ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Επίδραση συμπληρώματος με φυσική μαστίχα Χίου σε κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ

Διπλωματική εργασία

Αλεξανδράκη Αικατερίνη
ΑΜ 4521320

Αθήνα 2019

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« Επίδραση συμπληρώματος με φυσική μαστίχα Χίου σε κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ»

Αλεξανδράκη Αικατερίνη ΑΜ 4521320

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **ΚΑΛΙΩΡΑ ΑΝΔΡΙΑΝΑ** Επίκουρη Καθηγήτρια(Επιβλέπουσα)
2. **ΤΣΙΓΚΟΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ** Καθηγητής
3. **ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ** Επίκουρος Καθηγητής

ΒΕΒΑΙΩΣΗ

Η *Αλεξανδράκη Αικατερίνη* δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσεισει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της μεταπτυχιακής μου εργασίας, κ. Ανδριάννα Καλιώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και το χρόνο που μου αφιέρωσε αναθέτοντάς μου την παρούσα διπλωματική διατριβή, την πολύτιμη καθοδήγησή της και την υπομονή της καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής, καθώς επίσης για τις γνώσεις που μου μετέδωσε κατά τη διάρκειά της φοίτησης μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους καθηγητές κ. Κων/νο Τσίγκο και κ. Γεώργιο Παπανικολάου, Καθηγητές του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για την αποδοχή της συμμετοχής τους στην τριμελή επιτροπή, και για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκειά της φοίτησης μου.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στην κ. Ευσταθία Παπαδά για τις πολύτιμες συμβουλές της σε θεωρητικό και πρακτικό επίπεδο κατά την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Ευχαριστώ επίσης την κ. Ελένη Σοφού για τη στήριξη και βοήθεια της καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Ακόμη, ευχαριστώ τα μέλη της οικογένειάς μου, και ειδικά τη μητέρα μου, για την ηθική συμπαράσταση και εμψύχωση κατά τη διάρκεια του προγράμματος σπουδών.

Τέλος, ευχαριστώ τον σύντροφό μου, Αλφρέντο, που ήταν εκεί να με παροτρύνει και να μου δώσει κουράγιο, ειδικά κατά τη διάρκεια διεκπεραίωσης της διπλωματικής μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ 2

ΒΕΒΑΙΩΣΗ 3

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ 4

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ 5

ΠΊΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΈΝΩΝ ΕΙΚΌΝΩΝ 8

ΠΊΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΈΝΩΝ ΠΙΝΆΚΩΝ 9

ΠΊΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΈΝΩΝ ΔΙΑΓΡΑΜΜΆΤΩΝ 9

ΠΊΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΏΝ 10

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 11

ABSTRACT 12

ΕΙΣΑΓΩΓΗ 13

ΜΕΡΟΣ Α: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ 16

1.1. ΟΡΙΣΜΌΣ / ΓΕΝΙΚΉ ΠΕΡΙΓΡΑΦΉ 16

1.2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΊ ΠΑΡΆΓΟΝΤΕΣ 16

1.2.1. ΓΕΝΕΤΙΚΟΊ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΊ ΠΑΡΆΓΟΝΤΕΣ. 18

1.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΊΑ 21

1.3.1. ΕΛΚΏΔΗΣ ΚΟΛΊΤΙΔΑ 22

1.3.2. ΝΌΣΟΣ ΤΟΥ CROHN 23

1.4. ΣΥΜΠΤΏΜΑΤΑ **24**

1.5. ΕΠΙΠΛΟΚΈΣ **25**

1.5.1. ΚΟΙΝΈΣ ΕΠΙΠΛΟΚΈΣ 25

1.5.2. ΕΠΙΠΛΟΚΈΣ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΊΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΊΣ ΜΕ ΝΌΣΟ ΤΟΥ CROHN 27

1.5.3. ΕΠΙΠΛΟΚΈΣ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΊΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΊΣ ΜΕ ΕΛΚΏΔΗΣ ΚΟΛΊΤΙΔΑ 28

1.6. ΠΑΡΆΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΎΝΟΥ **29**

1.7. ΔΙΆΓΝΩΣΗ **30**

1.7.1. ΕΞΕΤΆΣΕΙΣ ΑΊΜΑΤΟΣ 30

1.7.2. ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΈΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΊΕΣ 35

1.7.3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΈΣ ΕΞΕΤΆΣΕΙΣ 40

1.7.4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΆ ΕΥΡΉΜΑΤΑ 45

1.8. ΘΕΡΑΠΕΊΑ **47**

1.8.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΉ ΠΑΡΈΜΒΑΣΗ 47

1.8.2. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΉ ΠΑΡΈΜΒΑΣΗ 50

1.8.3. ΔΙΑΤΡΟΦΉ, ΤΡΟΠΟΠΟΙΉΣΕΙΣ ΤΡΌΠΟΥ ΖΩΉΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΗΡΙΌΤΗΤΑ 52

ΚΕΦΆΛΑΙΟ 2: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΉ ΔΡΆΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΤΊΧΑΣ ΧΊΟΥ **56**

2.1. ΜΑΣΤΊΧΑ ΧΊΟΥ **56**

2.1.1. ΤΟ ΦΥΤΌ 56

2.2. ΙΣΤΟΡΊΑ **58**

2.3. ΚΑΛΛΙΈΡΓΕΙΑ **59**

2.3. ΧΡΉΣΗ **59**

2.3.1. ΙΑΤΡΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΉ ΧΡΉΣΗ 60

ΚΕΦΆΛΑΙΟ 3: ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΉ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΊΑ. **63**

3.1. ΓΕΝΙΚΆ ΣΤΟΙΧΕΊΑ **63**

3.1.1. ΣΚΟΠΌΣ 63

3.1.2. ΤΌΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΉΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΆΤΕΣ. 63

3.1.3. ΔΕΊΓΜΑ / ΣΥΜΜΕΤΈΧΟΝΤΕΣ 63

3.1.3.1. Κριτήρια συμμετοχής 64

3.1.3.2. Κριτήρια αποκλεισμού 64

3.1.3.3. Στατιστική Ανάλυση 65

3.1.4. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΉ ΔΙΑΔΙΚΑΣΊΑ (ΔΙΆΓΡΑΜΜΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΉΣ ΡΟΉΣ). 66

3.1.5 ΠΡΩΤΌΚΟΛΛΟ ΠΑΡΈΜΒΑΣΗΣ 67

Επίσκεψη 1η 67

Επίσκεψη 2η 68

Μεσοδιάστημα 68

Επίσκεψη 3η 69

ΚΕΦΆΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΌΜΕΝΟΙ ΔΕΊΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΉΣ 71

ΚΕΦΆΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΈΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΉΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ - ΕΠΕΞΗΓΉΣΗ 78

ΚΕΦΆΛΑΙΟ 6: ΣΥΜΠΕΡΆΣΜΑΤΑ 87

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΊΑ 93

ΙΣΤΟΣΕΛΊΔΕΣ 106

Πίνακας περιεχομένων εικόνων

Τίτλος	Σελ
Εικόνα 1: Μελέτη διπλής αντίθεσης κλύσματος βαρίου που απεικονίζει την ψευδοπολυποίηση του φθίνοντος παχέος εντέρου σε έναν ασθενή με ελκώδη κολίτιδα	11
Εικόνα 2: η αξονική τομογραφία ασθενούς με τερματική νόσο του Crohn που παρουσιάζει ένα εντεροκεντρικό συρίγγιο (βέλος) μεταξύ των βρόγχων ασθενούς και του λεπτού εντέρου	12
Εικόνα 3: Διαγραμματική απεικόνιση διαδικασίας κολονοσκόπησης	24
Εικόνα 4: Διαγραμματική απεικόνιση διαδικασίας ευέλικτης σιγμοειδοσκόπησης	25
Εικόνα 5: Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού συστήματος	26
Εικόνα 6: Διαδικασία ενδοσκοπίας καψακίων	27
Εικόνα 7: Διαδικασία εντεροσκόπησης	28
Εικόνα 8: Ακτινογραφία κοιλιακής χώρας ασθενούς με ελκώδη κολίτιδα	29
Εικόνα 9: Ακτινογραφία κοιλιακής χώρας ασθενούς με τοξικό μεγακόλωνα	30
Εικόνα 10: Απεικονιστικό αποτέλεσμα μελέτης κλύσματος βαρίου που δείχνει την ψευδοπολυποίηση του φθίνοντος παχέος εντέρου σε έναν ασθενή με ελκώδη κολίτιδα.	31
Εικόνα 11: Ασθένεια Crohn που περιλαμβάνει τον τερματικό ειλεό. Παρατηρείται το σύμβολο της χορδής	32
Εικόνα 12: Ασθένεια Crohn που περιλαμβάνει τοξικό μεγακόλωνα	32
Εικόνα 13: Χρόνιες αρχιτεκτονικές αλλαγές στην ελκώδη κολίτιδα. Διακρίνεται η διακλάδωση της κρύπτης και ανωμαλίες στο μέγεθος και σχήμα, με μια αύξηση των χρόνιων φλεγμονωδών κυττάρων στο χόριο.	35
Εικόνα 14: Κοκκίωμα στο βλεννογόνο σε ασθενή με νόσο Crohn	36
Εικόνα 15: Μαστιχόδεντρο	46
Εικόνα 16: Η «ρυτιδιασμένη» επιφάνεια του φλοιού του μαστιχόδεντρου και τα κρυσταλλικά δάκρυα κατά την περίοδο της συγκομιδής	46
Εικόνα 17: Τα «δάκρυα» της Μαστίχας	49

Πίνακας περιεχομένων πινάκων

Τίτλος	Σελ
Πίνακας 1: Παράγοντες και συντελεστές στάθμισης που προσμετρώνται στον Δείκτης Δραστηριότητας Νόσου του Crohn	15
Πίνακας 2: Πρωτόκολλο μελέτης	59
Πίνακας 3: Δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με ενεργό νόσο ΙΦΝΕ.	60
Πίνακας 4. Βιοχημικά δεδομένα κατά την έναρξη και την παρακολούθηση για ασθενείς με ενεργό IBD.	61
Πίνακας 5. Δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με ανενεργή νόσο ΙΦΝΕ.	63
Πίνακας 6. Βιοχημικά δεδομένα κατά την έναρξη και την παρακολούθηση για ασθενείς με ανενεργή νόσο ΙΦΝΕ	64

Πίνακας περιεχομένων διαγραμμάτων

Τίτλος	Σελ
Διάγραμμα 1: Διάγραμμα ροής ένταξης των ασθενών & αριθμός ασθενών που ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο.	56
Διάγραμμα 2: Διάγραμμα ροής της κλινικής παρέμβασης	57

Πίνακας συντομογραφιών	
Συντομογραφία	**Ερμηνεία**
ASCA	Αντισώματα Έναντι του Saccharomyces Cerevisiae
CBC	Γενική εξέταση αίματος
CD	Crohn’s Disease
CDAI	Δείκτης Δραστηριότητας Νόσου του Crohn (Crohn's Disease Activity Index)
CMW	Νερό Μαστίχας Χίου
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CT	Σάρωση Υπολογιστικής Τομογραφίας
GWAS	Μελέτη Συσχέτισης Ολόκληρου Του Γονιδιώματος (Genome-Wide Association Study)
IBS	Συνδρόμου Ευερέθιστου Εντέρου
IBDQ	Διεθνές Ερωτηματολόγιο Φλεγμονωδών Παθήσεων Του Εντέρου
ΙΦΝΕ	Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος Εντέρου
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
MCV	Μέσος όγκος ερυθρών
MIF	Παράγοντας Αναστολής Της Μετανάστευσης Των Μακροφάγων
MRI	Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού
P-ANCA	Περινικά Αντιουδετερόφιλα Κυτταροπλασματικά Αντισώματα
SCFA	Λιπαρών Οξέων Μικρής Ανθρακικής Αλυσίδας
TAP	Αντιοξειδωτικό Δυναμικό
Th-1	Βοηθητικά Τ Κύτταρα, Τύπου 1
Th-2	Βοηθητικά Τ Κύτταρα, Τύπου 2
TIBC	Total Iron Binding Capacity
ΤΚΕ	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (Erythrocyte Sedimentation Rate ή ESR)
UC	Ulcerative Colitis
US	Υπερηχογραφία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου παρουσιάζει μια αυξητική τάση αναφορικά με την επιδημιολογία της, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της ΙΦΝΕ είναι μεγαλύτερος στις δυτικές χώρες. Δεδομένου ότι οι ακριβείς λόγοι πρόκλησης των ΙΦΝΕ παραμένουν ασαφείς, η θεραπευτική προσέγγιση στοχεύει ως επί το πλείστον στη διαχείριση των συμπτωμάτων. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς στρέφονται σε συμπληρωματικές αγωγές για την διαχείριση των συμπτωμάτων. Στην παρούσα εργασία θα μελετηθεί η επίδραση συμπληρώματος με φυσική μαστίχα Χίου σε κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ.

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη είναι μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η οποία εξετάζει την επίδραση συμπληρώματος με φυσική μαστίχα Χίου σε κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα εξετάζεται η επίδραση λήψης συμπληρώματος που περιέχει μαστίχα Χίου στους κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ στην ενεργή και ανενεργή φάση της νόσου.

Μεθοδολογία: Η συνολική διάρκεια της παρέμβασης ήταν 3 μήνες για τους ασθενείς σε έξαρση και 6 μήνες για τους ασθενείς σε ύφεση, κατά τους οποίους χορηγούνταν καθημερινά στους ασθενείς είτε το συμπλήρωμα μαστίχας (2,8g μαστίχας Χίου) είτε εικονικό φάρμακο. Το μέγεθος του δείγματος (n) ήταν 128 ασθενείς/συμμετέχοντες εκ των οποίων 60 ασθενείς με έξαρση νοσήματος ΙΦΝΕ και 68 ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση.. Η τοποθέτηση των εθελοντών έγινε με τυχαίο τρόπο σε αναλογία 1:1 μεταξύ των ομάδων ελέγχου και την ομάδα ασθενών (ομάδα παρέμβασης).

Αποτελέσματα: Οι δείκτες φλεγμονής όπως το ινωδογόνο ορού, η άμεση χολερυθρίνη ορού, η συγκέντρωση σιδήρου ορού, καθώς και η γλυκόζη ορού, εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές μεταβολές σε μία ή και τις δύο ομάδες ή/και παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης, γεγονός που αποδεικνύει ότι η μαστίχα μπορεί να περιορίσει και να βελτιώσει τις αρνητικές επιπτώσεις των ΙΦΝΕ κατά την ενεργό και οξεία φάση. Η επίδραση συμπληρώματος μαστίχας Χίου στους ίδιους κλινικούς δείκτες ασθενών με ανενεργή νόσο, αποδεικνύεται επίσης ευεργετική, μεταβάλλοντας τα αποτελέσματα της μέτρησης. Πιο συγκεκριμένα, το ινωδογόνο ορού, η πυροσταφυλική τρανσαμινάση/αλανινική αμινοτρανσφεράση (SGPT/ALT), η LDL ορού ,καθώς και η γ-GT(γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση) και η συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης, εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές μεταβολές σε μία ή και τις δύο ομάδες ή/και παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης**.**

Συμπεράσματα: Οι κλινικοί δείκτες των ασθενών τόσο με ενεργή όσο και ανενεργή νόσο στην πλειοψηφία τους έδειξαν να βελτιώνονται μετά την χρήση μαστίχας σε σχέση με τις αναφερόμενες τιμές των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Λέξεις – κλειδιά: Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, Νόσος Crohn, Ελκώδης κολίτιδα, εντερική φλεγμονή, μαστίχα Χίου, δείκτες φλεγμονής

ABSTRACT

Introduction: IBD shows an increasing trend regarding its epidemiology, particularly in recent years. Globally, the prevalence of IBD is higher in western countries. Since the exact reasons for the induction of IBD remain unclear, the treatment approach is mostly directed to symptoms management. For this reason, patients turn into complementary treatments in order to manage the symptoms. In the present study we will study the effect of Chios mastic gum supplement on clinical indexes of patients with IBD

Aims & Objectives: This study is a double-blind, randomized clinical trial that examines the effect of Chios mastic gum supplement on clinical markers of IBD patients. More specifically, the influence of a dietary supplement containing Chios mastic gum on clinical signs in patients with both active and inactive disease is examined.

Methodology: The total duration of the intervention was 3 months for patients in relapse and 6 months for patients in remission, during which patients were administrated daily either the mastic supplement (2.8g of Chios mastiha) or the placebo. The sample size (n) was 128 patients / participants, of whom 60 patients were infected with IBD and 68 rebound patients. Equal randomisation was applied, in a 1:1 ratio between the control groups and the verum group (intervention group).

Results: Inflammatory markers such as plasma fibrinogen, serum direct bilirubin, serum Fe, and serum glucose exhibit statistically significant changes in one or both of the groups and / or show a statistically significant difference in the levels of change between the two intervention groups, which demonstrates that mastic can reduce and improve the negative effects of IBD during the active and acute phase. The effect of Chios mastic supplement on the same clinical indices of patients with inactive disease is also beneficial by altering the measurement results. In particular, serum iodine, serum SGPT / ALT, serum LDL, serum γ-GT and serum total cholesterol show statistically significant changes in one or both groups and / or show a statistically significant difference in the levels of change between the two intervention groups.

Conclusion: The clinical markers of patients with both active and inactive disease showed improvement after mastic gum administration compared to the reported patient values in the placebo group.

Key words: Idiopathic inflammatory bowel disease, Crohn disease, ulcerative colitis, intestinal inflammation, Mastiha, inflammatory biomarkers

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μια ομάδα φλεγμονωδών καταστάσεων του παχέος και του λεπτού εντέρου. Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα είναι οι κύριοι τύποι ΙΦΝΕ. Η νόσος του Crohn επηρεάζει το λεπτό έντερο και το παχύ έντερο, καθώς και το στόμα, τον οισοφάγο, το στομάχι και τον πρωκτό, ενώ η ελκώδης κολίτιδα επηρεάζει κυρίως το κόλον και το ορθό (Scharl & Rogler, 2012). Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) αρχικά θεωρήθηκε ως αυτοάνοση νόσος, αλλά ερευνητικά στοιχεία δείχνουν ότι η χρόνια φλεγμονή μπορεί να μην οφείλεται στο ότι το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στο ίδιο το σώμα. Αντ' αυτού, είναι αποτέλεσμα του ανοσοποιητικού συστήματος που επιτίθεται σε έναν ακίνδυνο ιό, βακτήρια ή τρόφιμα στο έντερο, προκαλώντας φλεγμονή που οδηγεί σε τραυματισμό του εντέρου (Wen & Fiocchi, 2004). Όταν υπάρχει σοβαρή φλεγμονή, η ασθένεια θεωρείται ενεργή και το άτομο παρουσιάζει έξαρση συμπτωμάτων. Σε περίπτωση μειωμένης ή απουσίας φλεγμονής, το άτομο συνήθως δεν εμφανίζει συμπτώματα και η νόσος αναγνωρίζεται ως ανενεργή ή σε ύφεση (Barrett, 2016).

Οι ΙΦΝΕ παρουσιάζουν μια αυξητική τάση αναφορικά με την επιδημιολογία τους, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ είναι μεγαλύτερος στις δυτικές χώρες, με τον Καναδά και στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης να παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα επίπεδα επιπολασμού. (19,2 νέα περιστατικά ελκώδους κολίτιδας ανά 100.000 κατοίκους και 20,2 νέα περιστατικά νόσου του Crohn ανά 100.000 στον Καναδά, και 24,3 νέα περιστατικά ελκώδους κολίτιδας ανά 100.000 κατοίκους στην Ισλανδία και 10,6/ 100.000 νόσου του Crohn στο Ηνωμένο Βασίλειο (Molodecky et al., 2012).

Δεδομένου ότι οι ακριβείς λόγοι πρόκλησης των ΙΦΝΕ παραμένουν ασαφείς, η θεραπευτική προσέγγιση στοχεύει ως επί το πλείστον στη διαχείριση των συμπτωμάτων ή, στην καλύτερη περίπτωση, των παθοφυσιολογικών αλλαγών, γεγονός που υποδηλώνει πιθανά μέτρια και μη ικανοποιητικά αποτελέσματα που παρατηρούνται συχνά στην κλινική πρακτική (Damaskos & Kolios, 2008). Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς στρέφονται σε συμπληρωματικές αγωγές για την διαχείριση των συμπτωμάτων. Πολλά βότανα και φυτικά παράγωγα έχουν μελετηθεί ώστε να αποδειχθεί η αντιφλεγμονώδης δράση ή η ικανότητά τους σε όρους

παραγωγής και έκκρισης αντιφλεγμονωδών ουσιών. Στην παρούσα εργασία θα μελετηθεί η επίδραση συμπληρώματος με φυσική μαστίχα Χίου σε κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ.

ΜΕΡΟΣ Α: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

1.1. Ορισμός / γενική περιγραφή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μια σύνθετη πάθηση που προκύπτει ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, που οδηγούν σε ανοσολογικές επιδράσεις και φλεγμονή στο έντερο. Η ΙΦΝΕ είναι ένας όρος ομπρέλα που χρησιμοποιείται για να περιγράψει διαταραχές που περιλαμβάνουν χρόνια φλεγμονή του πεπτικού σας σωλήνα (Bing et al., 1998). Τύποι ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν:

- Την Ελκώδη κολίτιδα (Ulcerative Colitis-UC), όπου παρουσιάζεται μακροχρόνια φλεγμονή και ουλές (έλκη) στην εσωτερική επένδυση του παχέος εντέρου και του ορθού (Barrett, 2016)
- Η νόσος του Crohn (Crohn's Disease - CD), η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή της επένδυσης της πεπτικής οδού, και συχνά εξαπλώνεται στο εσωτερικό των προσβεβλημένων ιστών (Barrett, 2016).

Τόσο η ελκώδης κολίτιδα όσο και η νόσος του Crohn συνήθως συνοδεύονται από σοβαρή διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση και απώλεια βάρους. Η ΙΦΝΕ μπορεί να προκαλέσει εξουθένωση του οργανισμού, οδηγώντας σε ορισμένες περιπτώσεις σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές (Royal College of Physicians, 2014).

1.2. Αιτιολογικοί παράγοντες

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου της νόσου είναι:

(1) γενετική προδιάθεση

(2) αλλοιωμένη ή μη ρυθμισμένη ανοσοαπόκριση

(3) μεταβληθείσα απόκριση σε μικροοργανισμούς εντέρου (Zhang & Li, 2014).

Ωστόσο, ο βασικότερος υποκείμενος παράγοντας για την έναρξη της ανοσοαπόκρισης των ΙΦΝΕ δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Οι πιθανοί παράγοντες που σχετίζονται με αυτό το γεγονός είναι ένας παθογόνος οργανισμός (που δεν έχει ακόμη αναγνωριστεί) ή μια

ακατάλληλη ανοσοαπόκριση (δηλαδή, αποτυχία καταστολής της φλεγμονώδους απόκρισης σε ένα αντιγόνο, όπως αλλαγή της λειτουργίας του γαστρικού φραγμού) (Ko & Auyeung, 2014). Ο πληθυσμός των λεμφοκυττάρων σε άτομα με ΙΦΝΕ είναι πολυκλωνικός, καθιστώντας δύσκολη την αναζήτηση μιας μοναδικής αιτίας παθολογίας. Σε κάθε περίπτωση, μια ακατάλληλη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί σε συνεχή φλεγμονή της εντερικής οδού, με οξεία (ουδετεροφιλική) και χρόνια (λεμφοκυτταρική, ιστιοκυτταρική) φλεγμονώδη αντίδραση (World Gastroenterology Organization, 2015).

Διάφοροι παράγοντες περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν προταθεί ως συμβάλλοντες στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, αλλά τα αποτελέσματα είναι ασυνεπή και οι περιορισμοί των μελετών αποκλείουν την εξαγωγή ισχυρών συμπερασμάτων. Η πιο σημαντική συσχέτιση που περιγράφηκε ήταν το κάπνισμα, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Crohn (Matsuoka et al., 2018). Ωστόσο, σύμφωνα με τους Parkes, Whelan & Lindsay (2014) υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ενεργοί καπνιστές προστατεύονται από την ελκώδη κολίτιδα, ενώ οι πρώην καπνιστές παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας. Η εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας φαίνεται να συμπίπτει περιστασιακά με την διακοπή του καπνίσματος. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι το κάπνισμα θα βελτίωνε τα συμπτώματα της ελκώδους κολίτιδας (Parkes, Whelan and Lindsay, 2014). Μελέτη κοορτής έδειξε ότι υπήρξε περιορισμένη επιτυχία αντιμετώπισης των συμπτωμάτων με τη χρήση επιθεμάτων νικοτίνης. Οι ενεργοί καπνιστές σημειώνουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας και το κάπνισμα φαίνεται να μειώνει την ανταπόκριση στην ιατρική θεραπεία (McGrath, McDonald & MacDonald, 2004).

Επιπλέον σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες ως βασικότεροι αιτιολογικοί παράγοντες παρουσιάζονται η διατροφή και τα επίπεδα στρες του ασθενούς. Σύμφωνα με τους Dolan & Chang (2017), η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών και η υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών εμφανίζουν προστατευτική δράση έναντι των ΙΦΝΕ. Η προοπτική μελέτη E3N διαπίστωσε ότι η υψηλή πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης (κρέας ή ψάρι) συνεπαγόταν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ (Jantchou et al., 2010). Παρόλα αυτά σήμερα είναι γνωστό ότι αυτοί οι παράγοντες είναι δυνατό να επιδεινώσουν αλλά όχι να προκαλέσουν ΙΦΝΕ (World Gastroenterology Organization, 2015).

1.2.1. ***Γενετικοί και κληρονομικοί παράγοντες.***

Τα άτομα με ΙΦΝΕ έχουν γενετική προδιάθεση για τη νόσο και η επιστημονική έρευνα κατά την τελευταία δεκαετία έχει βελτιώσει την κατανόηση του ρόλου αυτών των γονιδίων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι αυτά τα γονίδια φαίνονται να προσδίδουν προδιάθεση στον οργανισμό του ασθενούς, αλλά δεν προκαλούν την παρατηρούμενη παθοφυσιολογία και τον ιστολογικό εκφυλισμό του γαστρεντερικού συστήματος (δηλαδή η παρουσία του γονιδίου δεν προεξοφλεί την ανάπτυξη της ασθένειας) (McGovern, Kugathasan & Cho, 2015· Dixon et al., 2018).

Οι συγγενείς ασθενών πρώτου βαθμού έχουν 5- 20 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ, σε σύγκριση με άτομα στις οικογένειες των οποίων δεν υπάρχει ασθενής (Thoreson & Cullen, 2007 · Tsianos, Katsanos & Tsianos, 2012). Το παιδί ενός γονέα με ΙΦΝΕ έχει 5% κίνδυνο ανάπτυξης της αντίστοιχης νόσου. Μελέτες δείχνουν μια αντιστοιχία περίπου 70% σε ομοζυγωτικά δίδυμα, έναντι 5% -10% σε μη ομοζυγωτικά δίδυμα. Από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ, το 10% -25% εκτιμάται ότι έχει συγγενή πρώτου βαθμού με τη νόσο. Μονοζυγωτικές δίδυμες μελέτες δείχνουν υψηλή συμμόρφωση για τη νόσο Crohn, αλλά λιγότερο για την ελκώδη κολίτιδα (Thoreson & Cullen, 2007 · Tsianos, Katsanos & Tsianos, 2012).

***Νόσος του* Crohn**

Η ταυτοποίηση του γονιδίου IBD1 στο χρωμόσωμα 16, οδήγησε στην παρατήρηση 3 πολυμορφισμών ενός πολυνουκλεοτιδικού μορίου (2 περιπτώσεις εσφαλμένου νοήματος, 1 μετατόπιση πλαισίου) στο γονίδιο NOD2 (αργότερα ονομάστηκε CARD15) ως το πρώτο γονίδιο σαφώς συνδεδεμένο με την ανάπτυξη ΙΦΝΕ (ως γονίδιο προδιάθεσης και ευαισθησίας στη νόσο του Crohn) (Rodríguez-Bores et al., 2007). Το CARD15 είναι ένα πολυμορφικό γονίδιο που εμπλέκεται στο ενδογενές ή έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα. Το γονίδιο έχει περισσότερες από 60 παραλλαγές, εκ των οποίων οι 3 εμφανίζονται συχνά στο γονιδίωμα του 27% των ασθενών με νόσο του Crohn, κυρίως σε ασθενείς με νόσου του ειλεού (Ye & McGovern, 2016).

Μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι η παρουσία συγκεκριμένων αλληλόμορφων στο γονίδιο CARD15 συνδέεται όχι μόνο με την εμφάνιση της νόσου αλλά και με το φυσικό της ιστορικό. Οι μελέτες των Hampe et al., (2002) και των Yazdanyar, Weischer & Nordestgaard

(2009) έδειξαν ότι οι ασθενείς με 1 από τα 3 αλληλόμορφα του CARD15 που έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ήταν πιο πιθανό να έχουν ειλεό. Αυτά τα γονιδιακά προϊόντα φαίνεται να εμπλέκονται στις ενδοκυτταρικές ανοσολογικές οδούς που αναγνωρίζουν τα μικροβιακά προϊόντα στο κυτταρόπλασμα.

Η μελέτη σάρωσης του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Study ή GWAS) των Duerr et al., (2006) αναγνώρισε 2 πολυμορφισμούς απλού νουκλεοτιδίου στο IL23R γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί την 1 υπομονάδα του υποδοχέα ιντερλευκίνης-23 (πρωτεΐνη). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η μελέτη περιγράφει επίσης την πολλά υποσχόμενη φύση ορισμένων θεραπειών που εμποδίζουν τη λειτουργία της IL-23. Περαιτέρω έρευνα έδειξε ότι η παρουσία ενός συγκεκριμένου πολυμορφισμού στο γονίδιο IL23R παρουσιάζει την ισχυρότερη συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου σε βόρειο - ευρωπαϊκούς πληθυσμούς (Glas et al., 2007). Ωστόσο, μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η υποκατάσταση Arg381Gln σχετίζεται με την εμφάνιση ΙΦΝΕ από την παιδική ηλικία (Limbergen et al., 2007). Αυτά τα γονιδιακά προϊόντα φαίνεται να εμπλέκονται στη ρύθμιση της επίκτητης ανοσίας.

Σύμφωνα με τους Barrett et al., (2008) πολυάριθμοι γενετικοί τύποι έχουν αναγνωριστεί ότι ορίζουν την προδιάθεση στη νόσο του Crohn. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης σάρωσης του γονιδιώματος που διεξήγαγαν, βρέθηκαν 526 πολυμορφισμοί απλών νουκλεοτιδίων από 74 διαφορετικούς γενετικούς τύπους. Κατά την ταξινόμηση των τύπων αυτών, υπήρχαν 21 νέοι γενετικοί τύποι που συσχετίστηκαν με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ασθένειας του Crohn και είχαν λειτουργικές επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων CCR6, IL12B, STAT3, JAK2, LRRK2, CDKAL1 και PTPN22. Τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια εμπλέκονται στη μεταγωγή σήματος στην ανοσολογική λειτουργία (Barrett et al., 2008).

Το γονίδιο ITLN1 (Intelectin 1) εκφράζεται στο λεπτό έντερο και στο κόλον και εμπλέκεται επίσης στην εγκατάσταση ορισμένων μικροοργανισμών στο έντερο. Άλλες μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος έχουν βρει συσχετίσεις μεταξύ προδιάθεσης στη νόσο του Crohn και πολυμορφισμών σε γονίδια που σχετίζονται με το εντερικό περιβάλλον (Peloquin et al., 2016). Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου στο ATG16L1(συσχετιζόμενο με αυτοφαγία 16-τύπου 1), ένα βασικό συστατικό στην αυτοφαγική απάντηση σε εισβάλλοντα παθογόνα, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης

νόσου του Crohn (Salem et al., 2015). Οι πολυμορφισμοί απλού νουκλεοτιδίου σε άλλα γονίδια αυτοφαγίας έχουν επίσης δείξει συσχέτιση με ευαισθησία στη νόσο του Crohn, όπως δύο πολυμορφισμοί που πλαισιώνουν το γονίδιο IRGM και μπορούν να ασκήσουν ρυθμιστικό έλεγχο για το γονίδιο (Glas et al., 2013).

Ελκώδης κολίτιδα

Η γενετική προδιάθεση για την ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να είναι μικρότερη σε σχέση με την προδιάθεση της νόσου του Crohn, αλλά συνίσταται σε μια σειρά γενετικών ευαισθησιών που δείχνουν σημαντική συσχέτιση με τη νόσο του Crohn. Μία μελέτη σάρωσης ολόκληρου του γονιδιώματος βρήκε έναν προηγουμένως άγνωστο τόπο ευαισθησίας στην ECM1 και έδειξε επίσης αρκετούς τόπους κινδύνου που ήταν συνηθισμένοι τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο του Crohn (Fisher et al., 2008). Τα γονίδια που προσδίδουν κίνδυνο και στις δύο ασθένειες φαίνεται να επηρεάζουν το ανοσοποιητικό περιβάλλον του εντέρου, ενώ τα γονίδια που επηρεάζουν μόνο τη νόσο του Crohn φαίνεται να εμπλέκονται κυρίως στην αυτοφαγία (Fisher et al., 2008· Peng et al., 2017).

Επιπροσθέτως γενετικοί τόποι που έχουν συσχετιστεί με την προδιάθεση για την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας έχουν βρεθεί και στα 1p36 και 12q15 χρωμοσώματα (Silverberg et al., 2009). Ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός 1p36 είναι κοντά στο γονίδιο PLA2G2E, το οποίο εμπλέκεται στην απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος από μεμβρανικά φωσφολιπίδια, οδηγώντας σε άλλα προφλεγμονώδη λιπίδια. Ο πρώτος νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός 12q15, βρίσκεται κοντά στα γονίδια της ιντερφερόνης (IFN) Γ, των ιντερλευκίνων IL-26 και IL-22, ενώ ο δεύτερος νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός 12q15 βρίσκεται στο γονίδιο IL-26. Αυτά τα γονίδια παίζουν ρόλο στην ανοσολογική απόκριση εναντίων παθογόνων μικροβίων καθώς και στις διαδικασίες φλεγμονής των ιστών (Silverberg et al., 2009).

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι γενετικές επιδράσεις αυξάνουν τον κίνδυνο για μία μορφή ΙΦΝΕ ενώ μειώνουν τον κίνδυνο για κάποια άλλη. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της πρόσφατης μελέτης τους, οι Brant et al., (2017) υποστηρίζουν ότι πολυμορφισμοί του απλότυπου HLA έχουν συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας αλλά με μείωση του κινδύνου της νόσου του Crohn. Υποστηρίζουν επίσης ότι οι συγκεκριμένοι

πολυμορφισμοί τείνουν να έχουν συχνότερη εμφάνιση σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (π.χ. Αφρικανική φυλή ή Ασιατική φυλή), ενώ η συχνότητα εμφάνισής τους σε άλλους πληθυσμούς είναι σχεδόν μηδενική (π.χ. Ευρωπαϊκοί πληθυσμοί). Επίσης οι Brant et al., (2017) διευκρινίζουν ότι ο απλότυπος HLA ευνοεί την Τ-βοηθητική ανοσοαπόκριση, προδιαθέτοντας έτσι τον οργανισμό για την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας, σε αντίθεση με την οποιαδήποτε διαταραχή της IFN απόκρισης που αυξάνει την προδιάθεση για τη νόσο του Crohn (Brant et al., 2017).

1.3. Παθοφυσιολογία

Η κοινή οδός της ελκώδους κολίτιδας είναι η φλεγμονή του βλεννογόνου της εντερικής οδού, προκαλώντας εξέλκωση, οίδημα, αιμορραγία και απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών (Rogler & Hibi, 2016). Το ορθό εμπλέκεται πάντα στην ελκώδη κολίτιδα και η νόσος περιλαμβάνει κυρίως συνεχείς αλλοιώσεις του βλεννογόνου και του υποβλεννογόνου (Hendrickson, Gokhale & Cho, 2018). Σε αρκετές μελέτες, οι γενετικοί παράγοντες δείχνουν να επηρεάζουν τον κίνδυνο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου προκαλώντας διάσπαση της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού(Kaser, Zeissig & Blumberg, 2010), ελλείμματα στην αυτοφαγία (Rioux et al., 2007), ανεπάρκεια στους εγγενείς υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων και επιπλοκές με τη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων, ειδικά στη νόσο του Crohn (Tsianos, Katsanos & Tsianos, 2012).

Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές έχουν ταυτοποιηθεί στις ΙΦΝΕ και σημαντικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι αυτοί οι μεσολαβητές παίζουν σημαντικό ρόλο στα παθολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των διαταραχών (Strober & Fuss, 2011). Οι κυτταροκίνες, οι οποίες απελευθερώνονται από μακροφάγα ως απόκριση στην παρουσία διάφορων αντιγονικών ερεθισμάτων, δεσμεύονται σε διαφορετικούς υποδοχείς και εμφανίζουν αυτοκρινή, παρακρινή και ενδοκρινή δράση. Επιπλέον, επάγουν την διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων σε διαφορετικούς τύπους Τ κυττάρων. Τα βοηθητικά Τ κύτταρα, τύπου 1 (Th-1), σχετίζονται κυρίως με τη νόσο Crohn, ενώ τα βοηθητικά Τ κύτταρα, τύπου 2 (Th-2) σχετίζονται κυρίως με την ελκώδη κολίτιδα. Η ανοσοαπόκριση διαταράσσει τον εντερικό βλεννογόνο και οδηγεί σε μια χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία (Chen & Sundrud, 2016).

1.3.1. ***Ελκώδης κολίτιδα***

Στην ελκώδη κολίτιδα, η φλεγμονή αρχίζει στο ορθό και επεκτείνεται στο εγγύς κόλον, με πιθανό επακόλουθο την προσβολή ολόκληρου του μήκους του παχέος εντέρου. Το ορθό συμμετέχει πάντα στην ελκώδη κολίτιδα, και αντίθετα με τη νόσο του Crohn, δεν υπάρχουν "περιοχές παράκαμψης" (δηλαδή, φυσιολογικές περιοχές του εντέρου διάσπαρτες ανάμεσα σε παθολογικές περιοχές), εκτός εάν προηγουμένως θεραπεύτηκαν με τοπική ορθική θεραπεία (δηλαδή με την χρήση στεροειδών ή με κλύσμα μεσαλαζίνης)(Fries & Comunale, 2011).

Η ασθένεια παραμένει περιορισμένη στο ορθό σε περίπου 25% των περιπτώσεων, ενώ στις υπόλοιπες εξαπλώνεται εγγύτατα και συνεχόμενα. Η ελκώδης πανκολίτιδα εμφανίζεται στο 10% των ασθενών. Ο τελικός ειλεός μπορεί να φλεγμονώσει με επιφανειακό τρόπο, και αναφέρεται ως ειλεΐτιδα. Ακόμη και στις περιπτώσεις με μειωμένο ποσοστό φλεγμονής, η ασθένεια είναι εντυπωσιακά και ομοιόμορφα συνεχής. Καθώς η ελκώδης κολίτιδα μεταπίπτει σε χρόνια, το κόλον μετατρέπεται σε έναν άκαμπτο σωλήνα που χάνει τα κοινότοπα χαρακτηριστικά του, οδηγώντας στην εμφάνιση σωλήνα μολύβδου που απεικονίζεται σε ένα κλύσμα βαρίου (εικόνα 1) (Fries & Comunale, 2011).

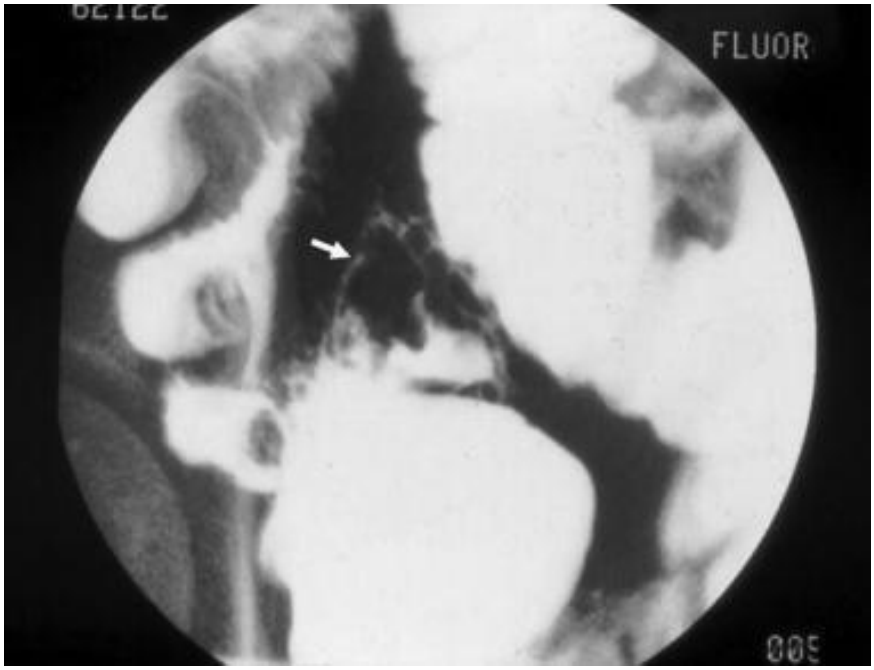


Εικόνα 1: Μελέτη διπλής αντίθεσης κλύσματος βαρίου που απεικονίζει την ψευδοπολυποίηση του φθίνοντος παχέος εντέρου σε έναν ασθενή με ελκώδη κολίτιδα (πηγή: Rowe et al., 2018).

1.3.2. Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού, από το στόμα έως τον πρωκτό, προκαλώντας 3 μορφές εμπλοκής: φλεγμονώδη νόσο, στενώσεις και συρίγγια. Αυτή η ασθένεια συνίσταται σε εμπλοκή κατά τμήματα από μια μη ειδική φλεγμονώδη διεργασία κοκκιώματος. Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, το πιο σημαντικό παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου του Crohn είναι ότι είναι διατοιχωματική, περιλαμβάνει δηλαδή όλα τα στρώματα του εντέρου, όχι μόνο τον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο. Επιπλέον, η νόσος του Crohn είναι ασυνεχής, με παράλειψη περιοχών διασκορπισμένων μεταξύ 2 ή περισσοτέρων εμπλεκόμενων περιοχών (Boyapati, Satsangi & Ho, 2015).

Στα προχωρημένα στάδια της ασθένειας, ο βλεννογόνος εμφανίζει μία εικόνα, η οποία προκύπτει από βαθιές, διαμήκεις εξελκώσεις που συνυφαίνονται με παρεμβαλλόμενο φυσιολογικό βλεννογόνο. Σε 35% των περιπτώσεων, η νόσος του Crohn εμφανίζεται στον ειλεό και στο κόλον, ενώ σε 32% και 28% αποκλειστικά στο παχύ και λεπτό έντερο, αντίστοιχα, εκδηλώνοντας συμπτώματα όπως διάρροια, κράμπες και κοιλιακό πόνο.(Wilkins, Jarvis & Patel, 2011). Τέλος, ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών (5%) παρουσιάζει την παθολογική φυσιολογία ιστού χαρακτηριστική για την νόσο στην περιοχή του δωδεκαδακτύλου του γαστρικού σωλήνα, όπου η ανορεξία, η ναυτία και ο έμετος είναι συνήθη συμπτώματα (Wilkins, Jarvis & Patel, 2011).



Εικόνα 2: η αξονική τομογραφία ασθενούς με τερματική νόσο του Crohn που παρουσιάζει ένα εντεροκεντρικό συρίγγιο (βέλος) μεταξύ των βρόγχων ασθενούς και του λεπτού εντέρου. (πηγή: Rowe et al., 2018).

1.4. Συμπτώματα

Αν και η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn έχουν ξεχωριστά παθολογικά ευρήματα, περίπου το 10% -15% των ασθενών δεν δύναται να ταξινομηθεί οριστικά σε κανέναν τύπο, και η ασθένεια επισημαίνεται ως απροσδιόριστη κολίτιδα (Odze, 2015). Τα συστηματικά συμπτώματα είναι κοινά στην ΙΦΝΕ και περιλαμβάνουν πυρετό, εφίδρωση, δυσφορία και αρθραλγίες (Teruel, Garrido & Mesonero, 2016). Τόσο η ελκώδης κολίτιδα όσο και η νόσος του Crohn παρουσιάζουν συχνές αυξομειώσεις ως προς την ένταση και σοβαρότητα. Με την έναρξη των συμπτωμάτων εξαιτίας της ενεργού φλεγμονής, η ασθένεια μεταπίπτει σε ενεργό στάδιο (Crohnscolitisfoundation.org, 2011).

Τα συμπτώματα των ΙΦΝΕ ποικίλλουν ανάλογα με τη σοβαρότητα και την εμφάνιση της φλεγμονής και μπορεί να κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά. Ο ασθενής είναι πιθανό να διανύει περιόδους έξαρσης των συμπτωμάτων που ακολουθούνται από περιόδους ύφεσης. Συνήθη συμπτώματα, που είναι κοινά στη νόσο του Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα, περιλαμβάνουν διάρροια, πυρετό, κόπωση, κοιλιακό άλγος και κράμπες, αίμα στα κόπρανα,

μειωμένη όρεξη, απότομη και ανεπιθύμητη απώλεια βάρους (Chron's and Colitis Foundation, 2014).

Σε πολλές περιπτώσεις, τα συμπτώματα αντικατοπτρίζουν τον βαθμό φλεγμονής που υπάρχει για οποιαδήποτε από τις δύο ασθένειες, αν και αυτό δεν είναι καθολικά αληθές. Σε ορισμένους ασθενείς κρίνεται απαραίτητη η εύρεση αντικειμενικών στοιχείων που να συνδέουν την ενεργό νόσο με τη συνεχή φλεγμονή προγενέστερα της χορήγησης φαρμάκων με ισχυρές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς οι ασθενείς με ΙΦΝΕ δύναται να παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα και για επιπρόσθετους λόγους, συμπεριλαμβανομένου συνυπάρχοντος συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου (IBS), κοιλιοκάκης ή άλλες διαταραχές που προκαλούν σύγχυση, όπως είναι η γαστρική φλεγμονή λόγω χρήσης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και η ισχαιμική ή μολυσματική κολίτιδα (Hendrickson, Gokhale & Cho, 2018).

1.5. Επιπλοκές

1.5.1. ***Κοινές επιπλοκές***

Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn μοιράζονται πολλές εξωεντερικές εκδηλώσεις, με ορισμένες από αυτές να μην εμφανίζονται σε καμία από τις δύο καταστάσεις. Κατά γενικότερο κανόνα, οι οφθαλμικές, δερματικές, στοματικές και αρθρικές εξωεντερικές εκδηλώσεις (π.χ. αφθώδη στοματικά έλκη, οζώδες ερύθημα, αρθρίτιδα των μεγάλων αρθρώσεων και επισκληρίτιδα) αντικατοπτρίζουν την ενεργό ασθένεια, ενώ το γαγγραινώδες πυόδερμα, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα, πέτρες στα νεφρά και χολόλιθοι μπορεί να εμφανιστούν κατά την κατάσταση ύφεσης της νόσου (Vavricka et al., 2015)

Οι επιπλοκές που συναντώνται και στις δύο περιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων:

Καρκίνο του παχέος εντέρου. Παρουσία ΙΦΝΕ αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο του καρκίνου του παχέος εντέρου σε άτομα χωρίς ΙΦΝΕ απαιτούν τακτική εξέταση (κολονοσκόπηση), με αφετηρία την ηλικία των

50 ετών. Επιπλέον, ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία ΙΦΝΕ σχετίζονται με μικρό κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων καρκίνων, με τα κορτικοστεροειδή να συσχετίζονται με κίνδυνο οστεοπόρωσης, υψηλής αρτηριακής πίεσης και περεταίρω παθήσεων (Crohn's & Colitis Foundation of America, 2018).

Φλεγμονή του δέρματος, των ματιών και των αρθρώσεων. Ορισμένες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της αρθρίτιδας, δερματικών βλαβών και φλεγμονής των ματιών (ραγοειδίτιδα), μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια περιόδων έξαρσης (Crohn's & Colitis Foundation of America, 2018).

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Σε αυτή την κατάσταση, η φλεγμονή προκαλεί ουλές εντός των χολικών αγωγών, προκαλώντας σταδιακή στένωση, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση βλάβης στο ήπαρ (Pardak, Walczak & Filip, 2015).

Η αναιμία είναι συνηθισμένη και διακρίνεται σε αναιμία χρόνιας νόσου (συνήθως φυσιολογικές τιμές μέσου όγκου ερυθρών (MCV) και αναιμία με έλλειψη σιδήρου (η MCV είναι συχνά χαμηλή). Η αναιμία μπορεί να οφείλεται σε οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος, δυσαπορρόφηση (σίδηρο, φολικό οξύ και βιταμίνη B12) ή μπορεί να αντικατοπτρίζει τη χρόνια ασθένεια. Σημειώνεται ότι το MCV δύναται να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη (Imuran) ή 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP). Γενικά, ο αριθμός των αιμοπεταλίων παραμένει φυσιολογικός, ενώ αυξάνεται κατά τη ρύθμιση της ενεργού φλεγμονής (Hindorf et al., 2009).

Θρόμβοι αίματος. Η ΙΦΝΕ πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο θρόμβων αίματος στο φλεβικό και αρτηριακό σύστημα, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Inflammatory Bowel Disease: Distinguishing Features of Crohn Disease Versus Ulcerative Colitis		
	Crohn Disease	**Ulcerative Colitis**
"Skip" areas	Common	Never
"Cobblestone" mucosa		Rare
Transmural involvement		Occasional
Rectal sparing		Never
Perianal involvement		
Fistulas		
Strictures		Occasional
Granulomas		

Πίνακας 1: Διακριτικά χαρακτηριστικά της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. (πηγή: Rowe et al., 2018)

1.5.2. ***Επιπλοκές που εμφανίζονται σε ασθενείς με νόσο του Crohn***

Απόφραξη του εντέρου. Η νόσος του Crohn επηρεάζει το συνολικό πάχος του εντερικού τοιχώματος. Με την πάροδο του χρόνου, τα τμήματα του εντέρου μπορεί να πυκνώσουν και να στενεύσουν, γεγονός που καθιστά δυσχερή τη ροή του πεπτικού περιεχομένου (Crohn's & Colitis Foundation of America, 2018).

*Η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και οι κοιλιακοί σπασμοί (*κράμπες) δυσκολεύουν την διαδικασία σίτισης και απορρόφησης θρεπτικών συστατικών από το έντερο κατά την διάρκεια της πέψης, με αποτέλεσμα την στέρηση βασικών βιταμινών/ιχνοστοιχείων (υποσιτισμός) και κατά συνέπεια την αποδυνάμωση του οργανισμού του ασθενούς. Κοινό χαρακτηριστικό αποτελεί η ανάπτυξη αναιμίας λόγω του χαμηλού σιδήρου ή της βιταμίνης B12 που είναι συνέπεια των παραπάνω (Crohn's & Colitis Foundation of America, 2018).

Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε ανοικτές πληγές (έλκη) σε οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού σωλήνα του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένου του στόματος, του

πρωκτού, και την περιοχή των γεννητικών οργάνων. Σε αρκετές περιπτώσεις, τα έλκη εκτείνονται αποκλειστικά μέσω του εντερικού τοιχώματος, δημιουργώντας ένα συρίγγιο (δηλαδή μια ανώμαλη σύνδεση μεταξύ διαφόρων τμημάτων του σώματος). Τα συρίγγια πλησίον ή πέριξ της περιοχής του πρωκτού (περινικά) αποτελούν σύνηθες φαινόμενο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κάποιο συρίγγιο δύναται να μολυνθεί δημιουργώντας απόστημα (Crohn's & Colitis Foundation of America, 2018).

Πρωκτική ραγάδα. Είναι μια μικρή σχισμή στην συνέχεια του βλεννογόνου του πρωκτού ή στο δέρμα πέριξ της περιοχής του πρωκτού, όπου συχνά ευδοκιμούν λοιμώξεις. Συνήθως προκαλεί επίπονες εντερικές κενώσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε περιεδρικό (περιπρωκτικό) συρίγγιο (Crohn's & Colitis Foundation of America, 2018).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 συχνά εμφανίζεται σε ασθενείς με νόσο Crohn με τερματική νόσο του ειλεού ή σε όσους έχουν υποστεί εκτομή ειλεού. Η τυπική δόση υποκατάστασης βιταμίνης Β12 είναι 1000 mg υποδόρια κάθε μήνα, καθώς η στοματική αντικατάσταση είναι συχνά ανεπαρκής (Huang et al., 2017). Συχνά παρατηρείται υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία που οφείλεται σε σοβαρή ανεπάρκεια σιδήρου. Γι' αυτό το λόγο στους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ανεπάρκεια σιδήρου, ο σίδηρος αντικαθίσταται είτε εντερικώς είτε παρεντερικώς. Για παρεντερική αντικατάσταση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβια (IV) σακχαρόζη σιδήρου και η χορηγούμενη δοσολογία υπολογίζεται βάση του πίνακα στο ένθετο της εκάστοτε συσκευασίας, με μέγιστο ποσό των 30 ml (1500 mg) ταυτόχρονα (Kaitha, Bashir & Ali, 2015).

1.5.3. ***Επιπλοκές που εμφανίζονται σε ασθενείς με ελκώδης κολίτιδα***

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ελκώδης κολίτιδα προκαλεί διεύρυνση και διόγκωση του παχέος εντέρου, μια σοβαρή κατάσταση γνωστή ως *τοξικό μεγάκολο*. Το τοξικό μεγάκολο είναι μια σοβαρή (μπορεί να αποβεί θανατηφόρα) επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας, και απαιτεί επείγουσα χειρουργική παρέμβαση (Strong, 2010). Αυτή η κατάσταση εμφανίζεται κυρίως στο εγκάρσιο κόλον, πιθανότατα επειδή ο αέρας συγκεντρώνεται κατά την ύπτια κατάκλιση του ασθενούς. Το εγκάρσιο κόλον διαστέλλεται, συνήθως περισσότερο από 8 cm (διαστολή μεγαλύτερη από 6 cm θεωρείται ανώμαλη). Εάν δεν σημειωθεί βελτίωση εντός 24-48 ωρών,

απαιτείται μερική κολεκτομή. Επαναλαμβανόμενες ακτινογραφίες απαιτούνται σε διαστήματα 12 έως 24 ωρών για την παρακολούθηση της πορείας της διαστολής και για την εκτίμηση της ανάγκης επείγουσας χειρουργικής επέμβασης (Strong, 2010).

Διάτρητο κόλον (τρύπα στο παχύ έντερο). Διάτρητο κόλον συνήθως προκαλείται από το τοξικό μεγάκολο, αλλά είναι πιθανό να αναπτυχθεί και από μόνο του.

Σοβαρή αφυδάτωση. Αυξημένα κρούσματα διάρροιας μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση (Crohn's & Colitis Foundation of America, 2018).

1.6. Παράγοντες κινδύνου

• *Ηλικία.* Οι περισσότεροι άνθρωποι που αναπτύσσουν ΙΦΝΕ διαγιγνώσκονται πριν την ηλικία των 30 ετών, με μεμονωμένες περιπτώσεις όπου δεν αναπτύσσουν την ασθένεια μέχρι το 50ο ή 60ο έτος ζωής (Prelipcean et al., 2013)

• *Φυλή ή εθνικότητα*. Αν και τα λευκά άτομα παρουσιάζουν τα υψηλοτέρα ποσοστά κινδύνου εμφάνισης της νόσου, οι πιθανότητες είναι όμοιες για οποιαδήποτε άλλη φυλή. Στα άτομα εβραϊκής καταγωγής Ashkenazi, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος (Mangat et al., 2011). Επιπλέον, ο τόπος διαμονής μπορεί να επηρεάσει το ενδεχόμενο εκδήλωσης ΙΦΝΕ. Οι κάτοικοι των βιομηχανικών χωρών παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης ΙΦΝΕ, λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο πληθυσμός που ζει σε βόρεια κλίματα δείχνει να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο (Benchimol et al., 2017)

• *Οικογενειακό ιστορικό*. Άτομα στο οικογενειακό περιβάλλον των οποίων υπάρχει ασθενής με ΙΦΝΕ (ιδιαίτερα γονέα, αδελφό ή παιδί) , εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ(Cleynen et al., 2016)

• *Κάπνισμα*. Το κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου του Crohn (Biedermann et al., 2015).

• *Μακροχρόνια χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων* όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), π.χ. ιβουπροφαίνη, ναπροξένη, νατριούχο δικλοφαινάκη

και άλλα. Αυτά τα φάρμακα δύναται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ ή να προκαλέσουν όξυνση των συμπτωμάτων των ασθενών με ΙΦΝΕ (Long et al., 2016).

- Άλλοι *εξωτερικοί παράγοντες* και επιλογές τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης μιας διατροφής υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και επεξεργασμένα (ραφιναρισμένα) τρόφιμα, πολλαπλασιάζουν τις πιθανότητες εκδήλωσης ΙΦΝΕ (Ananthakrishnan et al., 2014).

- Επίσης *ψυχολογικοί παράγοντες* όπως το αυξημένο άγχος και η ψυχολογική καταπόνηση έχουν συνδεθεί άμεσα με την ανάπτυξη ΙΦΝΕ (Sajadinejad et al., 2012).

1.7. Διάγνωση

Συνήθως διάγνωση των ΙΦΝΕ γίνεται επί αποκλεισμού άλλων πιθανών αιτιών εμφάνισης των συμπτωμάτων του ασθενούς (π.χ. μόλυνση γαστρεντερικού συστήματος, κτλ.). Η επιβεβαίωση της διάγνωσης απαιτεί τόσο εργαστηριακές όσο και απεικονιστικές εξετάσεις, με ορισμένες περιπτώσεις να κρίνονται απαραίτητες πιο επεμβατικές διαγνωστικές διαδικασίες, όπως χειρουργική αφαίρεση δείγματος ιστού και διενέργεια ιστολογικής εξέτασης (Mustaffa et al., 2018).

1.7.1. ***Εξετάσεις Αίματος***

Αρκετές *εργαστηριακές εξετάσεις* συμβάλλοντας σημαντικά στη διάγνωση και διαχείριση των ΙΦΝΕ, παρέχοντας αξιόλογες πληροφορίες υποστήριξης. Ωστόσο, κανένα εργαστηριακό τεστ δεν παρουσιάζει αρκετή εξειδίκευση και ευαισθητοποίηση για να διαπιστώσει επαρκώς και οριστικά τη διάγνωση των ΙΦΝΕ (Cioffi et al., 2015 · Cappello & Morreale, 2016). Οι εργαστηριακές τιμές χρησιμεύουν ως αντιπροσωπευτικοί δείκτες για τη φλεγμονή και τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς, ανιχνεύοντας πιθανές ανεπάρκειες των απαραίτητων βιταμινών και ανόργανων συστατικών. Αρκετές ορολογικές μελέτες έχουν προταθεί για τη διάγνωση των ΙΦΝΕ και τη διαφοροποίηση της νόσου του Crohn από την

ελκώδη κολίτιδα, αλλά οι ίδιες δεν συνιστώνται για τη συστηματική διάγνωση της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας (Cioffi et al., 2015 · Cappello & Morreale, 2016).

Γενική εξέταση αίματος (CBC) για *έλεγχο αναιμίας*. Ενδείκνυται λόγω της αιμορραγίας που προκαλείται από την ύπαρξη ΙΦΝΕ ή άλλων παθήσεων του γαστρεντερικού (American Association for Clinical Chemistry, 2016). Η γενική εξέταση αίματος και ο προσδιορισμός των επιπέδων των κυττάρων του αίματος αποτελούν χρήσιμους δείκτες για την αντιμετώπιση της ασθένειας και της ανεπάρκειας σιδήρου ή βιταμινών. Αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) είναι κοινό φαινόμενο σε ασθενείς με ενεργό φλεγμονώδη νόσο, χωρίς να υποδεικνύει απαραίτητα λοίμωξη (Cappello & Morreale, 2016).

Η *ΤΚΕ (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών Αιμοσφαιρίων ή Erythrocyte Sedimentation Rate ή ESR) και η CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)* συχνά χρησιμοποιούνται ως ορολογικοί δείκτες για τη φλεγμονή, αλλά δεν είναι ειδικοί για την εξακρίβωση της κατάστασης ή του τύπου ΙΦΝΕ. Ωστόσο, η μέτρηση αντίστοιχων φλεγμονωδών δεικτών συμβάλλει στην παρακολούθηση της νόσου καθώς και στην ανταπόκριση στη θεραπεία (Cappello & Morreale, 2016). Η CRP χρησιμοποιείται για την διάγνωση φλεγμονής. Ο ίδιος δείκτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί αργότερα για να οδηγήσει στη διάκριση της ΙΦΝΕ από το IBS. Η ΤΚΕ συνήθως χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της φλεγμονής, είτε σε συνδυασμό με την CRP είτε αποκλειστικά εάν δεν είναι διαθέσιμη η CRP. Και οι δυο δείκτες συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται και μετά τη διάγνωση για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου (Cappello & Morreale, 2016). Αξιοσημείωτο είναι πως μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα συχνά δεν εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ΤΚΕ ή CRP ακόμη και σε συνθήκες σημαντικής ενεργού φλεγμονής. Επιπροσθέτως, οι φλεγμονώδεις δείκτες μπορεί να είναι αυξημένοι στη ρύθμιση υπερκείμενων εντερικών ή εξωεντερικών λοιμώξεων.

Ορολογικές μελέτες

Τα περινικά αντιουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα (pANCA) έχουν ταυτοποιηθεί σε μερικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Yamamoto-Furusho et al., 2006), ενώ έχουν βρεθεί αντισώματα (IgG και IgA), έναντι του Saccharomyces cerevisiae (ASCA) (Gologan et al., 2012) σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Ο συνδυασμός θετικού pANCA και αρνητικού

ASCA έχει υψηλή σημασία για την ελκώδη κολίτιδα, ενώ αντιστρόφως η θετική ASCA σε συνδυασμό με αρνητική pANCA αποτελεί χαρακτηριστικό για τη νόσο του Crohn. Ωστόσο, τα ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα δεν είναι ασυνήθιστα. Επομένως, οι ορολογικοί δείκτες δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθορίσουν οριστικά ή να αποκλείσουν τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) (Yamamoto-Furusho et al., 2006 · Austin, Herfarth & Sandler, 2007 · Gologan et al., 2012 · Kovacs et al., 2018).

Αξίζει να σημειωθεί ότι μια παραλλαγή της νόσου του Crohn, που αφορά ιδιαίτερα το κόλον, μπορεί να οδηγήσει σε θετικό έλεγχο pANCA, γεγονός που πιθανόν να προκαλέσει σύγχυση στη διάγνωση. Η απόκριση ορού στο αντι-CBir1,ένα αντίσωμα που σχετίζεται με την παρουσία της ΙΦΝΕ, έχει αποδειχθεί ότι διαφοροποιεί τα pANCA-θετικά αποτελέσματα στην ελκώδη κολίτιδα έναντι αυτού του ιδιαίτερου τύπου της νόσου του Crohn (Kuna, 2013).

Εξέταση κοπράνων

Προγενέστερα της οριστικής διάγνωσης της ΙΦΝΕ, πραγματοποιούνται *εργαστηριακές αναλύσεις* σπορίων, ωαρίων και παρασίτων, καλλιέργεια βακτηριακών παθογόνων και αξιολόγηση για λοίμωξη από *Clostridium difficile*. Η διεξαγωγή τουλάχιστον μιας δοκιμασίας τοξίνης *C. difficile* σε κάθε νοσηλευόμενο ασθενή με ενδείξεις κολίτιδας αποτελεί απαραίτητη διαδικασία, καθώς η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα πιθανόν να επικαλύπτει την ελκώδη κολίτιδα (Kornbluth & Sachar, 2010). Η εκτίμηση της CMV κολίτιδας (Cytomegalovirus Colitis) πρέπει να γίνεται σε όσες περιπτώσεις λοιμώξεων ανιχνεύονται στελέχη ανθεκτικά στα στεροειδή (Weng et al., 2017). Υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι εξετάσεις κοπράνων δεν καθιστούν εφικτό τον εντοπισμό της αμειβιάσης και, επομένως, κρίνονται απαραίτητες οι ορολογικές εξετάσεις (Den et al., 2015). Το 50-80% των περιπτώσεων οξείας τερματικής ειλεΐτιδας πιθανά οφείλεται σε λοιμώξεις από εντεροκολίτιδα Yersinia (Yersinia enterocolitica). Αυτό δημιουργεί μια εικόνα ψευδοανάσχεσης. Όμοια με την ΙΦΝΕ, η εντεροκολίτιδα Yersinia παρουσιάζει υψηλή συχνότητα δευτερογενών εκδηλώσεων, όπως το οζώδες ερύθημα και η μονοαρθρίτιδα. Έτσι, στο κατάλληλο κλινικό περιβάλλον, κρίνεται απαραίτητο να λαμβάνεται υπ' όψη το ενδεχόμενο εντεροκολίτιδας Yersinia.

Τεστ ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης σε δείγμα κοπράνων (FOBT - Faecal Occult Blood Test) ή ανοσοχημική εξέταση κοπράνων (Faecal Immunohistochemistry Test, FIT) για αναζήτηση

αίματος στα κόπρανα ασθενούς (Cabrera-Abreu et al., 2004). Οι Kato et al., (2016) αναφέρουν ότι το FIT αποτελεί έναν επιπλέον χρήσιμο βιοδείκτη για την αναγνώριση της ΙΦΝΕ. Η ανοσοχημική εξέταση κοπράνων (FIT) μπορεί να ποσοτικοποιήσει τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα και πρώιμα χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Οι *πρωτεΐνες* που προέρχονται από τα ουδετερόφιλα, -η λυσοζύμη, η μυελοϋπεροξειδάση, η καλπροτεκτίνη, η λακτοφερρίνη και η ελαστάση PMN-παρουσιάζουν αυξημένες τιμές στα κόπρανα των ασθενών με ΙΦΝΕ (Walsham & Sherwood, 2016). Ωστόσο, η λακτοφερρίνη κοπράνων και καλπροτεκτίνη προσδίδουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα ως προς το διαχωρισμό της χρόνιας ΙΦΝΕ από το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, και τα αυξημένα επίπεδα τους υποδεικνύουν θετική σχέση με τη σοβαρότητα της φλεγμονής (Turkay & Kasapoglu, 2010) Η καλπροτεκτίνη στα κόπρανα έχει προταθεί ως μη επεμβατικός δείκτης ανίχνευσης της εντερικής φλεγμονής στην ΙΦΝΕ. Καθώς η νεοπλασία του παχέος εντέρου και η γαστρεντερική μόλυνση αυξάνουν την καλπροτεκτίνη των κοπράνων, ο δείκτης αυτός δεν είναι ευρέως διαδεδομένος (Burri & Beglinger, 2011).

Σημαντικά *αυξημένα επίπεδα λυσοζύμης κοπράνων* έχουν ταυτοποιηθεί σε άτομα που πάσχουν από ΙΦΝΕ, καθώς και άλλα μη IBD. Στη νόσο του Crohn, η περίσσεια λυσοζύμης μπορεί να είναι αποτέλεσμα δραστικών εκκρίσεων μακροφάγων και μονοκυτταρικών κυττάρων στους ιστούς του γαστρεντερικού συστήματος (θέσεις γαστρεντερικής φλεγμονής) (Klass & Neale, 1978). Στην ελκωτική κολίτιδα, υποστηρίζεται ότι οι αυξήσεις στην λυσοζύμη κοπράνων πιθανά εμφανίζεται ως δευτερεύων αποτέλεσμα της εντερικής απώλειας των κοκκιοκυττάρων και των εκκριτικών τους κόκκων. Η λυσοζύμη είναι χρήσιμη στον προσδιορισμό της φλεγμονώδους δραστηριότητας του παχέος εντέρου έναντι της ασθένειας του λεπτού εντέρου. Τα μέτρια έως υψηλά επίπεδα λυσοζύμης (> 2.000) μπορεί να υποδεικνύουν μια κατάσταση ενεργού φλεγμονώδους εντέρου, η οποία συχνά απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, όπως η κολονοσκόπηση. Για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ΙΦΝΕ, ελέγχονται τα επίπεδα γαλακτοφερίνης στα κόπρανα (αυξημένα στα άτομα με ΙΦΝΕ)

Διατροφική αξιολόγηση

Αν και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την διάγνωση και διαχείριση της ανεπάρκειας βιταμινών και ιχνοστοιχείων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, όταν υπάρχει υποψία ότι το άτομο δεν είναι σε θέση να αφομοιώσει ή να απορροφήσει σωστά τα θρεπτικά συστατικά (δυσαπορρόφηση), τότε διεξάγονται δοκιμές με στόχο την ανίχνευση διατροφικών ελλείψεων. Μια διατροφική μέτρηση συνήθως περιλαμβάνει αξιολόγηση βιταμίνης Β12, σιδήρου, φυλλικού οξέος και διατροφικούς δείκτες (Huang et al., 2017).

Ως ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 ορίζεται η συγκέντρωση της βιταμίνης Β12 κάτω από το εύρος αναφοράς σε συνδυασμό με τις αυξημένες συγκεντρώσεις μεθυλομηλονικού οξέος (ΜΜΑ). Παρ' όλα αυτά, μελέτες που αναλύουν την κατάσταση της βιταμίνης Β12 σε ασθενείς ΙΦΝΕ χρησιμοποιούν μόνο τις συγκεντρώσεις βιταμίνης Β12, χωρίς επιβεβαιωτικό ΜΜΑ. Η διάγνωση σε ορισμένες περιπτώσεις αποδεικνύεται δυσχερής, ιδιαίτερα όταν η ανεπάρκεια σιδήρου και βιταμίνης Β12 συνυπάρχουν και τα ερυθροκύτταρα δεν είναι ούτε μακροκυτταρικά ούτε υποχρωμικά. Η προσεκτική εργαστηριακή αξιολόγηση και η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας αποτελούν προϋπόθεση για την επιτυχή θεραπεία (Huang et al., 2017).

Οι εξετάσεις σιδήρου στον ορό αίματος θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διαδικασία της διάγνωσης, καθώς η ενεργή ΙΦΝΕ είναι πηγή απώλειας γαστρεντερικού αίματος, καθιστώντας την ανεπάρκεια σιδήρου κοινό σύμπτωμα. Μια υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία υποδηλώνει ανεπάρκεια σιδήρου, η οποία συνήθως επιβεβαιώνεται από τον λόγο του σιδήρου του ορού προς την συνολική ικανότητα δέσμευσης σιδήρου (Total Iron Binding Capacity, TIBC) (Oustamanolakis, Koutroubakis & Kouroumalis, 2011)

Παρ' όλο που η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος αποτελεί ασυνήθιστο δείκτη σε άτομα με ΙΦΝΕ, έχουν διατυπωθεί αρκετές ανησυχίες σχετικά με αυτή τη βιταμίνη (Donnellan, Yann & Lal, 2013). Τα συμπληρώματα φυλλικού οξέος ενδείκνυνται σε όλες τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ώστε να βοηθήσουν στην πρόληψη των ελαττωμάτων του νευρικού σωλήνα, γεγονός που εφαρμόζεται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Επίσης, η σουλφασαλαζίνη (Αζουλφιδίνη), που χρησιμοποιείται στην θεραπεία των ΙΦΝΕ είναι αναστολέας αναγωγάσης φυλλικού οξέος και μπορεί να οδηγήσει στην αναστολή της φυσιολογικής πρόσληψης

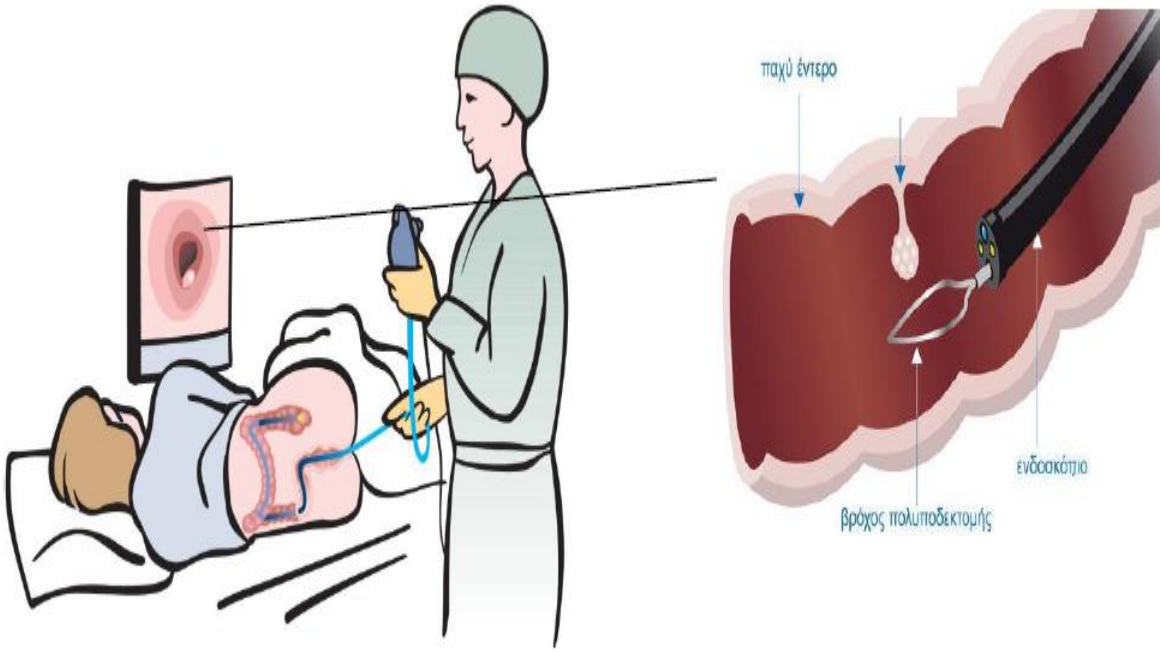
φυλλικού οξέος. Έτσι, συνήθως χορηγούνται 2 mg / ημέρα ή περισσότερο (και όχι το συνηθισμένο 1 mg / ημέρα) συμπληρώματος φυλλικού οξέος σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφασαλαζίνη (Lim & Hanauer, 2004).

Η διατροφική κατάσταση μπορεί να εκτιμηθεί με μέτρηση των επιπέδων αλβουμίνης ορού, προαλβουμίνης και τρανσφερίνης (Bharadwaj et al., 2016). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η τρανσφερίνη είναι ένα αντιδραστήριο οξείας φάσης που μπορεί να εμφανίζεται ψευδώς αυξημένο σε άτομα με ενεργή ΙΦΝΕ (Matusiewicz et al., 2017). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η υποαλβουμιναιμία αντανακλά τον υποσιτισμό είτε εξαιτίας της κακής από του στόματος σίτισης (per os) ή λόγω της εντεροπάθειας που προκαλεί απώλεια πρωτεϊνών και μπορεί να συνυπάρχει με την ενεργή ΙΦΝΕ (Ungaro et al., 2012)

Συνολικό προφίλ μεταβολισμού (CMP - Comprehensive Metabolic Panel) συμβάλλει στην αξιολόγηση της γενικής υγείας του ατόμου (American Association for Clinical Chemistry, 2016).

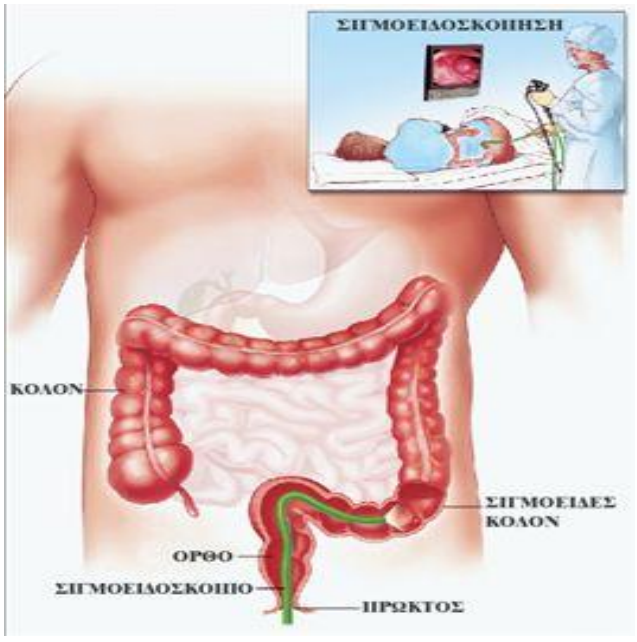
1.7.2. ***Ενδοσκοπικές διαδικασίες***

Κολονοσκόπηση. Πρόκειται για απεικονιστική διαγνωστική εξέταση που επιτρέπει στον ειδικό ιατρό να αποκτήσει ολοκληρωμένη εικόνα του παχέος εντέρου του ασθενούς χρησιμοποιώντας ένα λεπτό, εύκαμπτο σωλήνα με μια συνδεδεμένη κάμερα. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, είναι δυνατή η λήψη μικρών δειγμάτων ιστού για εργαστηριακή ανάλυση (βιοψία), που συχνά οδηγεί στην επιβεβαίωση της διάγνωσης.



Εικόνα 3: Διαγραμματική απεικόνιση διαδικασίας κολονοσκόπησης

Ευέλικτη σιγμοειδοσκόπηση. Ο γιατρός χρησιμοποιεί ένα λεπτό, εύκαμπτο σωλήνα για να εξετάσει το ορθό και το σιγμοειδές (το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου). Αυτή η εξέταση προτιμάται έναντι της πλήρους κολονοσκόπησης, σε περιπτώσεις σοβαρής φλεγμονής του εντέρου.



Εικόνα 4: Διαγραμματική απεικόνιση διαδικασίας ευέλικτης σιγμοειδοσκόπησης

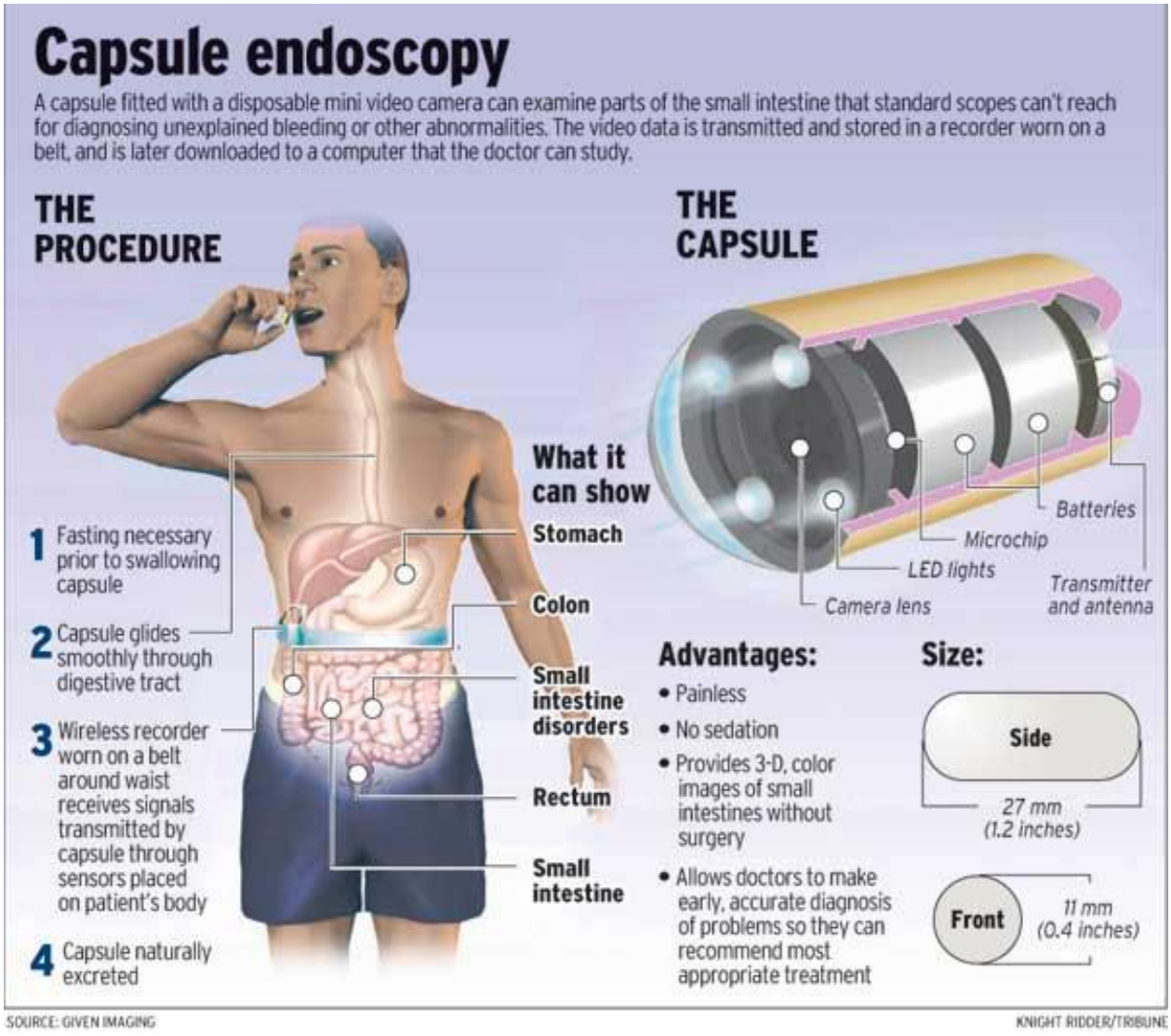
Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού συστήματος. Σε αυτή τη διαδικασία, ο γιατρός χρησιμοποιεί ένα λεπτό, εύκαμπτο σωλήνα για να εξετάσει τον φάρυγγα, τον οισοφάγο, το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο. Παρόλο που αυτές οι περιοχές σπάνια συνδέονται με τη νόσο του Crohn, αυτή η εξέταση μπορεί να συνιστάται εάν ο ασθενής παρουσιάσει ναυτία ή εμετό, δυσκολία στην κατανάλωση τροφής ή πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα.



Εικόνα 5: Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού συστήματος (πηγή: Cedarmed Healthcare Services, 2018).

Ενδοσκοπία καψακίων (ενδοσκόπηση με κάψουλα). Αυτή η διαδικασία χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στη διάγνωση της νόσου του Crohn που αφορά το λεπτό έντερο. Απαιτείται η κατάποση κάψουλας η οποία εμπεριέχει μια μικροσκοπική κάμερα και καθ' αυτόν τον τρόπο πραγματοποιείται λήψη εικόνων κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα. Στο τέλος της διαδικασίας η κάμερα εξέρχεται ανώδυνα από το σώμα του ασθενούς μέσω των κοπράνων. Αυτή η μέθοδος συνήθως χρησιμοποιείται συμπληρωματικά με άλλες

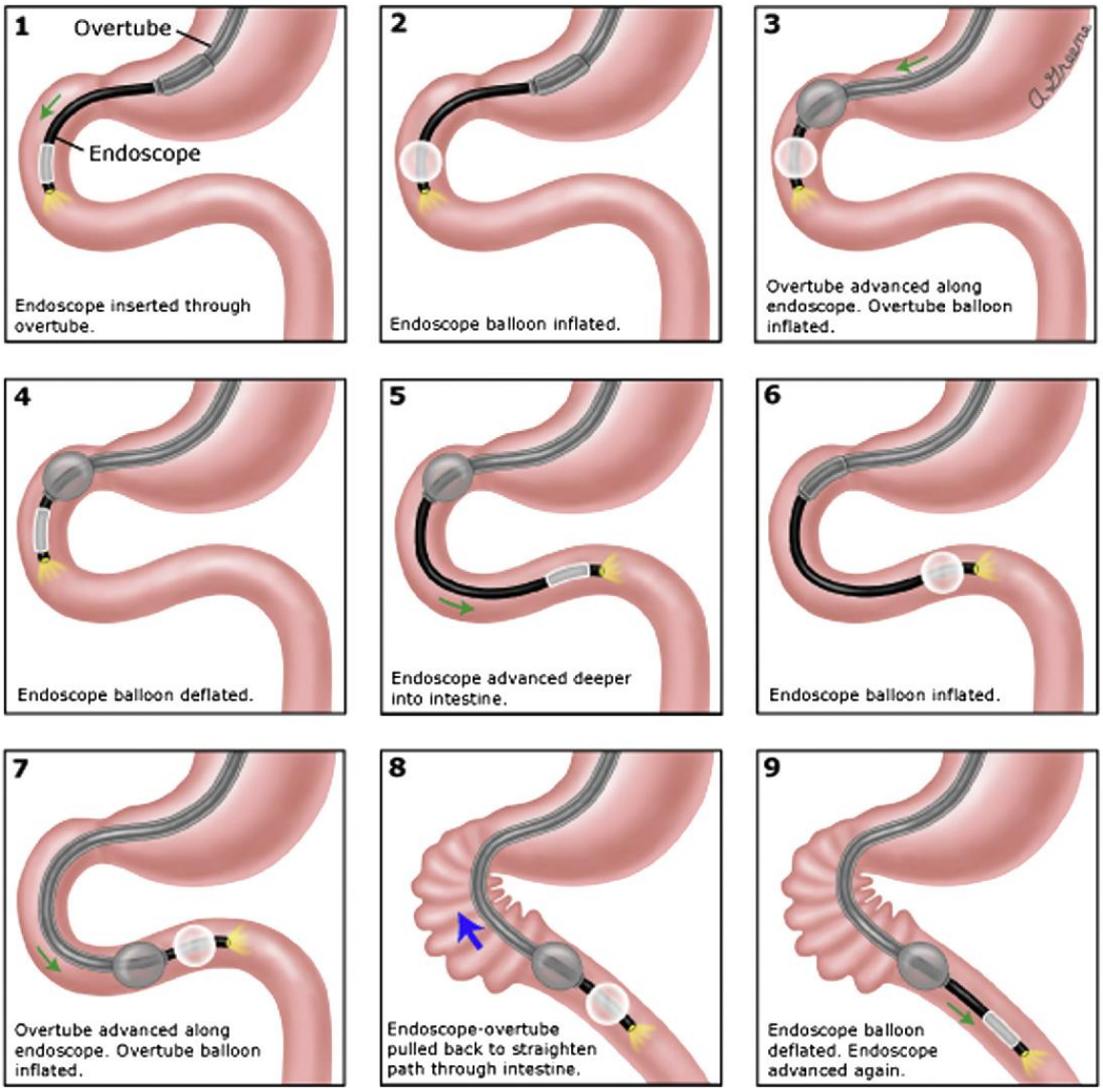
διαγνωστικές μεθόδους, οι οποίες προσφέρουν την δυνατότητα λήψης δείγματος προς βιοψία.



Εικόνα 6: Διαδικασία ενδοσκοπίας καψακίων (πηγή: Gastroenterology of Greater Orlando, 2018).

Εντεροσκόπηση. Διεξάγεται με ένα εργαλείο λεπτό σαν το γαστροσκόπιο, αλλά αρκετά μακρύτερο, με σκοπό να αξιολογηθεί εν τω βάθη το λεπτό έντερο. Σύγχρονες τεχνικές εντεροσκόπησης, όπως η τεχνική με την χρήση σπιράλ (spiral enteroscopy), η εντεροσκόπηση που διεξάγεται με την χρήση μονού μπαλονιού (single balloon enteroscopy) ή διπλού μπαλονιού (double balloon enteroscopy), αυξάνουν μεν το μήκος του εντέρου που δύναται να εξεταστεί αλλά παράλληλα αυξάνουν σημαντικά και τον συνολικό χρόνο εξέτασης, γεγονός το

οποίο δεν τις καθιστά προτιμητέες σε σύγκριση με άλλες διαγνωστικές τεχνικές. Αυτή η τεχνική είναι χρήσιμη όταν η ενδοσκόπηση με κάψουλα παρουσιάζει ανωμαλίες, αλλά η διάγνωση εξακολουθεί να είναι υπό αμφισβήτηση.

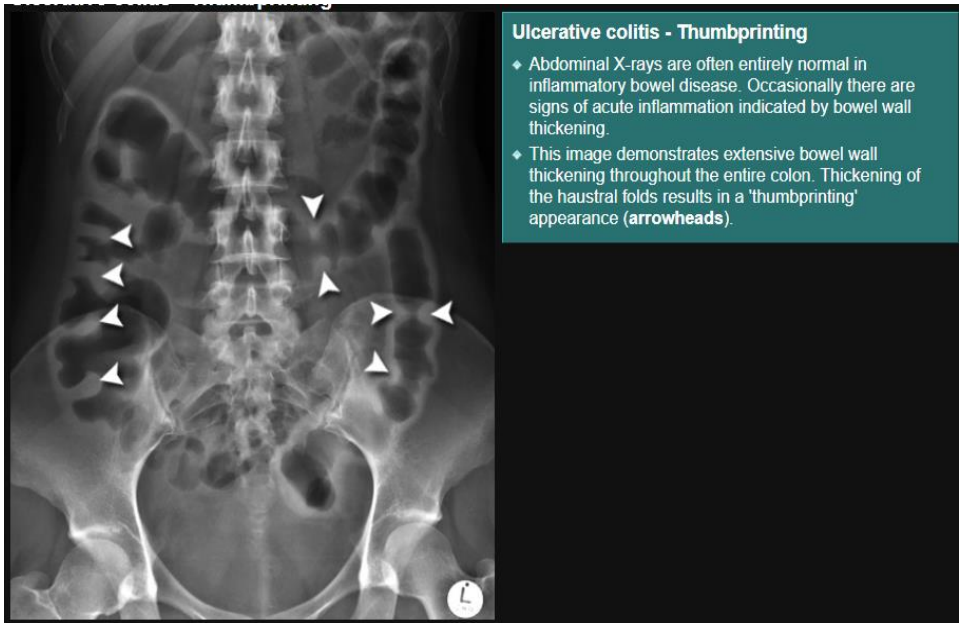


Εικόνα 7: Διαδικασία εντεροσκόπησης (πηγή: Kita, 2015).

1.7.3. ***Απεικονιστικές εξετάσεις***

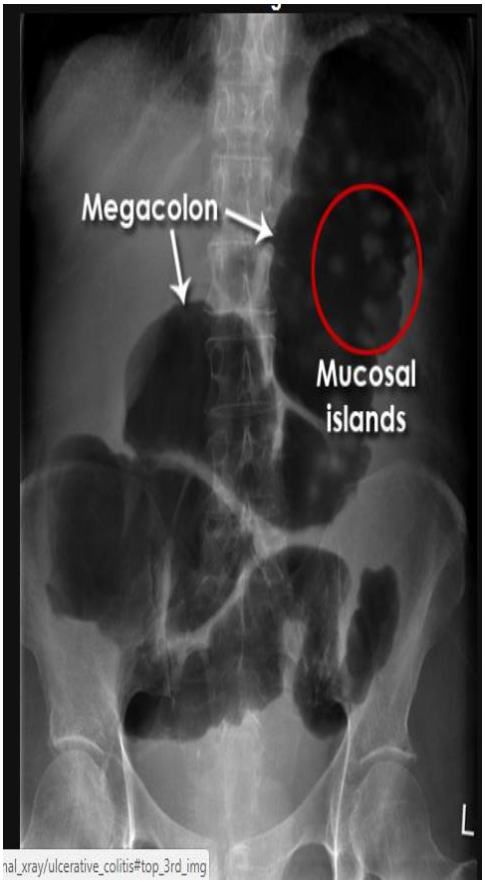
Ακτινογραφία θωρακικής κοιλότητας και κοιλιακής χώρας

Η ακτινογραφία θωρακικής κοιλότητας και κοιλιακής χώρας, συμβάλλει στην αξιολόγηση των νεφρών, των ουρητήρων και της ουροδόχου κύστης για νεφρολιθίαση και των σπονδυλικών σωμάτων για οστεοπενία ή οστεοπόρωση και ιεροϊλεΐδα (Panes et al., 2013). Σε περίπτωση σοβαρής οξείας κολίτιδας, η ακτινογραφία κοιλιακής χώρας εμφανίζει οίδημα και ακανόνιστο κόλον με εικόνα αποτυπωμάτων (εικόνα 8).



Εικόνα 8: Ακτινογραφία κοιλιακής χώρας ασθενούς με ελκώδη κολίτιδα (πηγή: Abdominal X-ray - Abnormalities - Ulcerative colitis, 2017).

Περιστασιακά, μπορεί να εμφανίζεται εντερική πνευμάτωση (αέρας στο κόλον). Ο ελεύθερος αέρας και τα ενδεικτικά συμπτώματα του τοξικού μεγακόλωνα (εικόνα 9), απεικονίζονται ως ένα συνεχές, επιμήκης τμήμα γεμάτο αέρα, με διάμετρο μεγαλύτερη από 6 cm, και χρήζει άμεσης χειρουργικής παρέμβασης (Deepak & Bruining, 2014).

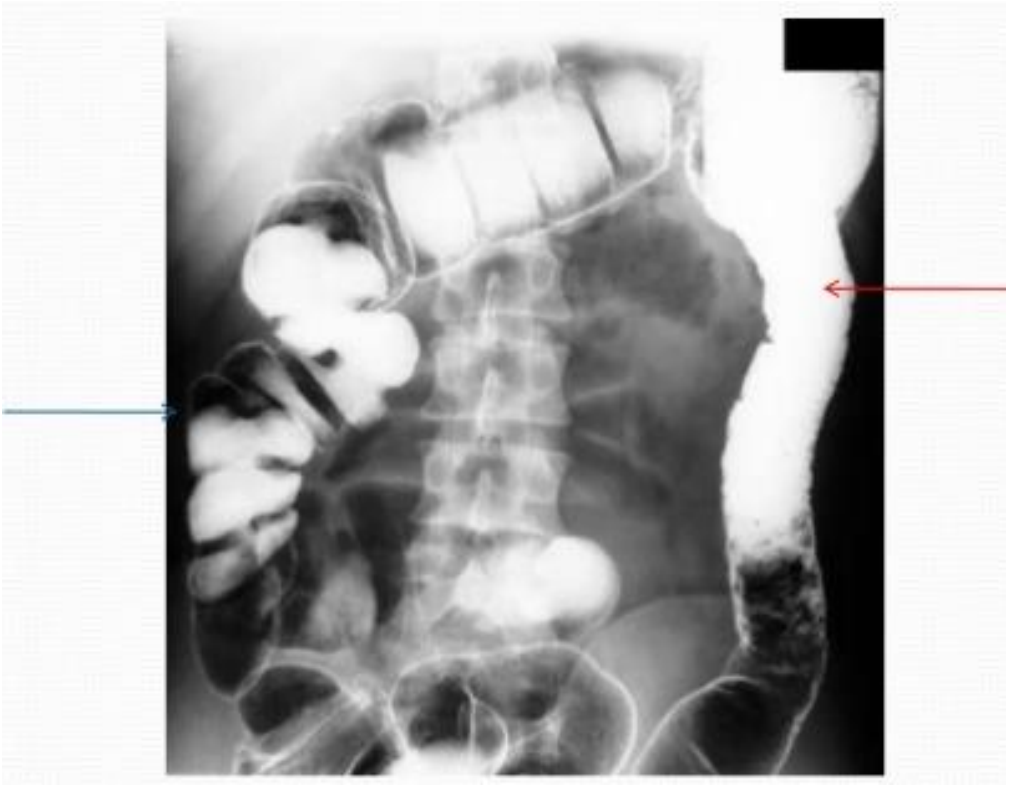


Εικόνα 9: Ακτινογραφία κοιλιακής χώρας ασθενούς με τοξικό μεγακόλωνα (πηγή: Deepak & Bruining, 2014).

Ακτινογραφικές μελέτες διπλής αντίθεσης με χρήση σκιαγραφικού βαρίου (κλύσμα βαρίου)

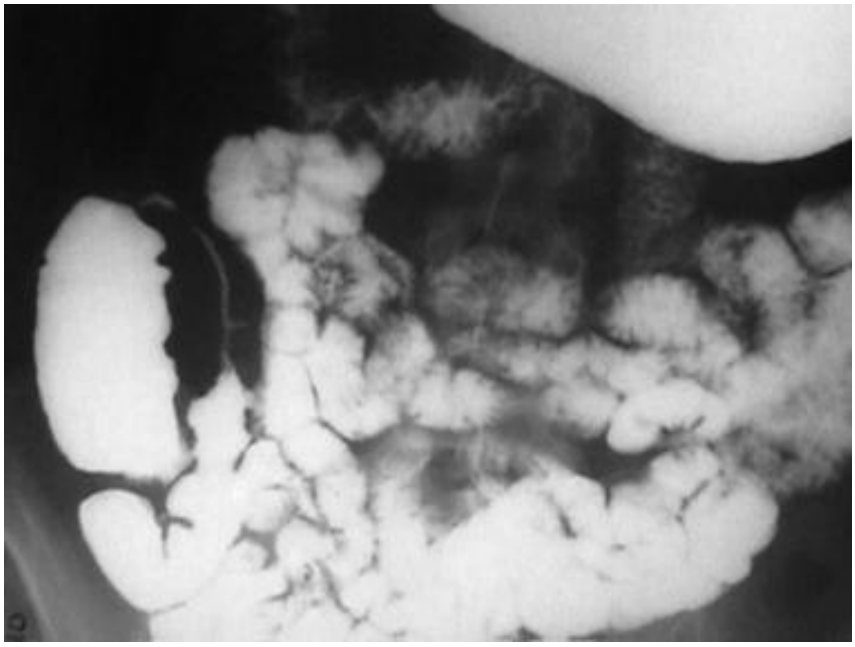
Η τεχνική απεικόνισης κλύσματος βαρίου αποτελεί μία από τις πρώτες μελέτες που επέτρεψαν τον χαρακτηρισμό των χαρακτηριστικών ευρημάτων που σχετίζονται με ΙΦΝΕ. Τα κλύσματα βαρίου αποδεικνύονται χρήσιμα σε περιπτώσεις περιορισμένης ή αδύνατης πρόσβασης στην ενδοσκόπηση, σε περιπτώσεις ατελούς κολονοσκόπησης ή για τη μέτρηση του μήκους στενώσεως (Kilcoyne, Kaplan & Gee, 2016). Αρκετοί όροι έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν ανωμαλίες που βρέθηκαν μετά από μελέτες βαρίου του παχέος εντέρου, ο επικρατέστερος όμως απεικονίζει τις υποκείμενες ανωμαλίες ως σωλήνα μόλυβδου ή σόμπας. Αυτό υποδηλώνει χρόνια ελκώδη κολίτιδα που έχει προκαλέσει απώλεια της κηλίδας του παχέος εντέρου εξαιτίας της απώλειας ελαστικότητας του παχέος εντέρου και της μετατροπής

του σε δύσκαμπτο σωλήνα που έχει υποστεί κάμψη (εικόνα 10) (Kilcoyne, Kaplan & Gee, 2016).



Εικόνα 10: Απεικονιστικό αποτέλεσμα μελέτης κλύσματος βαρίου που δείχνει την ψευδοπολυποίηση του φθίνοντος παχέος εντέρου σε έναν ασθενή με ελκώδη κολίτιδα. (πηγή: Rowe et al., 2018).

Το βάριο μπορεί να αναρριχηθεί στον τερματικό ειλεό σε πολλές περιπτώσεις, συμβάλλοντας στη διάγνωση της νόσου του Crohn. Το σύμβολο της χορδής (στενή ζώνη βαρίου που ρέει διαμέσου μιας φλεγμονώδους ή ουλώδους περιοχής) στο τερματικό ειλεό είναι χαρακτηριστικό μιας μορφής Crohn που παρατηρείται σε ραδιογραφήματα (εικόνα 11). Το κλύσμα του βαρίου αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή κολίτιδα, καθώς διατρέχουν κίνδυνο διάτρησης ή κατακρήμνισης τοξικού μεγάκολου (εικόνα 12).



Εικόνα 11: Ασθένεια Crohn που περιλαμβάνει τον τερματικό ειλεό. Παρατηρείται το σύμβολο της χορδής (αριστερά του αναγνώστη) (πηγή: Rowe et al., 2018).



Εικόνα 12: Ασθένεια Crohn που περιλαμβάνει τοξικό μεγακόλωνα

(πηγή: Rowe et al., 2018)

Υπερηχογραφία(US), απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) και αξονική τομογραφία (CT)

Η υπερηχογραφία (US) είναι μια μη επεμβατική τεχνική στη διάγνωση της νόσου του Crohn. Αν και αυτή η τεχνική έχει υψηλή αξιοπιστία, είναι λιγότερο ακριβής όταν η ασθένεια βρίσκεται κοντά στον τερματικό ειλεό (Panes et al., 2011). Η υπερηχογραφία, η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) και η αξονική τομογραφίας (CT) έχουν ισάξια αξιοπιστία για ολόκληρο το έντερο και είναι φερέγγυα στην αναγνώριση συριγγίων, αποστημάτων και στένωσης. Ωστόσο, η υπερηχογραφία μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα για αποστήματα. Η υπερηχογραφία και η MRI προτιμώνται συχνά συγκριτικά με την CT ανίχνευση, λόγω της έλλειψης κινδύνου ακτινοβολίας, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς (Panes et al., 2011).

Τα ευρήματα στη CT κοιλίας και λεκάνης αποτελούν ενδεικτικά στοιχεία για τις ΙΦΝΕ. Η πύκνωση του τοιχώματος του εντέρου στις CT ανιχνεύσεις μπορεί να συμβεί μόνο από τη συστολή των λείων μυών, ειδικά απουσίας άλλων εξωεντερικών φλεγμονωδών αλλαγών (Loftus, 2010). Εντούτοις, η παρουσία φλεγμονωδών μεταβολών (π.χ. μεσεντερική δέσμευση λίπους, αύξηση τοιχώματος, αυξημένη αγγειότητα) αυξάνει σημαντικά την προβλεπτική τιμή της CT ανίχνευσης. Η CT είναι η ιδανική απεικονιστική μέθοδος για να διαπιστωθεί αν ο ασθενής έχει αποστήματα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοδηγήσει τη διαδερμική αποστράγγιση αυτών των αποστημάτων. Η αξονική τομογραφία είναι επίσης η καλύτερη επιλογή για τον εντοπισμό ενδοκοιλιακών αποστημάτων, μεσεντερικής φλεγμονής και συρίγγων (Loftus, 2010).

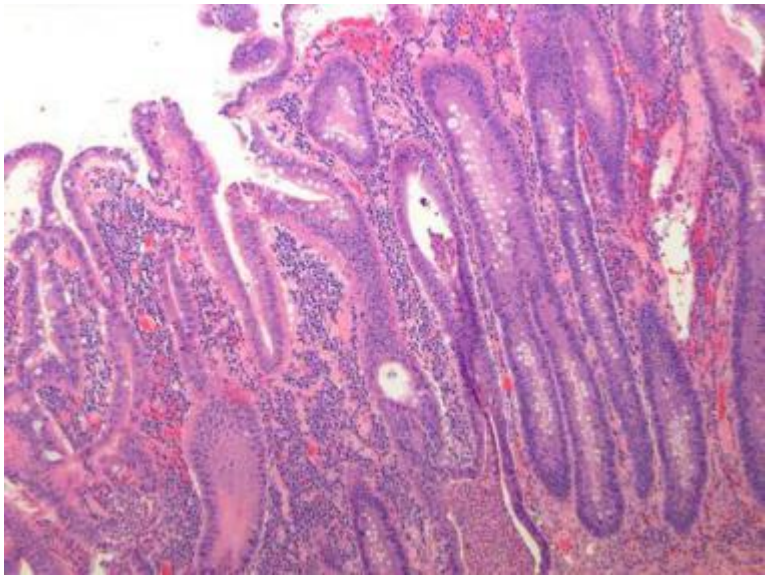
Η χρήση MRI επικυρώθηκε έπειτα από μελέτες που συνέκριναν αυτή τη μορφή απεικόνισης με τον τυπικό ενδοσκοπικό δείκτη βαρύτητας του Crohn (Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity) (Dulai et al., 2015). Η MRI αξιολογεί με ακρίβεια το πάχος του εντερικού τοιχώματος, την παρουσία και το βαθμό του οιδήματος και τα έλκη σε ασθενείς με νόσο Crohn. Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε ότι με τη σχετική αύξηση της αντίθεσης (relative contrast enhancement), η MRI μπορεί να διαδραματίσει ουσιαστικό ρόλο στην πρόβλεψη της δραστηριότητας της νόσου και της σοβαρότητας στη νόσο του Crohn (Dulai et al., 2015).

1.7.4. ***Ιστολογικά ευρήματα***

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια επιφανειακή φλεγμονή του τοιχώματος του εντέρου που περιορίζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στο παχύ έντερο. Μόνο σε περίπλοκες περιπτώσεις, όπως η εξέλιξη σε τοξικό μεγάκολο, τα βαθύτερα στρώματα του τοιχώματος του εντέρου εμπλέκονται με τη φλεγμονώδη διαδικασία. Η ελκώδης κολίτιδα περιλαμβάνει κυρίως το βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο, με το σχηματισμό αποστημάτων κρυπτών και ελκώσεων της βλεννογόνου (DeRoche, Xiao & Liu, 2014). Ο βλεννογόνος συνήθως εμφανίζεται κοκκιώδης και εύθρυπτος. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, σχηματίζονται ψευδοπολύποδες, που αποτελούνται από περιοχές υπερπλαστικής ανάπτυξης με διογκωμένο βλεννογόνο που περιβάλλεται από φλεγμονώδη βλεννογόνο με ρηχό έλκος. Σε σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, η φλεγμονή και η νέκρωση δύναται να επεκταθεί κάτω από το χόριο του βλεννογόνου του λεπτού λαιμού, περιλαμβάνοντας τον υποβλεννογόνο και τους κυκλικούς και διαμήκεις μυς (DeRoche, Xiao & Liu, 2014).

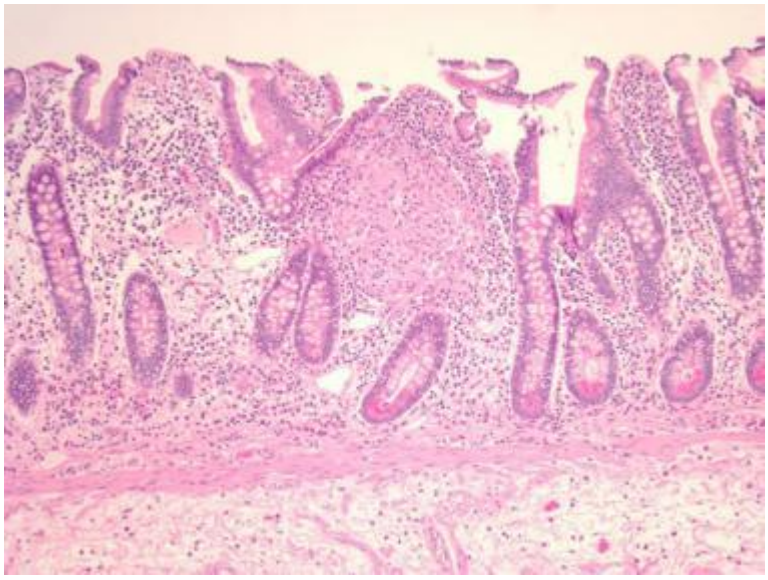
Η φλεγμονή στην ελκώδη κολίτιδα σχεδόν πάντα συμπεριλαμβάνει το ορθό και είναι συνεχόμενη, ανεξάρτητα από την έκταση του παχέος εντέρου. Εξαίρεση σε αυτόν τον κανόνα αποτελεί η εικόνα της αρχικής φλεγμονής που δείχνει να ακανόνιστη όταν η διαδικασία κολονοσκόπησης εκτελείται πολύ νωρίς στην πορεία της ελκώδους κολίτιδας, παρ' όλο που στις περισσότερες περιπτώσεις τα δείγματα βιοψίας του παρεμβαίνοντος φυσιολογικού βλεννογόνου συχνά αποκαλύπτουν φλεγμονή. Η εντερική φλεγμονή της ελκώδους κολίτιδας περιλαμβάνει μόνο το κόλον. Τα δείγματα βιοψίας καταδεικνύουν ουδετερόφιλη διείσδυση μαζί με αποστήματα κρυπτού και παραμόρφωση κρύπτη. Τα κοκκιώματα δεν εμφανίζονται στην ελκώδη κολίτιδα (DeRoche, Xiao & Liu, 2014).



Εικόνα 13: Χρόνιες αρχιτεκτονικές αλλαγές στην ελκώδη κολίτιδα. Διακρίνεται η διακλάδωση της κρύπτης και ανωμαλίες στο μέγεθος και σχήμα, με μια αύξηση των χρόνιων φλεγμονωδών κυττάρων στο χόριο (πηγή: Rowe et al., 2018)

🗁 ***Νόσος του Crohn***

Κατά τη νόσο του Crohn, προκαλείται φλεγμονή στο σύνολο του εντερικού τοιχώματος, με τα δείγματα βιοψίας να επιδεικνύουν κοκκιώματα (περίπου το 50%). Η παρουσία κοκκιωμάτων είναι συχνά χρήσιμη για τη διάγνωση, αλλά όχι απαραίτητη. Επειδή τα δείγματα βιοψίας που λαμβάνονται στην κολονοσκόπηση είναι γενικά επιφανειακά δείγματα βλεννογόνου, η διάγνωση πιθανόν να μην καθίσταται δυνατή και η διάκριση μεταξύ των δύο τύπων ΙΦΝΕ αποδεικνύεται δυσχερής (Novak et al., 2017). Ωστόσο, η ιστολογική εξέταση βοηθά επίσης να αποκλεισθούν περεταίρω αιτίες φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της μολυσματικής και ισχαιμικής κολίτιδας. Το χαρακτηριστικό πρότυπο της φλεγμονής στη νόσο του Crohn είναι η διασωληνική εμπλοκή του τοιχώματος του εντέρου με λεμφοειδή διηθήματα που περιέχει κοκκιώματα σαρκοειδούς (συνηθέστερα στον υποβλεννογόνο). Επίσης, συνήθη χαρακτηριστικά αποτελούν οι πολλαπλασιαστικές μεταβολές στον μυϊκό βλεννογόνο και στα νεύρα που διασκορπίζονται στο τοίχωμα του εντέρου και στο μυεντερικό πλέγμα. Στις εμπλεκόμενες εστίες του παχέος και του λεπτού εντέρου, η υπερπλασία κυττάρων Paneth είναι συχνή και μπορεί να παρατηρηθούν περιοχές πυλωρικής μεταπλασίας. Σε περιπτώσεις πλήρους εμφύσησης, σχηματίζονται μακρά και βαθιά φλύκταινα έλκη (Novak et al., 2017).



Εικόνα 14: Κοκκίωμα στο βλεννογόνο σε ασθενή με νόσο Crohn (πηγή: Rowe et al., 2018)

1.8. Θεραπεία

1.8.1. Φαρμακευτική παρέμβαση

Οι δύο στόχοι της θεραπείας είναι η επίτευξη της ύφεσης (επαγωγή) και της πρόληψης των φλεγμονών της νόσου (συντήρηση). Η φροντίδα ενός ασθενούς με ΙΦΝΕ μπορεί να είναι είτε διατροφικής, ιατρικής ή χειρουργικής φύσης , είτε συνδυασμός και των τριών. Ο αλγόριθμος διαχείρισης εξαρτάται, επίσης, από το εάν η διάγνωση αφορά τη νόσο του Crohn ή την ελκώδη κολίτιδα. Η ιατρική προσέγγιση για ασθενείς με ΙΦΝΕ πραγματοποιείται τόσο με συμπτωματική φροντίδα (δηλαδή ανακούφιση των συμπτωμάτων) όσο και με βλεννογονική επούλωση μετά από μια σταδιακή φαρμακευτική προσέγγιση, με κλιμάκωση του φαρμακευτικού σχήματος μέχρις ότου επιτευχθεί απόκριση (Schirbel & Fiocchi, 2010).

Η έννοια της βαθιάς επούλωσης του βλεννογόνου, ιδιαίτερα στη νόσο του Crohn, αποδεικνύεται όλο και πιο συνηθισμένη. Αρκετές μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνουν κατά κύριο λόγο αντι-TNF παράγοντες (και περιστασιακά τροποποιητές ανοσοποίησης), δείχνουν ότι η εξάλειψη της φλεγμονής (όπως αποδεικνύεται από ενδοσκοπικά και ιστολογικά κριτήρια) οδηγεί σε μείωση του ρυθμού χειρουργικής επέμβασης, της χρήσης κορτικοστεροειδών και του ρυθμού της νοσηλείας. Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύουν την άποψη περί χρήσεως

παραγόντων ανοσολογικής τροποποίησης (μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη) ή ενός από τους αντι-TNF παράγοντες , πρώιμα κατά την πορεία της ΙΦΝΕ (Baert et al., 2010, Mosli et al., 2015).

Εκτός από τη θεραπεία της υποκείμενης φλεγμονής, στους ασθενείς με ΙΦΝΕ συχνά απαιτείται συμπτωματική θεραπεία, ιδιαίτερα όταν τα συμπτώματα τους δεν σχετίζονται με την ενεργό φλεγμονή (Triantafillidis, Merikas & Georgopoulos, 2011). Η θεραπεία με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες όπως η λοπεραμίδη ή η διφαινοξυλάτη / ατροπίνη πρέπει γενικά να αποφεύγεται σε ασθενείς με ενεργή φλεγμονή, καθώς αυτά τα φάρμακα μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση τοξικού μεγακόλωνα σε άτομα με σημαντική φλεγμονή του κόλον. Παρόλα αυτά, σε άτομα που δεν εμφανίζουν ενεργό φλεγμονή, τόσο η λοπεραμίδη όσο και η διφαινοξυλάτη/ατροπίνη έδειξαν θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς και με τους δυο τύπους ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα σε χορηγούμενη δόση έως 25 μg/0.25 mg ημερησίως (Shah & Hanauer, 2007).

Παρομοίως, άλλοι παράγοντες που μπορεί να έχουν αντιχολινεργικές επιδράσεις πρέπει να αποφεύγονται, αν και τα αντισπασμωδικά φάρμακα αποδεικνύονται χρήσιμα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων (Srinath et al., 2012). Σε ασθενείς με νόσο Crohn οι οποίοι έχουν σημαντική νόσο ειλεού ή έχουν υποστεί εκτομή ειλεού, η διάρροια πιθανά να οφείλεται σε δυσαπορρόφηση χολικών αλάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνίσταται θεραπεία με ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων και χολικών αλάτων, όπως η χολεστυραμίνη, που συμβάλλει στην αντιμετώπιση της διάρροιας (Tiratterra et al., 2018).

Κλιμακωτή προσέγγιση, μπορεί να ληφθεί σε ήπιες ως μέτριες περιπτώσεις ΙΦΝΕ. Το πρώτο βήμα στη φαρμακευτική θεραπεία για ΙΦΝΕ είναι συνήθως τα αμινοσαλικυλικά (Mowat et al., 2011), αλλά κανένα δεν έχει αποδειχθεί με ακρίβεια πιο ευεργετικό συγκριτικά με τα υπόλοιπα, για όλους τους ασθενείς. Αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας από ότι για τη νόσο Crohn, όπου τα δεδομένα αποτελεσματικότητας δείχνουν περιορισμένα. Για τη νόσο του Crohn, η μετρονιδαζόλη ή η σιπροφλοξασίνη χρησιμοποιούνται περιστασιακά, ιδιαίτερα για την περιπρωκτική ασθένεια ή για φλεγμονώδη μάζα (Mowat et al., 2011).

Εάν ο οργανισμός του ασθενούς αποτύχει να ανταποκριθεί σε επαρκή δόση αμινοσαλικυλικών, το δεύτερο στάδιο είναι συχνά κορτικοστεροειδή, τα οποία τείνουν να παρέχουν ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων και σημαντική μείωση της φλεγμονής (Ford

et al., 2011). Η πιο συνηθισμένη χορηγούμενη δόση κορτικοστεροειδών σε μέτριας έντασης εξάρσεις είναι η δια στόματος λήψη πρεδνιζόνη (10-40 mg / ημέρα), ενώ για εξάρσεις μεγαλύτερης έντασης η χορηγούμενη δόση είναι αυξημένη (30 - 60 mg / ημέρα). Οι εξάρσεις των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο συνήθως διαχειρίζονται σε περιβάλλον εξωτερικών ιατρείων. Ωστόσο, μια σημαντική (αν και αρκετά συχνά παραβλέπεται) ανησυχία στη διαχείριση των ΙΦΝΕ είναι η δοσολογία και η διάρκεια της χρήσης της θεραπείας με κορτικοστεροειδή (Girardin et al., 2012). Για έξαρση μέτριας σοβαρότητας, μια δόση πρεδνιζόνης 20-40 mg / ημέρα(ή ισοδύναμο) είναι συχνά επαρκής για τη θεραπεία των φλεγμονών (Dye et al., 2013). Μόλις παρατηρηθεί κλινική ανταπόκριση, η δόση αναπροσαρμόζεται. Οι περισσότεροι ασθενείς που χρησιμοποιούν δια στόματος κορτικοστεροειδή είναι σε θέση να σημειώσουν περεταίρω θετικά αποτελέσματα μετά την αρχική υποχώρηση των συμπτωμάτων, ύστερα από μικρή αναπροσαρμογή της χορηγούμενης δόσεως (Römkens et al., 2016).

Σε ασθενείς που βρίσκονται υπό παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών, η αναπροσαρμογή της χορηγούμενης δόσης είναι απαραίτητη για την πρόληψη υποτροπής. Αν, παρόλα αυτά, παρατηρηθεί επανεμφάνιση συμπτωμάτων, τότε η χρήση και χορήγηση ανοσορρυθμιστών ή αντι-TNF θα πρέπει να εξεταστεί (Pariente & Laharie, 2014). Οι παράγοντες ανοσολογικής τροποποίησης είναι φάρμακα βαθμού ΙΙΙ και χρησιμοποιούνται όταν τα κορτικοστεροειδή αποτυγχάνουν ή απαιτούνται για παρατεταμένες περιόδους. Οι αντι-TNF μονοκλωνικές αντισωματικές θεραπείες είναι επίσης φάρμακα σταδίου ΙΙΙ που είναι αποτελεσματικές τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την αζαθειοπρίνη (Triantafillidis, Merikas & Georgopoulos, 2011). Παραδοσιακά, χορηγούνται αντι-TNF παράγοντες όταν η νόσος του Crohn δεν ανταποκρίνεται στα στεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά. Ωστόσο, η έγκαιρη εισαγωγή αυτών των παραγόντων, σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών ή σε άτομα με σοβαρή ή ενδεχομένως επιθετική μορφή ΙΦΝΕ, είναι δυνατό να τροποποιήσει την πορεία της νόσου (Peyrin-Biroulet et al., 2016).

Οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για την χρήση ανοσορρυθμιστών (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη) (Sharara, 2016) ή αντι-TNF παραγόντων (ινφλιξιμάμπη,

αδαλιμουμάμπη, κερτολιζουμάμπη πεγόλη) (Park et al., 2014) και βιολογικών παραγόντων (Amiot & Peyrin-Biroulet, 2015), εάν παρατηρούνται συχνές εξάρσεις (> 1-2 φορές), αν σημειώνεται παρατεταμένη διάρκεια χορήγησης στεροειδών (περισσότερο από μερικές εβδομάδες το χρόνο), εάν προκαλείται υποτροπή των συμπτωμάτων λόγω μειωμένης δόσης των στεροειδών (εξαρτώμενη από στεροειδή) ή εάν τα στεροειδή δεν δείχνουν αποτελεσματικά (στεροειδή ανθεκτικά).

Σημαντικό πρόβλημα για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ αποτελεί η μείωση της οστικής πυκνότητας λόγω της μειωμένης απορρόφησης ασβεστίου (λόγω της υποκείμενης ασθένειας ή της χρήσης κορτικοστεροειδών) (Hu et al., 2017). Η οστεοπόρωση είναι μια σοβαρή επιπλοκή που αφορά το 40% των ασθενών με ΙΦΝΕ και αυξάνει τον κίνδυνο για κατάγματα. Όλοι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χρήση στεροειδών για διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες, θα πρέπει να υπόκεινται σε αξιολόγηση οστικής μάζας και αιματολογικό έλεγχο ασβεστίου. Η θεραπεία με διφωσφονικά και συμπληρώματα ασβεστίου μπορεί να ξεκινήσει σε ασθενείς με σημαντικά χαμηλή οστική πυκνότητα (Hu et al., 2017).

1.8.2. ***Χειρουργική παρέμβαση***

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια χειρουργικά θεραπεύσιμη ασθένεια. Ωστόσο, η νόσος του Crohn μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού από το στόμα ως τον πρωκτό, καθιστώντας την χειρουργική παρέμβαση σχεδόν αδύνατη, αυξάνοντας το ενδεχόμενο υποτροπής της νόσου. Επιπλέον, η επαναλαμβανόμενη αναγκαιότητα χειρουργικής επέμβασης και εκτομής του εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο βραχέος εντέρου και εξάρτηση από παρεντερική διατροφή (Connelly & Koltun, 2013).

Ελκώδης κολίτιδα

Η χειρουργική επέμβαση ως θεραπευτική επιλογή εξετάζεται για ασθενείς στους οποίους αποτυγχάνει η φαρμακευτική θεραπεία, καθώς οι πιθανότητες πλήρους θεραπείας είναι αυξημένες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παθήσεις του παχέος εντέρου και εκείνους με δυσπλασία ή κακοήθεια του κόλου εντέρου (Kornbluth & Sachar, 2010). Περίπου το 25% -30% των ασθενών μπορεί να χρειαστεί χειρουργική αντιμετώπιση (World Gastroenterology Organisation Global Guideline, 2009). Οι ενδείξεις για κολεκτομή είναι οι ακόλουθες:

- Ενδεχόμενη φλεγμονή
- Οι προκαρκινικές μεταβολές (δυσπλασία υψηλού βαθμού ή αποδεδειγμένη πολυκεντρική δυσπλασία χαμηλής βαθμίδας επιβεβαιωμένη από 2 ειδικούς παθολόγους)
- Μη-ανοχή στην ιατρική θεραπεία
- Τοξικό μεγάκολο
- Διάτρηση

Οι χειρουργικές επιλογές για την ελκώδη κολίτιδα ποικίλλουν. Επί του παρόντος, οι 2 πιο συνηθισμένες επιλογές είναι η πρωκτοκολεκτομή με ειλεοστομία και ολική πρωκτοκολεκτομή με ειλεοανική αναστόμωση (World Gastroenterology Organisation Global Guideline, 2009).

Μια πληθυσμιακή μελέτη από τους Silva et al (2011), έδειξε ότι οι κύριοι παράγοντες πρόβλεψης των σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι η ηλικία και οι πολλαπλές συννοσηρότητες. Επιπλέον, τα πιο δυσμενή αποτελέσματα σημειώθηκαν όταν η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε 14 ή περισσότερες ημέρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο κάτω από συνθήκες έκτακτης ανάγκης σε ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί σε ιατρική θεραπεία (Silva et al., 2011).

📂 ***Νόσος του Crohn***

Η χειρουργική επέμβαση για τη νόσο του Crohn εκτελείται συνηθέστερα σε πάσχοντες με επιπλοκές της νόσου (δηλαδή, στενώσεις ή συρίγγια). Περίπου το 70% των ασθενών με ειλεοκολική νόσο του Crohn απαιτεί χειρουργική επέμβαση (World Gastroenterology Organisation Global Guideline, 2009). Γενικά, συνίσταται η συντηρητική εκτομή, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής ανάπλασης του εντέρου (strictureplasty) (Limmer, Koh & Gilmore, 2017), σε αντίθεση με την χειρουργική επέμβαση, με σκοπό τη διατήρηση του μήκους του εντέρου σε περίπτωση που απαιτείται επιπλέον χειρουργική επέμβαση στο μέλλον (Torres et al., 2016).

Αν και η χειρουργική επέμβαση είναι μια συνήθης πιθανή επιλογή για τη νόσο Crohn, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι δεν είναι θεραπευτική και ότι η επανεμφάνιση της νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση είναι ο κανόνας. Η υποτροπή της νόσου γενικά μιμείται το αρχικό πρότυπο ασθένειας στη χειρουργική αναστόμωση. Ενδοσκοπικές ενδείξεις επαναλαμβανόμενης φλεγμονής εμφανίζονται στο 93% των ασθενών ήδη από τον πρώτο χρόνο μετά το χειρουργείο (World Gastroenterology Organisation Global Guideline, 2009).

1.8.3. ***Διατροφή, τροποποιήσεις τρόπου ζωής και δραστηριότητα***

Η διατήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, όπως υιοθετώντας υγιεινές διατροφικές επιλογές, η επαρκής άσκηση και η ελαχιστοποίηση των κακών συνηθειών, έχουν οφέλη για όλους, και ιδιαίτερα για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πληθυσμιακών μελετών, η διατήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διαχείριση των συμπτωμάτων, προσδίδοντας καλύτερο προσδόκιμο ζωής (Owczarek et al., 2016, Haskey & Gibson, 2017).

Τα άτομα με ΙΦΝΕ συχνά εμφανίζουν τα παρακάτω:

- Απώλεια όρεξης: Λόγω της αδιαθεσίας, του πόνου και της ναυτίας, καθώς και της διάρροιας
- Απώλεια βάρους: Ως αποτέλεσμα της διάρροιας και της απώλειας όρεξης
- Δυσαπορρόφηση υγρών, θρεπτικών συστατικών και ηλεκτρολυτών, λόγω φλεγμονής στο λεπτό και / ή στο παχύ έντερο
- Διαταραχές που σχετίζονται με τη διατροφή (Crohn's & Colitis Foundation of America, 2018b).

Δεν υπάρχουν γνωστές διατροφικές αλλαγές ή αλλαγές στον τρόπο ζωής που συμβάλλουν στην πρόληψη της ΙΦΝΕ και δεν έχει ακόμη αποδειχθεί με συνέπεια αν οι διατροφικές ουσίες προκαλούν ενεργοποίηση της ΙΦΝΕ. Γενικά, τα άτομα που έχουν είτε ελκώδη κολίτιδα είτε νόσο του Crohn πρέπει να τρώνε μικρά και τακτικά γεύματα. Η ημερήσια πρόσληψη θα πρέπει να γίνεται τμηματικά σε 5-6 μικρότερες μερίδες και η συχνότητα πρόσληψης θα πρέπει να πραγματοποιείται με μεσοδιάστημα 2-3 ωρών. Τα μικρότερα και

συχνότερα γεύματα θα βοηθήσουν στην μείωση του φορτίου στο πεπτικό σύστημα, συμβάλλοντας σε πιο ευεργετική αφομοίωση των τροφών(Haskey & Gibson, 2017).

Απαραίτητη είναι επίσης και η μείωση πρόσληψης λιπαρών και τηγανιτών τροφίμων, τα οποία οδηγούν σε δημιουργία αερίων και διάρροιας. Τα λίπη αυξάνουν την εντερική περίσταλση και επομένως και τον πόνο. Η μειωμένη κατανάλωση λιπαρών, βουτύρων, τρανς λιπαρών (είτε φυσικά είτε βιομηχανικά παραγόμενα) και μαργαρινών, κρέμας αλλά και επιδορπίων συμβάλλει στη μείωση της πρόσληψης λίπους. Ωστόσο, ενδείκνυται η ενθάρρυνση των ασθενών ως προς την αύξηση πρόσληψης πηγών τροφίμων πλούσιων σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (Knight-Sepulveda et al., 2015).

Αν και τα στοιχεία που συνδέουν τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης σακχάρων και ανάπτυξης ΙΦΝΕ είναι αρκετά διαφοροποιημένα, υπάρχει αποδεδειγμένη συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης κατανάλωσης σακχάρων και της επιδείνωσης των συμπτωμάτων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Durchschein, Petritsch & Hammer, 2016). Η μείωση πρόσληψης σακχάρων, όπως αυτά που βρίσκονται στο μέλι, τα επιδόρπια, τα αναψυκτικά και τους συμπυκνωμένους χυμούς φρούτων συμβάλλει επίσης στον περιορισμό των συμπτωμάτων, καθώς τα σάκχαρα φαίνεται να προκαλούν ή να επιδεινώνουν τα συμπτώματα διάρροιας (Durchschein, Petritsch & Hammer, 2016). Η κατανάλωση τεχνητών γλυκαντικών, ιδιαίτερα της σουκραλόζης, μπορεί να προκαλέσει ή να αυξήσει την πιθανότητα διάρροιας και θα πρέπει επίσης να αποφεύγεται (Rodriguez-Palacios et al., 2018).

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ θα πρέπει επίσης να καταναλώνουν μειωμένες ποσότητές γάλακτος ή γαλακτοκομικών προϊόντων, ιδιαίτερα κατά τις περιόδους έξαρσης της νόσου. Το γάλα και τα παράγωγά του (γάλα, κρέμα γάλακτος και επεξεργασμένα τυριά), με εξαίρεση το γιαούρτι ανεξαρτήτου περιεκτικότητας σε λιπαρά, προκαλούν επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΙΦΝΕ. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα θα πρέπει να επανεισάγονται σταδιακά στη διατροφή, σύμφωνα με την προσωπική ανοχή του ασθενούς, ώστε να εξασφαλίζεται η επαρκής πρόληψη ασβεστίου και βιταμίνης D (Brasil Lopes et al., 2014).

Επίσης οι ασθενείς με ΙΦΝΕ θα πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση προπαρασκευασμένων ή ημικατεργασμένων προϊόντων (Knight-Sepulveda et al., 2015). Απαραίτητη είναι η ελαχιστοποίηση της κατανάλωσης πικάντικων γευμάτων και συστατικών

(π.χ. καρυκεύματα κτλ.). Παρ’ όλα αυτά, ορισμένα καρυκεύματα, όπως ο κουρκουμάς που είναι πλούσιος σε κουρκουμίνη (μια ουσία γνωστή για την υψηλή της αντιφλεγμονώδη δράση της), μπορούν να προστίθενται στα γεύματα των ασθενών σε ελεγχόμενες ποσότητες (Haskey & Gibson, 2017).

Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ συστήνεται να αποφεύγουν τα καρύδια και τους ξηρούς καρπούς, τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, όπως τα νωπά φρούτα και τα λαχανικά, αλλά και τα προϊόντα ολικής αλέσεως, καθώς αυτά προκαλούν επιδείνωση των συμπτωμάτων (ειδικά όταν υπάρχει έξαρση της εντερικής φλεγμονής) (Brotherton et al., 2016). Κατά τη διάρκεια των φλεγμονωδών εξάρσεων, είναι απαραίτητο να αποφεύγονται οι νιφάδες βρώμης και καλαμποκιού καθώς και τα όσπρια, τα λαχανικά και τα φρούτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες (ιδίως λάχανο, εσπεριδοειδή, δαμάσκηνα, σταφύλια και βερίκοκα). Προκειμένου να αποφεύγονται οι αβιταμινώσεις και οι ελλείψεις θρεπτικών στοιχείων, τα φρούτα και τα λαχανικά που καταναλώνονται πρέπει να αποφλοιώνονται, να αφαιρούνται οι σπόροι και να υποβάλλονται σε θερμική κατεργασία (π.χ. βρασμένα λαχανικά και φρούτα ή ζωμός λαχανικών) (Ananthakrishnan et al., 2013 · Hou, Lee & Lewis, 2014).

Παρ’ όλα αυτά, η μελέτη των Pituch-Zdanowska, Banaszkiewicz & Albrecht (2015),δείχνει ότι η πρόσληψη διατροφικών ινών σε χαμηλές ποσότητες παρουσιάζει σημαντικά κλινικά οφέλη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η χορήγηση ορισμένων τύπων διαιτητικών ινών συμβάλλει στη διατήρηση της ύφεσης και στη μείωση των βλαβών του εντερικού βλεννογόνου κατά τη διάρκεια της νόσου. Τα περιγραφόμενα αποτελέσματα σχετίζονται κυρίως με την αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων μικρής ανθρακικής αλυσίδας (SCFA) από τον ινώδη ιστό του εντέρου, μετά από χορήγηση διαιτητικών ινών. Τα SCFA έχουν ανοσοδιαμορφωτικές ιδιότητες, επιταχύνουν τις διαδικασίες επούλωσης και αναγέννησης του εντερικού επιθηλίου και μειώνουν το pH του παχέος εντέρου διεγείροντας την ανάπτυξη της ευεργετικής μικροχλωρίδας και εμποδίζουν την ανάπτυξη των παθογόνων (Pituch-Zdanowska, Banaszkiewicz & Albrecht, 2015).

Τέλος οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, πρέπει να παροτρύνονται να καταναλώνουν μικρά και συχνά γεύματα. Επίσης, ενδείκνυται η κατανάλωση προβιοτικών είτε μέσω της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε προβιοτικά (γάλα, γιαούρτι κτλ.) είτε με την μορφή συμπληρώματος διατροφής, ώστε να διατηρείται σε υγιή επίπεδα η μικροχλωρίδα του γαστρεντερικού σωλήνα

(Quah, 2013). Επιπλέον, σε περιπτώσεις αβιταμίνωσης ή έλλειψης βιταμινών και ιχνοστοιχείων είναι συνετό να χορηγούνται συμπληρώματα πολυβιταμινών και ιχνοστοιχείων, τουλάχιστον για το απαραίτητο διάστημα μέχρι οι ανάγκες του ασθενούς να καλύπτονται εξ' ολοκλήρου από την διαιτητική πρόσληψη, λαμβάνοντας υπ' όψη στη χορήγηση τις εξατομικευμένες ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς (Ghishan & Kiela, 2017).

Κεφάλαιο 2: Φαρμακευτική δράση της μαστίχας Χίου

2.1. Μαστίχα Χίου

Η μαστίχα είναι μια ρητίνη που λαμβάνεται από το μαστιχόδεντρο (*Pistacia lentiscus*). Η μαστίχα συμπεριλαμβάνεται στην παραγωγή και παρασκευή μιας μεγάλης ποικιλίας τροφίμων, φαρμάκων, καθώς και άλλους τομείς της βιομηχανίας (καλλυντικά, έλαια κτλ.). Στην Ελλάδα συχνά αναφέρεται και ως τσίχλα ή τσίκλα, η οποία διατίθεται ευρέως στο εμπόριο και περιέχει ως βασικό συστατικό την μαστίχα . Συχνά επίσης αναφέρεται και ως «δάκρυ της Χίου», αφού παράγεται παραδοσιακά και σε μεγάλες ποσότητες στο ομώνυμο νησί. Η φυσική της μορφολογία είναι αυτή της ρητίνης (Ζαχαρόπουλος & Μπαρμπίκας, 2007).

Η αρχική της μορφή έχει την εικόνα μιας κολλώδης χυμώδης ουσία, η οποία ξηραίνεται στον ήλιο σε κομμάτια εύθραυστης, ημιδιαφανής ρητίνης. Κατά την μάσηση, η ρητίνη μαλακώνει και γίνεται ένα λαμπερό, λευκό και αδιαφανές κόμμι. Αρχικά εμφανίζει πικρή γεύση, και στη συνέχεια, απελευθερώνει μια αναζωογονητική επίγευση που φέρει την αίσθηση πεύκου ή κέδρου (Ζαχαρόπουλος & Μπαρμπίκας, 2007).

2.1.1. Το φυτό

Το μαστιχόδεντρο ή σχίνος, (*Pistacia lentiscus*) είναι ένας αειθαλής πυκνόφυλλος θάμνος, που κατατάσσεται στην οικογένεια της τερεβίνθου (*Terebinthus lentisca Chia*). Μέγιστο ύψος ανάπτυξης του μαστιχόδεντρου είναι τα 3 μέτρα. Όσο μεγαλύτερο ηλικιακά είναι το δέντρο, τόσο περισσότερο εξαπλώνονται τα κλαδιά του, ενώ το ανοιχτό χρώμα του κορμού σταδιακά μετατρέπεται σε σκούρο σταχτί (εικόνα 14). Η επιφάνεια του κορμού παρουσιάζει ομοιότητες με εκείνη του κορμού του πεύκου, εμφανίζοντας ακανόνιστες πλάκες (σαν τις ρυτίδες στο ανθρώπινο πρόσωπο) (εικόνα 15) (Σαββίδης, 2000).



Εικόνα 15: Μαστιχόδεντρο

Τα μαστιχόδεντρα ευδοκιμούν σε όλη την έκταση της Μεσογείου. Στην Ελλάδα, στο νησί της Χίου και ιδιαίτερα στα νότια χωριά της (Μαστιχοχώρια), αναπτύσσεται και καλλιεργείται μία ξεχωριστή ποικιλία σχίνου, ο μαστιχοφόρος σχίνος (*Pistacia lentiscus* var. Chia), από τον οποίο προέρχεται η φυσική ρητίνη (μαστίχα). Η μαστίχα αποτελεί, την βασικότερη καλλιέργεια του νησιού, πάνω στην οποία στηρίζεται μεγάλο μέρος της τοπικής οικονομίας (Σαββίδης, 2000).



Εικόνα 16: Η «ρυτιδιασμένη» επιφάνεια του φλοιού του μαστιχόδεντρου και τα κρυσταλλικά δάκρυα κατά την περίοδο της συγκομιδής

2.2. Ιστορία

Η μαστίχα καλλιεργείται και συλλέγεται για τουλάχιστον 2.500 χρόνια από την Ελληνική Αρχαιότητα. Η λέξη μαστίχα προέρχεται από τα ελληνικά: μαστιχει που σημαίνει "για να μαλακώσει τα δόντια", η οποία είναι επίσης η πηγή της αγγλικής λέξης masticate. Η πρώτη αναφορά των «δακρύων» μαστίχας έγινε από τον Ιπποκράτη, ο οποίος χρησιμοποίησε τη μαστίχα για την πρόληψη πεπτικών προβλημάτων, κρυολογήματος και σαν αποσμητικό για την αναπνοή (Κριτάκη και συνεργάτες, 2007).

Οι Ρωμαίοι αυτοκράτορες χρησιμοποίησαν μαστίχα μαζί με μέλι, πιπέρι και αυγό στο αρωματικό κρασί conditum paradoxum. Κατά την Βυζαντινή Αυτοκρατορία, το εμπόριο μαστίχας ήταν αποκλειστικό προνόμιο της αυτοκρατορικής οικογένειας, ενώ κατά την οθωμανική αυτοκρατορία, ο σουλτάνος συγκέντρωνε την καλύτερη μαστίχα για να την στείλει στο χαρέμι του (Κριτάκη και συνεργάτες, 2007). Κατά την οθωμανική κυριαρχία της Χίου, η μαστίχα άξιζε το βάρος της σε χρυσό. Η ποινή για την κλοπή μαστίχας ήταν εκτέλεση με εντολή του σουλτάνου. Στη σφαγή της Χίου το 1822, ο λαός της περιφέρειας Μαστιχοχωρίων απαλλάχθηκε από τη θανατική ποινή ως αντάλλαγμα της παροχής μαστίχας στον σουλτάνο και το χαρέμι του. Εκείνη την περίοδο τα χωριά που είχαν πλούσια παραγωγή μαστίχας, μετατράπηκαν σε φρούρια, περιτριγυρισμένα από ψηλά τείχη και άνευ εισόδου στο επίπεδο του δρόμου, ώστε να προστατεύεται η παραγωγή από τους εισβολείς (Σαββίδης, 2000).

Αν και το λικέρ είναι πολύ νεότερο, εξακολουθεί να είναι συνδεδεμένο με την ελληνική ιστορία. Τα χωνευτικά λικέρ, παρόμοια με τη μαστίχα αλλά με σταφύλια, ήταν γνωστά ως ελληνικά ελιξήρια πριν από τη Γαλλική Επανάσταση. Από το 1997 η μαστίχα Χίου αποτελεί προϊόν «Προστατευόμενης Ονομασίας προέλευσης- ΠΟΠ» Η παραγωγή μαστίχας απειλήθηκε από τη δασική πυρκαγιά της Χίου που κατέστρεψε αρκετά μεγάλη έκταση μαστιχόδεντρων τον Αύγουστο του 2012 (Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου, 2014).

2.3. Καλλιέργεια

Η παραγωγή της ρητίνης είναι μια διαδικασία που λαμβάνει χώρα καθ' όλη τη διάρκεια του έτους για τους τοπικούς καλλιεργητές. Η συγκομιδή είναι γνωστή ως «κέντος» και πραγματοποιείται από τις αρχές Ιουλίου έως τις αρχές Οκτωβρίου. Αρχικά, η περιοχή γύρω από τα δέντρα καθαρίζεται και ψεκάζεται με αδρανές ανθρακικό ασβέστιο. Στη συνέχεια, πραγματοποιούνται 5-10 τομές στο φλοιό κάθε δέντρου, με απόσταση 4-5 ημερών, ώστε να απελευθερωθεί ο σβώλος. Δεδομένου ότι αυτές οι σταγόνες κρέμονται από το δέντρο και λάμπουν στο φως του ήλιου, λέγεται ότι μοιάζουν με κρυσταλλικά δάκρυα, για αυτό και η μαστίχα είναι γνωστή ως «δάκρυα της Χίου» (Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου, 2015). Απαιτούνται περίπου 15-20 ημέρες για να σκληρύνουν οι πρώτοι κρύσταλλοι και να πέσουν στο έδαφος. Στη συνέχεια τα κομμάτια της ξηρής μαστίχας συλλέγονται και πλένονται με φυσικό νερό πηγής από τους αγρότες, οι οποίοι ξοδεύουν το μεγαλύτερο μέρος του χειμώνα στον καθαρισμό και διαχωρισμό των δακρύων από την άμμο. Αυτή η διαδικασία καθαρισμού εκτελείται χειρωνακτικά και ρυθμίζεται από το νομοθετικό πλαίσιο της Ένωσης Μαστιχοπαραγωγών. Εκτός από την μαστίχα, παράγεται επίσης και μαστιχέλαιο (Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου, 2015).



Εικόνα 17: Τα «δάκρυα» της Μαστίχας

2.3. Χρήση

Ήδη από την αρχαιότητα, η μαστίχα ήταν ευρέως διαδεδομένη για τις πολλαπλές χρήσεις της. Οι αρχαίοι Έλληνες πίστευαν στις ευεργετικές ιατροφαρμακευτικές ιδιότητες της

μαστίχας, ενώ οι αρχαίοι Αιγύπτιοι την χρησιμοποιούσαν στις διαδικασίες ταρίχευσης των νεκρών τους. Στην αρχαία Ρώμη, καθώς και αργότερα στην Οθωμανική αυτοκρατορία, το ξύλο του μαστιχόδεντρου χρησιμοποιούνταν για την κατασκευή οδοντογλυφίδων που χρησίμευε στον καθαρισμό και την λεύκανση των δοντιών, αλλά και τον αρωματισμό της αναπνοής (Κριτάκη και συνεργάτες, 2007). Σήμερα η μαστίχα εκτός από την χρήση σε ιατροφαρμακευτικά σκευάσματα, συναντάται στην κοσμητολογία και ιδιαίτερα στην παρασκευή καλλυντικών. Επίσης, παραδοσιακά χρησιμοποιείται στην παραγωγή εδεσμάτων, ως τσίχλα ή άρωμα για τη ζαχαροπλαστική και ως ηδύποτο (λικέρ μαστίχας). Άλλα παράγωγα της μαστίχας, όπως το μαστιχέλαιο χρησιμεύουν στην κατασκευή επίπλων και μουσικών οργάνων (Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου, 2015).

2.3.1. Ιατροφαρμακευτική χρήση

Οι θεραπευτικές ιδιότητες της μαστίχας εκμεταλλεύονται ήδη από την αρχαιότητα και εξακολουθούν να εφαρμόζονται στην παραδοσιακή λαϊκή ιατρική της Μέσης Ανατολής μέχρι και σήμερα. Στην αρχαία Ελλάδα χορηγήθηκε ως φάρμακο ενάντια του όφεως. Ο Έλληνας γιατρός του πρώτου αιώνα Πεντάνιος Διοσκουρίδης αναφέρει τις θεραπευτικές ιδιότητες της μαστίχας στο βιβλίο του De Materia Medica. Ο Ιπποκράτης ανέφερε ότι η μαστίχα είναι χρήσιμη στην πρόληψη των πεπτικών προβλημάτων και των κρυολογημάτων, ενώ ο Γαληνός υποστήριξε ότι η μαστίχα συνέβαλε στη βελτίωση της βρογχίτιδας και της κατάστασης του αίματος (Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου, 2014). Αξιοσημείωτο στην περίπτωση της κατανάλωσης της μαστίχας αποτελεί το γεγονός ότι ακόμα και σε μακροχρόνια χρήση, δεν υπάρχει καμία καταγραφή παρενεργειών (Kaliora et al., 2007).

Η μαστίχα περιέχει αντιοξειδωτικές, αντιβακτηριακές και αντιμυκητησιακές ιδιότητες (Koutsoudaki, Krsek & Rodger, 2005 · Miyamoto, Okimoto & Kuwano, 2014, Suzuki et al., 2017). Μια πληθώρα παθογόνων μικροοργανισμών, όπως η *Escherichia Coli* (Paraschos et al., 2007, Karygianni et al., 2014), *Bacillus subtilis* (Koutsoudaki, Krsek & Rodger, 2005), *Staphylococcus aureus* (Karygianni et al., 2014*), Porphyromonas gingivalis*, αλλά και μύκητες όπως στελέχη της *Candida* (Karygianni et al., 2014), ιδιαίτερα στην στοματική κοιλότητα, μπορούν να καταπολεμηθούν με την τακτική και συστηματική χρήση μαστίχας σε μορφή τσίχλας,

συμβατική μορφή ή μορφή συμπληρωμάτων. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αποχρεμπτικό και αντιβηχικό λόγω βακτηριακών λοιμώξεων (Bozorgi et al., 2013) καθώς ως αποτελεσματική θεραπεία δοθιήνων (καλόγερων) και άλλων δερματικών παθήσεων (Karygianni et al., 2014).

Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την κατανάλωση μαστίχας Χίου σε μορφή σκόνης με μειωμένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, και της αναλογίας ολικής χοληστερόλης / HDL χοληστερόλης, λιποπρωτεΐνης (α), απολιποπρωτεΐνης A1, απολιποπρωτεΐνης B, τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT), Ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και γ-Γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT ή GGT). (Triantafyllou et a., 2011). Ακόμα και το σάλιο που παράγεται από την μάσηση μαστίχας Χίου, σύμφωνα με μελέτες μπορεί να συνδράμει σε συνθήκες in vitro στην αναστολή της οξείδωσης της LDL χοληστερόλης (Kartalis et al.,2015).

Η μαστίχα φαίνεται επίσης να επιδεικνύει αντικαρκινικές ιδιότητες. Στην έρευνα τους οι Vlastos et al. (2013) υποστήριξαν ότι το υδατικό εκχύλισμα της μαστίχας Χίου , που ονόμασαν νερό μαστίχας Χίου (CMW), περιέχει το αυθεντικό άρωμα και όλα τα υδατοδιαλυτά συστατικά της μαστίχας. Στην μελέτη τους αξιολόγησαν την πιθανή γονιδιοτοξική δράση του CMW, καθώς και τις αντιγονοτοτοξικές του ιδιότητες έναντι του μεταλλαξιογόνου παράγοντα μιτομυκίνη-C (MMC), με χρήση in vitro δοκιμασίας μικροκυτταρικού αποκλεισμού κυτοκίνης (Cytokinesis-Block Micronucleus Assay, CBMN) και in vivo δοκιμή σωματικής μετάλλαξης και ανασυνδυασμού (Somatic Mutation And Recombination Test ή SMART). Κατά την ερευνητική διαδικασία, τα λεμφοκύτταρα υποβλήθηκαν σε αγωγή με 1, 2 και 5% (ο / ο) CMW με ή χωρίς MMC σε συγκεντρώσεις 0,05 και 0,50 μg / ml, αλλά δεν παρατήρησαν σημαντική επαγωγή μικροκυττάρων από την CMW, ενώ η συν-θεραπεία με MMC οδήγησε σε μείωση των μικροκυττάρων που προκλήθηκαν από MMC, οι οποίες κυμαίνονταν μεταξύ 22,8 και 44,7%. Κατά την δοκιμασία SMART, οι νύμφες υποβλήθηκαν σε αγωγή με 50 και 100% (ο / ο) CMW με ή χωρίς MMC σε συγκεντρώσεις 1,00, 2,50 και 5,00 μg / ml. Από τα αποτελέσματα της έρευνας των Vlastos et al. (2013), αποδείχθηκε ότι αποκλειστικά η CMW δεν τροποποίησε τις αυθόρμητες συχνότητες κηλίδων στα φτερά των πεταλούδων που προέκυψαν από τις συγκεκριμένες νύμφες, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις γονιδιοτοξικής δράσης. Η ταυτόχρονη χορήγηση MMC με 100% CMW, οδήγησε σε σημαντικές

μεταβολές των συχνοτήτων των κηλίδων των πτερυγίων που προκαλούνται από MMC με τους συνολικούς μεταλλαγμένους κλώνους να εμφανίζουν μείωση μεταξύ 53,5 και 74,4%. Με βάση τα δεδομένα της παραπάνω έρευνας, αποδεικνύεται οι συγκεντρώσεις CMW δεν ήταν γονιδιοτοξικές, ενώ παράλληλα μείωσαν τη γονοτοξική επίδραση της MMC.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μαστίχα μπορεί να συμβάλει στην θεραπεία του πεπτικού έλκους με την αποβίωση των βακτηρίων *Helicobacter pylori* (Dabos et al., 2010 · Shmuely, Domniz & Yahav, 2016). Άλλες μελέτες αποδεικνύουν ότι η μαστίχα διατηρεί μέτρια ικανότητα να εξαλείψει το *H. pylori*, αλλά έχουν επίσης προτείνει ότι η διύλιση της μαστίχας που αφαιρεί το πολυμερές πολυ- β-μυρκενίου διευκολύνει την απορρόφηση των δραστικών συστατικών, ιδιαίτερα του ισομαστιχοδιενολικού οξέος και, επομένως, το καθιστά αποτελεσματικότερο (Paraschos et al., 2007). Η χορήγηση μαστίχας Χίου μπορεί να χορηγηθεί και ως διατροφικό συμπλήρωμα σε ασθενείς για την αντιμετώπιση της διάρροιας.

Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία.

3.1. Γενικά Στοιχεία

3.1.1. Σκοπός

Η παρούσα μελέτη είναι μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η οποία εξετάζει την επίδραση συμπληρώματος με φυσική μαστίχα Χίου σε κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα εξετάζεται η δράση λήψης συμπληρώματος που περιέχει μαστίχα Χίου στους κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ στην ενεργό και ανενεργό φάση της νόσου.

3.1.2. Τόπος διεξαγωγής και συνεργάτες.

Η έρευνα διεξάχθηκε στην ιδιωτική νοσηλευτική κλινική ΙΑΣΩ GENERAL, και στις εγκαταστάσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Η ερευνητική ομάδα συγκροτήθηκε από γαστρεντερολόγους ιατρούς, βιολόγους και διαιτολόγους. Της ομάδας ηγήθηκε η Επίκουρη Καθηγήτρια του τμήματος Διαιτολογίας – Διατροφής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών Δρ. Καλιώρα Ανδριάννα. Η τυφλοποίηση έγινε από την Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (Ε.Μ.Χ.), οι οποίοι έδρασαν ως ανεξάρτητος φορέας, με αρμοδιότητα της παραγωγής του συμπληρώματος. Το συμπλήρωμα παράχθηκε από φυσική μαστίχα Χίου και κατείχε το χαρακτηριστικό άρωμα μαστίχας.

3.1.3. Δείγμα / Συμμετέχοντες

Το μέγεθος του δείγματος (n) ήταν 128 ασθενείς/συμμετέχοντες εκ των οποίων 60 ασθενείς με έξαρση νοσήματος ΙΦΝΕ και 68 ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ύφεση. Η στρατολόγηση των εθελοντών έγινε με τυχαίο τρόπο σε αναλογία 1:1 στην ομάδα placebo και στην ομάδα μαστίχας. Η τυχαιοποιημένη στρατολόγηση των συμμετεχόντων στις ομάδες έγινε για την εξασφάλιση υψηλής ποιότητας των ερευνητικών αποτελεσμάτων. Ως υπεύθυνος τυχαιοποίησης ορίστηκε άτομο το οποίο δεν είχε και ούτε θα αποκτούσε, καμία συμμετοχή στην ερευνητική διαδικασία, εξασφαλίζοντας την ακεραιότητα της διαδικασίας με την πιστοποίηση της αδιαφάνειας, συλλέγοντας και καταγράφοντας τα προσωπικά στοιχεία (ονοματεπώνυμο κτλ.) του εκάστοτε εθελοντή και το διαδοχικό άνοιγμα των φακέλων.

Οι εθελοντές ενημερώθηκαν σχετικά με τις λεπτομέρειες της μελέτης από τον γαστρεντερολόγο που υπέγραφε την παραπομπή και γινόταν καταγραφή των πληροφοριών των εθελοντών ώστε να εξασφαλιστεί η ορθότητα της συμμετοχής τους βάση των κριτηρίων ένταξης (διάγραμμα 1). Οι ασθενείς που πληρούσαν όλα τα κριτήρια συμμετοχής και κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού, υπέγραφαν το έγγραφο συναίνεσης συμμετοχής στη μελέτη και η διαδικασία συνεχιζόταν βάσει του διαγράμματος ροής (όπως αυτό περιγράφεται στην ενότητα 3.1.4.)

3.1.3.1. Κριτήρια συμμετοχής

- Ηλικία: 18-65 ετών
- Διεγνωσμένη ΙΦΝΕ (CD, UC)

3.1.3.2. Κριτήρια αποκλεισμού

•Μη σταθερή φαρμακευτική αγωγή

•Εντερική ή παρεντερική διατροφή

•Κατάχρηση φαρμάκων ή αλκοόλ

•Χρήση κανναβινοειδών & άλλων ναρκωτικών ουσιών

•Λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων

•Ομοιοπαθητική

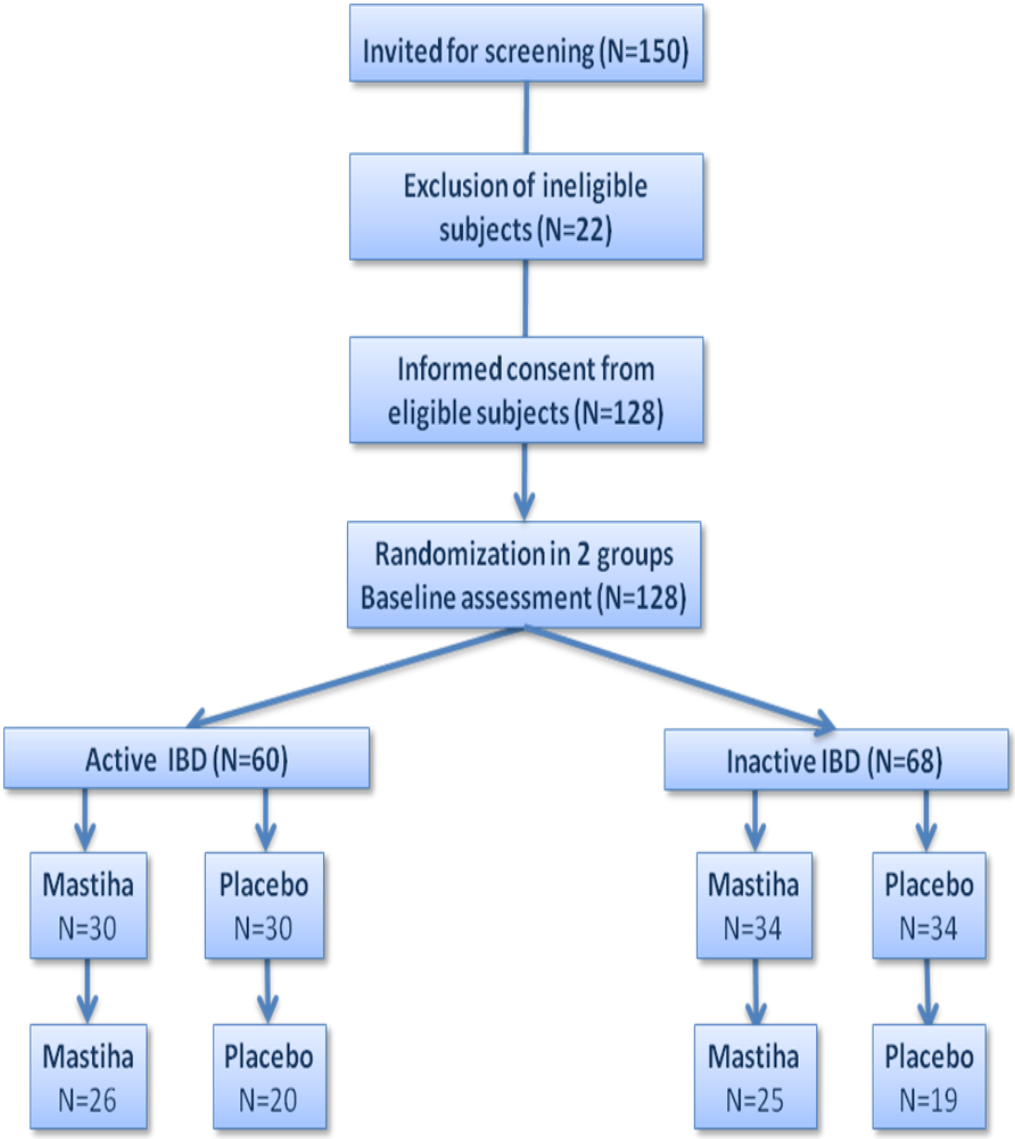
•Χορτοφαγία ή μακροβιοτική δίαιτα πριν & κατά την διάρκεια της μελέτης

•Καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ιστορικό απόφραξης μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο

•Ψυχιατρικές διαταραχές

•Εγκυμοσύνη, θηλασμός

•Πεπτικό έλκος ή καρκίνος του γαστρεντερικού



Διάγραμμα 1: Διάγραμμα ροής ένταξης των ασθενών & αριθμός ασθενών που ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο.

3.1.3.3. Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με μέση και τυπική απόκλιση (SD). Για τον έλεγχο ανεξαρτησίας χρησιμοποιήθηκαν τα chi-square και Fisher Exact τεστ. Για τη σύγκριση των μέσων μεταξύ ομάδων μαστίχας και εικονικού φαρμάκου υπολογίστηκε η Student's t-test. Οι διαφορές στις μεταβολές των μεταβλητών της μελέτης από την αρχική περίοδο στην περίοδο παρακολούθησης μεταξύ των δύο ομάδων αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ανάλυση διακύμανσης (ANOVA). Οι μεταβλητές με

διαστρεβλωμένη κατανομή μετασχηματίστηκαν για την ανάλυση της διακύμανσης. Η στατιστική σημασία καθορίστηκε σε 0,05 και οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS (έκδοση 20,0).



Διάγραμμα 2: Διάγραμμα ροής της κλινικής παρέμβασης

3.1.4. Ερευνητική διαδικασία (διάγραμμα ερευνητικής ροής).

Η μελέτη διεξάχθηκε σε 4 βασικά στάδια (διάγραμμα 2):

1ο στάδιο: Στρατολόγηση εθελοντών

2ο στάδιο: Τελική επιλογή εθελοντών

3ο στάδιο: Παρέμβαση

4ο στάδιο: Επανέλεγχος

3.1.5. Πρωτόκολλο παρέμβασης

Η παρέμβαση ολοκληρωνόταν σε 3 συνεδρίες/επισκέψεις, οι οποίες λάμβαναν μέρος είτε στις εγκαταστάσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών είτε στις εγκαταστάσεις της κλινικής ΙΑΣΩ General. Η συνολική διάρκεια της παρέμβασης ήταν 3 μήνες για τους ασθενείς σε έξαρση και 6 μήνες για τους ασθενείς σε ύφεση, κατά τους οποίους χορηγούνταν καθημερινά στους ασθενείς είτε το συμπλήρωμα μαστίχας (2,8g μαστίχας Χίου) είτε το εικονικό φάρμακο.

Επίσκεψη 1η

Κατά την 1η επίσκεψη αξιολογήθηκε από το συνεργαζόμενο γαστρεντερολόγο η κλινική κατάσταση του κάθε ασθενούς, που στη συνέχεια παραπέμφθηκε για πιθανή συμμετοχή του στην μελέτη. Σε αυτή την επίσκεψη πραγματοποιήθηκε και λεπτομερής ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με:

Α) τον σκοπό και στόχο της μελέτης

Β) το πρωτόκολλο που θα έπρεπε να ακολουθηθεί

Γ) τις υποχρεώσεις του ασθενούς που εντάσσονταν τελικά στο δείγμα της μελέτης

Δ) για τα πιθανά οφέλη αναφορικά με την ΙΦΝΕ που θα προέκυπταν από την λήψη της μαστίχας.

Τέλος, κατά τη διάρκεια της παρούσας , συλλέγονταν όλες οι απαραίτητες προσωπικές πληροφορίες του ασθενούς ώστε να διαπιστωθεί αν πληρεί τα αναγκαία κριτήρια, όπου και καλούνταν να υπογράψει την συγκατάθεση συμμετοχής στην μελέτη, με άμεσο προγραμματισμό της 2ης επίσκεψης ή εξαίρεση της συμμετοχής του, αντίστοιχα.

Επίσκεψη 2η

Κατά την 2η επίσκεψη πραγματοποιήθηκε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων του ασθενούς καθώς και συλλογή πληροφοριών σχετικά με τον τρόπο και τις συνθήκες ζωής του (π.χ. κάπνισμα, αλκοόλ κτλ.). Στην συνέχεια τα μέλη της ερευνητικής ομάδας προέβησαν σε εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου (πλήρες ιατρικό ιστορικό, είδος και χρόνος φαρμακευτικής αγωγής, δείκτες ενεργότητας, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, εξετάσεις κοπράνων), καθώς και αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης του ασθενούς (ανθρωπομετρία, διατροφικό ιστορικό, ανάκληση 24ωρου, FFQ, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος). Τέλος, παραχωρήθηκε προς συμπλήρωση ειδικό πρότυπο ερωτηματολόγιο για ΙΦΝΕ (IBD-Q) που εξέταζε τη σχέση υγείας-ποιότητα ζωής του ασθενούς της ομάδας(Guyatt et al., 1989).

Στο τέλος της επίσκεψης, ο εκάστοτε ασθενής προμηθεύτηκε είτε με ταμπλέτες συμπληρώματος ή το εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με την ορίζουσα τυχαιοποιημένη τοποθέτηση, καθώς και ειδικά φιαλίδια για την συλλογή δείγματος με σκοπό την εξέταση κοπράνων (ειδική εκπαίδευση ώστε να εφαρμόζεται σωστή λήψη και συντήρηση των φιαλιδίων πριν και μετά την λήψη δείγματος). Επίσης πραγματοποιήθηκε η απαραίτητη ενημέρωση για την ορθή λήψη των σκευασμάτων (ταμπλέτες), με δοσολογία 2 ταμπλέτες/ 2 φορές την ημέρα. Επιπλέον, διευκρινίζεται ξεκάθαρα ότι η λήψη ταμπλετών απαγορεύεται αυστηρά πριν την συλλογή του δείγματος, και μια λίστα διατροφικών συμβουλών αποστέλλεται ηλεκτρονικά σε όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς.

Μεσοδιάστημα

Μεταξύ της 2ης και 3ης επίσκεψης, ανάμεσα στα μέλη της ερευνητικής ομάδας και τους συμμετέχοντες ασθενείς, διατηρήθηκε τακτική τηλεφωνική επικοινωνία. Σκοπός της τηλεφωνικής επικοινωνίας ήταν:

1. η επιβεβαίωση της ισχύος των κριτηρίων ένταξης (πχ μεταβολή φαρμακευτικής αγωγής),
2. η λήψη πληροφοριών σχετικά με το βάρος και το κάπνισμα
3. η λήψη πληροφοριών σχετικά με την συμμόρφωση στην δοσολογία και τρόπο λήψης

4. η λήψη πληροφοριών σχετικά με ενδεχόμενες παρενέργειες
5. η παροχή διατροφικών συμβουλών
6. ο έλεγχος τυχόν παροχής επιπλέον σκευάσματος μέχρι την επόμενη συνάντηση
7. ο προγραμματισμός ή επιβεβαίωση επόμενης επίσκεψης

Επίσκεψη 3η

Κατά την 3η επίσκεψη, η οποία πραγματοποιήθηκε μετά από διάστημα 3 μηνών από την αρχική λήψη σκευάσματος, η παρέμβαση ολοκληρώθηκε με επανάληψη όλων των προαναφερόμενων βημάτων, ώστε να υπάρχουν πληροφορίες σύγκρισης σε «χρόνο 0» και σε «χρόνο 3μήνες» (3m).

Περίληψη του πρωτοκόλλου παρακολούθησης παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

	Επίσκεψη 1	*Επίσκεψη 2*	*Εβδομαδιαία Παρακολούθηση (τηλεφωνική)*												*Επίσκεψη 3*
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Ενημέρωση	•														
Συγκατάθεση εθελοντή	•														
Δημογραφικά στοιχεία		•													
Ιατρικό Ιστορικό		•													•
Φαρμακευτική αγωγή		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Κάπνισμα		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Ανάκληση 24ώρου		•													•
FFQ		•													•
Ανθρωπομετρήσεις		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Διατροφικές συμβουλές		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Αιματολογικός έλεγχος		•													•
Βιοχημικός έλεγχος		•													•
Δείγμα κοπράνων		•													•
IBD-Q		•													•
Ταμπλέτες MX / placebo		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Παρενέργειες			•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Συμμόρφωση			•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Πίνακας 2: Πρωτόκολλο μελέτης

Κεφάλαιο 4: Προσδιοριζόμενοι Δείκτες Φλεγμονής

4.1. C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (CRP) ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

4.1.1. Γενικά στοιχεία

Η C Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (C-Reactive Protein ή CRP) είναι μια από τις κυριότερες πρωτεΐνες οξείας φάσης που συνθέτει ο οργανισμός μας όταν βρίσκεται αντιμέτωπος με μια φλεγμονώδη κατάσταση. Πρόκειται δηλαδή για μια σημαντική συνιστώσα του ανοσολογικού συστήματος του οργανισμού μας. Για τον λόγο αυτό χαρακτηρίζεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, όρος που χαρακτηρίζει εκείνες τις πρωτεΐνες που η συγκέντρωση τους αυξάνει κατά τουλάχιστον 25% κατά την διάρκεια της φλεγμονής

Η CRP συντίθεται στο ήπαρ κατά την εξέλιξη οξέων επεισοδίων, όπως λοιμώξεις, κακοήθειες, αρθρίτιδα και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις και τα επίπεδά της αντανακλούν τον βαθμό της ιστικής βλάβης ή το μέγεθος της φλεγμονώδους κατάστασης. Η CRP είναι ανιχνεύσιμη μέσα σε 6-10 ώρες μετά τη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού και μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 4.000 φορές, όταν η φλεγμονώδης απόκριση οξείας φάσης βρίσκεται στην κορύφωσή της Ο προσδιορισμός της CRP χρησιμεύει στη διάγνωση μολυσματικών και φλεγμονωδών καταστάσεων. Οι γρήγορες χαρακτηριστικές αυξήσεις της CRP συμβαίνουν μετά από φλεγμονή, μόλυνση, τραύμα, νέκρωση ιστού, κακοήθειες και αυτοάνοσες διαταραχές.

Ο τρόπος δράσης της CRP επί φλεγμονής είναι η σύνδεσή της με την φωσφοχολίνη, μία πρωτεΐνη βρίσκεται στην επιφάνεια νεκρών κυττάρων και βακτηρίων. Η σύνδεση αυτή προκαλεί την ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος και τελικά προώθηση της φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα (Thomson et al, 1999).

Φυσιολογικές τιμές: 0-1.0 mg/dL.

4.1.2. CRP και ΙΦΝΕ

Τα επίπεδα CRP χρησιμοποιούνται συχνά στην παρακολούθηση ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) και συντελούν στη διαφορική διάγνωση μεταξύ νόσου του Crohn και ελκώδης κολίτιδας καθώς μελέτες έχουν δείξει πολύ υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με CD σε κάθε επίπεδο βαρύτητας της νόσου (Kyunghwan Oh et al, 2017),(European Journal of Clinical Investigation, 1982). Η CRP αποτελεί παράγοντα πρόγνωσης της χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς είτε με ελκώδη κολίτιδα είτε με νόσο του Crohn (Henriksen M et al, 2008).

4.2. Ινωδογόνο

4.2.1. Γενικά στοιχεία

Το ινωδογόνο είναι γλυκοπρωτεΐνη και παράγεται στο ήπαρ. Ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης (πρωτεΐνες που παράγονται σε κατάσταση φλεγμονής). Το ινωδογόνο αποτελεί βασικό πρωτεϊνικό παράγοντα ο οποίος συμμετέχει στον φυσιολογικό μηχανισμό πήξεως του αίματος.

Φυσιολογικές τιμές: 200-400 mg/dl.

4.2.2. Ινωδογόνο και ΙΦΝΕ

Το ινωδογόνο είναι ένα αντιδραστήριο οξείας φάσης που παίζει ρόλο στον σχηματισμό θρόμβων και η συγκέντρωσή του αυξάνεται παρουσία φλεγμονής. Τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα σχετίζονται με αυξημένο ιξώδες πλάσματος και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, καθώς και με μικροκυκλοφορία του φλεγμονώδους εντέρου. Τα επίπεδα ινωδογόνου χρησιμοποιούνται συχνά στην παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ, κατά τη διάρκεια της οποίας τα επίπεδα του ινωδογόνου σημειώνουν στατιστικά σημαντική αύξηση(τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο του Crohn). (Can Dolapcioglu et al 2014)

4.3. Χολερυθρίνη – Ολική και Άμεση

4.3.1. Γενικά στοιχεία

Η χολερυθρίνη αποτελεί προϊόν του καταβολισμού της αίμης που παράγεται από τη διάσπαση της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα κυρίως του σπλήνα και του ήπατος και αποβάλλεται με τη χολή. Η μέτρηση της χολερυθρίνης χρησιμοποιείται στην διάγνωση των αιμολυτικών αναιμιών, των διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας, συγγενών διαταραχών του μεταβολισμού και του ίκτερου των νεογνών. Υπάρχουν τρεις τύποι χολερυθρίνης: η ολική, η άμεση (συζευγμένη) και η έμμεση (μη συζευγμένη). Η ολική χολερυθρίνη αποτελείται από το άθροισμα της άμεσης χολερυθρίνης συν την έμμεση χολερυθρίνη. Το επίπεδο της ολικής χολερυθρίνης αυξάνεται σε οποιοδήποτε τύπο ίκτερου. Φυσιολογικά, η άμεση ή συζευγμένη χολερυθρίνη εκκρίνεται από το γαστρεντερικό σωλήνα, με μόνο ελάχιστες ποσότητες να εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Η άμεση χολερυθρίνη είναι το μόνο είδος της χολερυθρίνης που μπορεί να διαπεράσει το νεφρικό σπείραμα και να βρεθεί στα ούρα.

Φυσιολογικές τιμές:

- Ολική χολερυθρίνη: 0.3 - 1.0 mg/dL (5 - 17 μmol/L).
- Άμεση χολερυθρίνη: 0.0 - 0.2 mg/dL (0.0 - 3.4 μmol/L).

4.3.2. Χολερυθρίνη και ΙΦΝΕ

Η χολερυθρίνη είναι ένα ισχυρό ενδογενές αντιοξειδωτικό που προστατεύει από την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Έχει διαπιστωθεί ότι τόσο οι ασθενείς με νόσο του Crohn [Leníček M et al, 2014), όσο και οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό (Kathleen M. Schieffer et al, 2017) .

4.4. Σίδηρος/Φερριτίνη ορού

4.4.1. Γενικά στοιχεία

Η φερριτίνη είναι μια καθολική ενδοκυτταρική πρωτεΐνη που αποθηκεύει σίδηρο και τον απελευθερώνει με ελεγχόμενο τρόπο. Η φερριτίνη βρίσκεται στους περισσότερους ιστούς ως κυτοσολική πρωτεΐνη, αλλά μικρές ποσότητες εκκρίνονται στον ορό, όπου λειτουργεί ως φορέας σιδήρου. Η φερριτίνη πλάσματος είναι επίσης ένας έμμεσος δείκτης της συνολικής ποσότητας σιδήρου που έχει αποθηκευτεί στο σώμα, επομένως η φερριτίνη ορού χρησιμοποιείται ως διαγνωστική εξέταση για αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου (Wang W et al, 2010).

Φυσιολογικές τιμές: Άνδρες: 30-300mg/ml

Γυναίκες:18-115mg/ml

4.4.2. Σίδηρος/Φερριτίνη ορού και ΙΦΝΕ

Σύμφωνα με μελέτες, τα επίπεδα φερριτίνης του ορού σημειώνουν αύξηση σε ενεργή νόσο του Crohn και συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου. Αντίστοιχα, τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης στον ορό στην ελκώδη κολίτιδα μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ηπατική σύνθεση παραγόντων πήξης και πιθανά να αντικατοπτρίζουν ανεπάρκεια σιδήρου λόγω χρόνιας αιμορραγίας. Ο προσδιορισμός της φερριτίνης στον ορό μπορεί να είναι υποστηρικτικός στη διαφοροποίηση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn (Anton A. et al, 2000).

4.5. Γλυκόζη

4.5.1. Γενικά στοιχεία

Η γλυκόζη ή σάκχαρο του αίματος προέρχεται από το μεταβολισμό των υδατανθράκων της τροφής και από την μετατροπή του γλυκογόνου σε γλυκόζη στο ήπαρ. Η διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα επιτυγχάνεται με την ρύθμιση δύο ορμονών: της γλυκαγόνης η οποία αυξάνει τη γλυκόζη του αίματος επιταχύνοντας την αποσύνθεση του

γλυκογόνου στο ήπαρ, και της ινσουλίνης η οποία μειώνει την γλυκόζη του αίματος διευκολύνοντας την διέλευσή της στα κύτταρα ώστε να χρησιμοποιηθεί ως ενεργειακό υπόστρωμα. Η γλυκόζη είναι απαραίτητη για τη λειτουργία του εγκεφάλου και των ερυθροκυττάρων. Η περίσσεια γλυκόζης αποθηκεύεται ως γλυκογόνο στο ήπαρ και τα μυϊκά κύτταρα.

Φυσιολογικές τιμές: 72-110 mg/dl (σάκχαρο νηστείας)

4.5.2. Γλυκόζη και ΙΦΝΕ

Σύμφωνα με μελέτες, η φλεγμονώδης συγκέντρωση μεσολαβητών(όπως TNFα, IL-1β, IL-2, IL-6) βρέθηκε να αυξάνεται στην ενεργό φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, γεγονός που θα μπορούσε να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα (Capristo E, 1999). Επιπλέον, η βέλτιστη θεραπεία για την ελκώδη κολίτιδα περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή που δύναται να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, με πιθανό αποτέλεσμα το διαβήτη (Giovanni Maconi et al, 2014)

4.6. Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης

4.6.1. Γενικά στοιχεία

Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή πυροσταφυλική τρανσαμινάση είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ, το οποίο καταλύει την αναστρέψιμη μεταφορά μιας αμινομάδας από αλανίνη σε α-κετογλουταρικό για τον σχηματισμό πυροσταφυλικού και γλουταμικού. Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης απελευθερώνεται στον ορό ως αποτέλεσμα τραυματισμού του ιστού, εξ ου και η συγκέντρωση στον ορό που μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με οξεία βλάβη στα ηπατικά κύτταρα**.**

Φυσιολογικές τιμές: Άνδρες: 10-55 IU/l

Γυναίκες: 7-30 IU/l

4.6.2. Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και ΙΦΝΕ

Σύμφωνα με μελέτες, αυξημένα ηπατικά ένζυμα συναντώνται συχνά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Έτσι παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (Parisi I. et al, 2016)

4.7. γ-GT

4.7.1. Γενικά στοιχεία

Η γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γ-GT) είναι μια τρανσφεράση (ένας τύπος ενζύμου) που καταλύει τη μεταφορά των γ-γλουταμινικών λειτουργικών ομάδων από μόρια όπως γλουταθειόνη σε έναν δέκτη που μπορεί να είναι ένα αμινοξύ, ένα πεπτίδιο ή νερό (σχηματίζοντας γλουταμινικό). Η γ-GT παίζει βασικό ρόλο στον κύκλο γ-γλουταμυλίου, ένα μονοπάτι για τη σύνθεση και την αποικοδόμηση της γλουταθειόνης και της αποτοξίνωσης με φάρμακα και ξενοβιοτικά. Αυτή η τρανσφεράση βρίσκεται σε πολλούς ιστούς, με τον πιο σημαντικό να είναι το ήπαρ, και έχει σημασία στην ιατρική ως διαγνωστικός δείκτης.

Όρια αναφοράς: Άνδρες: 7-47 IU/lt

Γυναίκες: 5-25 IU/lt

4.7.2. γ-GT και ΙΦΝΕ

Σύμφωνα με μελέτες, τα επίπεδα γ-GT σημειώνουν αύξηση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα έχει φανεί ότι η αύξηση παρατηρείται ήδη μέσα στους πρώτους 3 μήνες από τη αρχική διάγνωση (Goyal A. et al, 2014).

4.8. Ολική χοληστερόλη/LDL χοληστερόλη

4.8.1. Γενικά Στοιχεία

Η χοληστερόλη είναι κηρώδης στερόλη που βρίσκεται στη μεμβράνη των κυττάρων όλων των ιστών του σώματος. Μαζί με τα τριγλυκερίδια χρησιμεύει στις κυτταρικές μεμβράνες. Δεσμεύεται με πρωτεΐνες στις λιποπρωτεΐνες και βρίσκεται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση σε ιστούς που είτε την παράγουν είτε έχουν πυκνές μεμβράνες. Η ολική χοληστερόλη είναι η συνολική ποσότητα χοληστερόλης στο αίμα. Η ολική χοληστερόλη περιλαμβάνει τη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) χοληστερόλη και λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL)

Η LDL είναι μία από τις πέντε τάξεις λιποπρωτεϊνών. Οι λιποπρωτεΐνες είναι μόρια τα οποία επιτρέπουν την μεταφορά των λιπιδίων. Ο ρόλος της LDL είναι να μεταφέρει λιπίδια στα κύτταρα, στα οποία εισέρχεται όταν προσδεθεί στον υποδοχέα της LDL, ο οποίος στην συνέχεια ενδοκυτταρώνεται. Η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας συχνά αναφέρεται ανεπισήμως ως «κακή χοληστερίνη», επειδή μπορεί να μεταφέρει λιπίδια στα τοιχώματα των αρτηριών, να οξειδωθεί, να φαγοκυτταρωθεί από τα μακροφάγα της περιοχής τα οποία θα γίνουν αφρώδη κύτταρα και έτσι θα δημιουργήσει αθηρωματικές πλάκες.

Φυσιολογικές τιμές: Ολική Χοληστερόλη: <200 mg/dl

LDL: <100 mg/dl

4.8.2. Ολική χοληστερόλη/χοληστερόλη και ΙΦΝΕ

Σύμφωνα με μελέτες, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης σε σύγκριση με υγιή άτομα, με αυτό το εύρημα να είναι πιο έντονο σε ασθενείς με νόσο του Crohn (Aris P. Agouridis et al, 2011)

Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα όπως αυτά προέκυψαν από την ερευνητική διαδικασία

Πίνακας 3. Δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με ενεργό νόσο ΙΦΝΕ.

	ΙΦΝΕ (IBD) (N=46)		**P**	**ΝΚ (CD) (N=30)**		**P**	**ΕΚ (UC) (N=16)**		**P**
	Placebo group (N=20) N (%)	Mastiha group (N=26) N (%)		Placebo group (N=13) N (%)	Mastiha group (N=17) N (%)		Placebo group (N=7) N (%)	Mastiha group (N=9) N (%)	
Φύλο									
Γυναίκες	13 (65.0)	11 (42.3)	0.127+	8 (61.5)	8 (47.1)	0.431+	5 (71.4)	3 (33.3)	0.315++
Άνδρες	7 (35.0)	15 (57.7)		5 (38.5)	9 (52.9)		2 (28.6)	6 (66.7)	
Ηλικία (έτη),Μ.όρος(ΜΟ)	44.8 (18.1)	37.3 (11.9)	0.100‡	48.4 (17.8)	34.9 (10.1)	0.014‡	38 (17.9)	41.9 (14.4)	0.637‡
Οικογεν. κατάστασαση									
Άγαμοι/ Διαζευγμένοι	11 (55.0)	11 (42.3)	0.393+	7 (53.8)	9 (52.9)	0.961+	4 (57.1)	2 (22.2)	0.302++
Έγγαμοι	9 (45.0)	15 (57.7)		6 (46.2)	8 (47.1)		3 (42.9)	7 (77.8)	
Εκπαίδευση (έτη)									
1-9	1 (5.0)	7 (26.9)	0.061++	0 (0.0)	2 (11.8)	0.185++	1 (14.3)	5 (55.6)	0.205++
10-12	3 (15.0)	7 (26.9)		2 (15.4)	6 (35.3)		1 (14.3)	1 (11.1)	
>12	16 (80.0)	12 (46.2)		11 (84.6)	9 (52.9)		5 (71.4)	3 (33.3)	
Κάπνισμα(baseline)									
Όχι	13 (65.0)	16 (64.0)	0.944+	6 (46.2)	11 (64.7)	0.310+	7 (100.0)	5 (62.5)	0.200+
Ναι	7 (35.0)	9 (36.0)		7 (53.8)	6 (35.3)		0 (0.0)	3 (37.5)	
ΔΜΣ(BMI) (kg/m2),ΜΟ	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‡
ΔΜΣ(BMI) (kg/m2)									
Φυσιολογικό	14 (70.0)	17 (65.4)	1.000++	9 (69.2)	12 (70.6)	0.720++	5 (71.4)	5 (55.6)	0.780++
Υπέρβαρο	3 (15.0)	5 (19.2)		2 (15.4)	4 (23.5)		1 (14.3)	1 (11.1)	
Παχύσαρκο	3 (15.0)	4 (15.4)		2 (15.4)	1 (5.9)		1 (14.3)	3 (33.3)	
Διάρκεια Νόσου (έτη), mean (SD)	14.6 (11.0)	9.7 (7.5)	0.088‡	15.7 (12.3)	10.1 (7.2)	0.131‡	12.4 (8.6)	8.9 (8.5)	0.435‡
Ηλικία εμφάνισης πρώτων συμπτωμάτων, ΜΟ	27.3 (16.9)	25.6 (11.9)	0.694‡	28.3 (17)	23.9 (10.4)	0.386‡	25.4 (17.9)	29.3 (14.7)	0.657‡
Ηλικία Διάγνωσης, ΜΟ	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‡

+Pearson's chi-square test; ++Fisher's exact test; ‡Student's t-test

Πίνακας 4. Βιοχημικά δεδομένα κατά την έναρξη και την παρακολούθηση για ασθενείς με ενεργή νόσο ΙΦΝΕ.

	Baseline	Follow-up	Change		
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	P[1]	P[2]
Serum amylase (iu/l) (Αμυλάση Ορού)					
Placebo group	74.2 (23.3)	70.9 (28.2)	-3.3 (19.3)	0.191	0.243
Mastiha group	64.7 (22.2)	65 (24.7)	0.3 (17.6)	0.763	
P[3]	0.187	0.714			
Serum CRP (mg/l) (C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη ορού)					
Placebo group	4.8 (5.9)	5.4 (5.5)	0.6 (5.2)	0.646	0.429
Mastiha group	6.7 (6.9)	5.7 (6.9)	-1 (5.6)	0.501	
P[3]	0.528	0.965			
Plasma fibrinogen (mg/dl) (Ινωδογόνο ορού)					
Placebo group	283.9 (70.6)	289.8 (100.0)	5.9 (89.5)	0.747	**0.049**
Mastiha group	289.6 (60.4)	243.7 (65.3)	-45.9 (74.2)	**0.013**	
P[3]	0.617	0.120			
Serum Fe (μg/dl) (Σίδηρος/Φερριτίνη ορού)					
Placebo group	55.5 (27.1)	53.1 (28.2)	-2.4 (20.3)	0.732	**0.045**
Mastiha group	58.4 (32.0)	75.1 (34.7)	16.7 (36.6)	**0.035**	
P[3]	0.593	**0.044**			
Serum total bilirubin (mg/dl) (Ολική χολερυθρίνη ορού)					
Placebo group	0.3 (0.15)	0.31 (0.15)	0.01 (0.07)	0.792	0.164
Mastiha group	0.44 (0.48)	0.38 (0.34)	-0.06 (0.21)	0.079	
P[3]	0.266	0.486			
Serum direct bilirubin (mg/dl) (Άμεση χολερυθρίνη ορού)					
Placebo group	0.13 (0.10)	0.16 (0.08)	0.03 (0.05)	**0.046**	**0.007**
Mastiha group	0.19 (0.16)	0.16 (0.12)	-0.03 (0.08)	**0.050**	
P[3]	0.195	0.980			
Serum glucose (mg/dl) (Γλυκόζη ορού)					
Placebo group	94.9 (14.9)	86.1 (18.4)	-8.8 (19.1)	0.094	0.552
Mastiha group	82.6 (11.5)	77.5 (17.7)	-5.1 (16.5)	0.332	
P[3]	**0.004**	0.085			
Serum urea (mg/dl) (Ουρία ορού)					
Placebo group	29.3 (8.4)	26.7 (7.9)	-2.6 (5.7)	0.193	0.752
Mastiha group	31.4 (12.0)	29.1 (8.5)	-2.3 (10.7)	0.339	
P[3]	0.581	0.292			
Serum total cholesterol (mg/dl) (Ολική χοληστερόλη ορού)					
Placebo group	175.8 (49.5)	160.6 (42.9)	-15.2 (29.0)	0.091	0.068
Mastiha group	175.5 (38.3)	179.3 (40.0)	3.7 (20.7)	0.110	
P[3]	0.972	0.153			

Serum hdl (mg/dl) (HDL ορού)					
Placebo group	52.4 (18.3)	52.9 (15.9)	0.5 (10.1)	0.707	0.602
Mastiha group	51.7 (16.4)	54.7 (13.6)	3 (9.1)	0.243	
P[3]	0.880	0.609			
Serum ldl (mg/dl) (LDL ορού)					
Placebo group	94.7 (36.2)	84.2 (33.1)	-10.4 (27.7)	0.145	0.087
Mastiha group	102.4 (30.6)	103.6 (32.1)	1.2 (16.0)	0.333	
P[3]	0.550	0.077			
Serum triglycerides (mg/dl) (Τριγλυκερίδια ορού)					
Placebo group	143.7 (120.6)	116.8 (92.3)	-26.9 (60.0)	0.070‡	0.084‡
Mastiha group	108.4 (45.9)	104.4 (44.6)	-4 (42.4)	0.884‡	
P[3]	0.150‡	0.975‡			
Serum albumin (g/dl) (Αλβουμίνη ορού)					
Placebo group	4.3 (0.4)	4.3 (0.5)	-0.1 (0.4)	0.778	0.960
Mastiha group	4.3 (0.4)	4.3 (0.4)	0.0 (0.3)	0.832	
P[3]	0.666	0.743			
Serum sgot/ast (iu/l) (Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ορού)					
Placebo group	18.0 (10.4)	18.8 (10.3)	0.8 (15.3)	0.542‡	0.490‡
Mastiha group	15.4 (5.1)	20.0 (8.1)	4.6 (5.1)	0.099‡	
P[3]	0.536‡	0.789‡			
Serum sgpt/alt (iu/l) (Αλανινική αμινοτρανσφεράση ορού)					
Placebo group	19.0 (14.5)	14.7 (9.1)	-4.3 (10.5)	0.093	0.812
Mastiha group	19.2 (12.1)	17.4 (10.2)	-1.8 (7.8)	0.138	
P[3]	0.774	0.536			
Serum γ-gt (iu/l) Γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση ορού)					
Placebo group	19.3 (12.7)	17.1 (9.2)	-2.2 (9.1)	0.527	0.571
Mastiha group	20.5 (15.5)	16.1 (6.6)	-4.4 (11.7)	0.133	
P[3]	0.811	0.757			
Serum alkaline phosphatase (iu/l) (Αλκαλική φωσφατάση ορού)					
Placebo group	65.2 (21.2)	63.8 (18.9)	-1.3 (7.6)	0.717	0.790
Mastiha group	69.8 (25.1)	63.1 (20.0)	-6.7 (16.6)	0.433	
P[3]	0.815	0.920			
Serum lactate dehydrogese (u/l) (Γαλακτική αφυδρογονάση ορού)					
Placebo group	161.2 (45.0)	185.7 (71.6)	24.6 (69.5)	0.124	0.838
Mastiha group	140 (32.8)	187.7 (144.1)	47.7 (40.2)	0.169	
P[3]	0.106	0.210			

[1]p-value for time effect; [2]Effects reported include differences between the groups in the degree of change (repeated measurements ANOVA); [3]p-value for group effect; ‡based on logarithmic transformations

Πίνακας 5. Δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με ανενεργή νόσο ΙΦΝΕ.

	IBD (N=44)		P	CD (N=27)		P	UC (N=17)		P
	Placebo group (N=19) N (%)	Mastiha group (N=25) N (%)		Placebo group (N=14) N (%)	Mastiha group (N=13) N (%)		Placebo group (N=11) N (%)	Mastiha group (N=6) N (%)	
Ηλικία									
Γυναίκες	12 (48.0)	6 (31.6)	0.272+	6 (42.9)	3 (23.1)	0.420++	6 (54.5)	3 (50.0)	1.000++
Άνδρες	13 (52.0)	13 (68.4)		8 (57.1)	10 (76.9)		5 (45.5)	3 (50.0)	
Ηλικία(έτη), Μ. Όρος(ΜΟ)	38.8 (11.7)	34.8 (8.9)	0.225‡	38.4 (13.2)	34.6 (10.6)	0.418‡	39.2 (10.1)	35.2 (3.5)	0.367‡
Οικογ. Κατάσταση									
Άγαμοι	12 (48.0)	10 (52.6)	1.000++	6 (42.9)	7 (53.8)	0.842++	6 (54.5)	3 (50.0)	1.000++
Έγγαμοι	11 (44.0)	8 (42.1)		7 (50.0)	5 (38.5)		4 (36.4)	3 (50.0)	
Διαζευγμένοι	2 (8.0)	1 (5.3)		1 (7.1)	1 (7.7)		1 (9.1)	0 (0.0)	
Εκπαίδευση (έτη)									
1-9	4 (16.0)	2 (10.5)	0.907+	3 (21.4)	2 (15.4)	1.000++	1 (9.1)	0 (0.0)	1.000++
10-12	5 (20.0)	4 (21.1)		2 (14.3)	3 (23.1)		3 (27.3)	1 (16.7)	
>12	16 (64.0)	13 (68.4)		9 (64.3)	8 (61.5)		7 (63.6)	5 (83.3)	
Κάπνισμα (baseline)									
Όχι	11 (45.8)	12 (63.2)	0.258+	7 (50.0)	9 (69.2)	0.310+	4 (40.0)	3 (50.0)	1.000++
Ναι	13 (54.2)	7 (36.8)		7 (50.0)	4 (30.8)		6 (60.0)	3 (50.0)	
ΔΜΣ(BMI) (kg/m2) (baseline), ΜΟ	25 (4.5)	23.9 (3.9)	0.394‡	26.3 (5.4)	24.2 (3.4)	0.243‡	23.3 (2.2)	23.2 (5.1)	0.932‡
ΔΜΣ(BMI) (kg/m2) (baseline)									
Φυσιολογικόl	15 (60.0)	10 (52.6)	0.594++	6 (42.9)	6 (46.2)	0.275++	9 (81.8)	4 (66.7)	0.688++
Υπέρβαρο	7 (28.0)	8 (42.1)		5 (35.7)	7 (53.8)		2 (18.2)	1 (16.7)	
Παχύσαρκο	3 (12.0)	1 (5.3)		3 (21.4)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (16.7)	
Διάρκεια νόσου(έτη), ΜΟ	9.4 (7.1)	9 (5.9)	0.828‡	10.4 (8.9)	9.2 (4.8)	0.690‡	8.3 (4.0)	8.5 (8.3)	0.940‡
Ηλικία εμφάνισης πρώτων συμπτωμάτων,ΜΟ	27.4 (10.6)	25.2 (7.9)	0.452‡	25.8 (11.7)	24.6 (9)	0.781‡	29.3 (9.3)	26.3 (5.1)	0.488‡
Ηλικία διάγνωσης, ΜΟ	29.3 (11.4)	25.8 (7.7)	0.252‡	28.1 (13.1)	25.4 (8.8)	0.541‡	30.9 (9.1)	26.7 (5.5)	0.315‡

+Pearson's chi-square test; ++Fisher's exact test; ‡Student's t-tes

Πίνακας 6. Βιοχημικά δεδομένα κατά την έναρξη και την παρακολούθηση για ασθενείς με ανενεργή νόσο ΙΦΝΕ

		Baseline	Follow-up	Change		
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	P[1]	P[2]
Serum amylase (iu/l) (Αμυλάση ορού)	Placebo group	68.7 (18.3)	68.5 (17.3)	-0.2 (12.9)	0.951	0.219
	Mastiha group	69.6 (30.0)	62.1 (15.9)	-7.5 (22.3)	0.103	
	P[3]	0.908	0.267			
Serum CRP (mg/l) ‡ (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού)	Placebo group	4.2 (9.3)	5.0 (12.2)	0.8 (4.8)	0.717	0.305
	Mastiha group	5.0 (6.9)	4.4 (7.5)	-0.6 (7.9)	0.298	
	P[3]	0.317	0.765			
Plasma fibrinogen (mg/dl) (Ινωδογόνο ορού)	Placebo group	240.3 (64.2)	203.0 (51.0)	-37.3 (70.3)	**0.028**	0.260
	Mastiha group	249.1 (67.2)	240.1 (87.3)	-9.0 (75.0)	0.633	
	P[3]	0.694	0.123			
Serum Fe (μg/dl) (Σίδηρος/Φερριτίνη ορού)	Placebo group	74.1 (30.5)	74.6 (31.6)	0.4 (34.2)	0.959	0.993
	Mastiha group	73.1 (26.1)	73.4 (44.4)	0.3 (42.5)	0.974	
	P[3]	0.916	0.928			
Serum total bilirubin (mg/dl) (Ολική χολερυθρίνη ορού)	Placebo group	0.41 (0.32)	0.32 (0.23)	-0.09 (0.20)	0.891	0.215
	Mastiha group	0.39 (0.17)	1.58 (4.66)	1.19 (4.60)	0.129	
	P[3]	0.863	0.222			
Serum direct bilirubin (mg/dl) (Άμεση χολερυθρίνη ορού)	Placebo group	0.18 (0.11)	0.15 (0.09)	-0.03 (0.10)	0.208	0.367
	Mastiha group	0.19 (0.09)	0.19 (0.15)	0.00 (0.10)	0.925	
	P[3]	0.699	0.266			
Serum glucose (mg/dl) (Γλυκόζη ορού)	Placebo group	84.1 (19.5)	77.3 (18)	-6.8 (24.2)	0.159	0.673
	Mastiha group	87.3 (17.9)	83.5 (14.4)	-3.8 (17.6)	0.493	
	P[3]	0.617	0.265			
Serum urea (mg/dl) (Ουρία ορού)	Placebo group	29.5 (6.0)	30.5 (7.4)	1.0 (7.2)	0.543	0.331
	Mastiha group	33.7 (6.8)	32.3 (5.9)	-1.4 (7.0)	0.445	
	P[3]	0.057	0.422			
Serum total cholesterol (mg/dl) (Ολική χοληστερόλη ορού)	Placebo group	177.7 (45.4)	186.4 (47.1)	8.7 (20.2)	**0.037**	**0.017**
	Mastiha group	181.4 (46.7)	174.8 (48.0)	-6.6 (15.8)	0.160	

	P[3]	0.808	0.466			
Serum hdl (mg/dl) (HDL ορού)	Placebo group	55.6 (17.1)	55.7 (18.7)	0.1 (5.5)	0.956	0.952
	Mastiha group	47.9 (11.0)	47.8 (12.2)	-0.1 (10.1)	0.975	
	P[3]	0.124	0.151			
Serum ldl (mg/dl) (LDL ορού)	Placebo group	100.4 (40.3)	107.5 (41.5)	7 (16.9)	**0.046**	0.082
	Mastiha group	109.8 (41.6)	107.5 (39.9)	-2.3 (13.7)	0.568	
	P[3]	0.496	0.999			
Serum triglycerides (mg/dl) (Τριγλυκερίδια ορού)	Placebo group	108.3 (68.7)	116.8 (75.0)	8.5 (44.3)	0.472	0.100
	Mastiha group	119 (68.1)	97.5 (39.4)	-21.5 (63.5)	0.116	
	P[3]	0.642	0.357			
Serum albumin (g/dl) (Αλβουμίνη ορού)	Placebo group	4.43 (0.21)	4.45 (0.26)	0.02 (0.1)	0.829	0.702
	Mastiha group	4.47 (0.32)	4.45 (0.35)	-0.02 (0.3)	0.745	
	P[3]	0.720	1.000			
Serum sgot/ast (iu/l) (Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ορού)	Placebo group	17 (4.7)	18.1 (5.3)	1.1 (5.9)	0.550	0.289
	Mastiha group	20.8 (13.1)	18.9 (7.9)	-1.9 (10.7)	0.373	
	P[3]	0.238	0.739			
Serum sgpt/alt (iu/l) (Αλανινική αμινοτρανσφεράση ορού)	Placebo group	19.9 (10.7)	17.1 (8.4)	-2.7 (7.6)	0.077	0.519
	Mastiha group	21.1 (10.5)	16.9 (7.9)	-4.2 (5.6)	**0.019**	
	P[3]	0.734	0.922			
Serum γ-gt (iu/l) ‡ (γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση ορού)	Placebo group	16.7 (8.2)	19.3 (9.5)	2.6 (7.7)	0.136	**0.037**
	Mastiha group	44.7 (104.8)	34.5 (72.5)	-10.2 (34.3)	0.130	
	P[3]	0.189	0.937			
Serum alkaline phosphatase (iu/l) (Αλκαλική Φωσφατάση ορού)	Placebo group	68 (15.0)	70.1 (18.8)	2.1 (13.6)	0.432	0.943
	Mastiha group	76.8 (56.0)	78.6 (59.5)	1.8 (9.5)	0.567	
	P[3]	0.495	0.542			
Serum lactate dehydrogenase (u/l) (Γαλακτική Αφυδρογονάση)	Placebo group	150.9 (29.9)	157.8 (43.2)	7 (30.7)	0.273	0.112
	Mastiha group	146.9 (28.8)	138.4 (28.9)	-8.5 (25.4)	0.242	
	P[3]	0.686	0.130			

Εκ των αποτελεσμάτων του πίνακα 3, οι ασθενείς-συμμετέχοντες με ενεργή νόσο ΙΦΝΕ ανήκουν σε μεγαλύτερο ποσοστό στο γυναικείο από ότι στο αντρικό φύλο, με μέσο όρο ηλικίας των ασθενών τα 41 έτη. Εκ των συμμετεχόντων το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ενεργή νόσο ΙΦΝΕ είναι άγαμοι, με ανώτερο ή ανώτατο μορφωτικό επίπεδο, με τους περισσότερους ασθενείς να ανήκουν στην κατηγορία των μη καπνιστών (65%). Συνολικά ο ΔΜΣ των ασθενών είναι 24 (φυσιολογικό) και μόνο ένα μικρό ποσοστό (16%) ανήκει στην ομάδα παχύσαρκων ή υπέρβαρων ατόμων. Τέλος ο μέσος όρος διάρκειας της νόσου σε αυτήν την ομάδα ασθενών είναι τα 12,2 έτη, με τα πρώτα συμπτώματα να εμφανίζονται στην κατά μέσο όρο ηλικία των 26,5 ετών και τον μέσο όρο ηλικίας πρώτης διάγνωσης να είναι τα 28,3 έτη.

Αρκετά από τα βιοχημικά δεδομένα, όπως φαίνεται παραπάνω, δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρούμε ότι η αμυλάση ορού, η συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης, η LDL ορού, καθώς και η αλβουμίνη ορού, παρουσιάζουν μείωση στους ασθενείς της ομάδας εικονικού φαρμάκου και αύξηση στην ομάδα που έκανε λήψη συμπληρώματος μαστίχας, χωρίς όμως να παρατηρείται στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Επιπλέον, η HDL ορού, η οξαλοξεική τρανσαμινάση/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (SGOT/AST) και η συγκέντρωση γαλακτικής αφυδρογονάσης σημειώνουν αύξηση και στις δύο ομάδες, χωρίς να υποδεικνύεται στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση.

Αντιστοίχως, η CRP ορού και η ολική χολερυθρίνη ορού παρουσιάζουν αύξηση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και μείωση στην ομάδα ασθενών που έλαβε το συμπλήρωμα μαστίχας, χωρίς να εκδηλώνεται στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Επίσης, στη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων ορού, την ουρία ορού, την πυροσταφυλική τρανσαμινάση/αλανινική αμινοτρανσφεράση(SGPT/ALT), τη γ-GT(γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση) και την αλκαλική φωσφατάση παρατηρείται μείωση και στις δύο ομάδες, χωρίς την παρουσία στατιστικά σημαντικής μεταβολής μετά την παρέμβαση. Τέλος, σε κανένα από τα παραπάνω βιοχημικά δεδομένα δεν σημειώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης.

Αντιθέτως, το ινωδογόνο ορού παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση στους ασθενείς της ομάδας λήψης μαστίχας, ενώ στην ομάδα εικονικού φαρμάκου δεν σημειώνεται

στατιστικά σημαντική μεταβολή, κατά την επαναληπτική εξέταση παρακολούθησης. Επίσης, δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες. Ομοίως, στη μέτρηση άμεσης χολερυθρίνης εμφανίζεται στατιστικά σημαντική αύξηση και μείωση στην ομάδα placebo και μαστίχας αντιστοίχως, χωρίς την παρουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στα επίπεδα των μεταβολών μεταξύ των δύο ομάδων. Η συγκέντρωση σιδήρου ορού υποδεικνύει στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα της μαστίχας, ενώ στην ομάδα εικονικού φαρμάκου δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Επιπλέον, σημειώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τέλος, η γλυκόζη ορού δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική μεταβολή σε καμία από τις δύο ομάδες, ενώ παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης.

Τα αποτελέσματα του πίνακα 5 υποδεικνύουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ανενεργή νόσο είναι άντρες, με το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών να ανήκει στην ομάδα ασθενών με νόσο του Crohn έναντι σε εκείνη της ελκώδους κολίτιδας. Ο μέσος όρος ηλικίας είναι τα 36.8 έτη και το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών δηλώνουν άγαμοι. Το ακαδημαϊκό επίπεδο των ασθενών και σε αυτήν την ομάδα είναι κατά το πλείστον ανώτερου ή ανώτατου εκπαιδευτικού επιπέδου. Επίσης, οι περισσότεροι συμμετέχοντες (54.5%) ανήκουν στην κατηγορία των μη καπνιστών. Ο μέσος όρος ΔΜΣ είναι 24,5, με το μεγαλύτερο μέρος των συμμετεχόντων (56,2%) να ανήκει στην ομάδα φυσιολογικού βάρους σώματος. Ο μέσος όρος διάρκειας της νόσου είναι τα 9,2 έτη. Ο μέσος όρος ηλικίας πρώτης εμφάνισης συμπτωμάτων είναι τα 26,3 έτη. Επιπλέον, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn παρουσιάζουν τα πρώτα συμπτώματα σε νεαρότερη ηλικία σε σχέση με τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ελκώδη κολίτιδα (25,2 και 27,8 αντίστοιχα). Τέλος ο μέσος όρος ηλικίας πρώτης διάγνωσης είναι τα 27,5 έτη, με τους ασθενείς με νόσο του Crohn να διαγιγνώσκονται σε νεαρότερη ηλικία από ότι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, όπως αναφέρεται παραπάνω.

Αρκετά από τα βιοχημικά δεδομένα, όπως φαίνεται παραπάνω, δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Πιο συγκεκριμένα, η αμυλάση ορού, η γλυκόζη ορού, καθώς και η ουρία ορού εμφανίζουν μείωση και στις δύο ομάδες, χωρίς όμως να παρατηρείται στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Επιπλέον, η CRP ορού, η HDL ορού, η συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στον ορό, η αλβουμίνη ορού, η οξαλοξεική

τρανσαμινάση/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση(SGOT/AST), και η συγκέντρωση γαλακτικής αφυδρογονάσης παρουσιάζουν αύξηση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και μείωση στην ομάδα ασθενών που έλαβε το συμπλήρωμα μαστίχας, χωρίς να εκδηλώνεται στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση.

Επιπροσθέτως, η συγκέντρωση σιδήρου ορού και η αλκαλική φωσφατάση ορού σημειώνουν αύξηση και στις δύο ομάδες, χωρίς να εμφανίζεται στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Επίσης, η ολική και άμεση χολερυθρίνη ορού παρουσιάζουν μείωση στο placebo group και αύξηση στο group της μαστίχας, χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Τέλος, σε κανένα από τα παραπάνω βιοχημικά δεδομένα δεν σημειώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης.

Αντιθέτως, το ινωδογόνο ορού παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μείωση στο placebo group, ενώ στην ομάδα της μαστίχας δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Η πυροσταφυλική/αλανινική αμινοτρανσφεράση (SGPT/ALT) εμφανίζει στατιστικά σημαντική μείωση στην ομάδα της μαστίχας, ενώ η ομάδα εικονικού φαρμάκου δεν σημειώνει στατιστικά σημαντική μεταβολή μετά την παρέμβαση. Ταυτόχρονα, η LDL ορού δείχνει στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα placebo, ενώ στην ομάδα της μαστίχας δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική μεταβολή. Σε κανένα από τα παραπάνω βιοχημικά δεδομένα δεν σημειώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης.

Από την άλλη, η γ-GT(γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση) δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντικές μεταβολές σε καμία από τις δύο ομάδες, ενώ παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης. Τέλος, η συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης δείχνει στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, με την ομάδα της μαστίχας να μην εμφανίζει στατιστικά σημαντική μεταβολή, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης.

Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα[Andrianna4]/Συζήτηση

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνει ένα φάσμα χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών των οποίων η ακριβής αιτιολογία παραμένει ασαφής, αν και γενετικοί, ανοσολογικοί και ψυχολογικοί παράγοντες είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο. Η βασική ιατρική θεραπεία περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή στην οξεία φάση, μεσαλαζίνη ή ανοσορρυθμιστικά φάρμακα για τη διατήρηση της ύφεσης και βιολογικών παραγόντων για ανθεκτικές και / ή σοβαρές περιπτώσεις. Δεδομένου ότι οι ακριβείς λόγοι πρόκλησης των ΙΦΝΕ παραμένουν ασαφείς, η θεραπευτική προσέγγιση στοχεύει σήμερα στη διαχείριση των συμπτωμάτων ή, στην καλύτερη περίπτωση, των γενικών παθοφυσιολογικών αλλαγών, γεγονός που υποδηλώνει τα μερικές φορές μέτρια και μη ικανοποιητικά αποτελέσματα που παρατηρούνται συχνά στην κλινική πρακτική (Damaskos & Kolios, 2008).

Τόσο η νόσος του Crohn όσο και η ελκώδης κολίτιδα μπορούν να βελτιωθούν αλλά όχι να θεραπευτούν με συμβατικές ιατρικές θεραπείες. Ως εκ τούτου, αρκετοί ασθενείς που ζουν με οποιαδήποτε από αυτές τις ασθένειες συχνά αναζητούν συμπληρωματικούς τρόπους βελτίωσης των συμπτωμάτων. Οι συμπληρωματικές θεραπείες προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τις συμβατικές θεραπείες (Crohn’s and Colitis Foundation, 2014). Επιπλέον, μπορεί να λειτουργούν με διάφορους τρόπους, όπως στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στην ανακούφιση του πόνου, στην ενίσχυση των συναισθημάτων της ευημερίας και της βελτίωσης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής των ασθενών, και ενδεχομένως στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος (Crohn’s and Colitis Foundation, 2014).

Η χρήση ουσιών που βρίσκονται στη φύση, όπως τα βότανα, τα τρόφιμα και οι βιταμίνες για την ενίσχυση, την επούλωση και την ισορροπία του σώματος, θεωρούνται συμπληρωματικές θεραπείες που ανήκουν στις βιολογικά βασιζόμενες πρακτικές. Παραδείγματα περιλαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής (όπως βιταμίνες), προβιοτικά, πρεβιοτικά, φυτικά προϊόντα, λιπαρά οξέα, αμινοξέα και λειτουργικά τρόφιμα (Triantafyllidi et al., 2015). Ορισμένα συμπληρώματα διατροφής συνιστώνται για τα άτομα με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα επειδή οι πτυχές της νόσου μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκειες βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Ένας μεγάλος αριθμός φυσικών συμπληρωμάτων έχει μελετηθεί

σχετικά με τη ρύθμιση της δραστηριότητας της ΙΦΝΕ και αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τις ωφέλιμες ιδιότητές τους όπως αντιφλεγμονώδη, ανοσοτροποποιητικά και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα, καθώς και ενίσχυση της εντερικής μικροχλωρίδας και διαμόρφωση των ενδοκυτταρικών οδών μεταγραφής και σηματοδότησης μεταγωγής (Farzaei et al, 2016). Για παράδειγμα, το εκχύλισμα κουρκουμίνης και ροδιού έχει διερευνηθεί ως δυνητική θεραπεία της εντερικής φλεγμονής (Camacho-Barquero et al, 2007, Larrosa et al, 2010). Ένα αντίστοιχο φυσικό προϊόν είναι και η μαστίχα Χίου, καθώς και τα παράγωγα της (Triantafyllidi et al., 2015).

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να ερευνηθούν τα αποτελέσματα της χορήγησης συμπληρώματος μαστίχας Χίου στους κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ τόσο στην ενεργή όσο και στην ανενεργή μορφή της νόσου. Βάση των αποτελεσμάτων που παρουσιάζονται και επεξηγούνται στο παραπάνω κεφάλαιο, συμπεραίνεται ότι η χορήγηση συμπληρώματος μαστίχας Χίου διατροφής σε ποσότητα 2,8g καθημερινά είναι αρκετή για να βελτιώσει τους κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ ανεξάρτητα αν βρίσκονται στην ενεργό ή ανενεργό φάση της νόσου.

Συγκεκριμένα οι κλινικοί δείκτες των ασθενών με ενεργή νόσο στην πλειοψηφία τους έδειξαν να βελτιώνονται μετά την χρήση μαστίχας σε σχέση με τις αναφερόμενες τιμές των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι δείκτες φλεγμονής όπως το ινωδογόνο ορού, η άμεση χολερυθρίνη ορού, η συγκέντρωση σιδήρου ορού, καθώς και η γλυκόζη ορού, εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές μεταβολές σε μία ή και τις δύο ομάδες ή/και παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης, γεγονός που αποδεικνύει ότι η μαστίχα μπορεί να περιορίσει και να βελτιώσει τις αρνητικές επιπτώσεις των ΙΦΝΕ κατά την ενεργό και οξεία φάση.

Τα αποτελέσματα του πίνακα 6 επίσης δείχνουν ότι η επίδραση του συμπληρώματος μαστίχας Χίου στους ίδιους κλινικούς δείκτες ασθενών με ανενεργή νόσο, μπορεί να είναι ευεργετική. Πιο συγκεκριμένα, το ινωδογόνο ορού, η πυροσταφυλική/αλανινική αμινοτρανσφεράση (SGPT/ALT), η LDL ορού ,καθώς και η γ-GT(γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση) και η συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης, εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές μεταβολές σε μία ή και τις δύο ομάδες ή/και παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα μεταβολών ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης.

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας είναι συμβατά με τα αποτελέσματα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την ιατροφαρμακευτική χρήση της μαστίχας στις ΙΦΝΕ. Πιο συγκεκριμένα, στην έρευνα τους οι Kaliora et al. (2007), παρατήρησαν ότι μετά την χορήγηση μαστίχας Χίου (6 κάψουλες/ημέρα κάθε κάψουλα περιείχε 0,37g μαστίχα) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, η απελευθέρωση του παράγοντα αναστολής της μετανάστευσης των μακροφάγων (MIF) ήταν σημαντικά αυξημένη, γεγονός που αποδεικνύει την παρεμπόδιση τυχαίας μετανάστευσης και χημειοταξίας των μονοκυττάρων / μακροφάγων. Φαίνεται ότι η μαστίχα δρα τόσο ως αντιοξειδωτικό όσο και ως ανοσοδιαμορφωτής σε μονοπύρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος, ενεργώντας ως αναστολέας του TNF-α και ως διεγέρτης ανασταλτικού παράγοντα μετανάστευσης. Μεταγενέστερη έρευνα της ίδιας1 ερευνητικής ομάδας έδειξε ότι η χρήση μαστίχας είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της βαθμολογίας CDAI (222,9 ± 18,7 έναντι 136,3 ± 12,3, P = 0,05) των ασθενών σε σύγκριση με τις τιμές προ-θεραπείας (Kaliora et al., 2007b).

Περαιτέρω, αντίστοιχα ευρήματα για την ευεργετική επίδραση της μαστίχας στους κλινικούς δείκτες των ασθενών με ΙΦΝΕ προκύπτουν και σε έρευνα των Papada et al. (2018a) αναφορικά με την επίδραση συμπληρώματος μαστίχας - στην ίδια δοσολογία με την παρούσα μελέτη (2,8 gr ημερησίως, δηλαδή 4 κάψουλες κάθε μια από τις οποίες, περιείχε 700 mg μαστίχα) σε ασθενείς με ενεργή νόσο. Ειδικότερα, εντοπίστηκε μια στατιστικά σημαντική πτώση των επιπέδων ινωδογόνου ορού (p = 0,018), καθώς και μια στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων σιδήρου ορού (p = 0,032) στην ομάδα των ασθενών που λάμβανε το συμπλήρωμα μαστίχας. Παράλληλα, υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της λυσοζύμης των κοπράνων στους ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε μαστίχα (p = 0,018), καθώς επίσης στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της λακτοφερρίνης (p = 0,001) και της καλπροτεκτίνης (p = 0,029). Επειδή η αυξημένη έκφραση της λυσοζύμης συσχετίζεται με εντερική δυσβίωση και φλεγμονή, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η επίδραση της μαστίχας είναι μάλλον προβιοτική και πιθανώς ισχυρότερη στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, που σχετίζεται με τις φαινολικές ενώσεις και τις αραβινογαλακτάνες που έχουν αναφερθεί ότι διαθέτουν πρεβιοτικές επιδράσεις. Τα ανωτέρω ευρήματα αναδεικνύουν τις πιθανές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των τερπενίων της μαστίχας, τα οποία έχουν αποδειχθεί ότι

απορροφώνται και είναι βιοδαθέσιμα στη συστηματική κυκλοφορία σε υγιή άτομα (Papada et al., 2018b).

Σε έρευνα των Papada et al. (2018b) μελετήθηκε η επίδραση της μαστίχας (2,8 gr ημερησίως, δηλαδή 4 κάψουλες κάθε μια από τις οποίες περιείχε 700 mg μαστίχα) στην κλινική πορεία και στο προφίλ αμινοξέων ασθενών με ΙΦΝΕ, των οποίων η νόσος βρισκόταν σε ύφεση. Όσον αφορά τα αμινοξέα και τα βιοχημικά δεδομένα, η αλανίνη (p = 0,006), η βαλίνη (p = 0,047), η προλίνη (p = 0,022), η γλουταμίνη (p <0.001) και η τυροσίνη (p = 0,043), από κοινού με την ολική χοληστερόλη (p = 0,032) και την χοληστερόλη LDL (p = 0,045) αυξήθηκαν μόνο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ η μεταβολή μεταξύ των ομάδων παρέμβασης ήταν σημαντικά διαφορετική. Οι δείκτες φλεγμονής δεν παρουσίασαν σημαντικά διαφορετική μεταβολή μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ ακόμη και η IL-6 στον ορό, η καλπροτεκτίνη και η λακτοφερίνη στα κόπρανα αυξήθηκαν μόνο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρόλο που η μαστίχα δεν αποδείχθηκε ανώτερη από το εικονικό φάρμακο όσον αφορά το ποσοστό υποτροπής (17,6% έναντι 23,5%, p = 0,549), αναφέρθηκε υποχώρηση στην αύξηση των ελεύθερων επιπέδων αμινοξέων. Σύμφωνα με τα παραπάνω, διαπιστώνεται ότι η μαστίχα αναστέλλει την αύξηση των ελεύθερων αμινοξέων στο πλάσμα που παρατηρούνται σε ασθενείς με ανενεργή ΙΦΝΕ. Δεδομένου ότι η μια μεταβολή των αμινοξέων θεωρείται πρώιμος προγνωστικός δείκτης της δραστηριότητας της νόσου, αυτό υποδεικνύει έναν πιθανό προστατευτικό ρόλο της μαστίχας στην έναρξη της υποτροπής και συνεπώς στη διατήρηση της ύφεσης. Επίσης, αναφέρθηκε μια σημαντική αύξηση στην αλβουμίνη στην ομάδα που έλαβε μαστίχα. Παρ' όλο που η αλβουμίνη αποτελεί ένα σχετικά μη αντιπροσωπευτικό δείκτη της διατροφικής κατάστασης, η αναμφισβήτητη προγνωστική σημασία της δείχνει πλεονέκτημα για τους ασθενείς που έλαβαν το συμπλήρωμα μαστίχας. Επιπλέον, η ολική χοληστερόλη και η LDL χοληστερόλη αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα της μαστίχας, εύρημα που ευθυγραμμίζεται με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Αξίζει να αναφερθεί ότι κλινικές μελέτες έχουν εντοπίσει ότι η μαστίχα συμβάλλει στη μείωση των επίπεδων της ολικής χοληστερόλης στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, γεγονός που είναι εξαιρετικά ευεργετικό, εφόσον οι εν λόγω ασθενείς χαρακτηρίζονται από δυσλιπιδαιμία και αλλοιωμένο προφίλ λιποπρωτεϊνών (Papada et al., 2018b).

Τέλος, σε κλινική μελέτη των Papada et al. (2018c) εξετάζονται οι επιπτώσεις ενός συμπληρώματος μαστίχας (2,8 gr ημερησίως, δηλαδή 4 κάψουλες κάθε μια από τις οποίες περιείχε 700 mg μαστίχα) στους βιοδείκτες οξειδωτικού στρες, καθώς επίσης στα επίπεδα των ελεύθερων στο πλάσμα αμινοξέων σε ασθενείς με ενεργή ΙΦΝΕ. Ειδικότερα, εξετάστηκε η οξειδωμένη LDL (OxLDL), εφόσον θεωρείται ως ο πλέον ειδικός βιοδείκτης στην εκτίμηση του οδειδωτικού στρές στον άνθρωπο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η oxLDL μειώθηκε σημαντικά μόνο στους ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε μαστίχα ((oxLDL ($p = 0.031$), oxLDL/HDL ($p = 0.020$), και oxLDL/LDL ($p = 0.005$)), παρά το γεγονός ότι η μέση μεταβολή μεταξύ των δυο ομάδων παρέμβασης παρέμεινε μη σημαντική. Τα μειωμένα επίπεδα της oxLDL κατόπιν της παρέμβασης με μαστίχα ενδέχεται να υποδεικνύουν μια αντιοξειδωτική δράση του φυσικού συμπληρώματος στους ασθενείς με ενεργή ΙΦΝΕ. Όσον αφορά τα επίπεδα των αμινοξέων αναφέρθηκαν οι ακόλουθες μεταβολές. Τα επίπεδα άλλο-ισολευκίνης, ισολευκίνης, κυστεΐνης και τρυπτοφάνης μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ στην ομάδα της μαστίχας παρέμειναν αμετάβλητα, με τις μέσες μεταβολές μεταξύ των ομάδων παρέμβασης να είναι σημαντικές. Οι μέσες μεταβολές μεταξύ των δύο ομάδων στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα διέφεραν σημαντικά για τις λευκίνη, σερίνη και γλουταμίνη. Η ομαλοποίηση των επιπέδων των ελεύθερων αμινοξέων στο πλάσμα συμπλήρωσε τη βελτίωση των βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, δεν αναφέρθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους ($p> 0,05$). Η γενική τάση αύξησης των ελεύθερων αμινοξέων στο πλάσμα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν το εικονικό φάρμακο, μπορεί να υποδεικνύει αυξημένη de novo σύνθεση αμινοξέων παρουσία φλεγμονής. Το γεγονός ότι οι μεταβολές των αμινοξέων εντοπίστηκαν κυρίως στην ομάδα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα μπορεί να υποδηλώνει μια ευνοϊκότερη επίδραση της μαστίχας σε ασθενείς με ενεργή ελκώδη κολίτιδα. Τα παραπάνω αποτελέσματα έδειξαν, για πρώτη φορά, ότι η μαστίχα παρουσιάζει ευνοϊκές επιδράσεις σε βιοδείκτες οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn, που μπορεί να αποτελούν κλινικής σημασίας.

Παρά τις υπάρχουσες θετικές ενδείξεις της χορήγησης μαστίχας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, ο μηχανισμός δράσης της δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητός, ενώ αντιθέτως εγείρονται μια σειρά από ενδιαφέροντα ερωτήματα που αναμφισβήτητα θα αποτελέσουν ερευνητικό αντικείμενο στο μέλλον. Ειδικότερα, απαιτούνται κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας, προκειμένου να

προσδιοριστεί η επίδραση της πλούσιας σε τερπένια μαστίχα στην υγεία των ασθενών με ΙΦΝΕ, καθώς επίσης και οι δυνητικοί υποκείμενοι μηχανισμοί της επίδρασης της στη φλεγμονή, στο οξειδωτικό στρες. Επιπλέον, η ρύθμιση του προφίλ των αμινοξέων στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, καθώς και η ρύθμιση της λυσοζύμης των κοπράνων δευτερεύουσα σε σχέση με την πρεβιοτική ισχύ, απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Δεδομένου ότι πρόκειται για μια νόσο, η οποία δεν είναι χρήζει θεραπείας, η διερεύνηση της επίδρασης τόσο της μαστίχας, όσο και άλλων φυτικών σκευασμάτων, κρίνεται επιβεβλημένη για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και κυρίως τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων από ΙΦΝΕ.

Βιβλιογραφία

1. Amiot, A., & Peyrin-Biroulet, L. (2015). Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *8*(2), 66–82. http://doi.org/10.1177/1756283X14558193

2. Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Korzenik, J. R., … Chan, A. T. (2013). A Prospective Study of Long-term Intake of Dietary Fiber and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, *145*(5), 970–977. http://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.050

3. Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Fuchs, C. S., … Chan, A. T. (2014). Long-term Intake of Dietary Fat and Risk of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. Gut, 63(5), 776–784. http://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305304

4. Anton A. Vrji, Joop Rijken, Jan W. van Wersch, Reinhold W. Stockbrugger, Azm, Maastricht, Netherlands; Atrium Med Ctr, Heerlen, Netherlands (2000), SERUM FERRITIN IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD) AND IN PATIENTS WITH GIANT CELL ARTERITIS (GCA), https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(00)81377-3/pdf

5. Aris P. Agouridis, Moses Elisaf, and Haralampos J. Milionis (2011). An overview of lipid abnormalities in patients with inflammatory bowel disease, Ann Gastroenterol. 2011; 24(3): 181–187.

6. Austin, G. L., Herfarth, H. H., & Sandler, R. S. (2007). A Critical Evaluation of Serologic Markers for Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology,5*(5), 545-547. doi:10.1016/j.cgh.2007.03.006

7. Baert, F., Moortgat, L., Assche, G. V., Caenepeel, P., Vergauwe, P., Vos, M. D., . . . Dhaens, G. (2010). Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients With Early-Stage Crohns Disease. *Gastroenterology,138*(2), 463-468. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.056

8. Barrett, J. C., Hansoul, S., Nicolae, D. L., Cho, J. H., Duerr, R. H., Rioux, J. D., … Daly, M. J. (2008). Genome-wide association defines more than thirty distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature Genetics*, *40*(8), 955–962. http://doi.org/10.1038/NG.175

9. Benchimol, E. I., Kaplan, G. G., Otley, A. R., Nguyen, G. C., Underwood, F. E., Guttmann, A., … Bernstein, C. N. (2017). Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study. *The American Journal of Gastroenterology*, *112*(9), 1412–1422. http://doi.org/10.1038/ajg.2017.208

10. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. (1976) Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976 Mar;70(3):439-44

11. Bharadwaj, S., Ginoya, S., Tandon, P., Gohel, T. D., Guirguis, J., Vallabh, H., … Hanouneh, I. (2016). Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterology Report*, *4*(4), 272–280. http://doi.org/10.1093/gastro/gow013

12. Biedermann, L., Fournier, N., Misselwitz, B., Frei, P., Zeitz, J., Manser, C. N., . . . Rogler, G. (2015). High Rates of Smoking Especially in Female Crohn's Disease Patients and Low Use of Supportive Measures to Achieve Smoking Cessation—Data from the Swiss IBD Cohort Study. *Journal of Crohns and Colitis,9*(10), 819-829. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv113

13. Bing, X., Crusius, J., Meuwissen, S., & Peña, A. (1998). Inflammatory bowel disease: Definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World Journal of Gastroenterology,4*(5), 446. doi:10.3748/wjg.v4.i5.446

14. Brant, S. R., Okou, D. T., Simpson, C. L., Cutler, D. J., Haritunians, T., Bradfield, J. P., … Kugathasan, S. (2017). Genome-wide Association Study Identifies African-Specific Susceptibility Loci in African Americans with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, *152*(1), 206–217.e2. http://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.032

15. Brasil Lopes M, Rocha R, Castro Lyra A, Rosa Oliveira V, Gomes Coqueiro F, Silveira Almeida N, Santos Valois S & Oliveira Santana G (2014). Restriction of dairy products; a reality in inflammatory bowel disease patients. Nutr Hosp. 2014 Mar 1;29(3):575-81. doi: 10.3305/nh.2014.29.3.7124.

16. Brotherton, C. S., Martin, C. A., Long, M. D., Kappelman, M. D., & Sandler, R. S. (2016). Avoidance of Fiber is Associated with Greater Risk of Crohn's Disease Flare in a 6 Month Period. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *14*(8), 1130–1136. http://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.12.029

17. Boyapati, R., Satsangi, J., & Ho, G.-T. (2015). Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Reports*, *7*, 44. http://doi.org/10.12703/P7-44

18. Bozorgi, M., Memariani, Z., Mobli, M., Surmaghi, M. H., Shams-Ardekani, M. R., & Rahimi, R. (2013). FivePistaciaspecies (P. vera,P. atlantica,P. terebinthus,P. khinjuk, andP. lentiscus): A Review of Their Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology. *The Scientific World Journal, 2013*, 1-33. doi:10.1155/2013/219815

19. Burri, E., & Beglinger, C. (2011). Faecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Biochemia Medica,*245-253. doi:10.11613/bm.2011.034

20. Cabrera-Abreu, J., Davies, P., Matek, Z., & Murphy, M. (2004). Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Archives of Disease in Childhood*, *89*(1), 69–71.

21. Can Dolapcioglu, Aliye Soylu, Tulin Kendir, Ali Tuzun Ince, Hatice Dolapcioglu, Sevim Purisa, Cengiz Bolukbas, Haci Mehmet Sokmen, Remzi Dalay, and Oya Ovunc (2014). Coagulation parameters in inflammatory bowel disease. Int J Clin Exp Med. 2014; 7(5): 1442–1448. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073770

22. Cappello, M., & Morreale, G. C. (2016). The Role of Laboratory Tests in Crohn's Disease. *Clinical Medicine Insights. Gastroenterology*, *9*, 51–62. http://doi.org/10.4137/CGast.S38203

23. Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. (1999). Glucose metabolism and insulin sensitivity in inactive inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10102952

24. Chang, S., Malter, L., & Hudesman, D. (2015). Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *21*(40), 11246–11259. http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11246

25. Chen, M. L., & Sundrud, M. S. (2016). Cytokine networks and T cell subsets in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, *22*(5), 1157–1167. http://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000714

26. Cioffi, M., Rosa, A. D., Serao, R., Picone, I., & Vietri, M. T. (2015). Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, *6*(1), 13–22. http://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i1.13

27. Clarence Cohn, MD (1966). Serum Glucose Concentrations, *JAMA*. 1966;196(12):1061. doi:10.1001/jama.1966.03100250071023 , https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/660098

28.

29. Cleynen, I., Boucher, G., Jostins, L., Schumm, L. P., Zeissig, S., Ahmad, T., … Lees, C. W. (2016). Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet (London, England)*, *387*(10014), 156–167. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00465-1

30. Connelly, T. M., & Koltun, W. A. (2013). The surgical treatment of inflammatory bowel disease-associated dysplasia. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology,7*(4), 307-322. doi:10.1586/egh.13.17

31. Dabos, K., Sfika, E., Vlatta, L., & Giannikopoulos, G. (2010). The effect of mastic gum on Helicobacter pylori: A randomized pilot study. *Phytomedicine,17*(3-4), 296-299. doi:10.1016/j.phymed.2009.09.010

32. Damaskos, D., & Kolios, G. (2008). Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: microflora "on the scope." British Journal of Clinical Pharmacology, 65(4), 453–467. http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03096.x

33. Deepak, P., & Bruining, D. H. (2014). Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterology Report*, *2*(3), 169–177. http://doi.org/10.1093/gastro/gou026

34. Den, Y., Kinoshita, J., Deshpande, G. A., & Hiraoka, E. (2015). Amoebiasis masquerading as inflammatory bowel disease. *BMJ Case Reports*, *2015*, bcr2015212102. http://doi.org/10.1136/bcr-2015-212102

35. DeRoche, T. C., Xiao, S.-Y., & Liu, X. (2014). Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology Report*, *2*(3), 178–192. http://doi.org/10.1093/gastro/gou031

36. Dixon, L. J., Kabi, A., Nickerson, K. P., & McDonald, C. (2015). Combinatorial Effects of Diet and Genetics on Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis. *Inflammatory Bowel Diseases*, *21*(4), 912–922. http://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000289

37. Dolan, K. T., & Chang, E. B. (2017). Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Molecular Nutrition & Food Research*, *61*(1), 10.1002/mnfr.201600129. http://doi.org/10.1002/mnfr.201600129

38. Donnellan, C. F., Yann, L. H., & Lal, S. (2013). Nutritional management of Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *6*(3), 231–242. http://doi.org/10.1177/1756283X13477715

39. Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., … Cho, J. H. (2006). A Genome-Wide Association Study Identifies *IL23R* as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science (New York, N.Y.)*, *314*(5804), 1461–1463. http://doi.org/10.1126/science.1135245

40. Dulai PS, Singh S, Cesarini M, Bouguen G, Nelson SA, Peyrin-Biroulet L, Feagan BG, Ordas I, Sandborn WJ, Santillan C, Rimola J, Panes J, D'Haens G, Zou GY, Stoker J, MacDonald JK, Levesque BG.(2015) MRI scoring indices for evaluation of disease activity and severity in Crohn's disease. Cochran e Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No.: CD011630. DOI: 10.1002/14651858.CD011630.

41. Durchschein, F., Petritsch, W., & Hammer, H. F. (2016). Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(7), 2179–2194. http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2179

42. Dye, T., Diehl, K., Wheeler, S., & Westfall, D. (2013). Randomized, Controlled Trial of Budesonide and Prednisone for the Treatment of Idiopathic Inflammatory Bowel Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine,27*(6), 1385-1391. doi:10.1111/jvim.12195

43. Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (2014) Ενημερωτικό Έντυπο. Εκδόσεις Ένωσης Μαστιχοπαραγωγών Χίου. Διαθέσιμο διαδικτυακά https://en.calameo.com/read/004614783e0d28b488497

44. European Journal of Clinical Investigation (1982). Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. https://www.researchgate.net/publication/16383943_Serum_levels_of_C-reactive_protein_in_Crohn's_disease_and_ulcerative_colitis

45. European Medicines Agency (2015) Draft assessment report on Pistacia lentiscus L., resin (mastix). EMA/HMPC/46756/2015 30 Churchill Place, Canary Wharf, London E14 5EU, United Kingdom

46. Fisher, S. A., Tremelling, M., Anderson, C. A., Gwilliam, R., Bumpstead, S., Prescott, N. J., … Satsangi, J. (2008). Genetic determinants of ulcerative colitis include the *ECM1* locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nature Genetics*, *40*(6), 710–712. http://doi.org/10.1038/ng.145

47. Ford, A. C., Bernstein, C. N., Khan, K. J., Abreu, M. T., Marshall, J. K., Talley, N. J., & Moayyedi, P. (2011). Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology,106*(4), 590-599. doi:10.1038/ajg.2011.70. Διαθέσιμο διαδικτυακά https://www.nature.com/articles/ajg201170.epdf?referrer_access_token=6mozw-

oH3c9RtICMyb6SXtRgN0jAjWel9jnR3ZoTv0OHhEdsa22_ZmPslPfvO_WYmcyCKm53o40KGa_Sf0gf9uRGbzV7D88sfPEOBZAUbJQ-5DHj5JlTLGHU_W81ue39gglz2rimTthgCCH1NaPb3KpIDymYksf7B4E2IIZWe3Gki3Akvp9GJrKlbPnix-9a&tracking_referrer=reference.medscape.com

48. Fries, W. and Comunale, S. (2011). Ulcerative Colitis: Pathogenesis. *Current Drug Targets*, 12(10), pp.1373-1382.

49. Ghishan, F. K., & Kiela, P. R. (2017). Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America,46*(4), 797-808. doi:10.1016/j.gtc.2017.08.011

50. Giovanni Maconi, Federica Furfaro, Roberta Sciurti, Cristina Bezzio, Sandro Ardizzone, and Roberto de Franchis (2014). Glucose intolerance and diabetes mellitus in ulcerative colitis: Pathogenetic and therapeutic implications, World J Gastroenterol. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3507

51. Girardin, M., Manz, M., Manser, C., Biedermann, L., Wanner, R., Frei, P., . . . Schoepfer, A. M. (2012). First-Line Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion,86*(S1), 6-10. doi:10.1159/000341951

52. Glas, J., Seiderer, J., Wetzke, M., Konrad, A., Török, H.-P., Schmechel, S., … Brand, S. (2007). rs1004819 Is the Main Disease-Associated *IL23R* Variant in German Crohn's Disease Patients: Combined Analysis of *IL23R*, *CARD15,* and *OCTN1/2* Variants. *PLoS ONE*, *2*(9), e819. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000819

53. Glas, J., Seiderer, J., Czamara, D., Pasciuto, G., Diegelmann, J., Wetzke, M., … Brand, S. (2012). *PTGER4* Expression-Modulating Polymorphisms in the 5p13.1 Region Predispose to Crohn's Disease and Affect NF-κB and XBP1 Binding Sites. *PLoS ONE*, *7*(12), e52873. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0052873

54. Glas, J., Seiderer, J., Bues, S., Stallhofer, J., Fries, C., Olszak, T., … Brand, S. (2013). *IRGM* Variants and Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease in the German Population. *PLoS ONE*, *8*(1), e54338. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0054338

55. Gologan S, Iacob R, Preda C, Vadan R, Cotruta B, Catuneanu AM, Iacob S, Constantinescu I, Gheorghe L, Iobagiu S, Gheorghe C, Diculescu M. (2012) Higher titers of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies IgA and IgG are associated with more aggressive phenotypes in Romanian patients with Crohn's disease. J Gastrointestin Liver Dis. 2012 Mar;21(1):39-44

56. Goyal A, Hyams JS, Lerer T, Leleiko NS, Otley AR, Griffiths AM, Rosh JR, Cabrera JM, Oliva-Hemker MM, Mack DR, Rick JN, Pfefferkorn MD, Carvalho R, Grossman AB, Hitch MC, Sudel B, Kappelman MD, Saeed SA, Faubion WA, Schaefer ME, Markowitz JF, Keljo DJ; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. (2014). Liver enzyme elevations within 3 months of diagnosis of inflammatory bowel disease and likelihood of liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Sep;59(3):321-3. doi: 10.1097/MPG.0000000000000409.

57. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R & Tompkins C. (1989) A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1989 Mar;96(3):804-10.

58. Hampe, J., Grebe, J., Nikolaus, S., Solberg, C., Croucher, P., Mascheretti, S., Jahnsen, J., Moum, B., Klump, B., Krawczak, M., Mirza, M., Foelsch, U., Vatn, M. and Schreiber, S. (2002). Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *The Lancet*, 359(9318), pp.1661-1665.

59. Hendrickson, B., Gokhale, R. and Cho, J. (2018). *Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease*.Kita H (2015). Overview of deep small bowel enteroscopy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, Mass.

60. Haskey, N., & Gibson, D. L. (2017). An Examination of Diet for the Maintenance of Remission in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, *9*(3), 259. http://doi.org/10.3390/nu9030259

61. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group (2008). C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut. 2008 Nov;57(11):1518-23. doi: 10.1136/gut.2007.146357

62. Hindorf, U., Johansson, M., Eriksson, A., Kvifors, E., & Almer, S. H. (2009). Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics,29*(6), 654-661. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03925.x

63. Hou, J. K., Lee, D., & Lewis, J. (2014). Diet and Inflammatory Bowel Disease: Review of Patient-Targeted Recommendations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *12*(10), 1592–1600. http://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.063

64. Hu, Y., Chen, X., Chen, X., Zhang, S., Jiang, T., Chang, J., & Gao, Y. (2017). Bone Loss Prevention of Bisphosphonates in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *2017*, 2736547. http://doi.org/10.1155/2017/2736547

65. Huang, S., Ma, J., Zhu, M., & Ran, Z. (2017). Status of serum vitamin B12 and folate in patients with inflammatory bowel disease in China. Intestinal Research, 15(1), 103–108. http://doi.org/10.5217/ir.2017.15.1.103

66. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, Kinnear D, Saibil F, McDonald JW (1994). Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. Gastroenterology. 1994 Feb;106(2):287-96.

67. Jantchou, P., Morois, S., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. and Carbonnel, F. (2010). Animal Protein Intake and Risk of Inflammatory Bowel Disease: The E3N Prospective Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(10), pp.2195-2201.

68. Kaitha, S., Bashir, M., & Ali, T. (2015). Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, *6*(3), 62–72. http://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i3.62

69. Kaliora, A. C., Stathopoulou, M. G., Triantafillidis, J. K., Dedoussis, G. V., & Andrikopoulos, N. K. (2007). Alterations in the function of circulating mononuclear cells derived from patients with Crohn's disease treated with mastic. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *13*(45), 6031–6036. http://doi.org/10.3748/wjg.v13.45.6031

70. Kaliora, A. C., Stathopoulou, M. G., Triantafillidis, J. K., Dedoussis, G. V., & Andrikopoulos, N. K. (2007b). Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *13*(5), 748–753. http://doi.org/10.3748/wjg.v13.i5.748

71. Kartalis, A., Didagelos, M., Georgiadis, I., Benetos, G., Smyrnioudis, N., Marmaras, H., . . . Andrikopoulos, G. (2015). Effects of Chios mastic gum on cholesterol and glucose levels of healthy volunteers: A prospective, randomized, placebo-controlled, pilot study (CHIOS-MASTIHA). *European Journal of Preventive Cardiology,23*(7), 722-729. doi:10.1177/2047487315603186

72. Karygianni, L., Cecere, M., Skaltsounis, A. L., Argyropoulou, A., Hellwig, E., Aligiannis, N., … Al-Ahmad, A. (2014). High-Level Antimicrobial Efficacy of Representative Mediterranean Natural Plant Extracts against Oral Microorganisms. *BioMed Research International*, *2014*, 839019. http://doi.org/10.1155/2014/839019

73. Kaser, A., Zeissig, S., & Blumberg, R. S. (2010). Genes and Environment: How Will Our Concepts on the Pathophysiology of IBD Develop in the Future? *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, *28*(3), 395–405. http://doi.org/10.1159/000320393

74. Kathleen M. Schieffer, Shannon M. Bruffy, Richard Rauscher, Walter A. Koltun, Gregory S. Yochum, and Carla J. Gallagher (2017) Reduced total serum bilirubin levels are associated with ulcerative colitis, PLoS One. doi: 10.1371/journal.pone.0179267

75. Kato, J., Hiraoka, S., Nakarai, A., Takashima, S., Inokuchi, T., & Ichinose, M. (2016). Faecal immunochemical test as a biomarker for inflammatory bowel diseases: can it rival fecal calprotectin? *Intestinal Research*, *14*(1), 5–14. http://doi.org/10.5217/ir.2016.14.1.5

76. Katsanos K.Ç., Kolios G., Tsianos G.V., Tsianos E.V. (2004) Hyperamylasemia in Inflammatory Bowel Disease: Report of a case with literature review. Annals of Gastroenterology 2004, 17(3): 306-312

77. Kilcoyne, A., Kaplan, J. L., & Gee, M. S. (2016). Inflammatory bowel disease imaging: Current practice and future directions. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(3), 917–932. http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.917

78. Klass, H. J., & Neale, G. (1978). Serum and faecal lysozyme in inflammatory bowel disease. *Gut*, *19*(3), 233–239.

79. Knight-Sepulveda, K., Kais, S., Santaolalla, R., & Abreu, M. T. (2015). Diet and Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & Hepatology, 11(8), 511–520.

80. Ko, J. and Auyeung, K. (2014). Inflammatory Bowel Disease: Etiology, Pathogenesis and Current Therapy. *Current Pharmaceutical Design*, 20(7), pp.1082-1096.

81. Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (2010). Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American Journal of Gastroenterology,105*(3), 501-523. doi:10.1038/ajg.2009.727

82. Koutsoudaki, C., Krsek, M., & Rodger, A. (2005). Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil and the Gum ofPistacia lentiscusVar. chia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry,53*(20), 7681-7685. doi:10.1021/jf050639s

83. Kovacs, G., Sipeki, N., Suga, B., Tornai, T., Fechner, K., Norman, G. L., … Papp, M. (2018). Significance of serological markers in the disease course of ulcerative colitis in a prospective clinical cohort of patients. *PLoS ONE*, *13*(3), e0194166. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0194166

84. Κριτάκη Β., Κοκκινάκης Δ., Καζάς Μ., & Πασσαλή Μ., (2007) Χαράζοντας το μύθο της μαστίχας. Εκδόσεις Αιγέας Κωδικός ISBN: 9608904889

85. Kuna, A. T. (2013). Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochemia Medica*, *23*(1), 28–42. http://doi.org/10.11613/BM.2013.006

86. Kyunghwan Oh, Eun Hye Oh, Seunghee Baek, Eun Mi Song, Gwang-Un Kim, Myeongsook Seo, Sung Wook Hwang, Sang Hyoung Park, Dong-Hoon Yang, Kyung-Jo Kim, Jeong-Sik Byeon, Seung-Jae Myung, Suk-Kyun Yang, and Byong Duk Ye (2017). Elevated C-reactive protein level during clinical remission can predict poor outcomes in patients with Crohn's disease. PLoS One. 2017; 12(6): e0179266. 10.1371/journal.pone.0179266

87. Leníček M, Duricová D, Hradsky O, Dušátková P, Jirásková A, Lukáš M, Nachtigal P, Vítek L (2014), The relationship between serum bilirubin and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. doi: 10.1097/01.MIB.0000440817.84251.98.

88. Loftus, E. V. (2010). Using CT and MR Enterography to Diagnose and Monitor IBD. *Gastroenterology & Hepatology*, *6*(12), 754–756.

89. Long, M. D., Kappelman, M. D., Martin, C. F., Chen, W., Anton, K., & Sandler, R. S. (2016). Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *50*(2), 152–156. http://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000421

90. Lim WC & Hanauer SB.(2004) Controversies with aminosalicylates in inflammatory bowel disease. Rev Gastroenterol Disord. 2004 Summer;4(3):104-17.

91. Limbergen, J. V., Russell, R. K., Nimmo, E. R., Drummond, H. E., Smith, L., Davies, G., … Satsangi, J. (2007). IL23R Arg381Gln is associated with childhood onset inflammatory bowel disease in Scotland. *Gut*, *56*(8), 1173–1174. http://doi.org/10.1136/gut.2007.122069

92. Limmer, A. M., Koh, H. C., & Gilmore, A. (2017). Stricturoplasty—a bowel-sparing option for long segment small bowel Crohn's disease. *Journal of Surgical Case Reports*, *2017*(8), rjx163. http://doi.org/10.1093/jscr/rjx163

93. Mangat BK, Evaschesen C, Lee T, Yoshida EM, Salh B. (2011) Ethnic variation in the annual rates of adult inflammatory bowel disease in hospitalized patients in Vancouver, British Columbia. Can J Gastroenterol 25(2):73-77.

94. Matsuoka, K., Kobayashi, T., Ueno, F., Matsui, T., Hirai, F., Inoue, N., … Shimosegawa, T. (2018). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*, *53*(3), 305–353. http://doi.org/10.1007/s00535-018-1439-1

95. Matusiewicz, M., Neubauer, K., Lewandowska, P., Gamian, A., & Krzystek-Korpacka, M. (2017). Reduced Transferrin Levels in Active Inflammatory Bowel Disease. *BioMed Research International*, *2017*, 9541370. http://doi.org/10.1155/2017/9541370

96. McGovern, D., Kugathasan, S., & Cho, J. H. (2015). Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, *149*(5), 1163–1176.e2. http://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.001

97. McGrath, J., McDonald, J. and MacDonald, J. (2004). Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

98. Miyamoto, T., Okimoto, T., & Kuwano, M. (2014). Chemical Composition of the Essential Oil of Mastic Gum and their Antibacterial Activity Against Drug-Resistant *Helicobacter pylori*. *Natural Products and Bioprospecting*, *4*(4), 227–231. http://doi.org/10.1007/s13659-014-0033-3

99. Mosli, M. H., Al-Harbi, O., Feagan, B. G., & Almadi, M. A. (2015). A Saudi Gastroenterology Association Position Statement on the Use of Tumor Necrosis Factor-alfa Antagonists for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, *21*(4), 185–197. http://doi.org/10.4103/1319-3767.161635

100. Mowat, C., Cole, A., Windsor, A., Ahmad, T., Arnott, I., Driscoll, R., . . . Bloom, S. (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut,60*(5), 571-607. doi:10.1136/gut.2010.224154

101. Novak G, Parker CE, Pai RK, MacDonald JK, Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Jairath V & Khanna R (2017) Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 21;7:CD012351. doi: 10.1002/14651858.CD012351.pub2.

102. Odze, R. (2015). A contemporary and critical appraisal of 'indeterminate colitis'. *Modern Pathology*, 28(S1), pp.S30-S46.

103. Oustamanolakis, P., Koutroubakis, I. E., & Kouroumalis, E. A. (2011). Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: Beyond the established markers. *Journal of Crohns and Colitis,5*(5), 381-391. doi:10.1016/j.crohns.2011.03.010

104. Owczarek, D., Rodacki, T., Domagała-Rodacka, R., Cibor, D., & Mach, T. (2016). Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(3), 895–905. http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.895

105. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, Mendoza JL, Paredes JM, Quiroga S, Ripollés T & Rimola J. (2011) Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jul;34(2):125-45. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x.

106. Panes, J., Bouhnik, Y., Reinisch, W., Stoker, J., Taylor, S., Baumgart, D., . . . Laghi, A. (2013). Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohns and Colitis,7*(7), 556-585. doi:10.1016/j.crohns.2013.02.020

107. Paraschos, S., Magiatis, P., Mitakou, S., Petraki, K., Kalliaropoulos, A., Maragkoudakis, P., … Skaltsounis, A.-L. (2007). In Vitro and In Vivo Activities of Chios Mastic Gum Extracts and Constituents against *Helicobacter pylori* . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *51*(2), 551–559. http://doi.org/10.1128/AAC.00642-06

108. Pardak, P., Walczak, E., & Filip, R. S. (2015). Rapid Progression of Primary Sclerosing Cholangitis Complicated with Ulcerative Colitis. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine,2015*, 1-4. doi:10.1155/2015/125718

109. Pariente, B., & Laharie, D. (2014). Review article: Why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics,40*(4), 338-353. doi:10.1111/apt.12838

110. Parisi I, O'Beirne J, Rossi RE, Tsochatzis E, Manousou P, Theocharidou E, Hamilton M, Murray C, Epstein O, Burroughs AK. (2016). Elevated liver enzymes in inflammatory bowel disease: the role and safety of infliximab. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jul;28(7):786-91. doi: 10.1097/MEG.0000000000000624.

111. Park, K. T., Sin, A., Wu, M., Bass, D., & Bhattacharya, J. (2014). Utilization Trends of Anti-TNF Agents and Health Outcomes in Adults and Children with Inflammatory Bowel Diseases: A Single-center Experience. *Inflammatory Bowel Diseases*, *20*(7), 1242–1249. http://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000061

112. Parkes, G., Whelan, K. and Lindsay, J. (2014). Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(8), pp.717-725.

113. Peloquin, J. M., Goel, G., Kong, L., Huang, H., Haritunians, T., Sartor, R. B., … Xavier, R. J. (2016). Characterization of candidate genes in inflammatory bowel disease–associated risk loci. *JCI Insight*, *1*(13), e87899. http://doi.org/10.1172/jci.insight.87899

114. Peng, L.-L., Wang, Y., Zhu, F.-L., Xu, W.-D., Ji, X.-L., & Ni, J. (2017). IL-23R mutation is associated with ulcerative colitis: A systemic review and meta-analysis. *Oncotarget*, *8*(3), 4849–4863. http://doi.org/10.18632/oncotarget.13607

115. Peyrin-Biroulet, L., Salleron, J., Filippi, J., Reenaers, C., Antunes, O., Filipe, V., … Roblin, X. (2016). Anti-TNF Monotherapy for Crohn's Disease: a 13-year Multicentre Experience. *Journal of Crohn's & Colitis*, *10*(5), 516–524. http://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw008

116. Pituch-Zdanowska, A., Banaszkiewicz, A., & Albrecht, P. (2015). The role of dietary fibre in inflammatory bowel disease. *Przegląd Gastroenterologiczny*, *10*(3), 135–141. http://doi.org/10.5114/pg.2015.52753

117. Prelipcean, C. C., Mihai, C., Gogalniceanu, P., & Mihai, B. (2013). What is the impact of age on adult patients with inflammatory bowel disease? Clujul Medical, 86(1), 3–9.

118. Quah SH (2013) Role of probiotics and nutrition in the management of chronic inflammatory bowel disease in children. Singapore Med J. 2013 Apr;54(4):183-4.

119. Rioux, J. D., Xavier, R. J., Taylor, K. D., Silverberg, M. S., Goyette, P., Huett, A., … Brant, S. R. (2007). Genome-wide association study identifies five novel susceptibility loci for Crohn's disease and implicates a role for autophagy in disease pathogenesis. *Nature Genetics*, *39*(5), 596–604. http://doi.org/10.1038/ng2032

120. Rodríguez-Bores, L., Fonseca, G. C., Villeda, M. A., & Yamamoto-Furusho, J. K. (2007). Novel genetic markers in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *13*(42), 5560–5570. http://doi.org/10.3748/wjg.v13.i42.5560

121. Rodriguez-Palacios, A., Harding, A., Menghini, P., Himmelman, C., Retuerto, M., Nickerson, K. P., . . . Cominelli, F. (2018). The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease–Like Ileitis. *Inflammatory Bowel Diseases,24*(5), 1005-1020. doi:10.1093/ibd/izy060

122. Rogler, G., & Hibi, T. (2016). *Inflammatory Intestinal Diseases* – The Second Issue: "Mucosal Inflammation." *Inflammatory Intestinal Diseases*, *1*(2), 51. http://doi.org/10.1159/000446624

123. Römkens, T. E., Gijsbers, K., Kievit, W., Hoentjen, F., & Drenth, J. P. (2016). Treatment targets in inflammatory bowel disease: Current status in daily practice. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases,25*(4). doi:10.15403/jgld.2014.1121.254.ken

124. Σαββίδης Θ. (2000) Το μαστιχόδενδρο της Χίου (Pistacia lentiscus var. Chia). ISBN: 960-343-528-7, Εκδοτικός οίκος Αδελφών Κυριακίδη Α.Ε.,

125. Sajadinejad, M. S., Asgari, K., Molavi, H., Kalantari, M., & Adibi, P. (2012). Psychological Issues in Inflammatory Bowel Disease: An Overview. *Gastroenterology Research and Practice*, *2012*, 106502. http://doi.org/10.1155/2012/106502

126. Salem, M., Ammitzboell, M., Nys, K., Seidelin, J. B., & Nielsen, O. H. (2015). ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy*, *11*(4), 585–594. http://doi.org/10.1080/15548627.2015.1017187

127. Shah SB & Hanauer SB (2007) Treatment of diarrhea in patients with inflammatory bowel disease: concepts and cautions. Rev Gastroenterol Disord. 2007;7 Suppl 3:S3-10.

128. Sharara, A. I. (2016). When to Start Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease? *Digestive Diseases,34*(1-2), 125-131. doi:10.1159/000443127

129. Shmuely, H., Domniz, N., & Yahav, J. (2016). Non-pharmacological treatment of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, *7*(2), 171–178. http://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i2.171

130. Schirbel, A., & Fiocchi, C. (2010). Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *Journal of Digestive Diseases,11*(5), 266-276. doi:10.1111/j.1751-2980.2010.00449.x

131. Silva, S. D., Ma, C., Proulx, M., Crespin, M., Kaplan, B. S., Hubbard, J., . . . Kaplan, G. G. (2011). Postoperative Complications and Mortality Following Colectomy for Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology,9*(11), 972-980. doi:10.1016/j.cgh.2011.07.016

132. Silverberg, M. S., Cho, J. H., Rioux, J. D., McGovern, D. P. B., Wu, J., Annese, V., … Duerr, R. H. (2009). Ulcerative colitis loci on chromosomes 1p36 and 12q15 identified by genome-wide association study. *Nature Genetics*, *41*(2), 216–220. http://doi.org/10.1038/ng.275

133. Strober, W., & Fuss, I. J. (2011). Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of IBD. *Gastroenterology*, *140*(6), 1756–1767. http://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.016

134. Strong, S. A. (2010). Management of Acute Colitis and Toxic Megacolon. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, *23*(4), 274–284. http://doi.org/10.1055/s-0030-1268254

135. Srinath, A. I., Walter, C., Newara, M. C., & Szigethy, E. M. (2012). Pain management in patients with inflammatory bowel disease: insights for the clinician. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *5*(5), 339–357. http://doi.org/10.1177/1756283X12446158

136. Suzuki, R., Sakagami, H., Amano, S., Fukuchi, K., Sunaga, K., Kanamoto, T., … Matahira, Y. (2017). Evaluation of Biological Activity of Mastic Extracts Based on Chemotherapeutic Indices . *In Vivo*, *31*(4), 591–598. http://doi.org/10.21873/invivo.11099

137. Teruel, C., Garrido, E., & Mesonero, F. (2016). Diagnosis and management of functional symptoms in inflammatory bowel disease in remission. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, *7*(1), 78–90. http://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i1.78

138. Thomson D, Pepys MB & Wood SP. (1999). The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Structure, vol. 7, no. 2, pp. 169–177

139. Thoreson, R. and Cullen, J. (2007). Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: An Overview. *Surgical Clinics of North America*, 87(3), pp.575-585.

140. Tiratterra, E., Franco, P., Porru, E., Katsanos, K. H., Christodoulou, D. K., & Roda, G. (2018). Role of bile acids in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, *31*(3), 266–272. http://doi.org/10.20524/aog.2018.0239

141. Torres, J., Caprioli, F., Katsanos, K. H., Lobatón, T., Micic, D., Zerôncio, M., … Colombel, J.-F. (2016). Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's & Colitis*, *10*(12), 1385–1394. http://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw116

142. Triantafillidis, J. K., Merikas, E., & Georgopoulos, F. (2011). Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Design, Development and Therapy*, *5*, 185–210. http://doi.org/10.2147/DDDT.S11290

143. Triantafyllidi, A., Xanthos, T., Papalois, A., & Triantafillidis, J. K. (2015). Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, *28*(2), 210–220.

144. Triantafyllou A, Chaviaras N, Sergentanis TN, Protopapa E, Tsaknis J. (2011) Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population. J Ethnopharmacol. 2007 Apr 20;111(1):43-9. Epub 2006 Nov 6.

145. Tsianos, E. V., Katsanos, K. H., & Tsianos, V. E. (2012). Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *18*(2), 105–118. http://doi.org/10.3748/wjg.v18.i2.105

146. Turkay, C., & Kasapoglu, B. (2010). Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: where do we stand now? An update. *Clinics*, *65*(2), 221–231. http://doi.org/10.1590/S1807-59322010000200015

147. Ungaro, R., Babyatsky, M. W., Zhu, H., & Freed, J. S. (2012). Protein-Losing Enteropathy in Ulcerative Colitis. *Case Reports in Gastroenterology*, *6*(1), 177–182. http://doi.org/10.1159/000338191

148. Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *21*(8), 1982–1992. http://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392

149. Vlastos, D., Mademtzoglou, D., Drosopoulou, E., Efthimiou, I., Chartomatsidou, T., Pandelidou, C., … Mavragani-Tsipidou, P. (2013). Evaluation of the Genotoxic and Antigenotoxic Effects of Chios Mastic Water by the *In Vitro*Micronucleus Test on Human Lymphocytes and the *In Vivo* Wing Somatic Test on *Drosophila* . *PLoS ONE*, *8*(7), e69494. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0069494

150. Walsham, N. E., & Sherwood, R. A. (2016). Faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, *9*, 21–29. http://doi.org/10.2147/CEG.S51902

151. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV (August 2010). "Serum ferritin: Past, present and future". *Biochimica et Biophysica Acta*. **1800** (8): 760–9. doi:10.1016/j.bbagen.2010.03.011

152. Weng, M.-T., Tung, C.-C., Lee, Y.-S., Leong, Y.-L., Shieh, M.-J., Shun, C.-T., … Wei, S.-C. (2017). Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: a referral center study. *BMC Gastroenterology*, *17*, 28. http://doi.org/10.1186/s12876-017-0586-9

153. Wilkins, T., Jarvis, K. & Patel, J. (2011) Diagnosis and Management of Crohn's Disease. American Family Physician Volume 84, Number 12

154. Yazdanyar, S., Weischer, M. and Nordestgaard, B. (2009). Genotyping for NOD2 Genetic Variants and Crohn Disease: a Metaanalysis. *Clinical Chemistry*, 55(11), pp.1950-1957.

155. Yamamoto-Furusho, J. K., Takahashi-Monroy, T., Vergara-Fernandez, O., Reyes, E., & Uscanga, L. (2006). Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-anca) in chronic ulcerative colitis: Experience in a Mexican institution. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *12*(21), 3406–3409. http://doi.org/10.3748/wjg.v12.i21.3406

156. Ye, B. D., & McGovern, D. P. B. (2016). Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. *Expert Review of Clinical Immunology*, *12*(10), 1091–1107. http://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1184972

157. Ζαχαρόπουλος Κ. & Μπαρμπίκας Η. (2007) Το βιβλίο της μαστίχας. Εκδόσεις Mastiha Shop Κωδικός ISBN: 9608984408

158. Zhang, Y.-Z., & Li, Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *20*(1), 91–99. http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91

159. Royal College of Physicians (2014) UK IBD Audit summary report 11 St Andrews Place Regent's Park London NW1 4LE www.rcplondon.ac.uk

160. Chron's and Colitis Foundation (2014) The Facts About Inflammatory Bowel Diseases. 733 Third Avenue Suite 510 New York, NY 10017 212.685.3440 www.ccfa.org

161. Mustaffa, Nazri & Lee, Yeong Yeh & WL Leong, Rupert. (2018). Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in South East Asia.

162. World Gastroenterology Organization (2015) Inflammatory Bowel Disease Global Guidelines. 555 East Wells Street, Suite 1100, Milwaukee, WI 53202-3823

Ιστοσελίδες

1. Abdominal X-ray - Abnormalities - Ulcerative colitis. (2017). Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο https://www.radiologymasterclass.co.uk/gallery/abdo/abdominal_xray/ulcerative_colitis

2. American Association for Clinical Chemistry. (2016). Inflammatory Bowel Disease. Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο https://labtestsonline.org/conditions/inflammatory-bowel-disease

3. Barrett, K. (2016, September 16). A multidisciplinary approach is key to best treatment of IBD. Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο https://www.guidelinesinpractice.co.uk/gastrointestinal/a-multidisciplinary-approach-is-key-to-best-treatment-of-ibd/352837.article

4. Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (2015) Η Παραδοσιακή Καλλιέργεια Εκδόσεις Ένωσης Μαστιχοπαραγωγών Χίου. Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο https://www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/paradosiaki-kalliergia

5. Gastroenterology of Greater Orlando (2018). *CAPSULE ENDOSCOPY - Gastroenterology of Greater Orlando*. [online] Gastroenterology of Greater Orlando. Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο http://greaterorlandogi.com/services/capsule-endoscopy/

6. Cedarmed Healthcare Services. (2018). EGD (Endoscopy) | CedarMED Beirut Lebanon. Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο http://www.cedarmed.com/treatments/egd-endoscopy/

7. Crohn's & Colitis Foundation of America. (2018). Intestinal IBD Complications. Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο http://www.ibdetermined.org/ibd-information/ibd-complications/intestinal-complications.aspx

8. Crohn's & Colitis Foundation of America. (2018b). The Relationship Between Food & IBD. Retrieved 2018, from http://www.ibdetermined.org/ibd-information/ibd-diet.aspx

9. Crohnscolitisfoundation.org. (2011). *Diagnosing and Managing IBD | Crohn's & Colitis Foundation*. [online] Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο: http://www.crohnscolitisfoundation.org/resources/diagnosing-and-managing-ibd.html.

10. Το Βήμα της Κυριακής. (2010). Πεντάλεπτη εξέταση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου σώζει ζωές. Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο http://www.tovima.gr/science/article/?aid=328751

11. Rowe, W., Lichtenstein, G., Talavera, F. and Anand, B. (2018). *Inflammatory Bowel Disease: Practice Essentials, Background, Pathophysiology*. [online] Emedicine.medscape.com. Ανακτήθηκε Ιούλιο 2018 από τον ιστότοπο https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview#a3

12. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. (2009).Inflammatory bowel disease: a global perspective. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO);