (Asakura και συν, 2009 , Sood και συν, 2014). Αυτά τα άτομα

συνδέονται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης χρόνιων ανοσολογικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του IBD. Μια άλλη προσέγγιση μπορεί να αποτελεί οι αλλαγές στη δυτική διατροφή και τον τρόπο ζωής (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης των δυτικών προσεγγίσεων για τη φαρμακευτική αγωγή και τον εμβολιασμό) και τη σημασία αυτών των αλλαγών στην ανοσοποίηση κατά τα πρώτα στάδια ζωής (WGO, 2015).

1.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η IBD είναι μια χρόνια, διαλείπουσα ασθένεια. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από ήπια έως έντονα κατά τη διάρκεια των υποτροπών και μπορεί να εξαφανιστούν ή να μειωθούν κατά τη διάρκεια της ύφεσης. Γενικά, τα συμπτώματα επικεντρώνονται στο τμήμα της εντερικής οδού.

Συμπτώματα που σχετίζονται με φλεγμονώδη βλάβη στο πεπτικό σύστημα:

- **Διάρροια:** Τα κόπρανα ενδέχεται να περιέχουν βλέννα ή αίμα. Νυκτερινή διάρροια. Ακράτεια.

- **Δυσκοιλιότητα:** Μπορεί να είναι το κύριο σύμπτωμα στη UC που περιορίζεται στο ορθό (πρωκτίτιδα). Στην περίπτωση της απόφραξης του εντέρου μπορεί να παρατηρηθεί δυσκοιλιότητα χωρίς περικοπές.

- **Πόνος ή αιμορραγία του ορθού με κινητικότητα του εντέρου**
- **Έντονη κινητικότητα του εντέρου**
- **Κοιλιακές κράμπες και πόνος:** Στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο της κοιλίας για CD, ή γύρω από τον ομφαλό, στο κάτω αριστερό τεταρτημόριο σε μέτρια έως σοβαρή UC.

- Μπορεί να εμφανιστεί ναυτία και έμετος, αλλά περισσότερο σε CD από UC (WGO, 2015).

Γενικά συμπτώματα που σχετίζονται με UC και CD σε ορισμένες περιπτώσεις

- Πυρετός
- Απώλεια της όρεξης
- Απώλεια βάρους
- Κούραση
- Νυκτερινές εφιδρώσεις
- Επιβράδυνση της ανάπτυξης
- Πρωτοπαθής αμηνόρροια

Εξωεντερικά συμπτώματα

Μυοσκελετικές παθήσεις: τα πιο συνήθη εξωεντερικά συμπτώματα στην IBD, εμφανίζονται σε περίπου 20-30% των ασθενών και μπορεί να είναι με την μορφή:

- Αξονική αρθροπάθεια
- Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα
- Απομονωμένη ιεροκυτταρίτιδα
- Περιφεριακή αρθρίτιδα
- Οστεοπόρωση
- Οστεομαλακία
- Φλεγμονές των αρθρώσεων

Δερματολογικά συμπτώματα:

- Οζώδες ερύθημα
- πυοδερματικό
- από του στόματος έλκη

Οφθαλμολογικές εκδηλώσεις: κυμαίνονται από επιπεφυκίτιδα ως την πιο κοινή φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένων της ιρίτιδας, επισκληρίτιδας, σκληρίτιδας και πρόσθιας ραγοειδίτιδας.

Ηπατολογικές εκδηλώσεις: κυρίως πρωτοπαθής σκληρωτική χολαγγειίτιδα και άλλες επιπλοκές.

Παγκρεατικές εκδηλώσεις: οξεία παγκρεατίτιδα και χρόνια παγκρεατίτιδα.

Συμπτώματα της ουροποιητικής οδού: σπειραματονεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα και σωληνωτή πρωτεϊνουρία, επιπλοκές των νεφρών και των ουροφόρων οδών.

Πνευμονολογικές εκδηλώσεις: δυσλειτουργία των μικρών και μεγάλων αεραγωγών καθώς και αποφρακτικές και διάμεσες πνευμονικές διαταραχές.

Καρδιολογικά συμπτώματα: Περικαρδίτιδα ή περιμυοκαρδίτιδα.

Νευρολογικά συμπτώματα: νευρίτιδα , περιφεριακή νευροπάθεια.

Από τα ανωτέρω διαφαίνεται ότι η IBD πρόκειται για μια πολυσυστηματική νόσο η οποία δεν επηρεάζει μόνο το γαστρεντερικό σύστημα αλλά σχεδόν όλα τα οργανικά συστήματα. Βέβαια πολλά από τα συμπτώματα, όπως η οστεοπόρωση, θεωρούνται αποτελέσματα της κλασσικής φαρμακευτικής αγωγής με στεροειδή που ακολουθείται. (Normal και συν,2015)

1.4 Διάγνωση του IBD

Η διάγνωση του IBD σε ενήλικες απαιτεί μια περιεκτική φυσική εξέταση και ανασκόπηση του ιστορικού του ασθενούς. Διάφορες εξετάσεις, όπως εξετάσεις αίματος, εξέταση κοπράνων, κολονοσκόπηση, βιοψίες και μελέτες απεικόνισης βοηθούν να αποκλειστούν άλλες αιτίες και να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

Κολονοσκόπηση

Η κολονοσκόπηση αποτελεί το κλειδί για τη διάγνωση και αξιολόγηση της IBD. Θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν IBD όχι μόνο για τη διάγνωση, αλλά και για τον προσδιορισμό της έκτασης, τη θέση και τη σοβαρότητα της νόσου, όπως επίσης και για την διαφοροποίηση μεταξύ CD και UC. Ωστόσο η ενδοσκόπηση είναι μια επεμβατική μέθοδος, δαπανηρή, χρονοβόρα, όχι πάντα διαθέσιμη και συχνά όχι πολύ καλά αποδεκτή από τους ασθενείς (Lehmann και συν, 2015).

Εργαστηριακά ευρήματα

Βιοδείκτες

Με σκοπό να γίνει ανίχνευση της νόσου γίνεται χρήση ειδικών βιοδεικτών. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (NIH) ως βιοδείκτης ορίζεται το "χαρακτηριστικό" εκείνο που μετριέται και αξιολογείται αντικειμενικά ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε θεραπευτική παρέμβαση (Colburn, 2000). Ένας βιοδείκτης πρέπει να πληρεί αρκετά κριτήρια ώστε να έχει

κλινική αξία. Πρέπει να είναι ακριβής, αναπαραγώγιμος, αποδεκτός για τον ασθενή και να έχει υψηλή ευαισθησία (Mendoza και Abreu, 2009). Η χρήση βιοδεικτών από ιστούς ή σωματικά υγρά πρέπει να είναι ακριβής, να αναπαράγεται με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Μέχρι στιγμής δεν έχουν βρεθεί στην IBD ιδανικοί βιοδείκτες (Mendoza και Abreu, 2009). Ένας βιοδείκτης στο IBD θα πρέπει να προβλέψει: την κλινική έκβαση της νόσου με ιδιαίτερη έμφαση σε ασθενείς με περίπλοκη κλινική εικόνα, ποιά θεραπευτική στρατηγική θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί και ειδικά ποιοί ασθενείς θα μπορούσαν να ανταποκριθούν στις υψηλού κόστους θεραπείες. Οι βιοδείκτες για την IBD ανιχνεύονται στο αίμα, στα ούρα ή στα κόπρανα (Trine, 2011).

Βιοδείκτες στα αίμα.

Οι πιο κοινώς χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες στο αίμα για τη διάγνωση της IBD είναι η C-αντιδραστική πρωτεΐνη (CRP), ο ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR), η βιταμίνη D, τα αντισώματα έναντι του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) και τα περιπυρηνικά αντι-κυτταροπλασματικά αντισώματα αντινευθρόλης (p-ANOA). Το σύνολο των βιοδεικτών που ανιχνεύονται στο αίμα παρατίθενται στο πίνακα 1 (Kochhar και συν, 2017). Αν και η λήψη τους από τον ασθενή είναι εύκολη και καλώς ανεκτή, έχουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα καθώς τα επίπεδα τους μπορούν να είναι αυξημένα και σε άλλες αυτοάνοσες φλεγμονώδεις ασθένειες και λοιμώδεις διαδικασίες (Sandborn και συν 1996).

Αντιδραστήρια οξείας φάσης	Αντισώματα	
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	Αντισώματα κατά του <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA)	
Ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων	Αντιπυρηνικά αντινευθροφικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (p-ANOA)	
Γλυκοπρωτεΐνη α-1-Οξείος	Αντισώματα σε βακτηριακές πρωτεΐνες (Omp-C και I2)	
β2-μικροσφαιρίνη	Αντισώματα φλαγκελίνης (CBir1)	
Σιαλικό οξύ	Αντι-λαμιναριδιώδες (ALCA)	
Αμυλοειδές A ορού	Αντι-χιτοβιοσίδη (ACCA)	
Φερριτίνη	Αντι-μαννοβιοειδές (AMCA)	
Τρανσφαιρίνη	Κυτοκίνες	Άλλα
Απποσφαιρίνη	Ιντερλευκίνη-6	Αποαμινάση αδενοσίνης
Σερουλοπλασμίνη	Ιντερλευκίνη-1β	Είδη μικροRNA (miRNA)
α-1-Αντιτρυψίνη	Ιντερλευκίνη-8	Καλιτεκτίνη ορού
Ινοβιογόνο	Ιντερλευκίνη-10	Διαλυτό ST2
Προθρομβίνη	Παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF - A)	Τρυπτοφάνη ορού
Πλασμινογόνο	Αριθμός αιμοπεταλίων	
Παράγοντας XII	Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων	
Ορολευκματίνη		
Συμπλήρωμα (C1s, C2, C3, C4)		

Πίνακας 1. Βιοδείκτες στο αίμα για την διάγνωση IBD (προσαρμοσμένο από Kochhar και συν, 2017)

Η CRP είναι μία πενταμερής πρωτεΐνη παραγόμενη από τα ηπατοκύτταρα (Vermeire και συν, 2006). Ο χρόνος ημιζωής της CRP είναι 19 ώρες, γεγονός που επιτρέπει την ταχεία άνοδο και πτώση των επιπέδων της με εμφάνιση και επίλυση φλεγμονωδών καταστάσεων, αντίστοιχα. Τα υγιή άτομα έχουν χαμηλά επίπεδα CRP στη κυκλοφορία, συνήθως λιγότερο από 1 mg/L, αλλά τα επίπεδα μπορούν να αυξάνονται και 100 φορές σε περιόδους οξείας φλεγμονής (Fengming και συν, 2014). Η CRP δεν είναι ένας συγκεκριμένος δείκτης για την εντερική φλεγμονή. Οι μετρήσεις της CRP μπορεί να αυξηθούν για άλλους λόγους όπως λοίμωξη ή εξωεντερική φλεγμονή. Ως βιοδείκτης, η CRP είναι ελκυστική επειδή είναι φθηνή, ελάχιστα επεμβατική, και με γρήγορο αποτέλεσμα. Ο Mosli και οι συνεργάτες του (Mosli και συν, 2015) σε μετα-ανάλυση που πραγματοποίησαν, η οποία περιελάμβανε 19 μελέτες (n = 2499 ασθενείς με IBD), προσπάθησαν να χαρακτηρίσουν την συσχέτιση της CRP με την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου. Για την IBD, τα επίπεδα CRP είχαν συγκεντρωμένη ευαισθησία και ειδικότητα 49% και 92% αντίστοιχα. Ο καθορισμός των επιπέδων CRP για UC και CD δεν είναι απόλυτα καθορισμένος καθώς ο αριθμός των σχετικών μελετών είναι ανεπαρκής. Οι συγγραφείς πρότειναν μια οριακή τιμή CRP μεγαλύτερη από 5mg / dL η οποία υποδηλώνει ενεργή ενδοσκοπική ασθένεια. Τα υψηλά επίπεδα CRP συσχετίζονται με κλινική υποτροπή και σε βραχυπρόθεσμη και σε μακροπρόθεσμη παρακολούθηση (Boirivant και συν; 1988, Koelewijn και συν; 2008, Bitton και συν; 2008, Consigny και συν; 2006).

Βιοδείκτες στα κόπρανα.

Οι βιοδείκτες κοπράνων έχουν κερδίσει έδαφος τα τελευταία χρόνια. Τείνουν να είναι ειδικοί για την γαστρεντερική (GI) οδό, μη επεμβατικοί και οικονομικοί. Στους βιοδείκτες κοπράνων που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διάγνωση της IBD περιλαμβάνονται η λακτοφερρίνη, η καλπροτεκτίνη και τα λευκοκύτταρα. Τα χαρακτηριστικά αυτών των συνήθων βιοδεικτών όπως η σταθερότητα, η μεταβλητότητα και η κλινική χρήση συνοψίζονται στον Πίνακα 2 (Wright και συν, 2014).

Βιοδείκτες κοπράνων	Σταθερότητα	Ποσοτικοποίηση	Μεταβλητότητα	Κλινική χρήση
FCP	Μέχρι 7 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου	ELISA	Χαμηλή	Διαφοροποίηση μεταξύ IBD και IBS σε μετεγχειρητική επανεμφάνιση του CD
FL	Μέχρι 7 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου	ELISA	Άγνωστη	Διαφοροποίηση μεταξύ IBD και IBS σε μετεγχειρητική επανεμφάνιση του CD
S100A12	Μέχρι 7 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου	ELISA	Άγνωστη	Διαφοροποίηση μεταξύ IBD και IBS

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των βιοδεικτών κοπράνων (FCP καλπροτεκτίνη κοπράνων, FL λακτοφερρίνη κοπράνων, IBS σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, προσαρμοσμένο από Wright και συν, 2014)

Καλπροτεκτίνη

Η καλπροτεκτίνη είναι μια θερμικά σταθερή πρωτεΐνη παρούσα στα κοκκιοκύτταρα και αποτελεί το 50 έως το 60% της κυτταρολυτικής πρωτεΐνης ενός ουδετερόφιλου. Απελευθερώνεται στο εντερικό σύστημα ως αποτέλεσμα της μετα-επιθηλιακής μετανάστευσης των λευκοκυττάρων κατά μήκος της φλεγμονής του βλεννογόνου του εντέρου που ακολουθείται από διαταραχή και έκκριση κυττάρων μέσω των κοπράνων (Lamb και συν, 2011). Είναι ανθεκτική στην βακτηριακή αποικοδόμηση και παραμένει αρκετά σταθερή στα κόπρανα για αρκετές ημέρες. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων (FCP) έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή διαγνωστική ακρίβεια για την εκτίμηση της επούλωσης των βλεννογόνων στους ασθενείς με IBD σε σύγκριση με άλλους βιοδείκτες όπως η CRP, ESR και η λακτοφερρίνη κοπράνων. Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην FCP από την άποψη της ακρίβειας στη διάγνωση και την παρακολούθηση της IBD. Θεωρείται μια από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μη επεμβατικές δοκιμές λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας που παρουσιάζει. Σε μια μετα-ανάλυση του von Roon και των συνεργατών του, η υπολογισθείσα ευαισθησία και ειδικότητα της FCP ήταν 95 και 91% αντίστοιχα (von Roon και συν, 2007). Ενώ στην μετα-ανάλυση των Mosli και συν (Mosli και συν, 2015) ήταν 88% και 73% αντίστοιχα. Γενικά, πολύ υψηλά επίπεδα FC υποδηλώνουν ενεργό νόσο και επίπεδα FC λιγότερο από 50 $\mu\text{g/g}$ δείχνουν ανενεργή ασθένεια. Ωστόσο, πολλοί κλινικοί γιατροί μπορεί να αμφισβητούν τη σημασία μέτρια αυξημένου ή ανώτερου ορίου σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές FC (Shannon και συν,

2015). Η FC αποτελεί ένα μη ειδικό δείκτη και τα επίπεδα της μπορούν να αυξηθούν σε διάφορες άλλες καταστάσεις όπως άλλες εντερικές λοιμώξεις, νεοπλασία, πολύποδες, άλλα είδη φλεγμονώδους κολίτιδας (π.χ. μη στεροειδής αντιφλεγμονώδης εντεροπάθεια και μικροσκοπική κολίτιδα), η αύξηση της ηλικίας και η κοιλιοκάκη (Iskandar και συν; 2012, Knochoff και συν; 2006). Επιπλέον δεν παρέχει διαφοροδιάγνωση μεταξύ CD και UC, ούτε ανιχνεύει το ακριβές σημείο της φλεγμονής. Αν και, η καλπροτεκτίνη αποτελεί ένα μη ειδικό δείκτη που μπορεί να αυξηθεί και σε άλλες γαστρεντερικές καταστάσεις, υπάρχει ένα ουσιαστικό σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζουν τη χρήση της FC στη διαχείριση της IBD (Shannon και συν 2015).

Λακτοφερρίνη

Η λακτοφερρίνη των κοπράνων είναι μια πρωτεΐνη δέσμησης σιδήρου, που προέρχεται κυρίως από ουδετερόφιλα, αλλά μπορεί επίσης να εκκρίνεται από αρκετά επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου. Η λακτοφερρίνη είναι σταθερή στα κόπρανα τουλάχιστον 48 ώρες και μπορεί να μετρηθεί με ποσοτική ELISA. Όπως η καλπροτεκτίνη, η λακτοφερρίνη είναι μη ειδική. Εκτός από την ενεργό IBD, μπορεί να αυξηθεί σε πολλές άλλες διαταραχές όπως η μολυσματική διάρροια, ο καρκίνος του παχέος εντέρου ή μετά τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Lehmann και συν, 2015). Αρκετές μελέτες έδειξαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα λακτοφερρίνης σε ενεργό UC και CD. Διαφοροποιώντας την IBD από την IBS, η λακτοφερρίνη είχε ευαισθησία 56-100% και ειδικότητα 61-100% (D'Inca και συν; 2007, Schoerfer και συν; 2008, Schroeder και συν; 2007, Kane και συν; 2003, Foell και συν; 2009). Ακόμη και σε ασθενείς με ανενεργό IBD, τα επίπεδα λακτοφερρίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα από ό, τι στους υγιείς μάρτυρες ή σε ασθενείς με IBS (Sidhu και συν, 2010). Η λακτοφερρίνη έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται καλά με κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά δεδομένα της IBD. Ασθενείς με UC και CD με ενεργό φλεγμονή είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λακτοφερρίνης σε σύγκριση με ασθενείς σε ύφεση (Walker και συν; 2007, Schoerfer και συν; 2008; Sipponen και συν; 2008). Ασθενείς με IBD που παρουσιάζουν κλινική υποτροπή κατά τους επόμενους 2 μήνες παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές λακτοφερρίνης (Sipponen και συν, 2010). Σε μελέτη του Gisbert και των συνεργατών του, η λακτοφερρίνη είχε 46% ευαισθησία και 61% ειδικότητα για την πρόβλεψη υποτροπής στην UC και 77% ευαισθησία και 68% ειδικότητα στη CD (Gisbert και συν, 2009). Είναι αμφιλεγόμενο εάν η λακτοφερρίνη μπορεί να είναι σε θέση να αποτελέσει διαφοροδιαγνωστικό παράγοντα μεταξύ

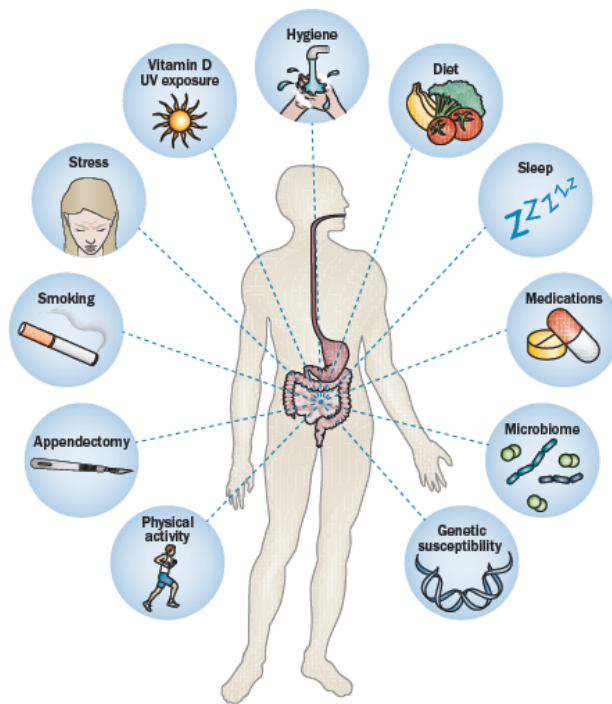
UC και CD. Ο Scarpa και οι συνεργάτες του περιέγραψαν σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση λακτοφερίνης σε UC (Scarpa και συν, 2007). Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν (Dai και συν, 2007). Όπως και στην περίπτωση της καλπροτεκτίνης, η λακτοφερίνη φαίνεται να μην συσχετίζονται με το σημείο εντοπισμού της νόσου (Lehmann και συν, 2015).

S100A12

Το S100A12 είναι μια ειδική ουδετερόφιλη πρωτεΐνη, η οποία ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της ενεργού IBD. Η απελευθέρωση της στα κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της φλεγμονής (Foell και συν, 2008). Στη μελέτη του de Jong και των συνεργατών του, η S100A12 των κοπράνων είχε ευαισθησία 96% και ειδικότητα 92% όταν έγινε διάκριση μεταξύ υγιών μαρτύρων και ασθενών με IBD (de Jong και συν 2006). Τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το S100A12 μπορεί να είναι ακριβέστερος δείκτης της φλεγμονής του εντέρου από την καλπροτεκτίνη (Foell και συν, 2009). Ωστόσο, τα δεδομένα είναι περιορισμένα και τα αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλους (Manolakis και συν, 2010).

1.5 Παθοφυσιολογία της νόσου

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχει σημειώσει αξιοσημείωτη πρόοδος προς την κατεύθυνση της κατανόησης της παθοφυσιολογίας της IBD. Το γονιδιακό υπόβαθρο της νόσου έχει αναγνωριστεί με τον εντοπισμό διακριτών αλληλόμορφων γονιδίων που σχετίζονται με την εμφάνιση της. Παράλληλα έχει γίνει κατανοητό ότι οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου δεν λειτουργούν μεμονωμένα αλλά σε συνέργεια με το εξωτερικό περιβάλλον καθώς και με το εσωτερικό «περιβάλλον», δηλαδή το μικροβίωμα του εντέρου. Η ανάπτυξη της IBD διέπεται από μια σειρά αλληλεπιδράσεων μεταξύ αυτών των τριών σφαιρών, που μπορεί αφενός να αυξάνουν την πολυπλοκότητα της παθογένειας της νόσου, αλλά αφετέρου προσφέρουν διάφορες δυνατότητες παρέμβασης και βελτίωσης των αποτελεσμάτων των ασθενών (Σχήμα 1) (Ananthakrishnan, 2015).



Σχήμα 1. Παράγοντες που σχετίζονται με την παθογένεια της IBD (Ananthakrishnan 2015).

1.5.1 Γενετικοί παράγοντες

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η CD και η UC είναι, εν μέρει, το αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης, με πολλαπλά γονίδια ευαισθησίας, ορισμένα κοινά και στις δύο ασθένειες και μερικά να συνδέονται ξεχωριστά για καθεμιά. Ο ρόλος τη γενετικής στην παθογένεση της IBD αρχικά προέκυψε από μελέτες οικογενειακής συσσώματωσης και μελέτες διδύμων, οι οποίες πρότειναν μια σημαντική κληρονομική συνιστώσα (Abraham και συν; 2009, Halme και συν; 2006, Knor και συν; 2011, Liu και συν; 2014, Orholm και συν; 2000, Russell και συν; 2004, Thompson και συν; 1996, Tysk και συν; 1988, Yang και συν; 1993, Halfrarson και συν; 2003). Σε ποσοστό 2% έως 14% των ασθενών με νόσο του Crohn αναφέρεται οικογενειακό ιστορικό της πάθησης, ενώ ένα μικρό ποσοστό αυτών των ασθενών έχουν οικογενειακό ιστορικό ελκώδους κολίτιδας. Παρόμοιο ποσοστό, 8-14% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα έχουν οικογενειακό ιστορικό IBD, συχνότερα για ελκώδη κολίτιδα. Κατά συνέπεια, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης IBD για τους συγγενείς πρώτου βαθμού ενός ασθενούς με νόσο του Crohn εκτιμάται ότι είναι περίπου 5% σε μη Εβραίους και 8% σε Εβραίους ασθενείς, με τον αντίστοιχο κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας να είναι 1,6% και 5,2%

αντίστοιχα (Yang και συν, 1993). Αν και οι δύο γονείς έχουν επηρεαστεί, ο κίνδυνος εμφάνισης IBD στους απογόνους πριν από την ηλικία των 30 ετών εκτιμάται ότι είναι ιδιαίτερα υψηλός αγγίζοντας το 33% (Halme και συν, 2006). Μελέτες διδύμων έχουν δώσει τα καλύτερα στοιχεία για τη γενετική προδιάθεση για την IBD, η οποία είναι ισχυρότερη για το CD από το UC. Για τη νόσο του Crohn, τα ποσοστά σύγκρισης στα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι 20-50% ενώ για τα διζυγωτικά δίδυμα είναι 10%. Τα αντίστοιχα στοιχεία για την ελκώδη κολίτιδα είναι χαμηλότερα και υπολογίζεται σε 16% για μονοζυγωτικά και 4% για τα διζυγωτικά, υποδηλώνοντας μια ασθενέστερη κληρονομική προδιάθεση για την ασθένεια αυτή. Σε ζευγάρια διδύμων μπορεί να υπάρχει ασυμφωνία τόσο ως προς τον τύπο εκδήλωσης του IBD όσο και προς την εξέλιξη της ασθένειας επηρεασμένη πιθανόν από το περιβάλλον, για παράδειγμα, σε δυο δίδυμα αδέρφια με ιστορικό IBD, αυτός που καπνίζει αναπτύσσει την ασθένεια του Crohn, ενώ ο μη καπνιστής ελκώδη κολίτιδα (Halme και συν, 2006).

Τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος της χαρτογράφησης του γενετικού υλικού επέτρεψε την ολοκλήρωση πολλών γενετικών μελετών σύνδεσης (GWAS), οι οποίες έχουν εντοπίσει συνολικά 163 γονιδιακούς τόπους που σχετίζονται με IBD, από τους οποίους 110 σχετίζονται και με τις δύο ασθένειες, οι 30 είναι ειδικές για CD, και 23 για UC (Jostins και συν, 2012). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι δύο κύριοι τύποι IBD έχουν πολλές κοινές γενετικές και, συνεπώς, μηχανικές ιδιότητες. Οι γενετικές παραλλαγές που προσδίδουν αυξημένη ευαισθησία στο CD σχετίζονται κυρίως με την έμφυτη ανοσία, την αυτοφαγία και τη φαγοκυττάρωση (Xavier και συν, 2007). Για το UC, οι γενετικές παραλλαγές σχετίζονται κυρίως με τη λειτουργία του εντερικού φραγμού. Το 2001 λεπτομερής χαρτογράφηση των πολυμορφισμών στο χρωμόσωμα 16 εντόπισε το γονίδιο NOD2 (επίσης χαρακτηρίζεται ως CARD15 και IBD1) με τρεις κοινές παραλλαγές που επηρεάζουν την ευαισθησία στη νόσο του Crohn (Hugot και συν; 2001, Ogura και συν; 2001). Ομοζυγωτία στο NOD2 σχετίζεται με 20-40 φορές αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, ενώ η ετεροζυγωτικότητα περιορίζεται σε 2-4 φορές υψηλότερο κίνδυνο ασθένειας (Hugot και συν; 2001, Ogura και συν; 2001). Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, nucleotide binding oligomerization domain containing 2 (NOD2), που εκφράζεται κυρίως σε κύτταρα που προέρχονται από μονοκύτταρα (Inohara και συν 2003, Gutierrez και συν 2002). Η NOD2 έχει ως βασικό ρόλο την εκκίνηση των έμφυτων ανοσοαποκρίσεων κατά την έκθεση σε ακτινοβολία στο μούραμυλοδιπεπτίδιο (MDP), ένα προϊόν διάσπασης της πεπτιδογλυκάνης που υπάρχει στο κυτταρικό τοίχωμα τόσο των θετικών όσο και των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, οδηγώντας στην ενεργοποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών NF- κ B και MAPK (Philpott και συν 2014).

Επιπλέον, η ενεργοποίηση του NOD2 έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι επηρεάζει την διασταυρούμενη παρουσίαση MHC, επαγωγή αυτοφαγίας και αντοχή σε ενδοκυτταρική βακτηριακή λοίμωξη (Wagner και συν; 2012, Cooney και συν; 2010). Η αυτοφαγία είναι μια ενδοκυτταρική διαδικασία που περιλαμβάνει την λυσοσωμική αποικοδόμηση των προσλαμβανόμενων βακτηριδίων, αλλά και την αυτο-πέψη των οργανιδίων. Είναι ενδιαφέρον ότι η ενεργοποίηση της σηματοδότησης NOD2 είναι ικανή να ξεκινήσει τη διαδικασία αυτοφαγίας. Για αποτελεσματική ενδοκυτταρική πέψη και βακτηριακή κάθαρση απαιτούνται λειτουργίες NOD2. Όταν όμως υπάρχουν CD-συνδεδεμένοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο NOD2, η απόκριση αυτοφαγίας στο MDP διακυβεύεται, οδηγώντας τελικά σε μειωμένη αποβολή βακτηριδίων (Homer και συν, 2010). Έτσι, αυτά τα ελαττώματα μπορεί να επηρεάσουν τις προσαρμοστικές ανοσολογικές αντιδράσεις και να προδιαθέσουν σε χρόνια εντερική φλεγμονή (Daniele και συν, 2014).

Γενετικές αναλύσεις ανέφεραν δύο άλλα σχετικά με την αυτοφαγία γονίδια, το IRGM και το ATG16L1, που εμφανίζουν σημαντική δράση αυτοφαγίας σε ανοσοαποκρίσεις στην IBD. Γενετικές παραλλαγές έχουν βρεθεί ότι προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CD υποδεικνύοντας τη σημασία της έμφυτης ανοσίας, της αυτοφαγίας και της φαγοκυττάρωσης στην παθογένεση της νόσου. Άλλα γονίδια, όπως IL-23R και PTPN2, σχετίζονται επίσης με αυτοάνοσα νοσήματα υποδηλώνοντας μια άλλη πτυχή της παθογένεσης της νόσου του Crohn (Loddo και συν, 2015).

1.5.2 Εντερική χλωρίδα (μικροβίωμα)

Η δυναμική ισορροπία μεταξύ της εντερικής χλωρίδας και των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή εντός του εντερικού βλεννογόνου διαδραματίζει κεντρικό ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της IBD (Macdonald και συν, 2005). Αρκετές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς και μοντέλα ζώων έδειξαν τον κεντρικό ρόλο των βακτηριδίων στην παθογένεση του IBD. Οι ασθενείς με IBD εμφανίζουν μια δυσβίωση στην χλωρίδα του εντέρου που χαρακτηρίζεται κυρίως από την μείωση της ποικιλομορφίας της σε σχέση με τα υγιή άτομα (Geners και συν; 2014, Kostic και συν; 2014, Morgan και συν; 2012, Nagalingan και συν; 2012, Manichanh και συν; 2012). Αυτή η διαφορά στη μικροβιακή ποικιλομορφία είναι μεγαλύτερη για τη νόσο του Crohn σε σύγκριση με την ελκώδη κολίτιδα, όπου το μικροβίωμα προσεγγίζει περισσότερο αυτό των υγιών ατόμων (Ananthakrishnan, 2015). Μελέτες που αναλύουν τη

σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με CD εμφανίζουν σχετική έλλειψη Firmicutes και Bacteroidetes και υπερεκπροσώπηση των Enterobacteria, ενώ μείωση του Clostridium spp. και αύξηση της Escherichia coli (E. Coli) έχουν αναφερθεί για UC (Eckburg και συν; 2007, Frank και συν; 2007).

Πιο αναλυτικά, παρατηρείται έντονη αύξηση της συσχετιζόμενης με το βλεννογόνο προσκολλητικής-επεμβατικής Escherichia coli (AIEC) τόσο στον ειλεό όσο και στο κόλον, ιδιαίτερα στους ασθενείς με CD, υποδηλώνοντας το γεγονός αυτό ως ένα δυνητικό αιτιολογικό παράγοντα στην IBD (Barnich και συν, 2007). Ο Michaud και η ομάδα του (Michaud και συν, 2004) αναγνώρισαν στελέχη AIEC σε ποσοστό 22% σε ασθενείς με νόσο του Crohn σε σύγκριση με μόνο το 6,2% των υγιεινών ελέγχων, με εντοπισμό στον ειλεό. AIEC μπορεί να έχει ρόλο στη νόσο του Crohn λόγω της ικανότητάς του να εισβάλλουν στο επιθήλιο και να παραμένουν μέσα στα μακροφάγα.

Αντίθετα, ορισμένοι μικροβιακοί πληθυσμοί μπορεί να προσφέρουν προστασία από ασθένειες οπότε η μείωση του αριθμού τους δεν είναι επιθυμητή. Πιο συγκεκριμένα μείωση των Bacteroidetes και Firmicutes και επέκταση μείωση της ποικιλομορφίας των βακτηριδιακών τάξεων (dysbiosis), καθώς και μεταβολές στη λειτουργία βακτηριακών μικροβίων, έχουν συσχετισθεί τόσο με τη νόσο του Crohn (CD) όσο και με την ελκώδη κολίτιδα (UC) (Kostic και συν; 2014, Stappenbeck και συν; 2011). Τα βακτήρια που ανήκουν στο φάσμα του Firmicutes είναι λιγότερο συχνά σε άτομα με νόσο του Crohn (Kostic και συν; 2014, Manichanh και συν; 2012). Ειδικότερα, το Faecalibacterium prausnitzii, ένα βακτήριο που παράγει βουτυρικό που ανήκει στο φάσμα του Firmicutes, εμφανίζεται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με IBD από τους υγιείς μάρτυρες και αντιστρόφως συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της ενδοσκοπικής υποτροπής μετά την εκτομή. Επιπλέον, τα βακτήρια αυτά βελτιώνουν την κολίτιδα σε ποντικούς όταν χορηγήθηκαν ενδογαστρικά μέσω αντιφλεγμονώδους δράσης που προκαλείται από αύξηση στην IL-10 και καταστολή της IL-17. (Martin και συν; 2014, Sokol και συν; 2008, 2009)

1.5.3 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Ένα από τα κομμάτια του παζλ που συνθέτουν τους αιτιολογικούς παράγοντες για την παθογένεση της IBD είναι ο ρόλος του εξωτερικού περιβάλλοντος στην εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Η σημασία αυτού του παράγοντα διαφαίνεται από την εντυπωσιακή

αύξηση της συχνότητας του CD στον περισσότερο ανεπτυγμένο κόσμο τα τελευταία 50 χρόνια και την αυξημένη αναγνώριση της νόσου στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες. Μέσα σε ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον που μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού του βλεννογόνου, την εντερική μικροχλωρίδα ή και τα δύο η βελτιωμένη υγιεινή, η κατανάλωση στείρων και μη ζυμωμένων τροφίμων, ο εμβολιασμός και η ηλικία κατά την πρώτη έκθεση σε εντερικά παθογόνα είναι σημαντικοί παράγοντες (Shanahan, 2002).

Κάπνισμα

Η επίδραση του καπνίσματος στην έναρξη και στην έκβαση κάθε μορφής IBD αντιπροσωπεύει την πιο ενδιαφέρουσα σχέση μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων και IBD. Οι περισσότερες αναφορές έδειξαν ότι ασθενείς με UC ήταν κυρίως μη καπνιστές, ενώ ασθενείς με CD ήταν κυρίως καπνιστές (Franceschi και συν; 1987, Lindberg και συν; 1988).

Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και ελκώδους κολίτιδας περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Harries και συν το 1982, που ανέφεραν μειωμένη συχνότητα καπνιστών μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Μία μετα-ανάλυση ποσοτικοποίησε την αύξηση του κινδύνου με το κάπνισμα για τη νόσο του Crohn, η οποία βρέθηκε να είναι διπλή (OR 1.76, 95% CI 1.40-2.22) (Mahid και συν, 2006). Σε μια προοπτική μελέτη κοορτής γυναικών νοσοκόμων, ο κίνδυνος της ελκώδους κολίτιδας αυξήθηκε μέσα σε 2-5 χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος και παρέμεινε αυξημένος για 20 χρόνια (Huguchi και συν, 2012).

Η έκθεση στον καπνό και το παθητικό κάπνισμα στην πρώιμη ζωή έχουν παρόμοια αποτελέσματα (Mahid και συν, 2007). Ωστόσο, αν και το κάπνισμα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου, το φύλο και οι εθνοτικές διακυμάνσεις επηρεάζουν την ευαισθησία των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-περιβάλλοντος. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι το αποτέλεσμα της μελέτης των Cosnes και συν (Cosnes και συν, 2008) όπου το κάπνισμα συσχετίστηκε με μεταγενέστερη ηλικία εμφάνισης της κολίτιδας και μικρότερο κίνδυνο ανάγκης για ανοσοκαταστολή στους άνδρες αλλά όχι στις γυναίκες. Στην νόσο του Crohn το κάπνισμα σχετίζεται με πιο επιθετική πορεία της νόσου (Cosnes και συν 2008,1996,1999,2007). Οι καπνιστές είναι πιο πιθανό να απαιτούν ανοσοκαταστολή και χειρουργική επέμβαση, και έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επανεμφάνισης μετά από ελεοκεκαλική εκτομή. Στην ελκώδη κολίτιδα, η διακοπή του καπνίσματος είναι συχνά ένας παράγοντας παραμονής της φλεγμονής εντός ενός έτους διακοπής, (Cosnes και συν 2008, 2004)ενώ οι ενεργοί καπνιστές έχουν μια

πιο ήπια πορεία της νόσου, λιγότερες χειρουργικές επεμβάσεις και μειωμένη ανάγκη ανοσοκαταστολής.

Διάφορες υποθέσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ του καπνίσματος και του IBD χωρίς όμως να μπορεί να εξηγηθεί η αποκλίνουσα επίδραση μεταξύ νόσου του Crohn και ελκώδους κολίτιδας (Lakatos και συν; 2007, Cosnes και συν; 2004). Η νικοτίνη θεωρείτο ότι είναι ο πυροδοτικός παράγοντας χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί (Birrenbach και συν; 2004, Persson και συν; 1993). Το κάπνισμα μπορεί να αλλάξει τον ομαλό μυϊκό τόνο και να επηρεάσει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω παραγωγής νιτρικού οξειδίου (Hatoum και συν, 2006), ή να επηρεάσει την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου (McGilligan και συν, 2007). Η επίδραση του καπνίσματος θα μπορούσε επίσης να προκαλείται από το οξειδωτικό στρες. Το κάπνισμα επηρεάζει το μικροβίωμα, διακοπή του καπνίσματος σχετίζεται με μια πρόωρη αλλαγή στο μικροβίωμα του εντέρου, και η αλληλεπίδραση αυτή με την ανοσολογική απόκριση θα μπορούσε να αποτελέσει το υπόβαθρο για το αποτέλεσμα της διακοπής του καπνίσματος στην ελκώδη κολίτιδα. (Biedermann και συν; 2014, Munkaka και συν; 2014, Parkes και συν; 2014) Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την κυτταρική και χυμική ανοσία (Miller και συν; 1982, Srivastava και συν; 1991) και την αύξηση της παραγωγής βλέννας στο κόλον (Core και συν, 1986), ενώ μειώνει την κινητικότητα του (Coulie και συν, 2001) Τέλος, τα αποτελέσματα από in vivo μελέτες έχουν δείξει ότι η νικοτίνη έχει ανασταλτική επίδραση στη λειτουργία Th-2, η οποία υπερισχύει στην UC, αλλά δεν έχει επίδραση στα κύτταρα Th-1, που κυριαρχούν στο CD (Madretsma και συν, 1996).

Υγιεινή

Οι Strachan και συν (Strachan και συν, 1989) ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν τον συσχετισμό της υγιεινής με την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων ασθενειών στον ανεπτυγμένο κόσμο. Πράγματι, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση στο πλαίσιο της IBD. Ο αριθμός αδελφών, ο μεγαλύτερο αριθμός μελών στην οικογένεια, η κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλατος, η επαφή με κατοικίδια ή οικόσιτα ζώα (ιδιαίτερα νωρίς στην παιδική ηλικία) σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την εμφάνιση της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας (Radon και συν; 2007, Kruiningen και συν; 2005, Bernstein και συν; 2006, Timm και συν; 2014). Οι ανωτέρω παράγοντες συνδέονται με αυξημένη ανοσολογική απόκριση που αποτελεί προστατευτικό παράγοντα στην εμφάνιση φλεγμονής. Η μείωση των λοιμώξεων από ελμινθικά παράσιτα στον αναπτυγμένο κόσμο είναι μια πτυχή

αυτής της υπόθεσης και έχει συνδεθεί με την αύξηση του επιπολασμού του CD (Elliot και συν, 2000). Μόλυνση από Ελμιντές σχετίζεται με αυξημένη απόκριση βοηθητικών T-κυττάρων τύπου 2 (Th2), που θα μπορούσε να αντισταθμίσει την απόκριση των βοηθητικών T-κυττάρων τύπου 1 (Th1) σε περίπτωση CD.(Ardizzone και συν, 2002)

Εγχείρηση σκωλικοειδίτιδας

Παρόμοια με το κάπνισμα, η εγχείρηση σκωλικοειδίτιδας επιδεικνύει αποκλίνουσα επίδραση στη νόσο του Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα. Σε μια μεγάλη μελέτη κοορτής 212.963 ασθενών που υποβλήθηκαν σε σκωλικοεκτομή πριν από την ηλικία των 50 ετών, η συχνότητα εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδας ήταν σημαντικά μικρότερη μεταξύ αυτών που υποβλήθηκαν στην εκτομή. (Andersson και συν, 2001) Αντίθετα, στην ίδια μελέτη εμφανίσθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου του Crohn έως 20 χρόνια μετά την εκτομή. (Andersson και συν, 2003)

Χρήση Φαρμάκων

Τα αντιβιοτικά, η ασπιρίνη, τα ΜΣΑΦ(μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα), τα αντισυλληπτικά και η μετεμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία σχετίζονται με την εμφάνιση IBD. Όσο αφορά τα αντιβιοτικά η συσχέτιση είναι μεγαλύτερη για τη νόσο του Crohn από την ελκώδη κολίτιδα, παρατηρείται με διαφορετικές κατηγορίες αντιβιοτικών και είναι ισχυρότερη για την χρήση στο πρώτο έτος ζωής σε σύγκριση με μεταγενέστερη χρήση. Η παρατεταμένη χρήση ΜΣΑΦ και η υψηλή δοσολογία σχετίζεται με εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn με παρόμοιο τρόπο και πιθανόν να οφείλεται στην μη-εκλεκτική αναστολή της κυκλοοξυγονάσης (COX). Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν υποτροπή της ασθένειας στο ένα τρίτο των χρηστών. Τέλος η από του στόματος χρήση αντισυλληπτικών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νόσου του Crohn, αλλά το μέγεθος του αποτελέσματος αυτού μειώνεται με την παύση της αγωγής.

Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος του Crohn
Χαμηλό ποσοστό μονοζυγωτικών διδύμων σε σχέση με CD	Χαμηλός συντελεστής συμφωνίας σε μονοζυγωτικά δίδυμα (<50%)
Προστατευτική δράση του καπνίσματος	Επιβλαβές αποτέλεσμα του καπνίσματος
Τα ΜΣΑΦ μπορούν να προκαλέσουν επιδείνωση	Διακύμανση του κινδύνου για ορισμένες εθνοτικές ομάδες που ζουν σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές
Η ψυχολογική πίεση αποτελεί πιθανή αιτία	Βελτιωμένη υγιεινή
Η σκληροκοιλεκτομή νωρίς στη ζωή έχει προστατευτική δράση	Κατανάλωση αποστειρωμένων και μη ζυμωμένων τροφίμων
Χαμηλότερη οικογενειακή συσχέτιση σε σχέση με CD	Εμβολιασμός

Πίνακας 3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την παθογένεια της IBD (προσαρμοσμένο από Ardizzone και συν, 2002)

1.5.4 Τρόπος ζωής

Άγχος

Σε μεγάλες μελέτες παρατήρησης παρουσιάζεται συσχέτιση μεταξύ σημαντικών παραγόντων πίεσης στη ζωή όπως το άγχος και η κατάθλιψη με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης IBD (Bernstein και συν; 2010, Ananthakrishnan και συν; 2013, Goodhand και συν; 2009, Lerebours και συν; 2007, Levenstein και συν; 2000). Σε άτομα με εγκατεστημένη ασθένεια, η κατάθλιψη ή το άγχος σχετίζονται με υποτροπή, νοσηλεία, χειρουργική επέμβαση, μειωμένη ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και χειρότερη ποιότητας ζωής, αν και είναι δύσκολο να καθοριστεί η συμβολή στην σοβαρότητα της νόσου λόγω της αμφίδρομης σχέσης που υφίσταται. (Maunder και συν; 2005, Mawdsley και συν; 2005, Rampton και συν; 2009). Το στρες μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή του εντέρου μέσω διαφόρων μηχανισμών του υποθαλάμου-υπόφυσης-άξονα των επινεφριδίων και του αυτόνομου νευρικού συστήματος από όπου προκύπτει παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, ενεργοποίηση των μακροφάγων, αλλοίωση της διαπερατότητας και του μικροβιώματος του εντέρου. (Bolaz και συν, 2009)

Άσκηση

Δεδομένα σχετικά με τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στην εντερική φλεγμονή ή την πρόληψη της υποτροπής της είναι περιορισμένα. Ο Sonnenber και οι συνεργάτες του (Sonnenber και συν 1990) παρουσίασαν συσχέτιση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και IBD καθώς αναγνώρισαν τα καθιστικά επαγγέλματα ως «υψηλού κινδύνου» για την ανάπτυξη της IBD, ενώ η βαριά χειρωνακτική εργασία σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από μια πιο σύγχρονη προοπτική μελέτη κοόρτης όπου έδειξε ότι η αυστηρή σωματική άσκηση συνδέεται με ένα ποσοστό 44% μείωσης του κινδύνου εμφάνισης της νόσου του Crohn (Khalili και συν, 2013).

Ύπνος

Οι διαταραχές ύπνου είναι ένα συχνό φαινόμενο, αλλά είναι περισσότερο συχνό σε ασθενείς με IBD και σχετίζονται με ενεργό νόσο. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να είναι αμφίδρομη καθώς η αυξημένη δραστηριότητα της νόσου μπορεί να διαταράξει τον ύπνο, ενώ η κακή ποιότητα ύπνου με τη σειρά της μπορεί να επιδεινώσει τη φλεγμονή. Τόσο η παρατεταμένη όσο και η μειωμένη διάρκεια του ύπνου συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο ελκώδους κολίτιδας (Ananthakrishnah και συν, 2014), ενώ η μειωμένη ποιότητα ύπνου συνδέθηκε με την αυξημένη ιστολογική δραστηριότητα (Ali και συν, 2013) και κίνδυνο κλινικής υποτροπής (Ananthakrishnan και συν, 2013).

Διατροφή

Φυτικές ίνες

Διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε ίνες μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξη IBD (Relief και συν, 1997). Σύμφωνα με τον Ananthakrishnan (Ananthakrishnan και συν, 2013) μια δίαιτα με περιεκτικότητα σε ίνες 24,3 g/d μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης CD κατά 40%, ιδιαίτερα θετική επίδραση παρατηρήθηκε στην ίνες που προέρχονται από φρούτα ωστόσο δεν παρατηρήθηκε παρόμοια προστατευτική δράση έναντι της UC. Πολλοί δυνητικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν την δράση αυτή. Οι διαλυτές ίνες (από φρούτα και λαχανικά) μεταβολίζεται από τα εντερικά βακτήρια σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας που αναστέλλουν τη μεταγραφή

προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών (Galvez και συν, 2005). Επιπλέον, οι ίνες βοηθούν στη διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού και μειώνουν τη μετατόπιση του E. coli μέσω των επιθεμάτων του Peyer in vitro (Roberts και συν, 2010).

Μονοσακχαρίτες και γλυκά

Πολλές μελέτες έχουν τονίσει την επίδραση της υπερβολικής κατανάλωσης διαιτητικών μονοσακχαριτών στην ανάπτυξη του IBD. Σε αναδρομικές μελέτες, οι ασθενείς με CD παρουσίασαν αυξημένη κατανάλωση των μονοσακχαριτών πριν αισθανθούν άρρωστοι (Riordan και συν; 1998, Relief και συν; 1997). Οι Russel και συν (Russel και συν, 1998) τόνισαν την επίδραση της κατανάλωσης ποτών τύπου κόλα και σοκολάτας στην αύξηση της εμφάνισης της IBD. Οι παρατηρήσεις τους επιβεβαιώθηκαν από τους Sakamoto και συν (Sakanoto και συν, 2005) ο οποίος έδειξε αρνητική επίδραση των γλυκών και των τεχνητών γλυκαντικών για τον κίνδυνο ανάπτυξης και τόσο UC όσο CD. Ωστόσο, το 2014, οι Chan και συν (Chan και συν, 2014) παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας μεγάλης προοπτικής μελέτης άνω των 400.000 ανδρών και γυναικών που δεν έδειξαν καμία σχέση μεταξύ της συνολικής πρόσληψης υδατανθράκων, ζάχαρης ή αμύλου και της συχνότητας εμφάνισης UC ή CD.

Πρωτεΐνες και λίπη

Μια δίαιτα αυξημένης κατανάλωσης ζωικής πρωτεΐνης και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, ιδιαίτερα σε χοληστερόλη και ζωικά λίπη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης IBD (Relief και συν, 1997). Στη μελέτη τους, οι Ananthakrishnan και οι συνεργάτες του (Ananthakrishnan και συν, 2014) επιβεβαίωσαν την επίδραση της αυξημένης κατανάλωσης trans λιπαρών οξέων σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης UC. Το αποτέλεσμα της κατανάλωσης του λινολεϊκού οξέος, ενός πολυακόρεστου ωμέγα-6 λιπαρού οξέος, σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης UC έχει επίσης αποδειχθεί. Το λινολεϊκό οξύ αποτελεί πρόδρομο του αραχιδονικού οξέος (AA), οι μεταβολίτες του οποίου παρουσιάζουν προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες (Tjonneland και συν, 2009). Η κατανάλωση AA μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο UC, ενώ η αυξημένη κατανάλωση ελαϊκού οξέος, ενός μονοακόρεστου λιπαρού οξέος, είναι ένας προληπτικός παράγοντας (de Silva και συν, 2014). Μπορούμε να πούμε ότι υψηλή κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ωμέγα-6 PUFA) και χαμηλή κατανάλωση n-3 PUFA (η υψηλή

αναλογία n-6:n-3) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο τόσο ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου του Crohn (Ananthakrishnan και συν; 2014, John και συν; 2010).

Βιταμίνες και μέταλλα

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένα συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με IBD. Ως εκ τούτου, ορισμένοι μελετητές θεωρούν την ανεπάρκεια αυτή ως διαιτητικό παράγοντα που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη IBD (Zhang και συν, 2014). Οι Reif και συνεργάτες του (Relief και συν, 1997) επεσήμαναν επίσης το προστατευτικό αποτέλεσμα δίαιτας πλούσιας σε υγρά, μαγνήσιο και βιταμίνη C σε σχέση με τον κίνδυνο IBD. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η κατανάλωση φρούτων, λόγω της περιεκτικότητας σε ίνες και βιταμίνη C, μπορεί να αποτελεί ξεχωριστό προστατευτικό παράγοντα στην ανάπτυξη IBD (Ananthakrishnan και συν; 2013, Amre και συν; 2007), το ίδιο ισχύει και για τους χυμούς φρούτων λόγω της αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής τους δραστηριότητας (Rossi και συν, 2014).

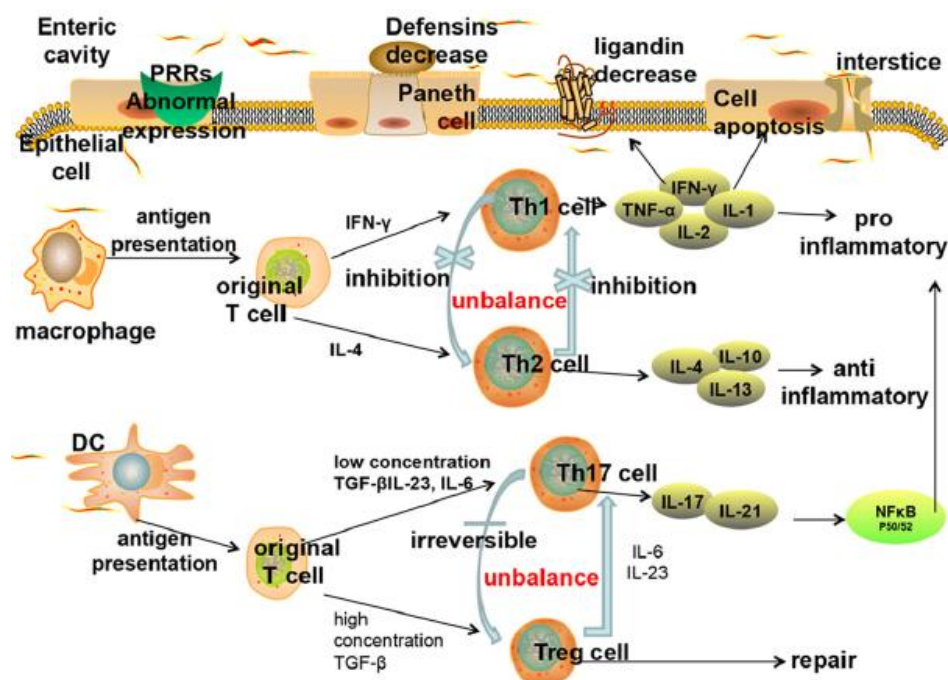
Προστατευτικοί παράγοντες	Θρεπτικά συστατικά που αυξάνουν τη νοσηρότητα του IBD
Θηλασμός	Χοληστερόλη
Ίνες	Ζωικά λιπαρά
Βιταμίνη D	Λινολεϊκό και αραχιδονικό οξύ
Επαρκής ενυδάτωση	Μονοσακχαρίτες (διφορούμενα αποτελέσματα)
Βιταμίνη C	
Φρούτα (κυρίως εσπεριδοειδή)	
Μαγνήσιο	

Πίνακας 4. Τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά που επηρεάζουν την επίπτωση του IBD (προσαρμοσμένο από Owczarek και συν, 2016)

1.5 ΙΦΝΕ και Φλεγμονή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα με ασαφή αιτιολογία και χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος απέναντι σε μη παθογόνους παράγοντες οδηγώντας σε φλεγμονή του γαστρεντερικού βλεννογόνου. Ο γαστρεντερικός βλεννογόνος εκτίθενται συνεχώς σε μικροοργανισμούς με διαφορετική αντιγονικότητα. Το ανοσοποιητικό σύστημα διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα

ανοσοαπάντησης απέναντι στα συμβιωτικά βακτήρια υπό κανονικές συνθήκες και ενεργοποιεί την ανοσοαπόκριση όταν πρέπει να αντιμετωπιστούν παθογόνα (Shale και συν, 2009). Η φλεγμονή στη νόσο αυτή συμβαίνει όταν οποιοσδήποτε παράγοντας του ανοσοποιητικού συστήματος δρα μη φυσιολογικά, όπως φαίνεται στο σχήμα.



Σχήμα 2. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος στην IBD (Huang, 2016).

Στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων υπάρχουν οι υποδοχείς αναγνώρισης (Pattern Recognition Receptors, PRRs) οι οποίοι αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μοτίβα (Pathogen-associated Molecular Patterns, PAMPs) στην επιφάνεια των παθογόνων και ενεργοποιούν την διαδικασία της φλεγμονής. Πιο αναλυτικά ενεργοποιείται ο μεταγραφικός πυρηνικός παράγοντας κΒ (NF-κΒ) μέσω του μονοπατιού των MAP κινασών, απελευθερώνεται και μεταφέρεται στον πυρήνα, εκεί συνδέεται με συγκεκριμένες αλληλουχίες του DNA, λειτουργώντας ως μεταγραφικός παράγοντας πολλών γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Σε ασθενείς με IBD, έχει παρατηρηθεί αύξηση της ενεργοποίησης του NF-κΒ χωρίς την ύπαρξη παθογόνου παράγοντα (Uehara και συν, 2007). Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στην IBD παράγουν παράγοντες φλεγμονής, όπως TNF-α and IFN-γ, οι οποίοι επάγουν την έκφραση πρωτεϊνών σχετιζόμενων με την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων, όπως είναι οι Caspase-1, και αναστέλλουν την έκφραση των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών, όπως η Bcl-2, με αποτέλεσμα την επαγόμενη απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων, την

εξασθένιση της λειτουργίας των επιθηλιακών κυττάρων που αντιστέκονται στα παθογόνα και την αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου. (Bouma and Strober, 2003).

Στην IBD η ποσότητα των μακροφάγων αυξάνεται σημαντικά. Τα μακροφάγα είναι κύτταρα που ανήκουν στην μη ειδική ανοσία του οργανισμού. Ρόλος τους είναι να φαγοκυτταρώνουν τον παράγοντα που αναγνωρίζουν ως παθογόνο και να εκθέτουν τμήματα του (αντιγονικός καθοριστής) στην κυτταρική τους μεμβράνη ενεργοποιώντας έτσι την ειδική ανοσία μέσω των T-λεμφοκυττάρων (Liu L και Liang, 2008). Όταν τα CD8+ κυτταροτοξικά ή τα CD4+ κύτταρα (ανώριμα T-κύτταρα) εντοπίσουν την παρουσία αντιγόνου στο εντερικό επιθήλιο η ανοσολογική απάντηση ξεκινά (Bouma and Strober, 2003). Τα CD4+ T κύτταρα αποτελούν σημαντικό κομμάτι της ειδικής ανοσίας, διακρίνονται σε Th1 και Th2 ανάλογα με τη λειτουργία (προ-φλεγμονώδης και αντι-φλεγμονώσης αντίστοιχα) και την ικανότητά τους να επάγουν την έκκριση συγκεκριμένων κυτταροκινών. Η νόσος Crohn έχει συσχετιστεί με την παρουσία Th1 κυττάρων, ενώ η ελκώδης κολίτιδα με τα Th2 κύτταρα αν και αυτό δεν είναι ξεκάθαρο (Ardizzone and Porro, 2002). Τα Th1 εκκρίνουν τις IL-2, IL-12 και ιντερφερόνη-γ (IFN-γ). Αντίθετα, τα Th2 συντελούν στην έκκριση των IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13. Η παρουσία Th1 επηρεάζει την παρουσία Th2 μέσω αλληλεπίδρασης με κυτταροκίνες και αντίστροφα. Η ιντερφερόνη-γ που παράγεται από τα Th1 αναστέλλει την ανάπτυξη των Th2, ενώ οι IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-14 που παράγονται από τα Th2 αναστέλλουν τις απαντήσεις από τα Th1 κύτταρα (Neyman και συν, 2007). Η ανισορροπία μεταξύ T-βοηθητικών (T helper, Th) και T-ρυθμιστικών (T regulatory, Treg) κυττάρων οδηγεί στην φλεγμονώδη αντίδραση της IBD. Η μετατροπή των T-βοηθητικών κυττάρων σε Th17 παρουσία των IL-23, IL-6, IL-21 και TGF-β, οδηγεί στην έκκριση των ιντερλευκινών IL-17, IL-21 και IL-22. Από αυτές, η IL-17, αφού προσδεθεί με τον υποδοχέα της, ενεργοποιεί τον NF-κΒ οδηγώντας στην απελευθέρωση προφλεγμονώδων παραγόντων (Fujino και συν, 2003). Η ανισορροπία μεταξύ T-ρυθμιστικών (Treg) κυττάρων και Th17 κυττάρων οφείλεται στην παρουσία IL-6 ή/και IL-23, αυξάνοντας, έτσι, το λόγο Th17/Treg που υποδεικνύει φλεγμονή (Σχήμα 2) (Kitani and Xu; 2008, Elson και συν; 2007).

1.6 Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

Λόγω της πολυπαραγοντικότητας της νόσου, είναι πλέον παραδεκτό ότι κάθε ασθενής με ΙΦΝΕ μπορεί να εμφανίζει διαφορετική συμπτωματολογία και διαφορετικά ιδιοσυγκρασιακά χαρακτηριστικά και για αυτό το λόγο είναι αναγκαία η εξατομικευμένη θεραπεία. Καμία αγωγή δεν αποτελεί την πλήρη και αιτιολογική θεραπεία της IBD και για το λόγο αυτό κάθε φορά αναζητείται η καταλληλότερη θεραπεία για τον συγκεκριμένο ασθενή, είτε γίνεται συνδυασμός φαρμάκων για να εξασφαλιστεί το μέγιστο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα, με την λιγότερη τοξικότητα και τις λιγότερες παρενέργειες. Για την επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής λαμβάνονται υπόψιν παράγοντες όπως το σημείο εντοπισμού της φλεγμονής, η ενεργότητα και σοβαρότητα της νόσου, η συχνότητα των υποτροπών και η παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων με σκοπό την επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης της νόσου.(Girardin και συν, 2012)

Οι συστάσεις για επιλογή της φαρμακοθεραπείας συνοψίζονται στον Πίνακα 5 (Girardin και συν, 2012)

	Ήπια δραστηριότητα	Μέτρια δραστηριότητα	Σοβαρή δραστηριότητα
Νόσος Crohn			
Είλεο - τυφλική νόσος	Βουδεσονίδη	Βουδεσονίδη	Κορτικοστεροειδή
Παχύ έντερο	Κορτικοστεροειδή	Κορτικοστεροειδή	Κορτικοστεροειδή Anti-TNF
Εκτεταμένη στο λεπτό έντερο	Κορτικοστεροειδή Anti-TNF	Κορτικοστεροειδή Anti-TNF	Κορτικοστεροειδή Anti-TNF
Περιπρωκτική	Αντιβιοτικά Χειρουργική Επέμβαση	Αντιβιοτικά Χειρουργική Επέμβαση Anti-TNF	Αντιβιοτικά Χειρουργική Επέμβαση Anti-TNF
Ελκώδης κολίτιδα			
Πρωκτίτιδα	Τοπικά αμινοσαλικυλικά	Τοπικά αμινοσαλικυλικά	Τοπικά αμινοσαλικυλικά Τοπικά στεροειδή
Κολίτιδα εστιασμένη αριστερά	Αμινοσαλικυλικά (τοπική και από του στόματος αγωγή)	Αμινοσαλικυλικά (τοπική και από του στόματος αγωγή) Κορτικοστεροειδή	Αμινοσαλικυλικά (τοπική και από του στόματος αγωγή) Κορτικοστεροειδή
Παγκολίτιδα	Αμινοσαλικυλικά (τοπική και από του στόματος αγωγή) Κορτικοστεροειδή	Αμινοσαλικυλικά (τοπική και από του στόματος αγωγή) Κορτικοστεροειδή	Αμινοσαλικυλικά (τοπική και από του στόματος αγωγή) Κορτικοστεροειδή Anti-TNF Κυκλοσπορίνη

Πίνακας 5. Θεραπευτική αγωγή για IBD ανάλογα με τη θέση της νόσου και τη σοβαρότητα (προσαρμοσμένο από Girardin και συν, 2012).

Η φαρμακευτική αγωγή της IBD εξελίσσεται συνεχώς τα τελευταία πενήντα χρόνια. Η αρχή έγινε με την ανακάλυψη το 1942 στη Σουηδία της σουλφασαλαζίνης μιας ουσίας σχετικά παρόμοιας με την ασπιρίνη (αμινοσαλικυλικό). Στη συνέχεια μια σειρά από φάρμακα σημάδεψαν τις δεκαετίες που πρωτοχρησιμοποιήθηκαν στην IBD τη δεκαετία του 1950 η κορτιζόνη, τη δεκαετία του 1980 τα φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα (ανοσοκατασταλτικά) όπως η αζαθειοπρίνη (AZA), η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) και η κυκλοσπορίνη A (CyA), τη δεκαετία του 1990 η μεθοτρεξάτη (MTX) και την τελευταία δεκαετία οι βιολογικοί παράγοντες που περιλαμβάνουν ειδικά αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (anti-TNFα/ Infliximab, Humira, Cimzia).

Αμινοσαλικυλικά

Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει τα εξής φάρμακα: 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA), μεσαλαζίνη, σουλφασαλαζίνη, ολσαλαζίνη, μεσαλαζίνη, βαλσαλαζίδη. Έχουν δομή παρόμοια με αυτή του σαλικυλικού οξέος και εμφανίζουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση. Αποτελούν την αγωγή πρώτης γραμμής για την ήπια έως μέτρια εκδήλωση ελκώδους κολίτιδας τόσο για τη μείωση της φλεγμονής όσο και για την διατήρηση της ύφεσης της. Συνδυασμός από του στόματος 5-ASA με χρήση του από το ορθό είναι πιο επωφελής στη διατήρηση της ύφεσης (Ford και συν, 2012).

Κορτικοστεροειδή.

Τα κορτικοστεροειδή (1mg/kg/ημέρα) είναι αποτελεσματικά στη μείωση της δραστηριότητας της νόσου και στην επαγωγή της ύφεσης στους περισσότερους ασθενείς μέσω απορρύθμισης της μεταγραφής των προφλεγμονώδων γονιδίων (π.χ NF-κΒ). Ωστόσο, λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών (διαταραχή μεταβολισμού της γλυκόζης, καταστολή της ανάπτυξης στα παιδιά, οστεοπενία), η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών δεν συνιστάται. Επιπλέον, τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά για τη διατήρηση της ύφεσης (Hendricksom και συν, 2002). Η βουδεσονίδη, ένα ισχυρό στεροειδές που υφίσταται εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διέλευσης, είναι χρήσιμο, καθώς εμφανίζει μειωμένες παρενέργειες σε σχέση με τα συμβατικά κορτικοστεροειδή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκεί όπου τα υπόλοιπα κορτικοστεροειδή αντενδείκνυται (WGO, 2015).

Ωστόσο περίπου το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζουν δυσμενείς επιπτώσεις αποτελέσματα που σχετίζονται με τη χρήση βουδεσονίδης (WGO, 2015).

Αντιβιοτικά

Παρά τον κεντρικό ρόλο που διαδραματίζουν τα βακτήρια, που απαρτίζουν την εντερική χλωρίδα στην IBD, πολύ λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με το ρόλο των αντιβιοτικών στη θεραπεία του IBD. Ποτέ δεν υπήρξε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή επαρκούς μεγέθους που να αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα της μετρονιδαζόλης και / ή της σιπροφλοξασίνης σε φλεγμονώδη συρίγγια, αλλά αυτές είναι συνήθως θεραπείες πρώτης γραμμής. Η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη είναι τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά σε CD. Η σιπροφλοξασίνη αναφέρθηκε ότι είναι χρήσιμη στο πρόκληση και διατήρηση ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή UC ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία (Ardizzone, 2002). Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση επιπλοκών του CD (περιπρωκτική ασθένεια, συρίγγια, φλεγμονώδη μάζα, βακτηριακή υπερανάπτυξη στη ρύθμιση των στενώσεων) (WGO, 2015).

Ανοσοκατασταλτικά

Ένα από τους κύριους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες είναι η θαλιδομίδη που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου του Crohn καταστέλλοντας όλες τις κύριες κυτοκίνες που συμμετέχουν στην εντερική φλεγμονή. Η θαλιδομίδη αποσταθεροποιεί το αγγελιοφόρο RNA του TNF-α (Moriera και συν, 1993), διεγείρει την παραγωγή κυτταροτοξικών T-κυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση των T-λεμφοκυττάρων (Zhu και συν, 2013). Αν και η θαλιδομίδη είναι ευεργετική στην επιβράδυνση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών, έχει αρκετούς περιορισμούς, όπως υπνηλία, υπέρταση, δερματικό εξάνθημα, οίδημα και ουδετεροπενία. Πρέπει να αναπτυχθούν κατάλληλα συστήματα χορήγησης φαρμάκων προκειμένου να απελευθερωθεί με επιτυχία η θαλιδομίδη στις περιοχές του γαστρεντερικού σωλήνα που επηρεάζονται περισσότερο από τη νόσο (Fakhoury και συν, 2014).

Βιολογικοί παράγοντες

Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν εξελιχθεί σε ένα ενεργό τομέα της φαρμακευτικής ανάπτυξης για την αντιμετώπιση μη νεοπλασματικών νόσων όπως IBD. Έχουν την δυνατότητα να κατευθύνονται σε συγκεκριμένους στόχους (αντιγόνο) δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο λιγότερες παρενέργειες. Τα αντισώματα αντι-TNF-α χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία της IBD επειδή είναι σε θέση να μειώσουν αποτελεσματικά την ποσότητα του TNF-α στον οργανισμό. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι το infliximab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, είναι μια πιθανή θεραπεία για τη νόσο του Crohn επειδή εξουδετερώνει τον παράγοντα TNF-α εμποδίζοντας τον να αλληλεπιδράσει με τον υποδοχέα του (Cohen; 2001, Eggert και συν; 2007). Η πολύ καλή σύνδεση μεταξύ του TNF-α και της μεταβλητής περιοχής του infliximab κάνουν αυτό το αντίσωμα να αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για τη νόσο του Crohn και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί σχετιζόμενοι με το infliximab, καθώς οι ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν φυματίωση αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας, η οποία οφείλεται συχνά στην εξουδετέρωση του TNF-α (Keane και συν, 2001). Επίσης παρατηρούνται συχνά καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά τη χορήγηση του infliximab. Άλλα αντισώματα, όπως το adalimumab και το certolizumab, έδειξαν επίσης σημαντικά θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της IBD (Lee και συν, 2010).

1.7 Συμπληρωματική Αγωγή

Εκτός από το θεραπευτικό σχήμα εκλογής οι ασθενείς με IBD καλούνται πολλές φορές να λάβουν συμπληρωματική αγωγή που θα τους βοηθήσει στην μείωση των παρενεργειών και στην εξασφάλιση της λήψης όλων των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών.

Συμπληρώματα Διατροφής

Λόγω της βλάβης του εντερικού βλεννογόνου τα άτομα με IBD εμφανίζουν δυσασπορρόφηση των συστατικών της τροφής. Για το λόγο αυτό ο Παγκόσμιος Οργανισμός Γαστρεντερολογίας συστήνει την λήψη πολυβιταμινούχων σκευασμάτων με στόχο να καλύπτονται οι ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και μέταλλα (σίδηρος, ασβέστιο, βιταμίνη D, βιταμίνες B) σε όλους τους ασθενείς. Σε άτομα με υποσιτισμό ή

περιορισμένη πρόσληψη τροφής συστήνεται η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής για να εξασφαλιστεί η πρόσληψη όλων των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών (WGO, 2015). Συμπλήρωμα βιταμίνης D πρέπει να λαμβάνουν όσοι κάνουν αγωγή με θειοπουρίνες και χρησιμοποιούν αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας, ενώ συμπλήρωμα βιταμίνης D και ασβεστίου πρέπει να λαμβάνουν όσοι λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για παρατεταμένη διάρκεια.

Προβιοτικά

Η νοσηρότητα του IBD μπορεί να σχετίζεται με ανωμαλίες της βακτηριακής χλωρίδας του γαστρεντερικού και με μη φυσιολογική ανοσοαπόκριση στη φυσιολογική χλωρίδα (Baumgart και συν; 2012, Guandalini και συν; 2014). Τα αποτελέσματα ερευνών είναι αντιφατικά και διαφέρουν στο είδος του χρησιμοποιούμενου στελέχους και στην φάση και το είδος της νόσου που χρησιμοποιήθηκαν. Θετικά αποτελέσματα φάνηκε να έχει ένα προϊόν πολλαπλών στελεχών (VSL # 3) που περιέχει στελέχη των *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* και *Streptococcus thermophilus* στην πρόληψη επιδείνωσης της νόσου κατά τη διάρκεια ενεργής και ανενεργής UC (Jonkers και συν, 2012), καθώς και στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης της UC (Shen και συν; 2014, Miele και συν; 2009).

Ω3 λιπαρά οξέα.

Υπάρχουν μελέτες που έχουν ερευνήσει την δράση των πολυακόρεστων ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην πορεία της IBD λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης που έχουν. Σε μια ανασκόπηση, οι Farrukh και Mayberry περιγράφουν μια μικρή ωφέλιμη επίδραση συμπληρώματος PUFA κατά τη διάρκεια της ενεργού νόσου. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών έδειξαν ταχύτερη επίτευξη της ύφεσης και της δυνατότητας της μείωσης της δόσης των γλυκοκορτικοστεροειδών με παράλληλη χρήση συμπληρώματος PUFA. Ωστόσο, η πλειοψηφία των μελετών δεν επιβεβαίωσαν τις επιδράσεις των PUFA στη διατήρηση της ύφεσης της IBD. Περαιτέρω δοκιμές πρέπει να πραγματοποιηθούν για να επιβεβαιώσουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των ω-3 λιπαρών οξέων για την πορεία της νόσου του IBD (Farrukh and Mayberry; 2014, Donnellan και συν; 2013).

1.8 Διατροφική Αντιμετώπιση

Διατροφική Αντιμετώπιση σε έξαρση της νόσου.

Οι συστάσεις για χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών είναι αναμφισβήτητες σε ασθενείς με επιδεινωμένη IBD, διάρροια ή κοιλιακό άλγος (WSO, 2009). Ωστόσο, δεν ισχύει για ασθενείς με UC εστιασμένη στην πρωκτική περιοχή που οδηγεί στην ανάπτυξη δυσκοιλιότητας. Στην περίπτωση αυτή συνίσταται διατροφή πλούσια σε ίνες, σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Γαστρεντερολογίας (WSO, 2009). Ασθενείς με ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη συνιστάται να παραμείνουν σε αποκλειστική εντερική διατροφή (exclusive enteral nutrition EEN) με υγρά παρασκευάσματα που περιέχουν όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά (Turner και συν;2012, Bishop και συν; 2014). Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Νόσου του Crohn και Κολίτιδας (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO), σε περίπτωση UC, η EEN δεν αποτελεί θεραπευτικό μέσο (Turner και συν, 2012). Από την άλλη πλευρά, μπορεί να προκύψει η ανάγκη EEN σε περιπτώσεις ύφεσης CD. Είναι σημαντικό να εισαγάζεται σταδιακά μια κανονική διατροφή μετά από 8 εβδομάδες κατανάλωσης EEN. Η εισαγωγή μιας κανονικής δίαιτας θα πρέπει να καλύπτει περίπου 7-10 ημέρες, με ένα γεύμα να εισάγεται κάθε 3-4 μέρες (Bishop και συν, 2014).

Διατροφική Αντιμετώπιση σε ύφεση της νόσου.

Οι συστάσεις σχετικά με τη διατροφή ασθενών σε ύφεση δεν είναι ξεκάθαρες καθώς διαφορετικές προσεγγίσεις έχουν προταθεί από τους ερευνητές. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας δεν περιλαμβάνει διατροφικές συστάσεις για την περίοδο της ύφεσης παρά μόνο για την περίοδο της έξαρσης (Kornbluth και Sachar, 2010, Lichtenstein και συν, 2009). Το Εθνικό Κέντρο Κλινικών Κατευθυντήριων Γραμμών (National Clinical Guideline Center) συμβουλεύει τους ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση να ακολουθούν μια καλά ισορροπημένη διατροφή, αλλά δεν εξετάζει λεπτομερώς τη σύνθεση αυτής (National Institute for Health and Clinical Excellence Guidance, 2012) Διάφορες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί εξετάζοντας κάποιο είδος διατροφής ή ένα συγκεκριμένο συστατικό τροφίμου στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Αρνητική επίδραση φέρεται να έχουν οι τροφές που περιέχουν θειούχες ενώσεις (κόκκινο κρέας, τυρί, αυγά, ξηροί καρποί). Το θείο και οι ενώσεις του ασκούν

μια αρνητική επίδραση στα κύτταρα του κόλου αυξάνοντας την εντερική συγκέντρωση θείου. Έτσι μειωμένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος μπορεί να παρατείνει την περίοδο ύφεσης (Jowett και συν 2004). Διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε διαιτητικές ίνες μπορεί να αποτρέψει την υποτροπή της UC με τρόπο παρόμοιο με αυτό της μεσαλαζίνης (Fernández-Bañares και συν, 1999). Αντίθετα η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση των συμπτωμάτων (Swanson και συν, 2010). Η χρήση πρεβιοτικού (GBF), πηγή ινών κριθαριού, αυξάνει την παραγωγή βουτυρικού από την εντερική χλωρίδα βοηθώντας στην αποκατάσταση της λειτουργίας των κολονοκυττάρων (Kanauchi και συν; 2001, Bamba και συν; 2002, Hanai και συν; 2004). Η ημι-χορτοφαγική διαίτα (semi vegetarian diet (SVD) μπορεί να έχει πολύ καλά αποτελέσματα στη διατήρηση της ύφεσης της CD (Chiba και συν, 2010). Η διαίτα φτωχή σε ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες (FODMAPs), αποτρέπει από την υπερβολική ανάπτυξη της εντερικής χλωρίδας και έτσι μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα όπως ο κοιλιακός πόνος, ο μετεωρισμός και η διάρροια που εμφανίζουν άτομα με IBD (Geary και συν, 2009).

Κεφάλαιο 2 : Μαστίχα Χίου

2.1 Το Μαστιχόδενδρο της Χίου

Ταξινόμηση και Βοτανικά Χαρακτηριστικά

Η *Pistacia lentiscus* var. *Chia* ανήκει στην οικογένεια *Anacardiaceae* είναι το δέντρο της μαστίχας, ο σχοίνος ή σκίνος ή πιξάρι ή και σκινάρι που λένε στη Χίο. Καλλιεργείται μόνο στο νησί της Χίου, στο νότιο μέρος του. Η λέξη μαστίχα προέρχεται από το ρήμα μασσώ ή από την αρχαία λέξη μάστιξ (μαστίγιο) επειδή παλαιότερα το μαστιχόδενδρο (σχίνος) αντί “κεντήματος”, μαστιγωνόταν.

Το μαστιχόδενδρο είναι θάμνος αειθαλής, με ύψος 2-3 μέτρα και μερικές φορές φτάνει τα 5 μέτρα. Είναι δίοικο είδος δηλαδή εμφανίζει αρσενικές και θηλυκές ταξιανθίες σε διαφορετικά άτομα. Τα αρσενικά άτομα είναι εκείνα που αποδίδουν περισσότερη και καλύτερη ποιότητα μαστίχας και αυτά κυρίως καλλιεργούνται. Οι παραγωγοί για το λόγο αυτό τα αποκαλούν «καρπόςκινα». Οι μασχαλιαίες ή αλλιώς επάκριες ταξιανθίες αναπτύσσονται

στα μέσα Μαρτίου και η άνθηση ολοκληρώνεται στις αρχές Απριλίου. Όλα τα όργανα του δένδρου διατρέχονται από ρητινοφόρους αγωγούς. Το μαστιχόδενδρο είναι δένδρο που αναπτύσσεται με αργούς ρυθμούς και η πλήρη ανάπτυξή του γίνεται μετά από 40-50 χρόνια. Η παραγωγή της μαστίχας αρχίζει από τον 5^ο ή 6^ο χρόνο ενώ το μέγιστο της απόδοσης που είναι 320-1000 γραμμάρια, εμφανίζεται από τον 12^ο-15^ο έτος της ηλικίας. Το μαστιχόδενδρο ζει πάνω από εκατό χρόνια αλλά από το εβδομηκοστό έτος περίπου αρχίζει η παρακμή του. Υπάρχουν αναφορές για μαστιχόδενδρα 200 ετών.



Εικόνα 1. Το Μαστιχόδεντρο της Χίου.

2.2 Ιστορικές Αναφορές

Η μαστίχα της Χίου αναγνωρίστηκε από τα αρχαία χρόνια, τόσο για το ιδιαίτερο άρωμα της, όσο και για τις θεραπευτικές της ιδιότητες. Έχει καταγραφεί ως η πρώτη φυσική τσίκλα του αρχαίου κόσμου, που χρησιμοποιούνταν για τον καθαρισμό των δοντιών και τη φρεσκάδα της αναπνοής. Την χρησιμοποιούσαν ακόμη στην κοσμετολογία για καθαρισμό του προσώπου και του σώματος. Συμμετείχε ως δραστικό συστατικό σε μια σειρά από φαρμακευτικές συνταγές και γιατροσόφια, που έχουν κατά καιρούς καταγραφεί στις διεθνείς φαρμακοποιίες. Έχει επίσης καταγραφεί στη διάρκεια των αιώνων λόγω των ευεργετικών ιδιοτήτων της στην υγεία του ανθρώπου και τη συμβολή της στην ανακούφιση από διάφορες ασθένειες. Η συνεισφορά εξάλλου της χιώτικης μαστίχας στην πρόληψη και θεραπεία ασθενειών του πεπτικού συστήματος ήταν αναγνωρισμένη από τα αρχαία χρόνια. Οι αρχαιότερες

πληροφορίες για το μαστιχόδενδρο και τη μαστίχα προέρχονται από τον Ηρόδοτο (5ος αιώνας π.Χ.) ο οποίος αναφέρει ότι στην αρχαία Ελλάδα, μασούσαν το αποξηραμένο ρητινώδες υγρό που ρέει από τον φλοιό του μαστιχόδενδρου. Επίσης ο Ιπποκράτης, ο Θεόφραστος, ο Διοσκουρίδης, ο Πλίνιος και ο Γαληνός αναφέρουν την μαστίχα την οποία αποκαλούν «σχοινική ρητίνη». Ήδη στην κλασσική Ελλάδα, όταν η περιποίηση των δοντιών δεν ήταν ακόμα γνωστή, τα νέα κορίτσια μασούσαν μαστίχα, ώστε να αποκτούν ευχάριστη και δροσερή αναπνοή. Από το 10ο αιώνα π.Χ. και μετά τη χρήση της μαστίχας διαδόθηκε ευρύτατα και όλοι όσοι επισκέπτονταν τη Χίο έκαναν αναφορά στις καλλιέργειες των μαστιχόδενδρων. Ο Ιπποκράτης, πατέρας της ιατρικής, συνιστά τη μαστίχα ως θεραπευτικό μέσο. Ο Διοσκουρίδης (1ος αιώνας) «πατέρας της φαρμακολογίας», αναφέρει για τη μαστίχα ότι βοηθάει στις περιπτώσεις δυσπεψίας, στην αναπαραγωγή του αίματος, στον χρόνιο βήχα ενώ δρα και ως ηρεμιστικό φάρμακο. Το μάσημα της μαστίχας εκτός από τη στοματική υγιεινή και την ευχάριστη αναπνοή τονώνει τις φωνητικές στον ουρανίσκο. Επίσης, ο Διοσκουρίδης επισημαίνει τις θεραπευτικές ιδιότητες του μαστιχέλαιου, το οποίο είναι χρήσιμο σε μερικές ασθένειες. Παρασκευάζεται από καλής ποιότητας μαστίχα και χρησιμεύει ποικιλοτρόπως για τις παθήσεις της μήτρας ως ήπιο, θερμαντικό, στυπτικό και μαλακτικό. Θεραπεύει τα καρκινώματα τα εμφανιζόμενα συνήθως στο στομάχι, τις κοιλιακές και δυσεντερικές παθήσεις, καθαρίζει δε το πρόσωπο και του δίνει ωραίο χρώμα. Η χρήση της μαστίχας στην αρχαιότητα ήταν συνδεδεμένη με τη λατρεία της θεάς Άρτεμης ενώ στους χριστιανικούς χρόνους η μαστίχα αποτελεί ένα από τα συστατικά του Αγίου Μύρου. Πολύ αργότερα από τον Ιπποκράτη αρκετοί Έλληνες και Λατίνοι γιατροί και μάλιστα λιγότερο γνωστοί αναφέρουν τις χρήσεις και τις φαρμακευτικές ιδιότητες της μαστίχας. Πρώτος ο αυτοκράτορας Ηλιογάβαλος ανάμειξε μαστιχέλαιο με κρασί και το ονόμασε μαστίχινον οίνον. Πιστεύεται ότι επρόκειτο για ποτό αντίστοιχο με το σημερινό ούζο μαστίχη. Οι κυρίες της Ρώμης, και αργότερα αυτές της Κωνσταντινούπολης, μεταχειρίζονταν οδοντογλυφίδες από ξύλο μαστιχόδενδρου, γιατί είχε την ιδιότητα να λευκαίνει τα δόντια. Αυτή η συνήθεια διατηρήθηκε και στον μεσαίωνα οπότε χρησιμοποιούσαν οδοντογλυφίδες από ξύλο μαστιχόδενδρου σε μεγάλες ποσότητες στην Γαλλία, Αγγλία, Ολλανδία και Ισπανία. Στα Βυζαντινά χρόνια, η μαστίχα αποδίδει θεραπευτικές ιδιότητες. Ο προσωπικός γιατρός του Αυτοκράτορα Ιουλιανού, ο Ορειβάσιος (325-423), με τη μαστίχα αντιμετώπιζε την ανορεξία, όπως σημειώνει στις *Eclogae medicamentorum*, στον τέτανο και στα εγκαύματα. Ο Αλέξανδρος Τραλλιανός (525-605) αναφέρει στο *Problematicum I Prefatio* την αδιαμφισβήτητη αξία της απέναντι στις στομαχικές διαταραχές. Ο Αέτιος (502-574) την προτείνει για τους στομαχικούς πόνους, τους εμετούς στο *Iatricorum*, ως

καθαριστικό, για να επουλώνει τις πληγές και για την παράλυση των μυών. Ο Παύλος ο Αιγινήτης, ο οποίος έζησε στον 7ο αιώνα μ.Χ. τη χορηγούσε για το βήχα και ως αναλγητική. Στις Επιτομές του μιλάει για μια οδοντόκρεμα με βάση τη μαστίχα. Ο Θεοφάνης Νόννος συνιστούσε το αφέψημα της *Pistacia lentiscus* για την ξηροφθαλμία. Οι μοναδικές ιδιότητες της μαστίχας αποτέλεσαν πηγή πλούτου για το νησί της Χίου από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα, ενώ η διαχείριση και η εκμετάλλευσή της ήταν πόλος έλξης κατακτητών. Η αξία της μαστίχας Χίου σήμερα είναι αδιαμφισβήτητη γεγονός που οδήγησε το 1997 στο χαρακτηρισμό της ως Προϊόν Προστατευόμενης Ονομασίας Προέλευσης (Π.Ο.Π.), βάσει του υπ' αριθμ. 123/1997 Κανονισμού (L0224/24-1-97) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και το 2015 στην αναγνώριση της ως φυσικό φάρμακο για στομαχικές διαταραχές και φλεγμονές του δέρματος από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φάρμακων (Κοκκινάκης 2003, Σαββίδης 2000).

2.3 Μοναδικότητα της Χίου

Η διαφοροποίηση της χιακής *P. lentiscus* L. από τους υπόλοιπους πληθυσμούς του είδους δεν έγκειται σε εκ φύσεως μορφολογικές διαφορές του συγκεκριμένου πληθυσμού από τους υπόλοιπους, εκτός ίσως από τη δενδρόμορφη ανάπτυξη, αλλά κυρίως στη μοναδική ιδιότητα των εκπροσώπων του είδους που καλλιεργούνται στη Νότια Χίο να παράγουν, μετά τη χάραξη του κορμού και των κλαδιών τους, ρητίνη που πήζει έτσι ο χαρακτηρισμός “var. chia”, η χρήση του οποίου είναι γενικευμένη, αποδίδεται μόνο στα καλλιεργούμενα στην Νότια Χίο άτομα του είδους *P. lentiscus* L., χάρη στην ιδιότητά τους να παράγουν τη ρητίνη της μαστίχας, ιδιότητα που δεν παρουσιάζουν τα φυτά του είδους πουθενά αλλού στον κόσμο. Μπορεί, συνεπώς, το μαστιχόδενδρο να χαρακτηριστεί ως «καλλιεργούμενη ποικιλία» (collective cultivar - cv) της *P. lentiscus*, και να ονομαστεί *P. lentiscus* cv. chia. Η καλλιέργεια του μαστιχόδενδρου ήταν πάντα στενά συνδεδεμένη με το νησί της Χίου. Δημιουργεί έκπληξη το γεγονός ότι δεν υπήρξε επιτυχής ανάπτυξή της πουθενά αλλού, στην ηπειρωτική ή τη νησιωτική Ελλάδα ή ακόμη και στις γειτονικές ακτές της Ανατολής. Αναφέρονται αποτυχημένες προσπάθειες (Heldreich 1862) να μεταφερθεί η καλλιέργεια του μαστιχόδενδρου στην Αττική και σε άλλα νησιά του Αιγαίου. Στο ίδιο νησί της Χίου η καλλιέργεια είναι δυνατή μόνο στο νότιο τμήμα το οποίο είναι ιδιαίτερα θερμό και ξηρό. Το τμήμα αυτό οριοθετείται από την βόρεια πλευρά από μία συγκεκριμένη γραμμή που ενώνει τα χωριά Λιθί, Άγιος Γεώργιος Συκούσης και Καλλιμασιά. Ο Pernot το 1856 ονόμασε αυτή τη γραμμή «φυσικό και

μυστηριώδες όριο». Προσπάθειες να επεκταθεί η καλλιέργεια πέρα από αυτό το όριο απέτυχαν. Η αιτία γι' αυτή τη «μοναδικότητα», πιθανόν να οφείλεται, εκτός από τη μακρόχρονη παράδοση και σε κάποια εδαφολογικά και κλιματολογικά στοιχεία, τα οποία ευνοούν την καλλιέργεια του μαστιχόδενδρου μόνο στη Χίο και στο συγκεκριμένο τμήμα της. Τα μαστιχόδενδρα καλλιεργούνται σε 24 χωριά στη νότια Χίο. Παλαιότερα τα χωριά υπολογίζονταν σε 21. Στη Νότια Χίο, στην περιοχή των Μαστιχοχωρίων, το έδαφος είναι λοφώδες, λίγο πετρώδες, με αρκετή περιεκτικότητα σε ασβεστόλιθο, που κυμαίνεται από 20 έως 50%. Αυτό το ασβεστολιθικό έδαφος ευνοεί την ανάπτυξη του μαστιχόδενδρου, καθώς οι εδαφικές απαιτήσεις του δεν είναι μεγάλες, ενώ σε εδάφη με περισσότερη υγρασία θα δυσχεραίνετο η ανάπτυξή του, λόγω δυσκολίας αερισμού των ριζών του. Ως επιτολαιόρριζο με εκτεταμένο επιφανειακό ριζικό σύστημα εκμεταλλεύεται τις μικρής διάρκειας βροχές της Χίου, ενώ όταν αυτές λείπουν, η παραγωγή της μαστίχας επηρεάζεται αρνητικά (Σαββίδης 2000). Το κλίμα στο οποίο ευδοκimeί είναι εύκρατο, με βραχύ και ήπιο χειμώνα και θερμοκρασία που πολύ σπάνια κατεβαίνει υπό το μηδέν (σπανιότατα ακόμη και στους 2-3°C), ενώ το καλοκαίρι δύσκολα ξεπερνά τους 43. Η απουσία, συνεπώς, ακραίων κλιματικών συνθηκών ευνοεί την ανάπτυξη του σχίνου (Σαββίδης, 2000).

2.4 Χαρακτηριστικά της Μαστίχας

2.4.1 Φυσικές Ιδιότητες

Η Μαστίχα, το προϊόν του Μαστιχοφόρου Σχίνου που ευδοκimeί αποκλειστικά στη Χίο, είναι μια ρητινώδης υγρή ουσία που εξέρχεται από τον κορμό του δέντρου μετά από τις τομές που γίνονται σε αυτό. Αμέσως μετά την έκκριση της σε φυσική κατάσταση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος βρίσκεται σε μορφή υγρού, κολλώδους και διαυγούς ρευστού. Όταν μένει στο δέντρο ή μετά την πτώση της στο έδαφος κατά τους μήνες Ιούνιο - Σεπτέμβριο, περίοδος συλλογής, στερεοποιείται σε 15 έως 25 μέρες σε μορφή σταγόνων ακανόνιστου σχήματος.



Εικόνα 2. Η ρητίνη όπως αυτή εκκρίνεται από το κορμό του Μαστιχόδεντρου.

Το χρώμα της ρητίνης είναι αρχικά υποκίτρινο ή ωχρό πράσινο καθώς περιέχει ίχνη χλωροφύλλης. Με το πέρασμα του χρόνου χάνει το χρώμα αυτό και σε 12 με 18 μήνες γίνεται κιτρινωπή λόγω της οξείδωσης. Εξωτερικά δημιουργείται μια σκληρότερη κρούστα που προστατεύει τα εσωτερικά τοιχώματα από την περαιτέρω οξείδωση. Η γεύση της μαστίχας στην αρχή του μασήματος είναι μάλλον πικρή στη συνέχεια όμως η πικράδα εξαφανίζεται και το ειδικό της άρωμα προσδίδει μια ιδιαίτερη μοναδικότητα. Ο βαθμός σκληρότητας της εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η θερμοκρασία, ο χρόνος έκθεσης της μαστίχας καθώς και το μέγεθος που έχει το δάκρυ. Όταν η ροή είναι συνεχής το δάκρυ είναι μεγάλο και παραμένει σχετικά μαλακό, ενώ η μη συνεχής ροή αποδίδει μικρό δάκρυ αλλά μεγαλύτερης σκληρότητας. Η μαστίχα είναι ένα προϊόν με ισχυρή κολλητική ικανότητα. Είναι διαλυτή σε αιθυλικό αιθέρα, αιθυλική αλκοόλη, ακετόνη, χλωροφόρμιο, τερεβινθέλαιο, ξυλόλη και σε άλλους οργανικούς διαλύτες. Το σημείο τήξης είναι 85-105 °C και η πυκνότητα της 0,96-1,08 g/ml.

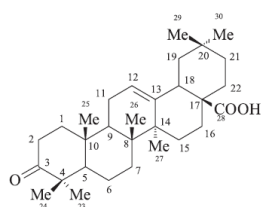


Εικόνα 3. Τα δάκρυα της μαστίχας μετά την συλλογή τους.

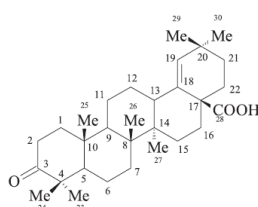
2.4.2 Χημικές Ιδιότητες

Η ρητίνη αποτελείται από μία μεγάλη ποικιλία οργανικών συστατικών, που συμπεριλαμβάνονται φυσικά πολυμερή, πτητικά και αρωματικά συστατικά, όπως αιθέρια έλαια, τερπενικά οξέα, φυτοστερόλες, πολυφαινόλες, καθώς και ένα μεγάλος αριθμός ενεργών δευτερογενών μεταβολιτών (Sharifi και συν, 2012).

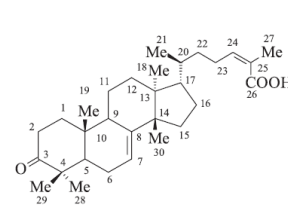
Πολλά συστατικά έχουν απομονωθεί και ταυτοποιηθεί σε διάφορα κλάσματα. Από τα 69 συστατικά του εκχυλίσματος μαστίχας, 61 έχουν αναγνωρισθεί. Έξι συστατικά, συγκεκριμένα το α-πιπεθένιο, το β-πιπέλιο, το β-μυρκίνη, λιναλοόλη, τρανς-καρυοφιλίνη και καμφένιο, περιλαμβάνουν το 65% έως 80% του βάρους των εκχυλισθέντων προϊόντων (Dimas και συν, 2012).



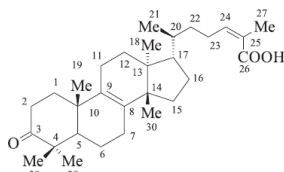
Oleanonic acid



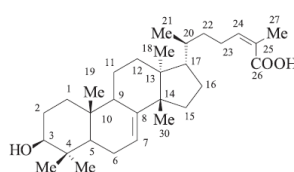
Moronic acid



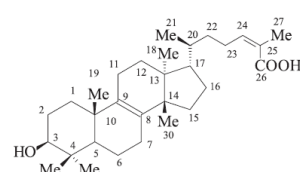
24Z-masticadienonic acid



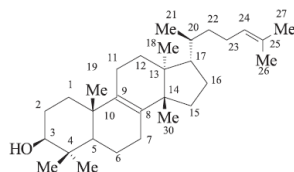
24Z-isomasticadienonic acid



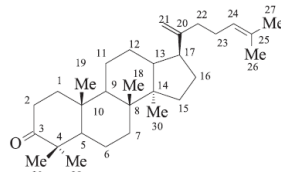
24Z-masticadienolic acid



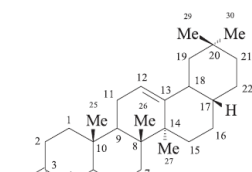
24Z-isomasticadienolic acid



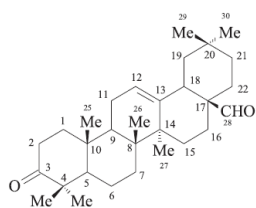
Tirucallol



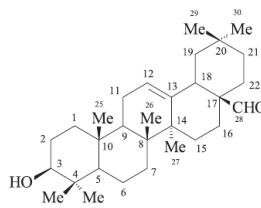
Dammaradienone



28-norolean-12-en-3-one



Oleanonic aldehyde



Oleanolic aldehyde

Εικόνα 4. Τριτερπενικές ενώσεις απομονωμένες από τα όξινα και ουδέτερα κλάσματα της μαστίχας (Paraschos και συν, 2007).

2.4.3 Βιολογικός – οικολογικός ρόλος της έκκρισης ρητίνης

Είναι γνωστό πως, με τη διαδικασία της έκκρισης, τα φυτά αποβάλλουν διάφορες ουσίες (εκκρίματα), με σκοπό αυτές να εκπληρώσουν κάποιο λειτουργικό για τον οργανισμό ρόλο. Ένας πολύ σημαντικός ρόλος που φαίνεται να επιτελεί η ρητίνη του σχοίνου, είναι η συγκράτηση της υγρασίας στο φυτό και η προστασία του από την ξηρασία και την αφυδάτωση, χάρη στις μονωτικές της ιδιότητες. Αυτό φαίνεται να συμβάλει άριστα στην στρατηγική προσαρμογής του μαστιχόδενδρου στις ξηροφυτικές συνθήκες της Νότιας Χίου, και να το καθιστά ένα από τα ανθεκτικότερα είδη μεταξύ των σκληρόφυλλων της Μεσογείου. Όσον αφορά στα τερπένια, κύρια συστατικά της ρητίνης του μαστιχόδενδρου, πιστεύεται πως έχουν αμυντικό ρόλο, μαζί με τις ταννίνες που περιέχονται σε κύτταρα γειτονικά στους αγωγούς. Η αντιμικροβιακή δράση των τερπενίων φαίνεται πως προστατεύει το φυτό από την είσοδο παθογόνων μικροοργανισμών, κυρίως σε περιπτώσεις τραυματισμού, στις οποίες άλλωστε παρουσιάζεται και η εντονότερη έκκριση ρητίνης από το φυτό. Αυτή η δράση τους, σε συνδυασμό με τις επουλωτικές ιδιοτητές τους, φαίνεται να διαμορφώνουν τον κύριο βιολογικό ρόλο της ρητίνης του μαστιχόδενδρου, που πιθανότατα είναι η προστασία του οργανισμού σε περίπτωση λύσης της συνέχειας της επιφάνειας του βλαστού. Άλλωστε, σ' αυτήν ακριβώς την ιδιότητά της, την έκκρισή της σε περίπτωση «πληγής», βασίζεται εδώ και αιώνες η τέχνη παραγωγής της μαστίχας στη Νότια Χίο (Σαββίδης, 2000).

2.5 Προϊόντα προερχόμενα από τη μαστίχα

Η Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου είναι ο δια νόμου μοναδικός φορέας που ελέγχει την καλλιέργεια του μαστιχόδενδρου και τη συλλογή της μαστίχας, και παράλληλα ο μόνος που μπορεί να την εμπορεύεται και να παράγει από αυτήν διατροφικά, ιατρικά και βιομηχανικά προϊόντα. Αυτά είναι τα εξής:

Τσίκλα: Η τσίκλα που παράγεται στο εργοστάσιο της Ένωσης είναι η μοναδική στον κόσμο με φυσική πρώτη ύλη, τη ρητίνη της μαστίχας, αντί για πολυμερείς συνθετικές ουσίες. Είναι φυσική, με γεύση, χρώμα και αίσθηση που μπορεί να διαφέρει, από παρτίδα σε παρτίδα, αφού φτιάχνεται με τα πλέον αγνά υλικά. Τα φυσικά της χαρακτηριστικά παραμένουν σχεδόν αναλλοίωτα επειδή στην παρασκευή της δεν χρησιμοποιούνται τεχνητές γλυκαντικές ύλες και αντιοξειδωτικά. Λόγω των αντισηπτικών ιδιοτήτων της ρητίνης, αλλά και

με μηχανικό τρόπο, η μάσηση της τσίγκας περιορίζει τη μικροβιακή. Η σκληρή υφή της ενισχύει την υγεία των ούλων, ενώ ο σίελος και το γαστρικό υγρό που εκκρίνονται κατά τη μάσηση διευκολύνουν την πέψη.



Εικόνα 5. Η τσίχλα της Μαστίχας όπως την βρίσκουμε στην αγορά σήμερα.

Αιθέριο έλαιο (μαστιχέλαιο): Το αιθέριο έλαιο που παράγεται από την απόσταξη της ρητίνης της μαστίχας. Τα συστατικά του είναι αυτά που δίνουν στη μαστίχα την ιδιαίτερη οσμή της, η οποία στο αιθέριο έλαιο είναι πιο συμπυκνωμένη και πιο έντονη. Καθώς είναι το χαρακτηριστικότερο προϊόν που παράγεται από τη ρητίνη, είναι για πολλούς «ταυτισμένο» μαζί της, σε τέτοιο βαθμό ώστε διατροφικά ή καλλυντικά προϊόντα που περιέχουν μαστιχέλαιο, να θεωρείται πως περιέχουν «μαστίχα». Το μαστιχέλαιο μπορεί να παραχθεί είτε με απόσταξη μεθ' υδρατμών (η μέθοδος που χρησιμοποιείται από την ΕΜΧ), είτε με απόσταξη με νερό. Χρησιμοποιείται ευρέως στην παρασκευή καλλυντικών και στη φαρμακευτική βιομηχανία, ενώ αποτελεί και προσθετικό πολλών τροφίμων, λόγω του αρώματος που τους προσδίδει και χάρη στην αντισηπτική/συντηρητική δράση.

Μαστιχόνερο: Πρόκειται για το νερό που αποστάζει μαζί με το μαστιχέλαιο κατά τη διαδικασία απόσταξης της ρητίνης (είτε με νερό, είτε με υδρατμούς) και διαχωρίζεται απ' αυτό λόγω μεγαλύτερου ειδικού βάρους. Φέρεται διεθνώς στο εμπόριο με το όνομα Chios Mastiha Aqueous Flavor (στοιχεία ΕΜΧ), και περιέχει μέρος των συστατικών του μαστιχελαίου, καθώς και άλλα, λιγότερο πτητικά συστατικά της ρητίνης.

Κολοφώνιο: Πρόκειται για το προϊόν που απομένει μετά την απόσταξη του μαστιχελαίου. Περιέχει το σύνολο των μη πτητικών συστατικών της μαστίχας, σε άμορφη και κολλώδη κατάσταση. Χρησιμοποιείται στη χημική βιομηχανία στην παρασκευή συνθετικού

καουτσούκ, ελαστικών, πλαστικών, τεχνητών δερμάτων, λινελαίου, βερνικιών, χρωμάτων, καθώς και χειρουργικών νημάτων.

Μοσχολίβανο: Πρόκειται για μίγμα που παρασκευάζεται από μαστίχα, κολοφώνιο και διογκωτικά τρίμματα, ενώ εμπλουτίζεται και με διάφορα φυσικά αρώματα. Χρησιμοποιείται ως θυμίαμα, κυρίως από τους ορθόδοξους λαούς, χάρη στους υψηλής ποιότητας αρωματικούς ατμούς που αναδίδει.

Χρήσεις Μαστίχας Χίου

Η Μαστίχα Χίου χρησιμοποιείται ευρύτατα στην:

- Φαρμακευτική
- Παραγωγή συμπληρωμάτων διατροφής
- Παραγωγή καλλυντικών και προϊόντων ομορφιάς
- Σαπωνοποιία
- Αρωματοθεραπεία
- Ποτοποιία
- Μαγειρική
- Ζαχαροπλαστική
- Παραγωγή χρωμάτων και βερνικιών

Κεφάλαιο 3 : Η Φαρμακολογική δράση της Μαστίχας Χίου

Το 2015 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φάρμακων αναγνώρισε τη Μαστίχα Χίου ως φυσικό φάρμακο για στομαχικές διαταραχές και φλεγμονές του (EMA/HMPC/46756/2015). Ωστόσο οι δράσεις της μαστίχας δεν περιορίζονται μόνο εκεί. Πλήθος μελετών έχει αναδείξει την αξία της μαστίχας στη θεραπευτική διαφόρων νόσων. Ενδεικτικά η Μαστίχα φαίνεται να έχει αντιμικροβιακή, αντιμυκητιασική, αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιλιπιδαιμική και αντι-ελκωτική δράση ενώ συμβάλει στην καταστολή της επαγόμενης εντερικής βλάβης. Δρα κατά του ελικοβακτηρίου του πυλωρού, της δυσπεψίας, της νόσου του Crohn και διαφόρων μορφών καρκίνου (προστάτη, παχέος εντέρου, πνεύμονα, λευχαιμίας). Επιπλέον εμφανίζει αντιαλλεργική δράση και δράση κατά της ηπατοτοξικότητας (Dimas και συν, 2012).

Η χρήση της μαστίχας σε παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Τόσο η μαστίχα όσο και προϊόντα της χρησιμοποιούνται ευρέως στην λαϊκή θεραπευτική για την ανακούφιση συμπτωμάτων του γαστρεντερικού. Τη δράση της μαστίχας σε ατονίες και φλεγμονές του στομάχου, του εντέρου και του ήπατος, καθώς και τις μαλακτικές της ιδιότητες, αναφέρει ο Γαληνός στο «Simpliciun medicamentorum temperamentis ac facultatibus libri XI». Η επιστημονική κοινότητα έχει προβεί σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών που αναδεικνύουν το φαρμακολογικό ρόλο της Μαστίχας σε παθήσεις του γαστρεντερικού Συστήματος.

3.1 Αντιμικροβιακή δράση

Η διερεύνηση του ρόλου της μαστίχας στην αντιμετώπιση του *H. Pylori*, ενός Gram αρνητικού και αερόβιου βακτηρίου, και των συμπτωμάτων που προκαλεί ήταν αναγκαία ως μια εναλλακτική, μη αντιβιοτική θεραπεία, λόγω της ανάπτυξης πολλαπλών ανθεκτικών στελεχών στη συμβατική αγωγή με αντιβιοτικά. Η πρώτη εργασία που αναφέρεται σε αντι-*H. pylori* δράση της μαστίχας το 1998 (Huwez και συν, 1998) διαπίστωσε τη βακτηριοκτόνο δράση της μαστίχας επί του *H. pylori* σε ασθενείς με πεπτικό έλκος. Ένας πιθανός μηχανισμός δράσης είναι ότι η ρητίνη επάγει την έκλυση φυσαλίδων αέρα, την πρόκληση μορφολογικών ανωμαλιών και την κατάτμηση των κυττάρων του *H. pylori*. (Bona και συν, 2001). Ο Paraschos και οι συνεργάτες του (Paraschos και συν, 2006) έδειξαν ότι η χορήγηση του συνολικού εκχυλίσματος μαστίχας χωρίς τα πολυμερή (TMEWP) μπορεί να είναι αποτελεσματικό στη μείωση του αποικισμού του *H. Pylori* και ότι τα κύρια τριτερπενικά οξέα στο οξύ μπορεί να είναι υπεύθυνα για μια τέτοια δραστηριότητα. Στη συνέχεια επιχειρήθηκε να αποδοθεί η βακτηριοκτόνος αυτή δράση στις αραβινο-γαλακτανο-πρωτεΐνες (AGP's) που απομονώθηκαν από τη ρητίνη (Kottakis και συν, 2008) χωρίς όμως να επιβεβαιώνεται τα εάν οι AGPs προκαλούν ανώμαλη μορφολογία στο *H. pylori*, όπως έχει αναφερθεί για την ολική μαστίχα (Bona και συν, 2001). Σε μεταγενέστερη μελέτη (Kottaki και συν, 2009) διαπιστώθηκε πως οι AGPs της μαστίχας αναστέλλουν την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων παρουσία της πρωτεΐνης του *H. Pylori* που ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα (HP-NAP). Το *H. pylori* επάγει την παθογένεια στο γαστρικό βλεννογόνο μέσω της απελευθέρωσης πρωτεϊνών ενεργοποίησης

ουδετερόφιλων (neutrophil-activation protein, NAP). Ωστόσο φαίνεται ότι η μαστίχα δεν μπορεί να εκριζώσει το *H. pylori* σε ανθρώπους ακόμα και σε μεγάλες ημερήσιες δόσεις (4γρ/μέρα για 14 μέρες) (Bebb και συν, 2003) μπορεί όμως να λειτουργεί ως πιθανή αντιφλεγμονώδης θεραπεία σε ασθενείς με *H.pylori*, μιας και οι πρωτεΐνες αραβινογαλακτάνης παρεμποδίζουν την προσκόλληση των ουδετερόφιλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μία διαδικασία που οφείλεται στην παρουσία του προαναφερθέντος βακτηρίου (Choli-Paradouroulou και συν, 2011). Η πλειοψηφία των μελετών και οι πιο πρόσφατες καταλήγουν στο ότι η Μαστίχα Χίου μπορεί να αποτρέψει και / ή να εξαλείψει τα γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη που οφείλονται στο *H. Pylori* (Dimas και συν, 2012).

Η Μαστίχα Χίου δεν είναι αποτελεσματική μόνο ενάντια στο *H.pylori*. Η συνεργιστική δράση των συστατικών του μαστιχέλαιου καταπολεμά βακτήρια που προσβάλλουν το πεπτικό σύστημα (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) (Magiatis και συν; 1999, Kotsoudaki και συν; 2005).

Τόσο υγροί όσο και στερεοί τύποι μαστίχας φαίνεται να εμφανίζουν επιλεκτικοί αντιβακτηριακή δράση ενάντια στα στοματικά βακτήρια προάγοντας την καλή στοματική υγιεινή. Πιο συγκεκριμένα, η μαστίχα Χίου εμφανίζει δράση ενάντια σε καλλιέργειες των *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus mutans* and *mutans streptococci* (Sakagami και συν; 2009, Aksoy και συν; 2006) Η εκλεκτική αυτή αντιβακτηριακή δράση της φανερώνει τις ευεργετικές επιδράσεις της στην υγεία του στόματος (Sakagami και συν, 2009). Τέλος, μελέτη έδειξε ότι η μάσηση της ρητίνης μειώνει τα βακτήρια στη σίελο και μειώνει το σχηματισμό πλάκας στα δόντια (Takahashi και συν, 2003).

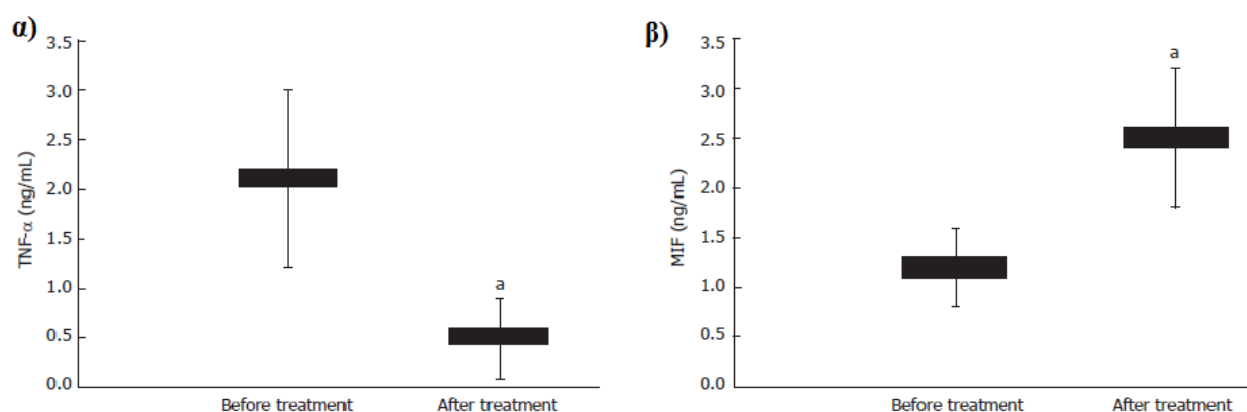
3.2 Δράση κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου

Το εκχύλισμα μαστίχας προκαλεί την απόπτωση των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου HCT116 *in vitro*, μέσω μηχανισμού σχετιζόμενου με τις κασπάσες (Balan και συν, 2005), αναστέλλει *in vitro* τον πολλαπλασιασμό τους και επάγει το θάνατο τους, πιθανόν πάλι μέσω μηχανισμού σχετιζόμενου με την κασπάση (Balan και συν, 2007). Από *in vivo* μελέτη σε ποντικούς διαπιστώθηκε ότι το εξανικό εκχύλισμα μαστίχας σε δόση 200 mg/χλγ. βάρους σώματος επί 4 ημέρες, μπορεί να καταστέλλει κατά 35% την ανάπτυξη του όγκου, χωρίς εμφανή τοξικότητα μετά από 35 ημέρες (Dimas και συν, 2009).

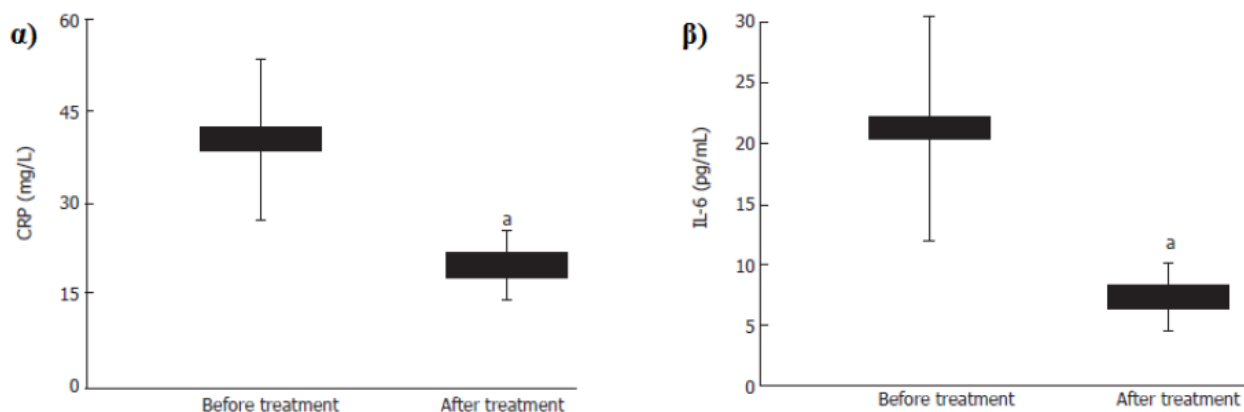
3.3 Αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες

Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί και αποδεικνύουν την αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση της μαστίχας. Η δράση αυτή φαίνεται να οφείλεται στη μεγάλη ποικιλία των τερπενίων που περιέχει, ολεανόνιο, ευφάνιο, λουπεόλη, α-τοκοφερόλη και πολυφαινόλες (Kaliora και συν, 2004). Σχετικά με την εμπλοκή της στα μονοπάτια φλεγμονής το εκχύλισμα μαστίχας ελέγχθηκε το κατά πόσο μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των ενεργοποιημένων μακροφάγων (Zhou και συν ;2009, Mahmoudi και συν; 2010). Τόσο τα στερεά όσο και τα υγρά τμήματα του εκχυλίσματος μαστίχας αναστέλουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών παραγόντων όπως το οξείδιο του αζώτου (NO), η προσταγλανδίνη (PGE2) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α) (Triantafyllou και συν, 2011). Η μαστίχα ανέστειλε την έκφραση της συνθάσης NO (iNOS) και COX-2 τόσο σε επίπεδο mRNA όσο και σε επίπεδο πρωτεΐνης. Τα στοιχεία αυτά κατέδειξαν ότι η μαστίχα αναστέλλει την παραγωγή τόσο NO όσο και PGE2 από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα κυρίως μέσω της κυτταροτοξικής δράσης αναδεικνύοντας την αντιφλεγμονώδη δράση της (Braca και συν, 2011). Επιπλέον, η μαστίχα ανέστειλε την πρωτεϊνική κινάση C, η οποία εξασθενεί την παραγωγή υπεροξειδίου μέσω οξειδάσης του NADPH (ανηγμένη μορφή της Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) (Triantafyllou και συν, 2011) υποστηρίζοντας την πρόταση ότι η μαστίχα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αντιφλεγμονώδης και αντιοξειδωτικός παράγοντας (Mahmoudi και συν; 2010, Triantafyllou και συν; 2011). Μέλη της οικογένειας των C πρωτεϊνικών κινάσων αποτελούν σηματοδοτικούς μεσολαβητές ανοσολογικής απόκρισης, γι' αυτό η μαστίχα που τις αναστέλλει, μπορεί να είναι χρήσιμη στη θεραπεία πολλών ανοσολογικών ασθενειών (Triantafyllou και συν, 2011). Μια τέτοια ασθένεια αποτελεί η νόσος Crohn. Μια μελέτη που εξέτασε για πρώτη φορά την επίδραση της μαστίχας σε ενεργή νόσο του Crohn ήταν η μελέτη από την Καλιώρα και τους συνεργάτες της (Kaliora και συν, 2007a) στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Στην πιλοτική αυτή μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της καθημερινής κατανάλωσης 2,2γρ μαστίχας, υπό μορφή κάψουλας, σε δείκτες φλεγμονής 10 ενήλικων ασθενών. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ενθαρρυντικά καθώς έδειξαν σημαντική μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων CRP, IL-6 και TNF- α στον ορό των ασθενών. Στα πλαίσια της ίδιας μελέτης εξετάστηκε η επίδραση της μαστίχας στα απομονωμένα από τους ασθενείς περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα αίματος (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC και φάνηκε ότι η μαστίχα ρυθμίζει

τη φλεγμονή στα κύτταρα αναστέλλοντας την έκκριση TNF-α και επάγοντας την έκκριση του ανασταλτικού παράγοντα μετανάστευσης μακροφάγων (Macrophage Migration Inhibitory Factor, MIF) (Kaliora και συν, 2007b).



Εικόνα 6. Η επίδραση της κατανάλωσης μαστίχας Χίου σε φλεγμονώδεις δείκτες του ορού σε 10 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Ο μέσος όρος των επιπέδων CRP(α) και IL-6 (β). συγκρίνονται πριν και μετά τη λήψη 2.2g μαστίχας Χίου για 1 μήνα (Kaliora και συν, 2007a).



Εικόνα 7. Η επίδραση της κατανάλωσης Μαστίχας Χίου στα PBMC που απομονώθηκαν από 10 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Ο μέσος όρος των επιπέδων TNF-α (α) και MIF (β) συγκρίνονται πριν και μετά την λήψη 2.2g Μαστίχας Χίου για 1 μήνα (Kaliora και συν, 2007b).

Β' Μέρος: Πειραματικό Μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Πειραματική Διαδικασία

4.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας πρόσληψης 2.8g Μαστίχας Χίου με τη μορφή συμπληρώματος επιπλέον της φαρμακευτικής αγωγής, έναντι εικονικού σκευάσματος, στην κλινική πορεία ενήλικων ατόμων με διαγνωσμένη IBD σε έξαρση. Η παρέμβαση διήρκεσε τρεις μήνες. Η κλινική πορεία αξιολογήθηκε με βάση την κλινική εικόνα των ασθενών και μέτρηση του δείκτη λακτοφερρίνη από δείγμα κοπράνων των συμμετεχόντων με τη μέθοδο sandwich ELISA.

Η εκτίμηση της φλεγμονής έγινε με μέτρηση του δείκτη λακτοφερρίνη σε δείγμα κοπράνων των συμμετεχόντων με τη μέθοδο sandwich ELISA λαμβάνοντας υπόψιν και την κλινική εικόνα των ασθενών (δείκτης ενεργότητας της νόσου Crohn: Harvey-Bradshaw, δείκτης ενεργότητας για την ελκώδη κολίτιδα :ο δείκτης της κλινικής Partial Mayo Clinic Score, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής).

Βασισμένη στην παρουσία πληθώρας βιβλιογραφικών αναφορών που αναδεικνύουν τις ευεργετικές δράσεις της μαστίχας, το 2015 η Επιτροπή φυτικών φαρμακευτικών προϊόντων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων στο Λονδίνο αναγνώρισε τη Μαστίχα ως φυσικό φάρμακο (EMA / HMPC / 46758/2015). Πιο αναλυτικά, την κατέταξε στην κατηγορία των φυτικών φαρμάκων για προβλήματα ήπιων δυσπεπτικών διαταραχών, διάρροιας, όπως επίσης και για τη φλεγμονή του δέρματος και την επούλωση πληγών.

Με βάση την αναγνώριση της Μαστίχας Χίου από την επιστημονική κοινότητα ως φυσικό φάρμακο αλλά και από τη χρήση της στη λαϊκή θεραπευτική η υπόθεση της παρούσας μελέτης ήταν η διαχείριση της IBD μέσω μίας μη φαρμακολογικής προσέγγισης, της Μαστίχας Χίου, ρυθμίζοντας χαρακτηριστικούς δείκτες φλεγμονής.

4.2 Σχεδιασμός μελέτης

Η μεταπτυχιακή αυτή διατριβή αποτελεί τμήμα μιας κλινικής μελέτης φάσης II, η οποία πραγματοποιείται στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο και έχει ως αντικείμενο έρευνας την επίδραση παρέμβασης με φυσικό συμπλήρωμα διατροφής, τη Μαστίχα Χίου, σε ασθενείς με

IBD. Πιλοτική μελέτη έγινε το 2007, εξετάζοντας την επίδραση ημερήσιας πρόσληψης 2.2g Μαστίχας Χίου (MX) σε ασθενείς με νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας, η οποία κατέληξε στη μείωση της ενεργότητας της νόσου, καθώς επίσης και σε ρύθμιση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες.

Με βάση τα στοιχεία αυτά και δεδομένου ότι η Μαστίχα Χίου έχει αναγνωριστεί ως φυσικό φάρμακο, σχεδιάστηκε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία ενήλικες ασθενείς με IBD σε έξαρση λαμβάνουν δια στόματος είτε το διατροφικό συμπλήρωμα MX είτε εικονικό φάρμακο (placebo) για χρονικό διάστημα τριών μηνών. Η ερευνητική ομάδα της μελέτης πλαισιώνεται από Γαστρεντερολόγους, Διαιτολόγους-Διατροφολόγους, και Βιολόγους.

4.3 Στάδια μελέτης

Για την πραγματοποίηση της μελέτης, το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και έγινε εγγραφή στο clinical trial.gov. Για την καλή κλινική πρακτική, η έρευνα διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές που ορίζονται από την 18η παγκόσμια Ιατρική συνέλευση (Ελσίνκι, 1964) και όλες τις ισχύουσες τροποποιήσεις που προβλέπονται από τις παγκόσμιες ιατρικές συνελεύσεις και τις κατευθυντήριες γραμμές του ICH (the International Council for Harmonization):

- Guidance on General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95)
- Directive 2001/83/EC, and all other pertinent elements outlined in current and future EU and ICH guidelines and regulations, especially those on: Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease Doc. Ref. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 1 (London, 24 July 2008)
- Standard –of Care ECCO Guidelines covering the diagnosis and current management of Crohn's Disease

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη δεν έλαβαν χρηματική αποζημίωση, ωστόσο τους προσφέρθηκαν δωρεάν διατροφικές συμβουλές, ανθρωπομετρικές μετρήσεις, εξετάσεις αίματος και αναλύσεις κοπράνων.

4.3.1 Αρχικό στάδιο – Στρατολόγηση ασθενών μελέτης φάσης II

Για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης, στρατολογούνται ενήλικες ασθενείς με διαπιστωμένη Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα), σε φάση έξαρσης, σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής της μελέτης. Οι ασθενείς ενημερώνονται για τη μελέτη από σχετικές ανακοινώσεις σε νοσοκομεία, συνεργαζόμενους γαστρεντερολόγους καθώς και στο διαδίκτυο στην επίσημη ιστοσελίδα των ατόμων με νόσο Crohn και Ελκώδη κολίτιδα <http://www.crohnhellas.gr>. Οι ασθενείς που θέλουν να συμμετέχουν επικοινωνούν με την επιστημονική ομάδα τηλεφωνικά ή μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου και προγραμματίζεται συνεδρία στη Μονάδα Μεταβολισμού του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου για λεπτομερή ενημέρωση. Εκεί ενημερώνονται αναλυτικά για το σκοπό και το είδος της μελέτης (τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή), τη χρονική διάρκεια αυτής (3 μήνες), τον σχεδιασμό, τον τρόπο λήψης του σκευάσματος (συχνότητα, ποσότητα), τις απαιτούμενες αναλύσεις (λήψη δειγμάτων αίματος και κοπράνων) καθώς και τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη,

Κριτήρια επιλογής:
Ηλικία: 18-65 ετών
Διαγνωσμένη ΙΦΝΕ
Κριτήρια Αποκλεισμού:
Εντερική ή παρεντερική διατροφή
Κατάχρηση φαρμάκων
Χρήση κανναβινοειδών και μη ναρκωτικών ουσιών
Κατάχρηση αλκοόλ
Λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων
Χορτοφαγία ή μακροβιοτική δίαιτα πριν και κατά την διάρκεια της μελέτης
Ομοιοπαθητική
απόφραξης του μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο
Μη σταθερή φαρμακευτική αγωγή (κυρίως κατά τη διάρκεια της μελέτης)
Ψυχιατρικές Διαταραχές
Εγκυμοσύνη, θηλασμός
Πεπτικό έλκος ή καρκίνος του γαστρεντερικού

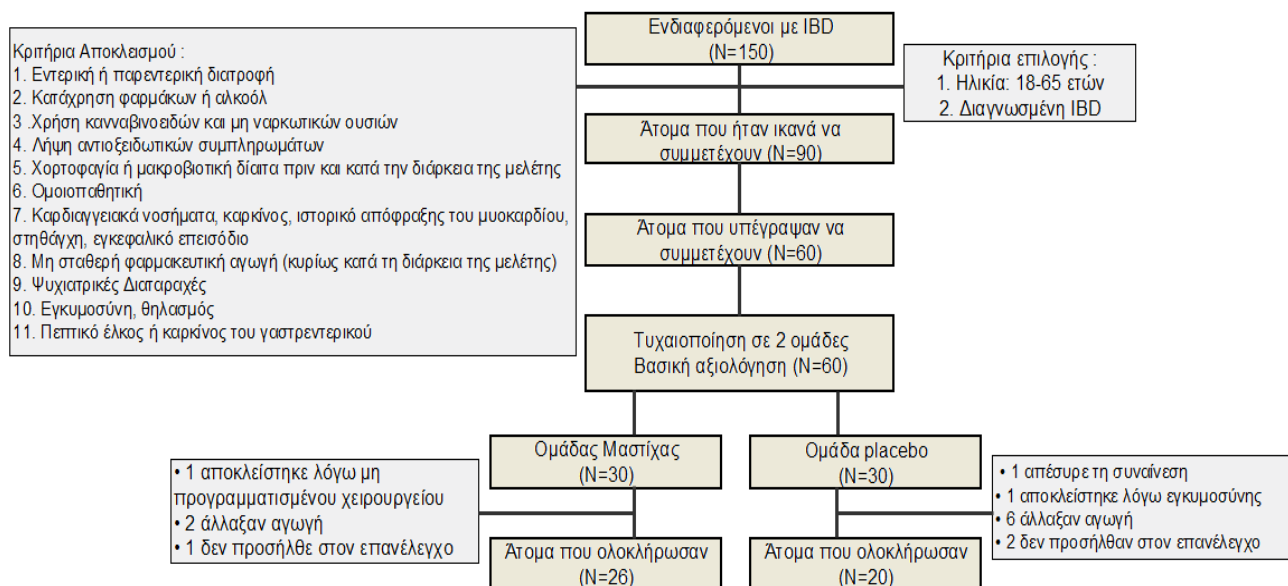
Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια και θέλουν να συμμετέχουν στη μελέτη συναινούν εγγράφως συμπληρώνοντας δελτίο συγκατάθεσης και ενσωματώνονται στη μελέτη. (βλέπε παράρτημα, σελ 114).

4.3.2 Τελική επιλογή εθελοντών

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή συμμετείχαν μόνο άτομα που βρίσκονταν σε έξαρση της IBD. Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με βάση το δείκτη ενεργότητας Harvey & Bradshaw στην περίπτωση της νόσου του Crohn σύμφωνα με το δείκτη αυτό τιμές πάνω από 4 υποδηλώνουν έξαρση ενώ τιμές κάτω από 4 ύφεση (βλέπε παράρτημα σελ 106). Για την ελκώδη κολίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης ενεργότητας ο δείκτης της κλινικής Partial Mayo Clinic Score στον οποίο ενεργή νόσος χαρακτηρίστηκε για score ≥ 2 (βλέπε παράρτημα σελ 107).

Από το σύνολο των 150 ατόμων που δήλωσαν ενδιαφέρον για να συμμετέχουν στην μελέτη 60 άτομα τελικά συμπεριλήφθηκαν. Τα άτομα αυτά τυχαιοποιημένα διαχωρίστηκαν σε δυο ομάδες των 30 ατόμων η καθεμιά, στην ομάδα που λάμβανε μαστίχα Χίου και στην ομάδα που λάμβανε placebo. Από αυτούς 26 άτομα που λάμβαναν συμπλήρωμα Μαστίχας Χίου ολοκλήρωσαν τη δοκιμή τελικά και 20 άτομα που λάμβαναν placebo.

Στο Σχήμα 1 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών.



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών.

Οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν καθημερινά 2.8g MX ή εικονικού φαρμάκου σε μορφή ταμπλέτας, ποσότητα που υπολογίστηκε ότι αντιστοιχεί σε 4 ταμπλέτες ημερησίως για χρονικό διάστημα 3 μηνών. Για λόγους ευκολίας και ομοιομορφίας της μελέτης, στους ασθενείς συστήθηκε η πρόσληψη να κατανέμεται μέσα στην ημέρα ως εξής: 2 ταμπλέτες το πρωί και 2 ταμπλέτες το βράδυ, τουλάχιστον 2 ώρες μακριά από τη λήψη γεύματος.

Στην πρώτη επίσκεψη, στο χρόνο 0, πραγματοποιήθηκαν τα εξής στάδια:

- Γραπτή συγκατάθεση των ασθενών ότι επιθυμούν να λάβουν μέρος στην μελέτη μετά από ενημέρωση που έλαβαν.
- Αναλυτικό ιατρικό ιστορικό από τους γαστρεντερολόγους της επιστημονικής ομάδας (βλέπε παράρτημα σελ 99) το οποίο περιελάμβανε λεπτομερή δημογραφικά στοιχεία, σωματικές παραμέτρους, στοιχεία για κάπνισμα, αλκοόλ, αλλεργίες και ένα αναλυτικό ιστορικό της νόσου (ενεργότητα, εντόπιση, διάρκεια, ηλικία έναρξης συμπτωμάτων, ηλικία διάγνωσης, εξωεντερικές εκδηλώσεις, θεραπεία, χειρουργική επέμβαση)
- Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών των ασθενών με ψηφιακό πιεσόμετρο (Omron M6 HEM 7321).
- Αιμοληψία 25mL αίματος, από τα οποία πραγματοποιήθηκε απομόνωση ορού και πλάσματος, γενική εξέταση αίματος, βιοχημικές εξετάσεις και αξιολόγηση φλεγμονής και οξειδωτικού στρες.
- Λήψη διατροφικού ιστορικού από εκπαιδευμένους Διαιτολόγους-Διατροφολόγους με την χρήση ενός προσαρμοσμένου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (short FFQ) και μιας ανάκλησης εικοσιτετράωρου (βλέπε παράρτημα, σελ 105)
- Συμπλήρωση ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής και συγκεκριμένα του Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (βλέπε παράρτημα σελ 108).
- Αναλυτικές οδηγίες από τους μελετητές προς τους ασθενείς για τη λήψη των ταμπλετών (4 ταμπλέτες/ημέρα) για χρονικό διάστημα 3 μηνών.

4.3.3 Στάδιο Παρέμβασης

Η τυχαιοποίηση των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου ήταν ίση (1:1). Η συγκεκριμένη κλινική δοκιμή είναι τυχαιοποιημένη και «διπλά-τυφλή». Αυτό

σημαίνει ότι ο κάθε ασθενής, εντασσόταν σε μία από τις δύο ομάδες (ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου) με τυχαίο τρόπο και ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους ασθενείς. Με αυτό τον τρόπο δεν μπορεί η μελέτη να επηρεαστεί από τις προτιμήσεις τόσο του ερευνητικού προσωπικού όσο και των ασθενών. Η τυχαιοποίηση έγινε με τη μέθοδο των εσώκλειστων ταξινομήσεων σε διαδοχικά αριθμημένους αδιαφανείς φακέλους. Η μελέτη αυτή ήταν «διπλά-τυφλή», αυτό πρακτικά σημαίνει ότι η κατανομή της παρέμβασης ήταν άγνωστη και από τους πάσχοντες, αλλά και από τους ερευνητές με σκοπό να αποφευχθούν οι συνέπειες από υποκειμενικές αντιλήψεις και των δύο. Η τυφλοποίηση έγινε από τρίτο φορέα μετά από ανάθεση, ο οποίος 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.. Το γεγονός αυτό, μειώνει το συστηματικό σφάλμα επιλογής και εξουδετερώνει τους συγχυτικούς παράγοντες, επιτρέποντας την έγκυρη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της εκάστοτε θεραπευτικής παρέμβασης.

Η Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου παρασκεύασε τις ταμπλέτες, και τις προθήκευε στους ερευνητές με κωδική ονομασία. Τα δύο είδη ταμπλετών ήταν πανομοιότητα με ίδια οργανοληπτικά χαρακτηριστικά(εμφάνιση, μέγεθος, άρωμα, υφή και γεύση) έτσι ώστε να μην μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ των δυο. Η σύσταση των ταμπλετών placebo ήταν: 70% άμυλο, 14% μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, 8% άνυδρο διβασικό φωσφορικό ασβέστιο, 6% γλυκολικό νατρίουχο άμυλο, 2% στεατικό μαγνήσιο. Η ποσότητα Μαστίχας που αντιστοιχούσε στα τέσσερα δισκία ήταν 2.8g.

Η αγωγή που ακολουθήθηκε ήταν η λήψη 4 δισκίων καθημερινά για χρονικό διάστημα 3 μηνών. Η εβδομαδιαία τηλεφωνική επικοινωνία με τους ασθενείς επέτρεπε τον έλεγχο για την καθημερινή κατανάλωση μαστίχας, τις πιθανές παρενέργειες, τη γενική κατάσταση της υγείας τους, την πιθανή τροποποίηση της φαρμακευτικής τους αγωγής, ενώ παράλληλα δινόταν η δυνατότητα να απαντηθούν ερωτήματα και προβληματισμοί των ασθενών. Μετά από διάστημα 3 μηνών οι ασθενείς πραγματοποίησαν την δεύτερη επίσκεψη στις εγκαταστάσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για επανέλεγχο, όπου και επαναλήφθηκαν οι διαδικασίες της πρώτης επίσκεψης.

	ΕΠΙΣΚΕΨΗ 1 (χρόνος 0)	ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ												ΕΠΙΣΚΕΨΗ 2 (χρόνος 3)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Ενημέρωση για την 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 2. Πλάνο σχεδιασμού μελέτης για τους ασθενείς που συμμετείχαν.

4.4 Εργαστηριακές αναλύσεις

Απομόνωση ορού και πλάσματος: Για την απομόνωση ορού και πλάσματος, τα δείγματα αίματος των ασθενών συλλέχθηκαν σε vacutainer παρουσία και απουσία αντιπηκτικού παράγοντα, αντίστοιχα. Τα vacutainer για την απομόνωση του ορού παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Ακολούθησε φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές (rpm) για 10 λεπτά και σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, λήφθηκε από το υπερκείμενο ο ορός και από το υποκείμενο το πλάσμα. Η λήψη του ορού και του πλάσματος πραγματοποιήθηκε με πιπέτα και τοποθετήθηκαν σε eppendorfs 1,5mL (6 μερίσματα) και αποθηκεύτηκαν σε βαθιά ψύξη (-80°C) μέχρι την εκτέλεση των απαραίτητων αναλύσεων.

Γενική εξέταση αίματος και βιοχημικός έλεγχος: Τα δείγματα πλάσματος των ασθενών αναλύθηκαν σε βιοχημικό αναλυτή (BS 200E, MINDRAY).

Μέτρηση επιπέδων λακτοφερρίνης σε δείγμα κοπράνων: Η λακτοφερρίνη που αποτελεί δείκτη φλεγμονής μετρήθηκε με τη μέθοδο ‘Sandwich ELISA’.

Κεφάλαιο 5 : Μεθοδολογία

5.1 Προσδιορισμός λακτοφερρίνης σε δείγμα κοπράνων.

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της λακτοφερρίνης, εφαρμόζεται η τεχνική της ‘**Sandwich ELISA**’, μέθοδος υψηλής ευαισθησίας, που επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων, αντιγόνων, κυτταροκινών, χημικών ουσιών και ορμονών σε βιολογικά υγρά.

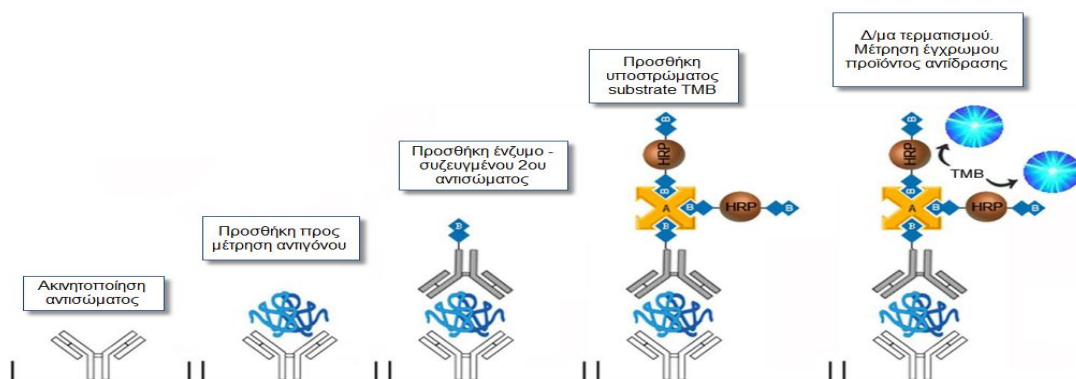
Αντιδραστήρια – όργανα:

- Φωτόμετρο ELISA
- Εξειδικευμένο Elisa Kit για λακτοφερρίνη κοπράνων.
- Τριβλύο των 96 βοθρίων, αυτόματες πιπέτες και tips (1-10μL, 10-100μL, 100-1000μL), eppendorfs των 1.5mL και 2mL, falcons των 50mL
- Απιονισμένο ή δυσapιονισμένο νερό
- Vortex
- Φυγόκεντρος

Αρχή μεθόδου:

Η αρχή της μεθόδου έγκειται στην ειδική αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος. Στην ELISA τύπου Sandwich χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικά αντισώματα που αναγνωρίζουν διαφορετικούς επιτόπους του ίδιου αντιγόνου. Το αντιγόνο που πρόκειται να μετρηθεί πρέπει να περιέχει τουλάχιστον δύο θέσεις σύνδεσης (αντιγονικά επιτόπια) στις οποίες μπορούν να προσδεθούν τα αντισώματα, εφόσον για την εν λόγω τεχνική χρησιμοποιούνται δύο αντισώματα που δρουν ως “sandwich”. Τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται για την

πρόσδεση και την ανίχνευση των αντιγόνων είναι είτε μονοκλωνικά είτε πολυκλωνικά. Τα μονοκλωνικά αντισώματα αναγνωρίζουν έναν μόνο επίτοπο του αντιγόνου, επιτρέποντας την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση ακόμα και μικρών ποσοτήτων του αντιγόνου. Τα πολυκλωνικά αντισώματα, από την άλλη, χρησιμοποιούνται ως αντισώματα πρόσδεσης (capture antibody), με τα οποία είναι ήδη επιστρωμένες οι θέσεις των πλακών (coated plate wells). Το πρώτο αντίσωμα(αντίσωμα πρόσδεσης) ακινητοποιείται στη στερεά επιφάνεια και στη συνέχεια προστίθεται το εξεταζόμενο δείγμα που περιέχει το υπό ανίχνευση αντιγόνο σε άγνωστη συγκέντρωση. Μετά την αντίδραση του πρώτου αντισώματος με το εξεταζόμενο αντιγόνο, ακολουθεί πλύση για να απομακρυνθεί ό,τι δεν δεσμεύτηκε και έπειτα προσθήκη του ενζυμο-συζευγμένου δευτέρου αντισώματος(αντίσωμα ανίχνευσης). Στη συνέχεια, επαναλαμβάνεται πλύση και προστίθεται το κατάλληλο υπόστρωμα, το οποίο αντιδρά με το ένζυμο, παράγοντας έγχρωμο προϊόν και έτσι, ανιχνεύεται η ποσότητα του προϊόντος, η οποία είναι ανάλογη αυτής του αντιγόνου που έχει συνδεθεί με το ακινητοποιημένο αντίσωμα. Το προϊόν της αντίδρασης απορροφά στα 450nm. Πλεονέκτημα της ανάλυσης αποτελεί το γεγονός ότι το προς ανάλυση δείγμα δεν απαιτείται να καθαριστεί προηγουμένως και η τεχνική παρουσιάζει υψηλού βαθμού ευαισθησία.

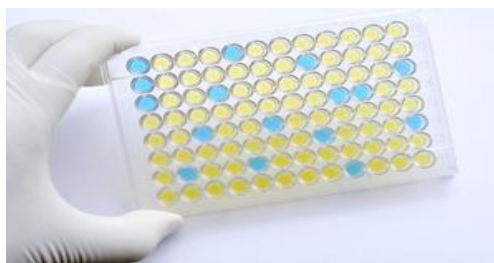


Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας της sandwich ELISA.

Αναλυτική πορεία

Τα επίπεδα της λακτοφερρίνης στα δείγματα κοπράνων μετρούνται σε φωτόμετρο ELISA έπειτα από την εφαρμογή εξειδικευμένου Elisa sandwich Kit. Αρχικά τα αντιδραστήρια,

τα πρότυπα και τα δείγματα των ασθενών προετοιμάζονται σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κατασκευαστικής εταιρείας. Τα προς εξέταση δείγματα αραιώνονται με ρυθμιστικό διάλυμα αραιώσης 1:10. Πριν την έναρξη του πρωτόκολλου τα δείγματα φυρομετρούνται (3000rpm για 10 λεπτά) και όπως και τα αντιδραστήρια πρέπει να είναι σε θερμοκρασία δωματίου (15-30°C) και να έχουν αναμειχθεί επαρκώς. Έπειτα, 100μL από αυτά προστίθενται στα βοθρία του τριβλίου, τα οποία στην επιφάνεια τους είναι επικαλυμμένα με υψηλής συγγένειας πολυκλωνικά αντισώματα για την λακτοφερρίνη. Το τριβλύο καλύπτεται και αφήνεται να επωαστεί για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας των 30 λεπτών το υπερκείμενο απομακρύνεται και ξεπλένεται με το διάλυμα πλύσης (5x250μL). Μετά το τελικό στάδιο πλύσης αναστρέφεται το τριβλύο και στραγγίζει σε απορροφητικό χαρτί. Στη συνέχεια, 100μL από το επισημασμένο με υπεροξειδάση προϊόν σύζευξης (cojugate) (rabbit anti human lactoferrin) προστίθεται σε κάθε βοθρίο και το τριβλύο επώάζεται για ακόμα 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Απομακρύνεται ξανά το υπερκείμενο και ξεπλένεται με το διάλυμα πλύσης (5x250μL). Ακολουθεί προσθήκη 100μL υποστρώματος (substrate) τετραμεθυλοβενζιδίνης (TMB) η οποία αντιδρά με την υπεροξειδάση και επώαση για 10-20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και σε σκοτεινό σημείο. Τέλος, προστίθενται 100μL όξινου διαλύματος τερματισμού για να σταματήσει η αντίδραση και το χρώμα μετατρέπεται από μπλε σε κίτρινο, με την ένταση του να είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της λακτοφερρίνης. Η ένταση του κίτρινου χρώματος είναι ευθέως ανάλογη προς τη συγκέντρωση λακτοφερρίνης. Μια καμπύλη δόσης-απόκρισης της μονάδας απορρόφησης (οπτική πυκνότητα, OD στα 450 nm) έναντι της συγκέντρωσης δημιουργείται, χρησιμοποιώντας τις τιμές που λαμβάνονται από τα πρότυπα. Η συγκέντρωση της λακτοφερρίνης στα δείγματα των ασθενών προσδιορίζεται απευθείας από αυτήν την καμπύλη.



Εικόνα 2. Απεικόνιση της χρωματικής αλλαγής κατά την αντίδραση του κατάλληλου υποστρώματος με το συζευγμένο με το αντίσωμα ένζυμο (μπλε βοθρία) και κατά την προσθήκη του αντιδραστηρίου τερματισμού (κίτρινα βοθρία).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Στατιστική Επεξεργασία

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με μέση και τυπική απόκλιση (SD). Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τη σύγκριση των ποσοστών χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμές chi-square και Fisher. Για τη σύγκριση των μέσων μεταξύ των ομάδων εφαρμόσθηκε το t-test. Οι διαφορές στις μεταβολές των μεταβλητών πριν και μετά την παρέμβαση μεταξύ των δύο ομάδων αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας ANOVA. Οι μεταβλητές με ασύμμετρη κατανομή λογαριθμήθηκαν πριν από την ανάλυση. Η στατιστική σημαντικότητα καθορίστηκε σε 0,05 και οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS (έκδοση 20,0).

Γ' Μέρος : Αποτελέσματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Αποτελέσματα Αναλύσεων

Κατά την πρώτη επίσκεψη στις εγκαταστάσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, δηλαδή πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, οι ασθενείς ελέχθησαν ως προς τα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά (δείκτης μάζας σώματος BMI) αλλά και ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου (διάρκεια νόσου, ηλικία πρώτων συμπτωμάτων, ηλικία διάγνωσης, περιοχή που εκτίθεται η νόσος, χειρουργική επέμβαση καθώς και η ακολουθούμενη φαρμακευτική αγωγή). Στην παρούσα διπλωματική εργασία εξετάσθηκαν τα άτομα με ενεργό IBD οπότε συμπεριλήφθησαν ασθενείς με νόσο του Chron και ελκώδη κολίτιδα σε έξαρση. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα ανωτέρω χαρακτηριστικά με απόλυτες και σχετικές συχνότητες και τυπική απόκλιση(SD).

	IBD (N=46)			CD (N=30)			UC (N=16)		
	Placebo (20)	Μαστίχα(26)	P	Placebo (13)	Μαστίχα(17)	P	Placebo (7)	Μαστίχα(9)	P
ΔΜΣ (kg/m ²) μέση τιμή (SD)	24 (6,4)	24 (5,6)	0,982*	23,5 (5,1)	22,6 (4,4)	0,624*	25,1 (8,7)	26,6 (6,9)	0,700*
Κανονικός	14 (70,0)	17 (65,4)	1,000**	9 (69,2)	12 (70,6)	0,720**	5 (71,4)	5 (55,6)	0,780**
Υπέρβρος	3 (15,0)	5 (19,20)		2 (15,4)	4 (23,5)		1 (14,3)	1 (11,1)	
Παχύσαρκος	3 (15,0)	4 (15,4)		2 (15,4)	1 (5,9)		1 (14,3)	3 (33,3)	
Διάρκεια της νόσου (έτη), μέση τιμή (SD)	14,6 (11,0)	9,7 (7,50)	0,088†	15,7 (12,3)	10,1 (7,2)	0,131†	12,4 (8,6)	8,9 (8,5)	0,435†
Ηλικία πρώτων συμπτωμάτων, μέση τιμή (SD)	27,3 (16,9)	25,6 (11,9)	0,694†	28,3 (17,0)	23,9 (10,4)	0,386†	25,4 (17,9)	29,3 (14,7)	0,657†
Ηλικία διάγνωσης, μέση τιμή (SD)	30,2 (18,8)	26,5 (11,8)	0,421†	32,7 (19,4)	24,8 (10,4)	0,162†	25,6 (17,9)	30,1 (14,2)	0,593†
Έκταση Ασθένειας									
Ειλεός				6 (46,2)	6 (4,8)				
Ειλεός και παχύ έντερο				5 (38,4)	6 (9,0)				
Παχύ έντερο				1 (7,7)	3 (8,8)				
Παχύ έντερο και δωδεκαδάκτυλο				1 (7,7)	0				
Παχύ έντερο και ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα				0	2				
Πανκολίτιδα							4 (57,1)	6 (66,7)	
Εστιασμένο στη δεξιά πλευρά							3 (42,9)	2 (22,2)	
Ορθίτιδα							0 (0)	1 (11,1)	
Χειρουργική επέμβαση στο παρελθόν	10 (50,0)	10 (38,5)	0,434*	8 (61,5)	8 (47,1)	0,431*	2 (28,6)	2 (22,2)	1,000**
Συνακόλουθη φαρμακευτική αγωγή									
Μεσαλαζίνη	9 (45,0)	11 (42,3)	0,855*	4 (30,8)	4 (23,5)	0,698**	5 (71,4)	7 (77,8)	1,000**
Αζαθειοπρίνη	7 (35,0)	6 (23,1)	0,373*	5 (38,5)	3 (17,6)	0,242**	2 (28,6)	3 (33,3)	1,000**
Κορτικοστεροειδή	5 (25,0)	9 (34,6)	0,667*	3 (23,1)	6 (35,3)	0,691**	2 (28,6)	3 (33,3)	1,000**

Πίνακα 1. Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών στην ολοκλήρωση της δοκιμής.

Η γενική εικόνα της κατάστασης υγείας των ασθενών αξιολογήθηκε από βιοχημικούς δείκτες του αίματος. Στους ασθενείς έγινε λήψη αίματος πριν την έναρξη της μελέτης αλλά και στο τέλος δηλαδή μετά από 3 μήνες για να αξιολογηθεί η γενική εικόνα της κατάστασης υγείας των ασθενών πριν και μετά τη λήψη 2,8 gr Μαστίχας Χίου καθημερινά. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται η μέση τιμή (Mean) και η τυπική απόκλιση (SD) της ομάδας που λάμβανε Μαστίχα Χίου και της ομάδας που λάμβανε placebo πριν και μετά την αγωγή για κάθε βιοχημικό δείκτη που μελετήθηκε, η μέση τιμή (Mean) και η τυπική απόκλιση (SD) της

μεταβολής μετά το πέρας των 3 μηνών όπως επίσης και το κατά πόσο η μεταβολή αυτή ήταν ή όχι στατιστικά σημαντική. (στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα κρίνεται όταν $p < 0,05$.)

	Προ παρέμβασης	Μετά την παρέμβαση	Αλλαγή	P ¹	P ²
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)		
Αμυλάση ορού (IU/L)					
Placebo	74.2 (23.3)	70.9 (28.2)	-3.3 (19.3)	0.191	0.243
Μαστίχα	64.7 (22.2)	65 (24.7)	0.3 (17.6)	0.763	
P ³	0.187	0.714			
Ινωδογόνο πλάσματος (mg/dL)					
		289.8			
Placebo	283.9 (70.6)	(100.0)	5.9 (89.5)	0.747	0.049
Μαστίχα	289.6 (60.4)	243.7 (65.3)	-45.9 (74.2)	0.013	
P ³	0.617	0.120			
CRP ορού (mg/dL)					
Placebo	4.8 (5.9)	5.4 (5.5)	0.6 (5.2)	0.646	0.429
Μαστίχα	6.7 (6.9)	5.7 (6.9)	-1 (5.6)	0.501	
P ³	0.528	0.965			
Fe ορού (μg/dL)					
Placebo	55.5 (27.1)	53.1 (28.2)	-2.4 (20.3)	0.732	0.045
Μαστίχα	58.4 (32.0)	75.1 (34.7)	16.7 (36.6)	0.035	
P ³	0.593	0.044			
Γλυκόζη ορού (mg/dL)					
Placebo	94.9 (14.9)	86.1 (18.4)	-8.8 (19.1)	0.094	0.552
Μαστίχα	82.6 (11.5)	77.5 (17.7)	-5.1 (16.5)	0.332	
P ³	0.004	0.085			
Ουρία ορού (mg/dL)					
Placebo	29.3 (8.4)	26.7 (7.9)	-2.6 (5.7)	0.193	0.752
Μαστίχα	31.4 (12.0)	29.1 (8.5)	-2.3 (10.7)	0.339	
P ³	0.581	0.292			
Ολική χοληστερόλη ορού (mg/dL)					
Placebo	175.8 (49.5)	160.6 (42.9)	-15.2 (29.0)	0.091	0.068
Μαστίχα	175.5 (38.3)	179.3 (40.0)	3.7 (20.7)	0.110	
P ³	0.972	0.153			
HDL ορού (mg/dL)					
Placebo	52.4 (18.3)	52.9 (15.9)	0.5 (10.1)	0.707	0.602
Μαστίχα	51.7 (16.4)	54.7 (13.6)	3 (9.1)	0.243	
P ³	0.880	0.609			
LDL ορού (mg/dL)					
Placebo	94.7 (36.2)	84.2 (33.1)	-10.4 (27.7)	0.145	0.087
Μαστίχα	102.4 (30.6)	103.6 (32.1)	1.2 (16.0)	0.333	

P ³	0.550	0.077			
Τριγλυκερίδια ορού (mg/dL)					
Placebo	143.7 (120.6)	116.8 (92.3)	-26.9 (60.0)	0.070 [‡]	0.084 [‡]
Μαστίχα	108.4 (45.9)	104.4 (44.6)	-4 (42.4)	0.884 [‡]	
P ³	0.150 [‡]	0.975 [‡]			
LDH ορού (U/L)					
Placebo	161.2 (45.0)	185.7 (71.6)	24.6 (69.5)	0.124	0.838
Mastiha	140 (32.8)	187.7 (144.1)	47.7 (40.2)	0.169	
P ³	0.106	0.210			
Αλβουμίνη ορού (g/dL)					
Placebo	4.3 (0.4)	4.3 (0.5)	-0.1 (0.4)	0.778	0.960
Μαστίχα	4.3 (0.4)	4.3 (0.4)	0.0 (0.3)	0.832	
P ³	0.666	0.743			
Ολική χολερυθρίνη ορού (mg/dL)					
Placebo	0.3 (0.15)	0.31 (0.15)	0.01 (0.07)	0.792	0.164
Μαστίχα	0.44 (0.48)	0.38 (0.34)	-0.06 (0.21)	0.079	
P ³	0.266	0.486			
Άμεση χολερυθρίνη ορού (mg/dL)					
Placebo	0.13 (0.10)	0.16 (0.08)	0.03 (0.05)	0.046	0.007
Μαστίχα	0.19 (0.16)	0.16 (0.12)	-0.03 (0.08)	0.050	
P ³	0.195	0.980			
SGOT ορού (IU/L)					
Placebo	18.0 (10.4)	18.8 (10.3)	0.8 (15.3)	0.542 [‡]	0.490 [‡]
Μαστίχα	15.4 (5.1)	20.0 (8.1)	4.6 (5.1)	0.099 [‡]	
P ³	0.536 [‡]	0.789 [‡]			
SGPT ορού (IU/L)					
Placebo	19.0 (14.5)	14.7 (9.1)	-4.3 (10.5)	0.093	0.812
Μαστίχα	19.2 (12.1)	17.4 (10.2)	-1.8 (7.8)	0.138	
P ³	0.774	0.536			
γ-GT ορού (IU/L)					
Placebo	19.3 (12.7)	17.1 (9.2)	-2.2 (9.1)	0.527	0.571
Μαστίχα	20.5 (15.5)	16.1 (6.6)	-4.4 (11.7)	0.133	
P ³	0.811	0.757			
ALP ορού (IU/L)					
Placebo	65.2 (21.2)	63.8 (18.9)	-1.3 (7.6)	0.717	0.790
Μαστίχα	69.8 (25.1)	63.1 (20.0)	-6.7 (16.6)	0.433	
P ³	0.815	0.920			

Πίνακας 2. Βιοχημικά στοιχεία πριν και μετά την παρέμβαση

Από τα στοιχεία του πίνακα παρατηρούμε ότι στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις εμφάνισαν το ινωδογόνο πλάσματος, ο σίδηρος ορού (Fe) και η άμεση χολερυθρίνη. Πιο αναλυτικά το ινωδογόνο πλάσματος για την ομάδα που λάμβανε placebo αυξήθηκε κατά 5,9mg/ml μέση τιμή ($p=0,049$) ενώ στην ομάδα που λάμβανε Μαστίχα Χίου μειώθηκε κατά 45,9 mg/ml μέση τιμή ($p=0.013$). Σχετικά με τον Σίδηρο ορού (Fe) στην ομάδα που λάμβανε placebo μειώθηκε κατά 2,4μg/ml μέση τιμή($p=0,045$) ενώ στην ομάδα που λάμβανε Μαστίχα Χίου αυξήθηκε κατά 16,7μg/ml μέση τιμή ($p=0.035$). Τέλος η άμεση χολερυθρίνη για την ομάδα που λάμβανε placebo αυξήθηκε κατά 0,03mg/ml μέση τιμή($p=0,007$) ενώ για την ομάδα που λάμβανε Μαστίχα Χίου μειώθηκε κατά 0,03 mg/ml μέση τιμή ($p=0.050$).

Η βαρύτητα της φλεγμονής, που εκτιμήθηκε από τον ποσοτικό προσδιορισμό του δείκτη λακτοφερρίνη στα κόπρανα με την εφαρμογή της μεθόδου ELISA, αξιολογήθηκε πριν την έναρξη και μετά το τέλος της παρέμβασης στους 3 μήνες. Στον Πίνακα 3 φαίνονται τα αποτελέσματα των επιπέδων της λακτοφερρίνης στα δείγματα κοπράνων η μέση τιμή(Mean) και η τυπική απόκλιση (SD) της ομάδας που λάμβανε Μαστίχα Χίου και της ομάδας που λάμβανε placebo πριν και μετά την αγωγή, η μέση τιμή (Mean) και η τυπική απόκλιση (SD) της μεταβολής μετά το πέρας των 3 μηνών όπως επίσης και το κατά πόσο η μεταβολή αυτή ήταν ή όχι στατιστικά σημαντική. (στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα κρίνεται όταν $p<0,05$). Πιο συγκεκριμένα η λακτοφερρίνη στην ομάδα που λάμβανε μαστίχα αυξήθηκε από 125,67μg/g σε 139,57μg/g, με αύξηση 13,97μg/g (11,07%) στο διάστημα των τριών μηνών.(μη στατιστικά σημαντικό $p>0,05$) Η λακτοφερρίνη στην ομάδα που λάμβανε placebo αυξήθηκε από 85,17μg/g σε 360,27μg/g έχοντας μια αύξηση κατά 275,27μg/g (323,38%). (στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα $p<0.05$)

	Προ παρέμβασης	Μετά την παρέμβαση	Αλλαγή		
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	P ¹	P ²
Λακτοφερρίνη (μg/g)					
Placebo	85.1 (94.6)	360.2 (448.6)	275.2 (444.7)	0.020	0.189
Μαστίχα	125.6 (133.0)	139.5 (196.0)	13.9 (199.6)	0.566	
P ³	0.852	0.192			

Πίνακας 3. Επίπεδα λακτοφερρίνης κοπράνων πριν και μετά την παρέμβαση με μαστίχα ή εικονικό φάρμακο.

Η κλινική εικόνα των ασθενών αξιολογήθηκε από το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (IBDQ). Η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου Crohn έγινε με το δείκτη Harvey-Bradshaw(HBI), ενώ η ενεργότητα της ελκώδους κολίτιδας αξιολογήθηκε με βάση το δείκτη της κλινικής Partial Mayo Clinic Score (PMCS). Στον πίνακα 4 φαίνεται η μέση τιμή(mean) και η τυπική απόκλιση των ανωτέρων δεικτών πριν και μετά την παρέμβαση καθώς και η διαφοροποίηση που παρατηρήθηκε τόσο για την ομάδα που λάμβανε placebo όσο και για την ομάδα που έπαιρνε το συμπλήρωμα της μαστίχας. Όπως φαίνεται και από τον πίνακα η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώθηκε και στις δυο ομάδες. Η ομάδα που λάμβανε placebo αύξησε το IBDQ από 145,6 μονάδες σε 151,2 έχοντας μια αύξηση κατά 5,6 μονάδες. Η ομάδα που λάμβανε την μαστίχα αύξησε το IBDQ από 145,6 μονάδες σε 163,9 έχοντας μια αύξηση κατά 17,7 μονάδες. Άρα η ομάδα που λάμβανε μαστίχα βελτίωσε την ποιότητα ζωής της κατά 12.1 μονάδες IBDQ περισσότερο σε σχέση με την ομάδα placebo. Αναφορικά με την ενεργότητα της νόσου Crohn, αυτή μειώθηκε και στις δυο ομάδες, περισσότερο όμως στην ομάδα της μαστίχας. Στην placebo ομάδα μειώθηκε από 6,8 μονάδες σε 5,1 (μείωση κατά 1,7 μονάδες). Στην ομάδα που λάμβανε μαστίχα μειώθηκε περισσότερο, δηλαδή από 8,2 μονάδες σε 5,6 (μείωση κατά 2,6 μονάδες). Σχετικά με την ενεργότητα της ελκώδους κολίτιδας παρατηρήθηκε συγκρίσιμη μείωση και στις δυο ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα που έπαιρνε placebo μειώθηκε από 4,6 σε 3,3 μονάδες (μείωση κατά 1,3 μονάδες) ενώ στην ομάδα που λάμβανε μαστίχα μειώθηκε από 3,2 μονάδες σε 2.1 (μείωση κατά 1,1 μονάδες).

	Προ παρέμβασης	Μετά την παρέμβαση	Αλλαγή		
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	p ¹	p ²
IBDQ					
Placebo	145.6 (30.6)	151.2 (37.3)	5.6 (47.4)	0.508	0.280
Μαστίχα	146.2 (28.0)	163.9 (32.5)	17.7 (26.9)	0.020	
p ³	0.947	0.225			
HBI⁺					
Placebo	6.8 (1.8)	5.1 (3.4)	-1.7 (3.3)	0.091	0.577
Μαστίχα	8.2 (2.8)	5.6 (4.8)	-2.6 (4.9)	0.045	
p ³	0.109	0.719			
PMCS⁺⁺					
Placebo	4.6 (2)	3.3 (1.7)	-1.3 (2.0)	0.077	0.848
Μαστίχα	3.2 (1.4)	2.1 (1.0)	-1.1 (1.6)	0.082	
p ³	0.132	0.136			

Πίνακας 4. Κλινική εικόνα των ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση με μαστίχα ή εικονικό φάρμακο.(IBDQ: ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής, Harvey-Bradshaw: δείκτης ενεργότητας νόσου Crohn).

Δ' Μέρος : Συζήτηση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι ενθαρρυντικά, για την ευεργετική δράση του συμπληρώματος αυτού στην κλινική πορεία των ασθενών με ενεργό IBD.

Ο βιοχημικός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε υποδεικνύει την εικόνα της γενικότερης κατάστασης υγείας των ασθενών πριν και μετά το τέλος της μελέτης. Αυτό που είναι σημαντικό για την συγκεκριμένη μελέτη είναι ότι όλοι οι βιοχημικοί δείκτες που ελέχθησαν μετά το τέλος της παρέμβασης καταδεικνύουν μια καλή εικόνα υγείας των ασθενών στα υπόλοιπα συστήματα πέραν του γαστρεντερικού (για παράδειγμα οι φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών δείχνουν μια καλή ηπατική λειτουργία). Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την ασφάλεια χρήσης του συμπληρώματος για το παρατεταμένο διάστημα των τριών μηνών.

Όπως προκύπτει από τη μέτρηση των επιπέδων της λακτοφερρίνης πριν την έναρξη και στο τέλος της παρέμβασης, αυτά φαίνεται να αυξάνονται σε πολύ μικρό βαθμό στους ασθενείς με ενεργή νόσο που λάμβαναν συμπλήρωμα Μαστίχας Χίου σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν placebo.

Η λακτοφερρίνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη δεσμεύσεως σιδήρου μεγέθους 76 kDa, η οποία συντίθεται και αποθηκεύεται στα δευτερογενή κοκκία των ουδετερόφιλων. Είναι επίσης παρούσα σε αρκετά βιολογικά υγρά, όπως το γάλα, το σάλιο, τα δάκρυα και οι ρινικές εκκρίσεις. Η λακτοφερρίνη μπορεί να υπάρχει σε διαφορετικές πολυμερείς μορφές που κυμαίνονται από μονομερή έως τετραμερή. Τείνει να πολυμερίζεται ειδικά σε υψηλές συγκεντρώσεις. Οι φυσιολογικές δραστηριότητες της λακτοφερρίνης περιλαμβάνουν ρύθμιση της ομοιόστασης σιδήρου, μη ειδική άμυνα κατά ευρείας σειράς μικροβιακών μολύνσεων, αντιφλεγμονώδη δράση, ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης και προστασία από την ανάπτυξη καρκίνου και την μετάσταση. Κατά τη διάρκεια της εντερικής φλεγμονής, πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα διεισδύουν στο βλεννογόνο και απελευθερώνουν λακτοφερρίνη με αποκοκκίωση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκκριση της λακτοφερρίνης στα κόπρανα (Lenaυ και συν; 1995, Uchida και συν; 1994) Η κοκκιώδης λακτοφερρίνη είναι συνεπώς ένας δείκτης για την ύπαρξη ουδετερόφιλης εντερικής φλεγμονής. Η λακτοφερρίνη κοπράνων αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη για την:

- ανίχνευση εντερικής φλεγμονώδους δραστηριότητας
- Παρακολούθηση της νόσου στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD)

- Πρόβλεψη υποτροπής της IBD
- Αξιολόγηση της ανταπόκρισης της θεραπείας σε ασθενείς με IBD (Gisbert και συν 2009).

Οι Dai και συν (Dai και συν, 2007) αξιολόγησαν τις τιμές λακτοφερρίνης κοπράνων σε νοσήματα που σχετίζονται με φλεγμονή του εντέρου συμπεριλαμβανομένης της ελκώδους κολίτιδας (UC, 42 ενεργοί και 17 μη ενεργοί ασθενείς), νόσου Crohn (CD, 14 ασθενείς σε έξαρση και 5 σε ύφεση), νόσου σχετιζόμενη με μολυσματική πάθηση του εντέρου (41 ασθενείς) σε σχέση με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS) (25 ασθενείς) και 34 υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα λακτοφερρίνης κοπράνων ήταν σημαντικά υψηλότερα στα σχετιζόμενα με φλεγμονή νοσήματα του εντέρου σε σχέση με τα άτομα με IBS και τους υγιείς εθελοντές. Μπορούμε να πούμε ότι η λακτοφερρίνη κοπράνων αποτελεί μια έγκυρη μέθοδο διακρίσης μεταξύ φλεγμονωδών και μη φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.

Η αξία της λακτοφερρίνης ως δείκτη φλεγμονής έχει επιβεβαιωθεί και για άλλα νοσήματα του γαστρεντερικού. Μια τέτοια περίπτωση αποτελεί ο ασκίτης. Ο ασκίτης είναι η πιο συνηθισμένη επιπλοκή της κίρρωσης σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Το ασκίτικό υγρό συχνά μολύνεται χωρίς οποιαδήποτε εμφανή ενδοκοιλιακή πηγή μόλυνσης γεγονός που ονομάζεται αυθόρμητη βακτηριακή περιτονίτιδα (spontaneous bacterial peritonitis SBP). Ο υψηλός επιπολασμός της SBP καθώς και η δυσκολία της διάγνωσης καθιστούν αναγκαίο την εύρεση ενός ασφαλούς βιοδείκτη. Οι Parsi και συν (Parsi και συν, 2008) αξιολόγησαν τη χρησιμότητα της μέτρησης λακτοφερρίνης ασκτικού υγρού για τη διάγνωση του SBP σε συνολικά 218 διαδοχικά δείγματα ασκτικού υγρού από 148 ασθενείς με κίρρωση. Τα δείγματα με SBP είχαν σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση λακτοφερρίνης σε σύγκριση με αυτά που δεν είχαν SBP. Η ευαισθησία και η εξειδίκευση της δοκιμασίας για τη διάγνωση SBP ήταν 95,5% και 97%, αντίστοιχα. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν είναι ότι η μέτρηση της λακτοφερρίνης ασκτικού υγρού μπορεί να αποτελεί μια γρήγορη και αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης SBP σε ασθενείς με κίρρωση.

Έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες η αναλογική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λακτοφερρίνης των κοπράνων και του βαθμού κλινικής ενεργότητας της νόσου IBD, τόσο σε ασθενείς με CD όσο και σε ασθενείς με UC. (Gisbert και συν, 2009) Όσο υψηλότερος είναι ο βαθμός ενεργότητας της νόσου τόσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση λακτοφερρίνης (Xiang και συν, 2007). Υψηλότερες συγκεντρώσεις λακτοφερρίνης έχουν βρεθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενδοσκοπική δραστηριότητα της νόσου σε σύγκριση με εκείνες με ήπια

δραστηριότητα (Schorfer και συν, 2008) Επομένως μπορούμε να πούμε ότι η λακτοφερρίνη κοπράνων είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της ενεργότητας της νόσου.

Δεδομένης της ισχυρής σύνδεσης της λακτοφερρίνης με την ενεργότητα της IBD και την έξαρση αυτής, η κατά πολύ μικρότερη αύξηση των επιπέδων λακτοφερρίνης στην ομάδα που λάμβανε μαστίχα σε σχέση με αυτή που λάμβανε placebo, 13,97μg/g (11,07%) έναντι 275,27μg/g (323,38%), καταδεικνύει την καλύτερη απόκριση που εμφανίζει η μαστίχα στην νόσο σε σχέση με το placebo, υποδεικνύοντας την προστατευτική δράση της κατανάλωσης μαστίχας Χίου, παράλληλα με τη συμβατική θεραπεία των ασθενών, στην εξέλιξη της φλεγμονής στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Σε ό,τι αφορά την κλινική εικόνα των ασθενών, αυτή αξιολογήθηκε από την ποιότητα ζωής αυτών μέσω του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής (IBDQ). Το IBDQ αποτελεί ένα έγκυρο, αξιόπιστο και γρήγορο εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ανθρώπων με IBD (Pallis και συν, 2004). Ωστόσο μπορεί να οδηγήσει σε αμφίβολα αποτελέσματα λόγω της υποκειμενικότητας του κάθε ασθενούς όταν αξιολογεί τον βαθμό που επιδρά η νόσος σε διάφορους τομείς της ζωής του, όπως είναι η κοινωνική ζωή και η εργασία (Vlachonicolis και συν, 2003). Η ομάδα που λάμβανε μαστίχα δήλωσε βελτίωση της ποιότητας ζωής της κατά 17,7 μονάδες IBDQ (12,11%) μετά την παρέμβαση, ενώ η ομάδα placebo είχε βελτίωση κατά 5,6 μονάδες (3,85%). Αυτό το αποτέλεσμα μας δείχνει ότι η μαστίχα μπορεί να βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με IBD.

Η ενεργότητα της νόσου τόσο για την νόσο Crohn όσο και για την ελκώδη κολίτιδα μειώθηκε και στις δυο ομάδες μετά την παρέμβαση. Πιο συγκεκριμένα για την νόσο Crohn η ομάδα που λάμβανε μαστίχα εμφάνισε μια μείωση κατά 2,6 μονάδες HBI (31,71%) έναντι της ομάδας placebo που η μείωση ήταν 1,7 μονάδες HBI (25%). Παρατηρούμε ότι η μαστίχα μείωσε την ενεργότητα της νόσου κατά 0,9 μονάδες σε σχέση με το εικονικό σκεύασμα. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι ενεργή νόσος δηλώνεται για σκορ πάνω από 4 μονάδες HBI μια μείωση κατά 0.9 μονάδες θεωρείται σημαντική. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με το αποτέλεσμα της μελέτης των Kaliora και συν, το 2007 όπου παρατηρήθηκε μείωση της ενεργότητας της νόσου Crohn έπειτα από την πρόσληψη 2,2 γρ μαστίχας σε μορφή κάψουλας για 4 εβδομάδες. Στη μελέτη αυτή η μέτρηση ενός άλλου δείκτη ενεργότητας της νόσου Crohn, του δείκτη CDAI, έδειξε ότι η ενεργότητα της νόσου ασθενών ήπιας έως μέτριας μορφής μειώθηκε στατιστικά σημαντικά, όταν συγκρίθηκε με τις αρχικές τιμές (222.9 ± 18.7 έναντι 136.3 ± 12.3) (Kaliora και συν, 2007α). Σχετικά με την ενεργότητα της ελκώδους κολίτιδας παρατηρήθηκε μείωση αλλά αυτή ήταν πολύ κοντά και στις δυο ομάδες. Πιο συγκεκριμένα

είχαμε μείωση κατά 1.3 μονάδες PMCS για την ομάδα placebo (1,67%) έναντι 1,1 μονάδες για την ομάδα της μαστίχας (2,56%). Η παρατήρηση αυτή δεν μας επιτρέπει ασφαλή συμπεράσματα για την επίδραση της μαστίχας στην ενεργότητα της ελκώδους κολίτιδας.

8.1 Περιορισμοί

Η συγκεκριμένη διπλωματική διατριβή αποτελεί μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή. Ο συγκεκριμένος σχεδιασμός της μελέτης επιτρέπει την αποφυγή συγχυτικών παραγόντων που σχετίζονται με την υποκειμενικότητα τόσο των μελετητών όσο και των ασθενών που λαμβάνουν μέρος σε αυτή και μπορούν να οδηγήσουν σε μη ασφαλές συμπέρασμα. Επιπλέον τα πολλαπλά και αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού που εφαρμόστηκαν επέτρεψαν την δημιουργία δυο ομοιογενών ομάδων.

Ωστόσο όπως κάθε μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ο αριθμός των συμμετεχόντων (60 ασθενείς ξεκίνησαν ενώ 46 από αυτούς ολοκλήρωσαν την παρέμβαση), το γεγονός ότι η συμμόρφωση ήταν αυτοδηλούμενη, δηλαδή το κριτήριο για την σωστή λήψη του σκευάσματος ήταν η κατάθεση των συμμετεχόντων καθώς και η διαφορετική φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούνταν παράλληλα με την λήψη του συμπληρώματος λόγω της φύσης της νόσου. Μέτρηση περισσότερων δεικτών αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των ασθενών μπορεί να οδηγήσει σε πιο ασφαλή συμπεράσματα.

8.2 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η Μαστίχα Χίου αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο φυσικό προϊόν, ασφαλές και χωρίς παρενέργειες, στην εξέλιξη ενεργού ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε επίπεδο φλεγμονής καθώς και στην βελτίωση της κλινικής εικόνας. Η αναστολή της αύξησης φλεγμονωδών δεικτών (λακτοφερρίνη) στα κόπρανα υποδεικνύει την αντιφλεγμονώδη δράση που εμφανίζει η μαστίχα στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η Μαστίχα Χίου θα μπορούσε να λαμβάνεται ως φυσικό συμπλήρωμα, παράλληλα με τη συμβατική θεραπεία, για να αποτρέψει την εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδραση στην ενεργό IBD, που ούτως ή άλλως αποτελεί μια εξελικτική νόσο. Κλινικές δοκιμές μεγαλύτερης κλίμακας πρέπει να πραγματοποιηθούν για να επιβεβαιώσουν τα ανωτέρω αποτελέσματα καθώς και μελέτες

που θα αναδείξουν το μηχανισμό της αντιφλεγμονώδους δράσης της Μαστίχας Χίου. Τα αποτελέσματα της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής αποτελούν πρώιμα στοιχεία μιας μεγαλύτερης κλινική δοκιμής χορήγησης του φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου, η οποία αναμένεται να καταλήξει σε ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία

- Abraham, C. & Cho, J. H. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361, 2066– 2078.
- Aksoy A, Duran N and Koksai F: In vitro and in vivo antimicrobial effects of mastic chewing gum against *Streptococcus mutans* and *mutans streptococci*. *Arch Oral Biol* 51: 476-481, 2006.
- Magiatis P., Melliou E., Skaltsounis A.-L., Chinou I.B., Mitaku, S. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus* var. Chia, *Planta Medica* 1999; 65(8), 749-752.
- Ali, T. et al. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19, 2440– 2443.
- Amre DK, D’Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, Israel D, Mack D, Ghadirian P, Deslandres C, Chotard V, Budai B, Law L, Levy E, Seidman EG. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn’s disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2016-2025.
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. Longterm intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut* 2014; 63: 776-784.
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. 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, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 34.
- Ananthakrishnan, A. N. et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn’s disease and ulcerative colitis: results from the Nurses’ Health Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11, 57–62.
- Ananthakrishnan, A. N. et al. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11, 965–971.
- Ananthakrishnan, A. N. et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12, 1879–1886.

- Andersson, R. E. et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344, 808–814.
- Andersson, R. E. et al. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124, 40–46.
- Archampong, T. N. & Nkrumah, K. N. 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. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252: 475-496
- Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol* 2009; 44:659–65.
- Balan K.V., Prince J., Han Z., Dimas K., Cladaras M., Wyche J.H., Sitaras N.M., 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.
- Balan Kannan V., Demetzos C., Prince J., Dimas K., Cladaras M., Han Z., Wyche J.H., 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.
- Bamba T, Kanauchi O, Andoh A, Fujiyama Y. A new prebiotic from germinated barley for nutraceutical treatment of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 818-824.
- Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* and Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:16–20.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: m1590-1605.
- Bebb J.R., Bailey-Flitter N., Ala-Aldeen D.A., Atherton J.C. Mastic gum has no effect on *Helicobacter pylori* load in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003; 52(3), 522.
- Bernstein, C. N. et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101, 993–1002.
- Bernstein, C. N. et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101, 993–1002.
- Bernstein, C. N. et al. A prospective populationbased study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105, 1994–2002.

- Bernstein, C. N. et al. Assessing inflammatory bowel disease-associated antibodies in Caucasian and First Nations cohorts. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; 25, 269–273.
- Biedermann, L. et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20, 496–1501.
- 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, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 401-405.
- Bona S.G., Bono L., Daghetta L. and Marone P. Bactericidal activity of Pistacia lentiscus gum mastic against Helicobacter pylori, *The American Journal of Gastroenterology*, 2001; 96(9), S49.
- Bonaz, B. L. & Bernstein, C. N. Brain–gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144, 36–49.
- Bouma G and Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533.
- Braca A, Dal Piaz F, Marzocco S, Autore G, Vassallo A and De Tommasi N: Triterpene derivatives as inhibitors of protein involved in the inflammatory process: molecules interfering with phospholipase A(2), cyclooxygenase, and lipoxygenase. *Curr Drug Targets*, 2011; 12: 302-321.
- Chan SS, Luben R, van Schaik F, Oldenburg B, Bueno-de- Mesquita HB, Hallmans G, Karling P, Lindgren S, Grip O, Key T, Crowe FL, Bergmann MM, Overvad K, Palli D, Masala G, Khaw KT, Racine A, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Tumino R, Trichopoulou A, Hart AR. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2013-2021.

- Chiba M, Abe T, Tsuda H, Sugawara T, Tsuda S, Tozawa H, Fujiwara K, Imai H. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2484-2495.
- Choli-Papadopoulou T, Kottakis F, Papadopoulos G, Pendas S. Helicobacter pylori neutrophil activating protein as target for new drugs against H. pylori inflammation. *World J Gastroenterol*, 2011; 17(21), 2585-91.
- Cohen RD. Efficacy and safety of repeated infliximab infusions for Crohn's disease: 1-year clinical experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2001; 7:S17–S22.
- Colburn, W. A. Optimizing the use of biomarkers, surrogate endpoints, and clinical endpoints for more efficient drug development. *J.Clin.Pharmacol.*, 2000; 40, 1419 - 1427.
- Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY. A simple biological score for predicting low risk of shortterm relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 551-557.
- Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2s stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* 2010; 16:90–7.
- Cope GF, Heatley RV, Kelleher JK. Smoking and colonic mucus in ulcerative colitis. *BMJ* 1986; 293: 481.
- Cosnes, J. et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110, 424–431.
- Cosnes, J. et al. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13, 1403–1411.
- Cosnes, J. et al. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2, 41–48.
- Cosnes, J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004; 18, 481–496.
- Cosnes, J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14 (Suppl. 2) S14–S15.
- Coulie B, Camilleri M, Bharucha AE, Sandborn WJ, Burton D. Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 653–63.

- D'Inca, R., Dal Pont, E., Di Leo, V., Ferronato, A., Fries, W., Vettorato, M. et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 429–437.
- Dai J, Liu WZ, Zhao YP, Hu YB, Ge ZZ. Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 2007; 42: 1440-1444.
- Daniele Corridoni, Kristen O. Arseneau, Fabio Cominelli, Inflammatory bowel disease, *Immunology Letters* 2014; 161 231–235
- Darfeuille-Michaud, A. et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127, 412–421.
- De Jong, N., Leach, S. and Day, A. Fecal S100A12: a novel noninvasive marker in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 566–572.
- de Silva PS, Luben R, Shrestha SS, Khaw KT, Hart AR. Dietary arachidonic and oleic acid intake in ulcerative colitis etiology: a prospective cohort study using 7-day food diaries. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 11-18.
- Dimas K., Hatziantoniou S., Wyche J.H., Pantazis P. A mastic gum extract induces suppression of growth of human colorectal tumor xenografts in immunodeficient mice. *In vivo*. 2009; 23(1), 63-68.
- Dimas, K. S., 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: 231-2.
- Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. *Clin Infect Dis:Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007; 44:256–62.
- Eggert M, Seeck U, Semmler M, et al. An evaluation of anti-TNF-alpha-therapy in patients with ankylosing spondylitis: imbalanced activation of NF kappa B subunits in lymphocytes and modulation of serum cortisol concentration. *Rheumatol Int*. 2007; 27:841–846.
- Elliott DE, Urban JR Jr, Argo CK, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminth parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J* 2000; 4: 430–5.
- Elson CO, Cong Y, Weaver CT, Schoeb TR, McClanahan TK, Fick RB and Kastelein RA. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology* 2007; 132: 2359-2370.

- Fakhoury Marc, Negrulj Rebecca, Mooranian Armin, Al-Salami Hani. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments, *Journal of Inflammation Research* 2014; 7: 113–120.
- Farrukh A, Mayberry JF. Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease? *World J Clin Cases* 2014; 2: 250-252.
- Fengming Y, Jianbing W. Biomarkers of inflammatory bowel disease. *Dis Markers* 2014; 2014: 710915.
- Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, González-Huix F, Riera J, González-Lara V, Domínguez-Abascal F, Giné JJ, Moles J, Gomollón F, Gassull MA. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427-433.
- Foell, D., Wittkowski, H. and Roth, J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58: 859–868.
- Foell, D., Wittkowski, H., Ren, Z., Turton, J., Pang, G., Daebritz, J. et al. Phagocyte-specific S100 proteins are released from affected mucosa and promote immune responses during inflammatory bowel disease. *J Pathol* 2008; 216: 183–192.
- Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:167–76.
- Franceschi S, Panza E, La Vecchia C, Parazini F, Decarli A, Bianchi Porro G. Nonspecific inflammatory bowel disease and smoking. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 445.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13780–5.
- Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T and Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65- 70.
- 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.

- Gearry RB, Richardson A, Frampton CMA, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis*, 2006; 12:936–43.
- Gearry, R. B. et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm. Bowel Dis*. 2006; 12, 936–943.
- Gevers, D. et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15, 382–392.
- Girardin et al. First-line therapies in inflammatory bowel disease. *Digestion*, 2012; 86(Suppl. 1):6-10.
- Gisbert, J. P., McNicholl, A. G. & Gomollon, F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2009; 15, 1746–54.
- Gisbert, J., McNicholl, A. and Gomollon, F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1746–1754.
- Goodhand, J. R., Wahed, M. & Rampton, D. S. Management of stress in inflammatory bowel disease: a therapeutic option? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 3, 661–679.
- Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Front Med (Lausanne)* 2014; 1.
- Gursimran Kochhar, Bret Lashner, Utility of Biomarkers in the Management of Inflammatory Bowel Disease, *Curr Treat Options Gastro* 2017; 10.11938-017- 0129.
- Gutierrez O, Pipaon C, Inohara N, Fontalba A, Ogura Y, Prosper F, et al. Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002; 277:41701–5.
- Halfvarson, J. et al. 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. et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12, 3668–3672.
- Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A, Takeuchi K, Takayuki I, Araki Y, Fujiyama Y, Toyonaga A, Sata M, Kojima A, Fukuda M, Bamba T. Germinated barley foodstuff

- prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2004; 13: 643-647.
- Harries, A. D., Baird, A. & Rhodes, J. Nonsmoking: a feature of ulcerative colitis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1982; 284, 706.
- Hatoum, O. A., Heidemann, J. & Binion, D. G. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1072, 78–97.
- Hendrickson Barbara A., Ranjana Gokhale, and Judy H. Cho Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2002; p. 79–94.
- Higuchi, L. M. et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107, 1399–1406.
- Homer CR, Richmond AL, Rebert NA, Achkar JP, McDonald C. ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 139:1630–41, 1641e1631–1632.
- Hugot, J. P. et al. Association of NOD2 leucinerich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411,599-603.
- Huwez F.U., Thirlwell D., Cockayne A., Ala'Aldeen D.A. Mastic gum kills *Helicobacter pylori*, *New England Journal of Medicine*, 1998; 339, 1946.
- Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:371–82.
- Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res.* 2012; 159(4):313–25.
- John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart AR. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 602-606
- Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72: 803-823.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491:119–24.
- Jostins, L. et al. 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, Stathopoulou MG, Triantafillidis JK, Dedoussis GV and Andrikopoulos NK: Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease *World J Gastroenterol* 2007; 13:748-753.
- Kaliora AC, Stathopoulou MG, Triantafillidis JK, Dedoussis GV and 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: 6031- 6036.
- Kaliora, A. C., Mylona, A., Chiou, A., Petsios, D. G., & Andrikopoulos, N. K. Detection and identification of simple phenolics in *Pistacia lentiscus* resin. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 2004; 27(2), 289-300.
- Kanauchi O, Iwanaga T, Andoh A, Araki Y, Nakamura T, Mitsuyama K, Suzuki A, Hibi T, Bamba T. Dietary fiber fraction of germinated barley foodstuff attenuated mucosal damage and diarrhea, and accelerated the repair of the colonic mucosa in an experimental colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 160-168.
- Kane, S., Sandborn, W., Rufo, P., Zholudev, A., Boone, J., Lyster, D. et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1309–1314.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345:1098–1104.
- Khalili, H. et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61, 1686–1692.
- Khalili, H. et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ* 2013; 347, f6633.
- Khor, B., Gardet, A. & Xavier, R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474, 307–317.
- Kitani A and Xu L. Regulatory T cells and the induction of IL-17. *Mucosal Immunol* 2008; 1 Suppl 1: S43-46.
- Knockoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12(6):524–34.

- Koelewijn CL, Schwartz MP, Samsom M, Oldenburg B. C-reactive protein levels during a relapse of Crohn's disease are associated with the clinical course of the disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 85-89.
- Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523.
- Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*. 2014; 146:1489–1499.
- Kostic, A. D., Xavier, R. J. & Gevers, D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146, 1489– 1499.
- Kottaki F., Kouzi-Koliakou K., Pendasa S., Kountouras J., Choli- Papadopoulou T. Effects of mastic gum *Pistacia lentiscus* var. *chia* on innate cellular immune effectors, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2009; 21, 143- 149.
- Kottakis F., Lamari F., Matragkou Ch., Zachariadis G., Karamanos N. and 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., and 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(20), 7681-7685.
- Lakatos, P. L., Szamosi, T. & Lakatos, L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J. Gastroenterol*. 2007; 13, 6134–6139.
- Lamb CA, Mansfield JC. Measurement of faecal calprotectin and lactoferrin in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol*. 2011; 2(1):13–8.
- Lee TW, Fedorak RN. Tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010; 39:543–557.
- Lehmann Frank S., Burri Emanuel and Beglinger Christoph The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease *Ther Adv Gastroenterol* 2015; Vol. 8(1) 23–36
- Lerebours, E. et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. *Am. J. Gastroenterol*. 2007; 102, 122– 131.
- Levy, P. F. & Viljoen, M. Lactoferrin: a general review. *Haematologica* 1995; 80, 252– 67.

- Levenstein, S. et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95, 1213–1220.
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:465-483; quiz 464, 484 11.
- Lindberg E, Tysk C, Anderson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1988; 29: 352–7.
- Liu L and Liang L. Inflammatory bowel disease and intestinal mucosal immunity cells. *World Chin J Digestol* 2008; 16: 3181-3186.
- Liu, J. Z. & Anderson, C. A. Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014; 28, 373–386.
- Loddo I. and Romano C. ,Inflammatory bowel disease genetics, epigenetics and pathogenesis, *frontiers in Immunology* 2015.
- Lu, C. L., & Chang, F. Y. Placebo effect in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2011; 26(s3), 116-118.
- Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005; 307:1920–5.
- Madretsma S, Wolters LM, van Dijk JP. In-vivo effect of nicotine on cytokine production by human non-adherent mononuclear cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1017–20.
- Mahid, S. S. et al. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13, 431– 438.
- Mahid, S. S. et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81, 1462–1471.
- Mahmoudi M, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Hafezi S, Nabavi SM and Eslami SH: Antiinflammatory and antioxidant activities of gum mastic. *Eur Rev Med Pharmacol Sc* 2010; 14: 765-976.
- Manichanh, C. et al. The gut microbiota in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9, 599–608 .
- Manolakis, A., Kapsoritakis, A., Georgoulis, P., Tzavara, C., Valotassiou, V., Kapsoritaki, A. et al. Moderate performance of serum S100A12, in distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 118.

- marker for inflammatory gastrointestinal disorders and colon cancer. Clin. Biochem. 1994; 27, 259-64.
- Martin, R. et al. The commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis models. Inflamm. Bowel Dis. 2014; 20, 417–430.
- Maunder, R. G. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. Inflamm. Bowel Dis. 2005; 11, 600–608.
- Mawdsley, J. E. & Rampton, D. S. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. Gut 2005; 54, 1481–1491.
- McGilligan, V. E. et al. Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis. Inflamm. Bowel Dis. 2007; 13, 108–115.
- Mendoza, J. L., Abreu, M. T. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. Gastroenterol. Clin.Biol., 2009; 33 Suppl 3, S158 - S173.
- Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2009; 104: 437-443.
- Miller LG, Goldstein G, Murphy M, Ginns LC. Reversible alterations in immunoregulatory T cells in smoking: analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. Chest 1982; 82: 526–9.
- Molodecky, N. A. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology, 2012; 142, 46–54.e42.
- Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. J Exp Med. 1993; 177:1675–1680.
- Morgan, X. C. et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. Genome Biol. 2012; 13, R79.
- Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2015; 110: 802-819.
- Munyaka, P. M., Khafipour, E. & Ghia, J. E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. Front. Pediatr. 2014; 2, 109.

- Nagalingam, N. A. & Lynch, S. V. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012; 18, 968–984.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Crohn's disease: Management in adults, children and young people. National Clinical Guideline Centre: October, 2012.
- Nerich, V. et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12, 218–226.
- Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* 2007;149(4):173-86.
- Ng, S. C. et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia–Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145, 158–165.e2.
- Norman J.M. et al. Disease-specific Alterations in the Enteric Virome in Inflammatory Bowel Disease *Cell.* 2015 January 29; 160(3): 447–460.
- Odes, H. S. et al. Inflammatory bowel disease in the Bedouin Arabs of southern Israel: rarity of diagnosis and clinical features. *Gut* 1991; 32, 1024–1026.
- Ogura, Y. et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411, 603–606.
- Orholm, M. et al. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand. J. Gastroenterol.* 35, 1075–1081 (2000).
- Owczarek Danuta, Tomasz Rodacki, Renata Domagała-Rodacka, Dorota Cibor, Tomasz Mach: Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases, *World J Gastroenterol* 2016 January 21; 22(3): 895-905.
- Pallis, A. G., Mouzas, I. A., & Vlachonikolis, I. G. The inflammatory bowel disease questionnaire. A review of its national validation studies. *Inflammatory bowel diseases*, 2004; 10(3), 261-269.
- Paraschos, S., Magiatis, P., Mitakou, S., Petraki, K., Kalliaropoulos, A., Maragkoudakis, P., & Skaltsounis, A. L. In vitro and in vivo activities of Chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2007; 51(2), 551-559.
- Parkes, G. C., Whelan, K. & Lindsay, J. O. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J. Crohns Colitis* 2014; 8, 717–725.

- Parsi M, Saadeh SN, Zein NN, et al. Ascites fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 2008; 135: 803-807.
- Persson, P. G., Hellers, G. & Ahlbom, A. Use of oral moist snuff and inflammatory bowel disease. *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22, 1101–1103.
- Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE. NOD pro-teins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14:9– 23.
- Radon, K. et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case –control study. *Pediatrics* 2007; 120, 354–361.
- Rampton, D. Does stress influence inflammatory bowel disease? The clinical data. *Dig. Dis.* 2009; 27 (Suppl. 1), 76–79.
- Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 754-760.
- Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn’s disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 229-238.
- Roberts, C. L. et al. Translocation of Crohn’s disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut* 2010; 59, 1331–1339.
- Rossi T, Gallo C, Bassani B, Canali S, Albin A, Bruno A. Drink your prevention: beverages with cancer preventive phytochemicals. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 713-722.
- Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrügger RW. Modern life’ in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 243-249.
- Russell, R. K. & Satsangi, J. IBD: a family affair. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004; 18, 525–539.
- Sakagami H, Kishino K, Kobayashi M, Hashimoto K, Iida S, Shimetani A, Nakamura Y, Takahashi K, Ikarashi T, Fukamachi H, Satoh K, Nakashima H, Shimizu T, Takeda K, Watanabe S and Nakamura W. Selective antibacterial and apoptosis- modulating activities of mastic: *In Vivo*, 2009; 23: 215-223.
- Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154-163.

- Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, et al. Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of left-sided ulcerative colitis: results of a pilot study. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71:431–6.
- Scarpa, M., D’Inca, R., Basso, D., Ruffolo, C., Polese, L., Bertin, E. et al. Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn’s disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 861–869.
- Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:32–39.
- Schoepfer, A., Trummel, M., Seeholzer, P., Seibold- Schmid, B. and Seibold, F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 32–39.
- Schoepfer, A., Trummel, M., Seeholzer, P., Seibold- Schmid, B. and Seibold, F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008; ` 14: 32–39.
- Schroeder, O., Naumann, M., Shastri, Y., Povse, N. and Stein, J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1035–1042.
- Shale M and Ghosh S. How intestinal epithelial cells tolerate dendritic cells and its relevance to inflammatory bowel disease. *Gut* 2009; 58: 1291-1299.
- Shanahan F. Crohn’s disease. *Lancet* 2002; 359: 62–9.
- Shannon Chang, Lisa Malter, David Hudesman Disease monitoring in inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol* 2015 October 28; 21(40): 11246-11259.
- Sharifi, M. S., & Hazell, S. L. Isolation, analysis and antimicrobial activity of the acidic fractions of Mastic, Kurdica, Mutica and Cabolica gums from genus Pistacia. *Global journal of health science*, 2012; 4(1), 217.
- Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn’s disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 21-35.
- Sidhu, R., Wilson, P., Wright, A., Yau, C., D’Cruz, F., Foye, L. et al. Faecal lactoferrin – a novel test to differentiate between the irritable and inflamed bowel? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1365–1370.

- Sipponen, T., Karkkainen, P., Savilahti, E., Kolho, K., Nuutinen, H., Turunen, U. et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1221– 1229.
- Sokol, H. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2008; 105, 16731–16736.
- Sokol, H. et al. Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15, 1183–1189.
- Sonnenberg, A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut* 1990; 31, 1037–1040.
- Sood A, Amre D, Midha V, Sharma S, Sood N, Thara A, et al. Low hygiene and exposure to infections may be associated with increased risk for ulcerative colitis in a North Indian population. *Ann Gastroenterol* 2014; 27:219–23.
- Srivastava ED, Barton JR, O'Mahony S. Smoking, humoral immunity, and ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 1016–9.
- Stappenbeck TS, Rioux JD, Mizoguchi A, Saitoh T, Huett A, Darfeuille-Michaud A, Wileman T, Mizushima N, Carding S, Akira S, et al. Crohn disease: a current perspective on genetics, autophagy and immunity. *Autophagy*. 2011; 7:355–374.
- Strachan, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299, 1259–1260. Swanson GR, Sedghi S, Farhadi A, Keshavarzian A. Pattern of alcohol consumption and its effect on gastrointestinal symptoms in inflammatory bowel disease. *Alcohol* 2010; 44: 223-228.
- 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.
- Thia, K. T. et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103, 3167–3182.
- Thompson, N. P. et al. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312, 95–96.
- Timm, S. et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29, 429–437.

- Tjonneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G, Palmqvist R, Sjodin H, Hagglund G, Berglund G, Lindgren S, Grip O, Palli D, Day NE, Khaw KT, Bingham S, Riboli E, Kennedy H, Hart A. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* 2009; 58: 1606-1611.
- Triantafyllou A, Bikineyeva A, Dikalova A, Nazarewicz R, Lerakis S and Dikalov S: Anti-inflammatory activity of Chios mastic gum is associated with inhibition of TNF-alpha induced oxidative stress. *Nutr J* 2011; 10: 64.
- Trine Olsen and Florholmen Jon Clinical, Biological, and Laboratory Parameters as Predictors of Severity of Clinical Outcome and Response to Anti-TNF-Alpha Treatment in Ulcerative Colitis Chapter 5 Ulcerative Colitis - Treatments, Special Populations and the Future Edited by Dr Mortimer O'Connor 2011.
- 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.
- Tysk, C. et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29, 990-996.
- Uchida et al. Immunochemical detection of human lactoferrin in feces as a new
- Uehara A, Fujimoto Y, Fukase K and Takada H. Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce anti-microbial peptides, but not proinflammatory cytokines. *Mol Immunol* 2007; 44: 3100-3111.
- Ukwenya, A. Y. et al. Inflammatory bowel disease in Nigerians: still a rare diagnosis? *Ann. Afr. Med.* 2011; 10, 175-179.
- Van Kruiningen, H. J. et al. Environmental factors in familial Crohn's disease in Belgium. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 11, 360-365.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-431.

- Vlachonikolis, I. G., Pallis, A. G., & Mouzas, I. A. Improved validation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and development of a short form in Greek patients. *The American journal of gastroenterology*, 2003; 98(8), 1802- 1812.
- von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:803–13.
- Wagner CS, Cresswell P. TLR and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor signals differentially regulate exogenous antigen presentation. *J Immunol* 2012; 188:686–93.
- Walker, T., Land, M., Kartashov, A., Saslowsky, T., Lyster, D., Boone, J. et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:414 -422.
- Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis*, 2010; 16:1550–6.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Inflammatory Bowel Disease, August 2015.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory bowel disease: a global perspective June 2009.
- Wright EK, De Cruz P, Gearry R, Day AS, Kamm MA. Fecal biomarkers in the diagnosis and monitoring of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:1668– 77.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory boweldisease. *Nature* 2007; 448:427–34.
- Xiang JY, Ouyang Q, Li GD. [Significance of fecal lactoferrin in evaluation of disease activity in ulcerative colitis.] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*.2007; 87:2262–2264
- Yang, H. et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34, 517–524.
- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99.
- Zhou L, Satoh K, Takahashi K, Watanabe S, Nakamura W, Maki J, Hatano H, Takekawa F, Shimada C and Sakagami H: Reevaluation of anti-inflammatory activity of mastic using activated macrophages. *In Vivo* 2009; 23: 583-589.

- Zhu Y, Kortuem K, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54:683–687.
- Κοκκινάκης Δ., «Αναφορές στη μαστίχα Χίου μέσα από τις Ελληνικές και Ευρωπαϊκές Φαρμακοποιίες του πρώτου μισού του 19ου Αιώνα», (1800-1850) Έκδοση 2003.
- Κοκκινάκης Δ., Κάζας Μ., Πάσσαλη Μ., Κριτάκη Β., «Χαράζοντας το μύθο της μαστίχας», Εκδόσεις Αιγέας – Γ.Ν. Μερούσης Χίος, 2007.
- Σαββίδης Θ., «Το Μαστιχόδενδρο της Χίου» Έκδοση Αδελφοί Κυριακίδη Α., 2000.

Παράρτημα

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

Υψος

Βάρος

ΔΜΣ

Ποσοστό σωματικού λίπους

Ποσοστό μυϊκής μάζας

ΝΟΣΟΣ

Ελκώδης κολίτιδα

Νόσος Crohn

Αλλεργικές ατοπικές εκδηλώσεις ή	
Ιστορικό καπνίσματος	<i>Τωρινός καπνιστής</i> <i>ΝΑΙ</i> <i>ΟΧΙ</i> <i>Αν ΝΑΙ, έτη καπνίσματος</i> <i>αριθμός σιγαρέτων ημερησίως</i> <i>Διακόψας</i> <i>ΝΑΙ....</i> <i>ΟΧΙ.....</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 έναρξης 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 διαίτα			
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 ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Sprite ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Ανθρακούχοι χυμοί ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Χωρίς ζάχαρη ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ	
Καφέ καθημερινά τύπος καφέ φλιτζάνια/ημέρα	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐ Ελληνικός ☐ Νες / cappuccino ☐ Φίλτρου ☐ 0-1(60 gr καφεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+	
Τσάι καθημερινά Φλιτζάνια/ημέρα	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐ 0-1(60 gr τεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+	

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

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24 ΩΡΟΥ

ΓΕΥΜΑ	ΤΡΟΦΙΜΟ (...../...../.....)	ΤΡΟΦΙΜΟ (...../...../.....)	ΤΡΟΦΙΜΟ (...../...../.....)
ΠΡΩΙΝΟ			
ΔΕΚΑΤΙΑΝΟ			
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑ NO			
ΑΠΟΓΕΥΜΑΤ INO			
ΒΡΑΔΙΝΟ			
ΠΡΟ ΥΠΝΟΥ			

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

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

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

PARTIAL MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC
(ύφεση= μέχρι 1, ήπια= 2-4, μέτρια=5-6, σοβαρή= 7-9)

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) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση
Ήπια νόσος
Μέτρια νόσος
Σοβαρή νόσος

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.



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

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 (ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)**».

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

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

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

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

- **Είμαι σύμφωνος/η να ακολουθήσω τα στάδια 1-8.**

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

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

Ονοματεπώνυμο Εθελοντή _____

Διεύθυνση _____  _____

ηλ.  T _____ ax _____ E _____
-mail

Ημερομηνία ____/____/____

Υπογραφή Εθελοντή
