



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**Επίπεδα αυτοαντισωμάτων IgA-ASCA στον ορό ασθενών με ενεργό νόσο Crohn
μετά από διατροφική παρέμβαση**

Πτυχιακή εργασία

Πετρίδη Φρόσω



Αθήνα, 2019



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Καλιώρα Ανδριάννα (Επιβλέπουσα)

**Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα επιστήμης διαιτολογίας – διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Τσίγκος Κωνσταντίνος

**Καθηγητής, Τμήμα επιστήμης διαιτολογίας – διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Δεδούσης Γεώργιος

**Καθηγητής, Τμήμα επιστήμης διαιτολογίας – διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Η Πετρίδη Φρόσω

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θέλω να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Επίκουρη Καθηγήτρια κα Ανδριάνα Καλιώρα που μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω αυτή την πτυχιακή εργασία. Επιπλέον, την ευχαριστώ για τη στήριξη και τη βοήθειά της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας, για τις πολύτιμες συμβουλές της και φυσικά για την κατανόηση και συμπαράσταση της μέχρι το τέλος της εργασίας μου.

Ευχαριστίες επίσης θα ήθελα να εκφράσω και για τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον καθηγητή κ. Γεώργιο Δεδούση και τον καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Τσίγκο τόσο για τη συμμετοχή τους στην Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή της πτυχιακής μου εργασίας, καθώς και για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Θέλω να εκφράσω ένα τεράστιο ευχαριστώ στην κα Χαραλαμπία Αμερικάνου για τις πολύτιμες γνώσεις της και τις στοχευμένες παρατηρήσεις της, καθώς και για την αμέριστη συμπαράσταση, την κατανόηση, την υπομονή και το ενδιαφέρον της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας. Επιπρόσθετα, την ευχαριστώ ιδιαίτερα και για την προθυμία της να λύσει οποιοδήποτε πρόβλημα ή απορία μου.

Τέλος, ιδιαίτερα ευχαριστώ μέσα από την καρδιά μου τους γονείς μου και τους φίλους μου που είναι πάντα δίπλα μου και με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα.

Περιεχόμενα

ΜΕΡΟΣ Α΄: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ΝΟΣΟΣ CROHN	11
1.1 Γενικά.....	11
1.2 Επιδημιολογία	11
1.3 Παθογένεια.....	14
1.3.1 Γενικά	14
1.3.2 Γενετική προδιάθεση	15
1.3.3 Μικροβίωμα	16
1.3.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	18
1.3.5 Ανοσολογικοί παράγοντες	22
1.4 Συμπτωματολογία	22
1.5 Διάγνωση	24
1.5.1 Λήψη ιστορικού ασθενούς	24
1.5.2 Φυσική εξέταση	25
1.5.3 Εργαστηριακές εξετάσεις	25
1.5.4 Απεικόνιση και ενδοσκόπηση	27
1.5.5 Αξιολόγηση ενεργότητας της NC	28
1.6 Θεραπεία	28
1.6.1 Φαρμακευτική θεραπεία	29
1.6.2 Διατροφική Υποστήριξη	32
1.6.3 Χειρουργική αντιμετώπιση	32
1.7 ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, Αντισώματα έναντι του Saccharomyces cerevisiae).....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΤΗΣ ΧΙΟΥ	35
2.1 Το μαστιχόδεντρο.....	35

2.2	Η καλλιέργεια της μαστίχας Χίου	35
2.3	Χρήσεις της μαστίχας	38
2.4	Χημική σύσταση της μαστίχας	39
2.5	Ευεργετικές ιδιότητες της μαστίχας Χίου	39
2.5.1	Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.....	40
2.5.2	Αντιοξειδωτικές ιδιότητες.....	41
ΜΕΡΟΣ Β΄: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ		44
3.1	Σκοπός	44
3.2	Σχεδιασμός μελέτης	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....		48
4.1	Αρχή της μεθόδου	48
4.2	Πρωτόκολλο ELISA.....	48
4.3	Στατιστική επεξεργασία	49
ΜΕΡΟΣ Γ΄: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ		
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....		51
5.1	Σύγκριση επιπέδων IgA ASCA σε υγιείς, ασθενείς με NC και ΕΚ	51
5.2	Σύγκριση επιπέδων IgA ASCA ασθενών με NC, σε ύφεση και έξαρση	51
5.3	Συσχέτιση των επιπέδων των IgA ASCA με διάφορες παραμέτρους που σχετίζονται με τη Νόσο Crohn	53
5.4	Γραμμική παλινδρόμηση	54
5.5	Χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών της παρέμβασης.....	55
5.6	Παρέμβαση.....	56
ΜΕΡΟΣ Δ΄: ΣΥΖΗΤΗΣΗ		
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ		59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		61
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ		65

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης είναι η αξιολόγηση της δράσης φυσικού συμπληρώματος με Μαστίχα Χίου έναντι εικονικού σκευάσματος στα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων IgA-ASCA στον ορό ασθενών με ενεργό νόσο του Crohn.

Η νόσος Crohn ανήκει στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ), μαζί με την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά συνήθως προσβάλλει τον τελικό ειλεό και το κόλον. Η περιοχή που νοσεί φλεγμαίνει, και πιθανόν να δημιουργηθούν στενώσεις, συρίγγια ή και άλλες επιπλοκές. Χαρακτηρίζεται ως νόσος του δυτικού κόσμου, ενώ ο επιπολασμός της αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο. Μια ποικιλία περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο δρα έναντι στον βλεννογόνο του γαστρεντερικού, προκαλώντας φλεγμονή. Ωστόσο, ένα μεγάλο μέρος της παθογένεσης της νόσου παραμένει άγνωστο. Η συμπτωματολογία της νόσου διαφέρει σε κάθε ασθενή, αφού εξαρτάται από την τοποθεσία που πάσχει. Τα κύρια συμπτώματα, που είναι κοινά στους περισσότερους, είναι το κοιλιακό άλγος, διάρροια και απώλεια βάρους. Η διάγνωση βασίζεται σε ένα συνδυασμό εξετάσεων που περιλαμβάνουν βιοχημικές, ενδοσκοπικές και άλλες εξετάσεις. Όσον αφορά τη θεραπεία, οι ασθενείς συνήθως υποβάλλονται σε χρόνια φαρμακευτική αγωγή και σε αρκετές περιπτώσεις χρειάζονται χειρουργική αντιμετώπιση. Όλες οι θεραπείες είναι παρηγορητικές και δεν μπορούν να φέρουν την ίαση.

Ένα μέρος της πτυχιακής αυτής μελέτης αφιερώθηκε στην περιγραφή των χαρακτηριστικών της μαστίχας Χίου. Η μαστίχα είχε από αρχαιολόγων χρόνων διάφορες χρήσεις. Ο λόγος που μελετάται ο ρόλος της στη NC είναι κυρίως οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές της ιδιότητες.

Το πείραμα που διεξήχθη είχε σκοπό την ανίχνευση πιθανής μεταβολής στα επίπεδα αυτοαντισωμάτων IgA-ASCA στον ορό ασθενών με ενεργό NC μετά από τη λήψη διατροφικού συμπληρώματος μαστίχας Χίου καθώς και τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των IgA-ASCA και διάφορων παραμέτρων που σχετίζονται με τη νόσο.

Στη μελέτη ενσωματώθηκαν 41 ασθενείς με διάγνωση NC, εκ των οποίων οι 23 έλαβαν συμπλήρωμα μαστίχας και οι υπόλοιποι 18 το εικονικό φάρμακο. Έγινε μέτρηση των επιπέδων των αντισωμάτων πριν και μετά την παρέμβαση, με τη μέθοδο ELISA.

Δε φάνηκε να υπάρχει επίδραση του συμπληρώματος μαστίχας στα επίπεδα IgA-ASCA ορού. Ωστόσο το δείγμα της μελέτης ήταν πολύ μικρό και χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες για την εξαγωγή συμπεράσματος. Μεταξύ των επιπέδων IgA-ASCA και ντεφενσίνης ορού, υπάρχει ανάλογη στατιστικά σημαντική σχέση ($p=0,001$). Επιπλέον, τα IgA-ASCA συσχετίστηκαν και με τον δείκτη Harvey-Bradshaw (HBI) και τη λακτοφερίνη ($p=0,010$ και $p=0,028$ αντίστοιχα).

Abstract

The aim of this study is to investigate the effect of a dietary supplement with Mastiha, versus placebo, on the IgA-ASCA autoantibodies serum levels of patients with active Crohn's disease (CD).

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease (IBS), along with ulcerative colitis (UC). It can affect any part of gastrointestinal tract but it primarily affects the terminal ileum and colon. The affected area is inflamed, and there may be strictures, fistulas or other complications. It is well known as a disease of the western world, and its prevalence is increasing worldwide. A variety of environmental and genetic factors affect the immune system, which acts on the gastrointestinal mucosa, causing inflammation. However, much of the pathogenesis of the disease remains unknown. The symptomatology of the disease varies with each patient, as it depends on the location of the disease. The main and most common symptoms are abdominal pain, diarrhea and weight loss. The diagnosis is based on a combination of tests including biochemical, endoscopic and other tests. Patients are usually treated with chronic medication and in many cases require surgical treatment. Medical management depends on palliative therapy.

A part of this dissertation is based on describing the characteristics of Chios mastic. Mastic has had many uses since ancient time. The main reason for choosing mastic for this study is due to its anti-inflammatory and antioxidant properties.

The experiment was performed to detect a possible change in IgA-ASCA levels in the serum of the patients with active CD after taking a Chios mastiha dietary supplement and to investigate the relationship between IgA-ASCA and various parameters of the disease.

41 patients which were diagnosed with CD participated in this study, of whom 23 received mastic supplement and the remaining 18 received placebo. Antibody levels were measured before and after the intervention using the ELISA method.

There was no effect of the supplement on serum IgA-ASCA levels. However, the sample size of the study was very small and further studies are needed to draw a conclusion. Between IgA-ASCA and serum defensin levels, there was a statistically significant relationship ($p=0,001$). In addition, IgA-ASCA was correlated with the Harvey-Bradshaw Index (HBI) and lactoferrin ($p=0,010$ and $p=0,028$, respectively).

Keywords: Crohn's disease, mastic, antibodies IgA ASCA

ΜΕΡΟΣ Α΄: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ΝΟΣΟΣ CROHN

1.1 Γενικά

Η νόσος Crohn (N.C.) μαζί με την ελκώδη κολίτιδα αποτελούν τις δύο κύριες ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ). Η νόσος Crohn είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει τη γαστρεντερική οδό, με ήπια, μη ειδικά και υποτροπιάζοντα συμπτώματα. Η νόσος οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή του εντέρου. Μπορούν να προσβληθούν όλα τα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά συνήθως επηρεάζονται ο τελικός ειλεός και το κόλον. Η φλεγμονή τυπικά είναι ασυνεχής, ασύμμετρη και διατοιχωματική. Η N.C. είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και αλλαγής του εντερικού μικροβιόκοσμου, τα οποία οδηγούν σε απώλεια ρυθμιστικών ικανοτήτων της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσολογικής ανοσίας. Τα συμπτώματα είναι ήπια και μη ειδικά. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν φλεγμονή κατά τη διάγνωση, αλλά με την πάροδο του χρόνου οι μισοί θα εμφανίσουν επιπλοκές (στενώσεις, συρίγγια, αποστήματα) που συχνά οδηγούν σε ανάγκη για χειρουργική επέμβαση. Οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν σκοπό να παρατείνουν την ύφεση, να αποτρέψουν τις επιπλοκές και να σταματήσουν την πρόοδο της νόσου (Mazal, 2014) (Torres *et al.*, 2017). Η νόσος διακρίνεται σε φάσεις έξαρσης και ύφεσης. Η ύφεση επέρχεται αυθόρμητα ή με τη λήψη φαρμάκων. (de Bruyn and Vermeire, 2017)

1.2 Επιδημιολογία

Η επίπτωση της NC αυξήθηκε ραγδαία τα τελευταία 50 χρόνια του 20^{ού} αιώνα. Στις μέρες μας, η επίπτωση της NC είναι υψηλότερη στο δυτικό κόσμο, φτάνοντας από 10 έως 30 περιπτώσεις ανά 100000 ανθρωποέτη, ενώ ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ φτάνει έως και 0,5% στο γενικό πληθυσμό.

Οι ΙΦΝΕ έχουν μείνει γνωστές ως η νόσος των λευκών στις βιομηχανοποιημένες χώρες του Δυτικού κόσμου. Όμως η βιομηχανοποίηση αυξήθηκε και σε άλλες περιοχές, όπως για παράδειγμα στην Ασία, από τα τέλη του 20^{ού} αιώνα. Παράλληλα αυτές οι αλλαγές οδήγησαν στην αύξηση της επίπτωσης της NC στην Ασία, στην αρχή του 21^{ου} αιώνα, παρόμοια με αυτή στις Δυτικές χώρες κατά τον 20^ό αιώνα. Για παράδειγμα, σε μια πληθυσμιακή μελέτη που έγινε

στη Ν. Κορέα, η ετήσια επίπτωση της ΝC ήταν 0,05 περιστατικά ανά 100000 ανθρωποέτη από το 1986 έως το 1990, ενώ αυξήθηκε σε 1,34 ανά 100000 ανθρωποέτη από το 2001 έως το 2005.

Όπως και στις δυτικές περιοχές, μπορεί να υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές στην επίπτωση μεταξύ χωρών αλλά και εντός των χωρών. (Aniwan, Park and Loftus, 2017)

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Lancet, ο υψηλότερος επιπολασμός της ΝC που καταγράφηκε, ήταν για την Ευρώπη στη Γερμανία με 322 ασθενείς ανά 100000 άτομα, και για τη Βόρεια Αμερική στον Καναδά με 319 ασθενείς σε 100000 άτομα. Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ ξεπερνά το 0,3% στη Β. Αμερική, Ωκεανία, και σε πολλές χώρες στην Ευρώπη. Από το 1990, η επίπτωση αυξάνεται στις νεοεκβιομηχανισμένες χώρες στην Αφρική, στη Ν. Αμερική, συμπεριλαμβανομένης και της Βραζιλίας (ετήσια ποσοστιαία μεταβολή της νόσου Crohn είναι +11,1%) και στην Ταϊβάν (ετήσια ποσοστιαία μεταβολή της νόσου Crohn είναι +4,0%).

Στον 21^ο αιώνα οι ΙΦΝΕ έχουν γίνει μια παγκόσμια ασθένεια με επιταχυνόμενη αύξηση της επίπτωσης στις νεοεκβιομηχανισμένες χώρες των οποίων οι κοινωνίες έχουν υιοθετήσει έναν πιο δυτικό τρόπο ζωής. Παρόλο που η επίπτωση είναι σταθερή στις δυτικές χώρες, η κατάσταση παραμένει σοβαρή. Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν την ανάγκη για επιπλέον μελέτη της πρόληψης των ΙΦΝΕ και των καινοτομιών στα συστήματα υγείας για τη διαχείριση αυτής της πολύπλοκης και δαπανηρής ασθένειας. (Ng *et al.*, 2017)

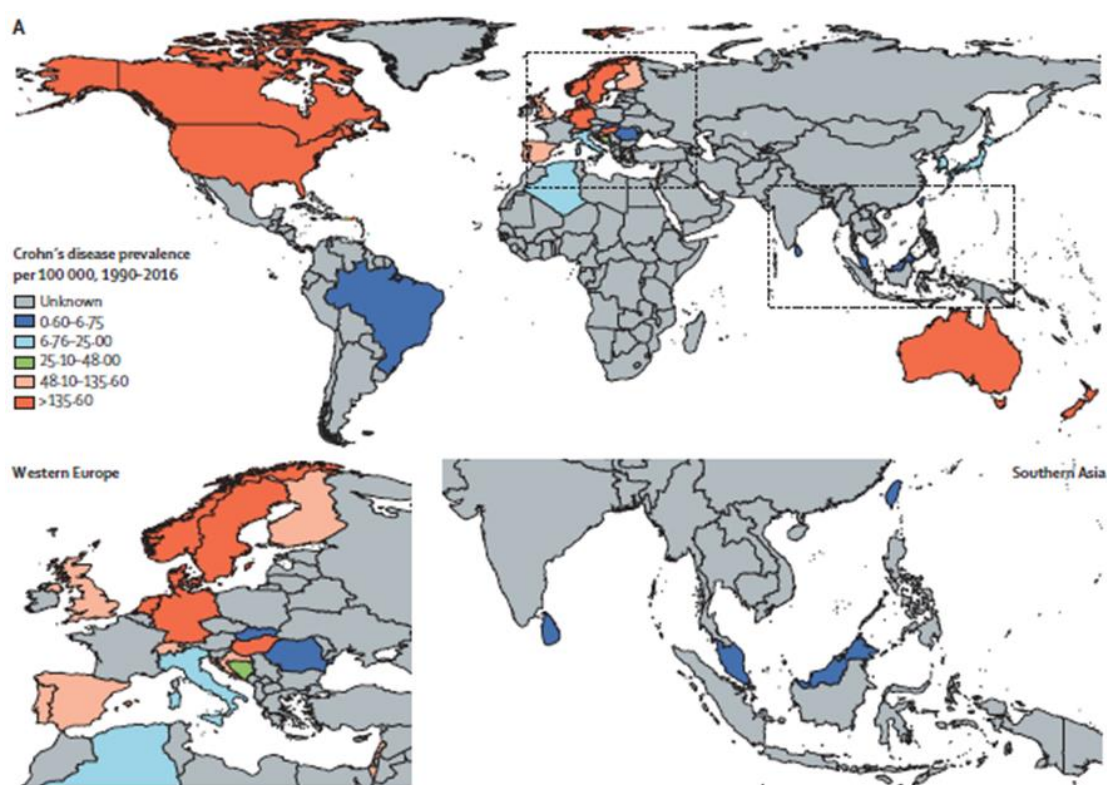
Τα επιδημιολογικά στοιχεία μπορούν να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία. Η επίπτωση της ΝC σε ηλικιωμένους ασθενείς (που ορίζεται ως > 60-93 ετών σύμφωνα με τις μελέτες) ποικίλλει σε ολόκληρη τη δυτική περιοχή και κυμαίνεται από 0 έως 18,9 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωποέτη.

Στα παιδιά, η επίπτωση των ΙΦΝΕ συνεχίζει να αυξάνεται σταθερά. Μια πληθυσμιακή μελέτη που έγινε στο Οντάριο, στον Καναδά, έδειξε ότι η επίπτωση της εμφάνισης ΙΦΝΕ στα παιδιά αυξήθηκε από 9,5 περιπτώσεις ανά 100000 ανθρωποέτη το 1994 σε 11,4 περιπτώσεις ανά 100000 ανθρωποέτη το 2005, και ο επιπολασμός αυξήθηκε από 42,1 ανά 100000 ανθρωποέτη το 1994 σε 56,3 ανά 100000 ανθρωποέτη το 2005.

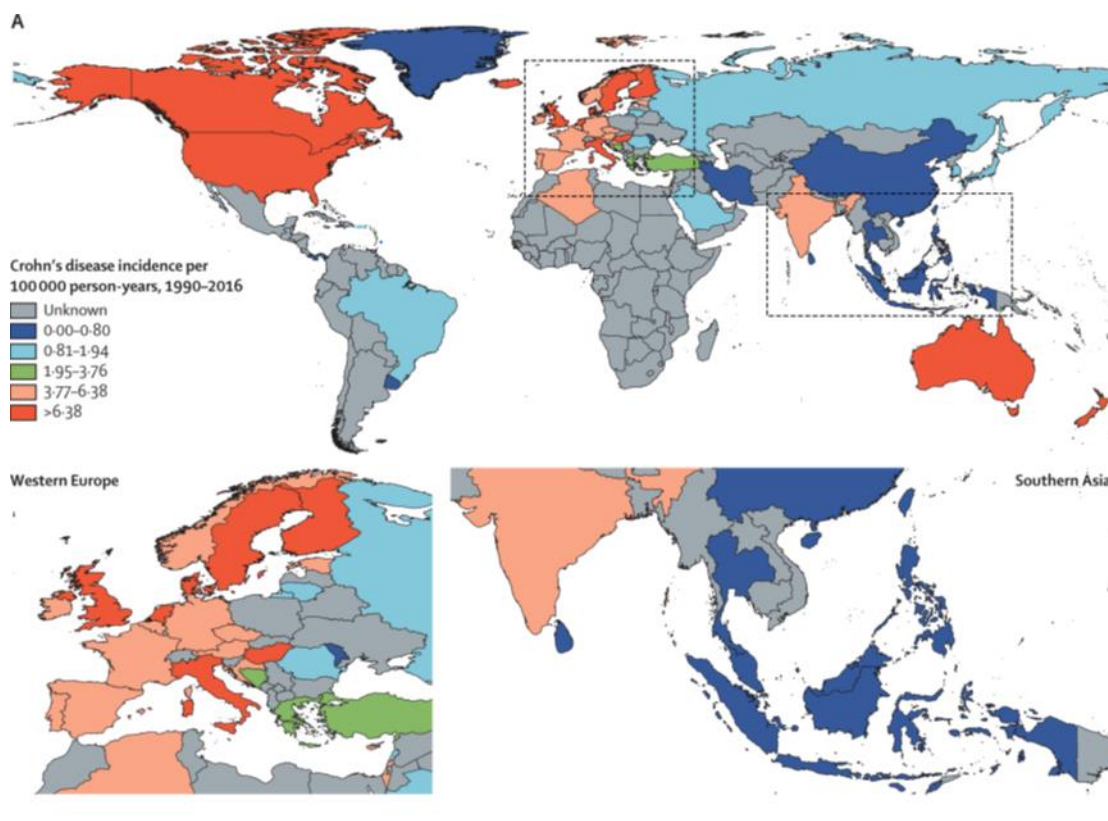
Ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ αυξάνεται σε συνάρτηση με τον χρόνο πολύ πιο ραγδαία από την αύξηση της επίπτωσης. Αυτό συμβαίνει επειδή οι ΙΦΝΕ είναι μια χρόνια νόσος με χαμηλή θνησιμότητα που συχνά διαγιγνώσκεται σε νεαρές ηλικίες με μεγάλο προσδόκιμο ζωής. Το

φαινόμενο αυτό είναι γνωστό στα αγγλικά ως *compounding prevalence*. (Aniwan, Park and Loftus, 2017)

Αν και περισσότερες γυναίκες από ότι άντρες έχουν NC, τα ποσοστά επίπτωσης μεταξύ των μικρών παιδιών ήταν υψηλότερα στα αγόρια από τα κορίτσια κατά την τελευταία δεκαετία και με την πάροδο του χρόνου μπορεί να παρατηρηθεί εξισορρόπηση της κατανομής του φύλου. (Bernstein et al., 2015)



Εικόνα 1: Ο επιπολασμός της Νόσου Crohn ανά 100000 ανθρωποέτη, 1990-2016 (Ng et al., 2017)



Εικόνα 2: Η επίπτωση της Νόσου Crohn ανά 100000 ανθρωπόετη, 1990–2016 (Ng et al., 2017)

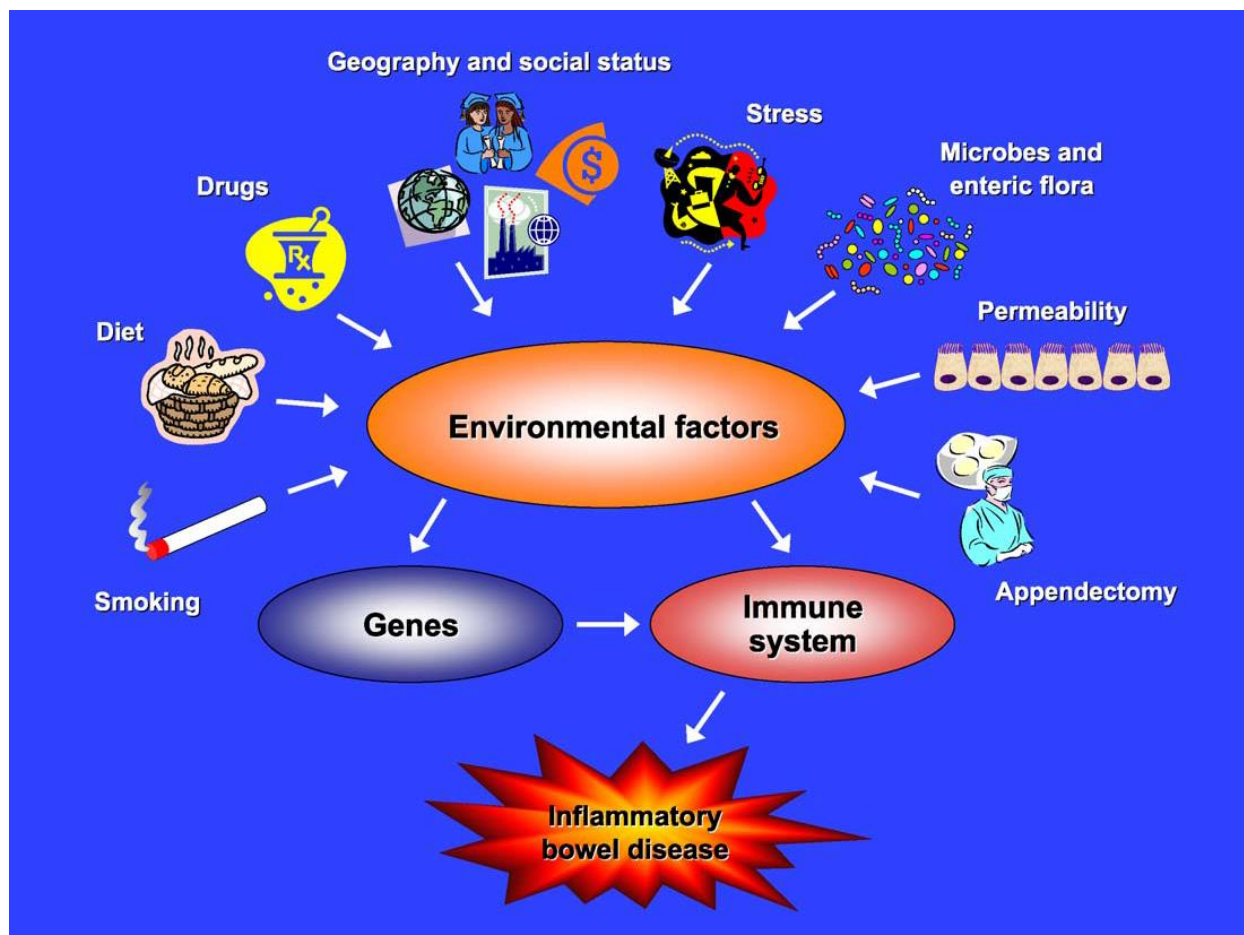
1.3 Παθογένεια

1.3.1 Γενικά

Η NC είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών, περιβαλλοντικών παραγόντων, και της εντερικής μικροχλωρίδας, που έχουν ως αποτέλεσμα τη φλεγμονώδη απόκριση του βλεννογόνου και τη διαταραχή της λειτουργίας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού (Torres et al., 2017). Είναι μια προοδευτική, συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική φλεγμονή του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ). Η παθογένεια της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητή (Bernstein et al., 2015)

Το εντερικό τοίχωμα αποτελείται από 5 στρώματα: τον βλεννογόνο, τον υποβλεννογόνο χιτώνα, 2 στρώματα μυϊκού χιτώνα (εσωτερική κυκλική και εξωτερική διαμήκης) και τον ορογόνο χιτώνα. Σε ασθενείς με NC, η επιθηλιακή στοιβάδα έχει συχνά αυξημένη διαπερατότητα, επιτρέποντας τα παθογόνα να διαπερνούν τον βλεννογόνο με λιγότερη αντίσταση. Ως αποτέλεσμα της αυξημένης πρόσβασης των παθογόνων μικροβίων στο βλεννογόνο και των πολυάριθμων ενσωματωμένων υποδοχέων των αντιγόνων στον υποβλεννογόνο χιτώνα, μπορεί να ενεργοποιηθεί μια ανοσοαπόκριση και να ξεκινήσει ο

καταρράκτης φλεγμονωδών αντιδράσεων. Άλλες πιθανές αιτίες είναι η αδυναμία στην αναγνώριση των αντιγόνων λόγω μειωμένου αριθμού υποδοχέων TLR-3 and TLR-5 στον αυλό του εντέρου ή αδυναμία στο να καταστείλει μια ανεπιθύμητη ανοσολογική απόκριση (Mazal, 2014).



Εικόνα 3: Επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Μια ποικιλία περιβαλλοντικών παραγόντων τροποποιεί την έκφραση γονιδίων σε άτομα που έχουν ευαισθησία και ρυθμίζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του εντέρου. Αυτή η συνδυασμένη δράση έχει ως αποτέλεσμα μια ακατάλληλη και επίμονη φλεγμονώδη απόκριση στο επίπεδο του βλεννογόνου του εντέρου, η οποία εκδηλώνεται κλινικά ως ΙΦΝΕ.

1.3.2 Γενετική προδιάθεση

Οι ΙΦΝΕ πιστεύεται ότι εκδηλώνονται σε άτομα με γενετική προδιάθεση που παρουσιάζουν ανώμαλη ανοσολογική απόκριση σε μικρόβια του εντέρου μετά από έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Έχουν βρεθεί 163 γενετικοί τόποι που αυξάνουν την ευπάθεια στη ΝΚ και / ή στην ΕΚ. Τα γονίδια με τις ισχυρότερες συσχετίσεις εμπλέκονται στην ανοσοαπόκριση στα μικρόβια, όπως η έμφυτη ανίχνευση των βακτηριδίων (nucleotide-binding oligomerization domain 2 – NOD2), η φλεγμονώδης απόκριση στα μικρόβια (IL23R) και η αυτοφαγία (ATG16L1). (Kaplan, 2015)

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2 (γνωστό και ως CARD15) στο χρωμόσωμα 16 σχετίζονται με τη NC, αλλά όχι με την ΕΚ. Το NOD2 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη του ενδοκυττάριου χώρου που ενεργοποιεί τον NF-κΒ (μεταγραφικός παράγοντας - nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) μετά από διέγερση στο κύτταρο από προϊόντα βακτηρίων. Το NOD2 φυσιολογικά αναγνωρίζει την πεπτιδογλυκάνη (που βρίσκεται στο τοίχωμα των βακτηρίων) μέσω της αναγνώρισης του μουραμικού διπεπτιδίου (MDP). Επομένως, οι μεταλλάξεις της πρωτεΐνης NOD2 με μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης και σηματοδότησης παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και τον έλεγχο της φλεγμονής του εντέρου. (Wen and Fiocchi, 2004)

Τρεις απλοί μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) του NOD2 βρέθηκαν να συνδέονται άμεσα με τη NC. Η Leu1007insC είναι μια μετάλλαξη μετατόπισης πλαισίου η οποία οδηγεί σε μια κατατετμημένη πρωτεΐνη NOD2, η οποία δεν μπορεί να ανταποκριθεί στα ερεθίσματα των βακτηρίων και έτσι οδηγεί σε αλλοιωμένη ενεργοποίηση του NF-κΒ. Τα άλλα δύο ταυτοποιημένα SNPs (Arg702Trp και Gly908Arg) είναι μεταλλάξεις μετάπτωσης που μεταβάλλουν την αναγνώριση του MDP χωρίς να επηρεάζουν τον εντοπισμό τους μέσα στο κύτταρο.

Σε μελέτες ασθενών – μαρτύρων, το 30-40% των ασθενών με NC είχαν τουλάχιστον μία μετάλλαξη NOD2 ενώ οι μη ασθενείς ήταν μόλις 6-7%. Τα άτομα που είναι ετερόζυγα ως προς τη μετάλλαξη του NOD2 παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NC 2-4 φορές, ενώ ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται σε 20-40 φορές στα άτομα με ομόζυγες ή σύνθετες ετερόζυγες μεταλλαγές (Bruyn and Vermeire, 2017).

Παρ' όλα αυτά, ο κίνδυνος που αποδίδεται στην κληρονομικότητα είναι χαμηλός, διότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν αναφέρουν οικογενειακό ιστορικό και οι διάφορες μελέτες διδύμων δεν συμφωνούν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ τους. Επιπλέον, οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου δεν μπορούν να ερμηνεύσουν τις διακυμάνσεις της επίπτωσης τον τελευταίο αιώνα. Ακόμη, η επίπτωση των ΙΦΝΕ διαφέρει μεταξύ περιφερειών στις οποίες το γενετικό υπόβαθρο είναι παρόμοιο (Kaplan, 2015).

1.3.3 Μικροβίωμα

Το ανθρώπινο έντερο φιλοξενεί πάνω από 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς. Μια αλλαγή στη σύστασή τους, μπορεί να αποτελέσει το αντιγονικό ερέθισμα για την παθογένεση της NC. Μία ανοσοαπόκριση των Τ-κυττάρων σε συγκεκριμένα συστατικά της εντερικής μικροχλωρίδας σε γενετικά ευαίσθητους οργανισμούς καταλήγει στη φλεγμονή του εντέρου. Η

δυσβίωση των μικροβίων πιστεύεται ότι σχετίζεται είτε με την ανάπτυξη είτε με την επιδείνωση της υποκείμενης νόσου (Khanna and Raffals, 2017).

Διάφορες μελέτες που παρουσιάζουν οι Sahil Khanna και Laura E. Raffals (2017), σε ασθενείς με NC είτε με πρωτοδιάγνωση, είτε που είχαν αρκετό καιρό τη νόσο, έδειξαν ότι υπάρχουν αρκετές διαφορές στο μικροβίωμα του εντέρου των ασθενών σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν κάποια νόσο στο έντερο. Ο αριθμός μερικών παθογόνων μικροοργανισμών ήταν αυξημένος, ενώ αυτός των φυσιολογικών μικροοργανισμών ήταν μειωμένος. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να είναι η αιτία για το έναυσμα ή την επιδείνωση της νόσου, ή και το αποτέλεσμα.

Η αλλαγή στο μικροβίωμα των ασθενών με NC είναι ευρέως μελετημένη, όμως τα ευρήματα είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθούν πρακτικά. Η δυσβίωση εντέρου σε ασθενείς με NC περιλαμβάνει μείωση σε βακτήρια του φύλου Firmicutes και Bacteroidetes (ειδικά αυτά του *Clostridium* clusters XIVa and IV) και μια αύξηση στα Gamma-proteobacteria και Actinobacteria. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με NC παρουσιάζει αφθονία στο βακτήριο *Escherichia coli*. Αυτά τα στελέχη διαπερνούν το φράγμα του βλεννογόνου, προσκολλώνται και εισβάλλουν στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και επιβιώνουν και αναδιπλασιάζονται στα μακροφάγα, προκαλώντας την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων TNFα (Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α) (Torres *et al.*, 2017).

Για παράδειγμα το *Faecalibacterium prausnitzii*, ένα βακτήριο με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μειώνεται στη NC. Επιπλέον στα κόπρανα ασθενών με ΙΦΝΕ ανιχνεύονται μικροοργανισμοί, όπως ο ιός του caudovirales (Torres *et al.*, 2017)

Μετά τη γέννηση, οι άνθρωποι αναπτύσσουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου τους μέσω διάφορων μηχανισμών. Ο τρόπος γέννησης (φυσιολογικός τοκετός ή με καισαρική τομή), διατροφή και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι αυτά που επηρεάζουν τον μικροβιόκοσμο. Στην πρώιμη παιδική ηλικία, η μικροχλωρίδα αλλάζει ανάλογα με το περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων από τη διατροφή, της έκθεσης στα αντιβιοτικά και των ασθενειών που προσβάλλουν το παιδί. Τελικά, το κάθε άτομο σχηματίζει μια μοναδική, πλούσια σε είδη, μικροχλωρίδα, σχετικά σταθερή και ανθεκτική στον αποικισμό από τα παθογόνα του εντέρου. Σε ένα υγιές άτομο, το έναυσμα για την παθογένεση της NC, μπορεί να είναι αντιγονικά ερεθίσματα μέσω διαφοροποιημένης μικροβιακής σύστασης που προάγουν ανισορροπίες μικροβίων-ξενιστή (σ' αυτή την περίπτωση ο ξενιστής είναι ο εντερικός

αυλός) που οδηγούν σε διαταραγμένη εντερική και ανοσολογική ομοιόσταση (Khanna and Raffals, 2017).

Σε περίπτωση που νοσεί μόνο το παχύ έντερο, δεν υπάρχουν αρκετές διαφορές στο μικροβίωμα των ασθενών σε σύγκριση με αυτό των υγιών ατόμων. Όταν, όμως, προσβάλλεται ο ειλεός, υπάρχουν πολύ μεγαλύτερες μεταβολές, σε σύγκριση με τα άτομα που προσβάλλεται αποκλειστικά το παχύ έντερο. Σε μία μελέτη, σε ασθενείς με NC εντοπισμένη στον ειλεό, βρέθηκε αυξημένη συγκέντρωση *E coli* και μειωμένη *F prausnitzii*. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει διαφορές μεταξύ του μικροβιώματος του βλεννογόνου σε ασθενείς με NC εντοπισμένη στο παχύ έντερο έναντι ΕΚ. Επιπρόσθετα, οι μεταβολές του μικροβιώματος που σχετίζονται με τον βλεννογόνο στη NC είναι πιο έντονες από τις μεταβολές των μικροβίων στα κόπρανα (Khanna and Raffals, 2017).

1.3.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

1.3.4.1 Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται ισχυρά με τη NC. Ουσίες που περιέχονται στον καπνό δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Το κάπνισμα δρα και στη συστηματική ανοσία και στην ανοσία του βλεννογόνου, μεταβάλλοντας πλήθος έμφυτων και προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων. Για παράδειγμα, το κάπνισμα μεταβάλλει την αναλογία των Τ-βοηθητικών κυττάρων προς τα Τ-κατασταλτικά κύτταρα, μειώνει τον πολλαπλασιασμό των Τ-κυττάρων, μειώνει τον ρυθμό της απόπτωσης, και μειώνει σημαντικά τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών στον ορό και τον βλεννογόνο (Danese, Sans and Fiocchi, 2004).

Η νικοτίνη πιστεύεται από καιρό ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της NC. Ωστόσο, στις δοκιμές που έγιναν σε ασθενείς με NC απέδωσαν αμφίβολα αποτελέσματα και δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση, υποδηλώνοντας ότι είναι αρκετά τα συστατικά του τσιγάρου που μπορεί να παίζουν ρόλο. Το κάπνισμα μπορεί να μεταβάλει τον τόνο των λείων μυών και να επηρεάσει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω της παραγωγής νιτρικού οξέος, ή να επηρεάσει την ακεραιότητα του φραγμού του εντερικού βλεννογόνου. Το κάπνισμα επίσης αυξάνει το οξειδωτικό στρες. Οι Bergeron και συνεργάτες, διαπίστωσαν ότι τα μονοκύτταρα από καπνιστές με NC, αλλά όχι ΕΚ, ήταν λιγότερο ευαίσθητα στην αντιφλεγμονώδη προστασία από τις ελεύθερες ρίζες, οι οποίες προκαλούν οξειδωτικό στρες, λόγω των μειωμένων επιπέδων

σύνθεσης της πρωτεΐνης θερμικού σοκ. Το κάπνισμα επηρεάζει επίσης και τη μικροχλωρίδα του εντέρου (Ananthakrishnan, 2015).

Η μελέτη «Tabacohh» – μια προοπτική μελέτη κοόρτης – απέδειξε ότι η διακοπή καπνίσματος βελτιώνει την πρόγνωση της NC. Ασθενείς που συνεχίζουν να είναι καπνιστές είχαν 50% μεγαλύτερη πιθανότητα να υποτροπιάσουν (φάση έξαρσης) σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο έξαρσης ανεξάρτητα από την έκθεση στον παράγοντα TNF-a (Karlan, 2016).

1.3.4.2 Διατροφή

Αρκετά συστατικά της διατροφής έχουν συσχετιστεί με αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο της NC και γενικότερα των ΙΦΝΕ. Μείωση στην πρόσληψη διαιτητικών ινών έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NC, όπως και μειωμένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων. Αναφέρεται επίσης ότι και κάποια μικροθρεπτικά συστατικά, όπως ο ψευδάργυρος και ο σίδηρος και η βιταμίνη D εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου (Torres *et al.*, 2017).

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες που ασχολήθηκαν με τη σχέση διατροφής και ΙΦΝΕ, έχουν εστιάσει περισσότερο στα μακροθρεπτικά συστατικά. Το θρεπτικό συστατικό που συσχετίζεται σταθερά με τις ΙΦΝΕ, ανεξαρτήτως της ετερογένειας των μελετών, είναι οι διαιτητικές ίνες. Παιδιά με πρωτοδιάγνωση NC είχαν σημειώσει χαμηλότερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου που δεν είχαν ΙΦΝΕ. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, οι γυναίκες με την υψηλότερη κατανάλωση ινών είχαν περίπου 40% μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση NC. Η συσχέτιση αυτή ήταν ισχυρότερη για ίνες που προέρχονται από φρούτα και λαχανικά και όχι από δημητριακά ολικής άλεσης. Οι διαλυτές ίνες (από φρούτα και λαχανικά) μεταβολίζονται από βακτήρια που ζουν στο έντερο προς βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα τα οποία αναστέλλουν τη μεταγραφή των προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Επιπλέον, βρέθηκε πειραματικά (*in vitro*) ότι οι ίνες βοηθούν στη διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού και μειώνουν τη μετατόπιση του *E. Coli* μέσω των πλακών Peyer (Ananthakrishnan, 2015).

Αθροιστικά η πρόσληψη του λίπους, των κορεσμένων, ακόρεστων, ω-6 και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δε σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου ούτε για NC ούτε για ΕΚ. Στη μελέτη EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), τα άτομα με την υψηλότερη πρόσληψη DHA (δοκοεξανοϊκού οξέος) – ένα ω-3 λιπαρό οξύ – είχαν σχετιστεί αντίστροφα με ανάπτυξη NC. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με τα άλλα λιπαρά οξέα και τη NC (Forbes *et al.*, 2017).

Επίσης, οι γαλακτωματοποιητές που χρησιμοποιούνται ευρέως στα συσκευασμένα τρόφιμα ίσως να εμπλέκονται στην παθογένεση, όπως το πολυσορβικό 80 το οποίο αυξάνει τη μετατόπιση των βακτηρίων κατά μήκος του επιθηλίου του εντέρου (Forbes *et al.*, 2017).

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να έχει κάποιο ρόλο στην παθογένεση και την πορεία των ΙΦΝΕ. Σε ποντίκια, η έλλειψη 1,25-διυδροξυ-βιταμίνης D3 (1,25 (OH) 2D3) ή η βλάβη του υποδοχέα της βιταμίνης D συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κολίτιδας. Με τη χορήγηση 1,25 (OH) 2D3 βελτιώνεται η φλεγμονή και καταστέλλεται η έκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων συμπεριλαμβανομένου του TNF. Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να καταστείλει την απόκριση των μονοπύρηνων κυττάρων στα αντιγόνα της κυκλοφορίας. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι συχνή σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη ΙΦΝΕ και πιο συχνές από ότι σε υγιή άτομα. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, οι γυναίκες με τα ψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D (μέση τιμή 32,2 ng / ml) είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για NC σε σύγκριση με εκείνες με τα χαμηλότερα επίπεδα (Σχετικός Λόγος=0.54). Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (<20 ng / ml) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο χειρουργικής επέμβασης και νοσηλείας, ενώ όταν τα επίπεδα βιταμίνης D είχαν φτάσει σε φυσιολογικά επίπεδα ο κίνδυνος μειώθηκε (Ananthakrishnan, 2015).

Ακόμη ένας διατροφικός παράγοντας που έχει σχετιστεί με την παθογένεια της νόσου είναι η πρόσληψη ψευδαργύρου. Ο ψευδάργυρος έχει αρκετές δράσεις στην ανοσολογική λειτουργία και ρυθμίζει τη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, των ουδετερόφιλων και των NK-κυττάρων (φυσικά φονικά κύτταρα). Ο ψευδάργυρος αναστέλλει επίσης τη μεταγραφή των φλεγμονωδών μεσολαβητών της οδού NF-κΒ και μειώνει τη δραστηριότητα της μυελοπεροξειδάσης (Ananthakrishnan, 2015).

Ο σίδηρος μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του εντέρου μέσω της σηματοδότησης IL 6 - IL 11 - STAT3 και αύξηση του οξειδωτικού στρες, παρ' όλο που οι μελέτες για την αποκατάσταση της έλλειψης του σιδήρου από το στόμα σε άτομα με εγκατεστημένη ασθένεια δεν φαίνεται να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Μια επιδημιολογική μελέτη πρότεινε τη συσχέτιση μεταξύ πόσιμου νερού με ψηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο και του αυξημένου κινδύνου ΙΦΝΕ (Ananthakrishnan, 2015).

1.3.4.3 Φάρμακα

Η λήψη φαρμάκων όπως αντισυλληπτικά από του στόματος και μη στεροειδών αντιφλεγμονοδών (ΜΣΑΦ – NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs), έχουν συσχετιστεί με τις ΙΦΝΕ. Ο σχετικός κίνδυνος της ΝC σε γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά από του στόματος είναι περίπου διπλάσιος από τα άτομα ελέγχου, παρ' όλο που δεν υπάρχει κάποιος άμεσα αποδεδειγμένος μηχανισμός που να αιτιολογεί αυτή τη σχέση. Η λήψη χαμηλής δόσης αντισυλληπτικών δε φαίνεται να σχετίζεται με τη ΝC (Danese, Sans and Fiocchi, 2004).

Τα ΜΣΑΦ προκαλούν μείωση του ενδοκυττάριου ΑΤΡ στο λεπτό έντερο. Αυτό οδηγεί σε απώλεια κυτταροσκελετικού ελέγχου και αύξηση της διαπερατότητας του βλεννογόνου. Η διαπερατότητα του παχέος εντέρου έχει φανεί ότι είναι αυξημένη σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, τα οποία μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία του βλεννογόνου σε εντεροτοξικές ουσίες, όπως η χολή, τα υδρολυτικά ή πρωτεολυτικά ένζυμα και βακτήρια. Επιπλέον, τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδινών, οι οποίες ενισχύουν την ακεραιότητα του βλεννογόνου (Singh *et al.*, 2009).

1.3.4.4 Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεια της ΝC είναι η υγιεινή, ο θηλασμός και το στρες.

Η υπόθεση της εμπλοκής της υγιεινής μελετήθηκε κυρίως σε αδέρφια και σε μεγάλες οικογένειες. Οι οικογένειες που έπιναν μη παστεριωμένο γάλα, που ζούσαν σε φάρμες και είχαν επαφή με κατοικίδια, ιδιαίτερα στην πρώιμη παιδική ηλικία, σχετίστηκαν αντίστροφα με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΝC ή ΕΚ (Ananthakrishnan, 2015). Άτομα λιγότερο εκτεθειμένα σε παιδικές λοιμώξεις ή σε ανθυγιεινές συνθήκες χάνουν δυνητικά «φιλικούς» οργανισμούς ή οργανισμούς που προάγουν την ανάπτυξη Τ λεμφοκυττάρων ή αλλιώς δεν αναπτύσσουν επαρκές ανοσολογικό ρεπερτόριο, καθώς δεν αντιμετωπίζουν επιβλαβείς οργανισμούς. Αυτά τα άτομα συνδέονται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης χρόνιων ανοσολογικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των ΙΦΝΕ (Bernstein *et al.*, 2015)

Σε αρκετές μελέτες σχολιάζεται η σχέση θηλασμού και ΙΦΝΕ. Σύμφωνα με τις συστάσεις της ESPEN, ο θηλασμός χαρακτηρίζεται ως προστατευτικός παράγοντας, με grade recommendation B. Μια μελέτη που έγινε στην Ιταλία, έδειξε ότι η έλλειψη θηλασμού σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ΝC, με ΣΛ=1,9 (Forbes *et al.*, 2017).

Το στρες μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή του εντέρου μέσω διαφόρων μηχανισμών του άξονα υποθαλάμου υπόφυσης επινεφριδίων και το αυτόνομο νευρικό σύστημα, ως αποτέλεσμα την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, την ενεργοποίηση μακροφάγων, και τη μεταβολή της διαπερατότητας του εντέρου και της εντερικής μικροχλωρίδας (Ananthakrishnan, 2015).

1.3.5 Ανοσολογικοί παράγοντες

Η δυσλειτουργία των φυσιολογικών ανοσολογικών αποκρίσεων στον βλεννογόνο του εντέρου καθιστά τη βάση της παθογένειας τόσο της NC όσο και της ΕΚ. Στον βλεννογόνο ενός υγιούς ατόμου, οι μηχανισμοί της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας ελέγχουν τη φλεγμονή και την κρατάνε σε χαμηλά επίπεδα. Οι διάφοροι μηχανισμοί της έμφυτης ανοσίας προστατεύουν το χόριο του βλεννογόνου από την εισβολή των συναγωνιστικών και παθογόνων μικροβίων που υπάρχουν στον αυλό του εντέρου χωρίς ενεργοποίηση προσαρμοστικών αποκρίσεων από Τ και Β κύτταρα. Σε γενετικά ευαίσθητα άτομα, ορισμένα αντιγόνα που προέρχονται από την τροφή ή άγνωστα μικροβιακά αντιγόνα, διαπερνούν τον φραγμό του εντέρου και προάγουν την ανάπτυξη μιας κλασσικής προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης. Η φλεγμονή ξεκινά από μια μεταβολή στις χυμικές αποκρίσεις λόγω λανθασμένης ρύθμισης των Τ λεμφοκυττάρων, ή από μη ρυθμισμένες ανοσολογικές αποκρίσεις των κυττάρων. Αυτές οι προσαρμοστικές αποκρίσεις περιλαμβάνουν ενεργοποίηση Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th1, Th2, Th17 και Th22) και καταστολή της δραστηριότητας των Τ ρυθμιστικών κυττάρων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών και άλλων τύπων κυττάρων που υπάρχουν στον βλεννογόνο που φλεγμαίνει, διαμεσολαβούνται από τη δράση διαφόρων, τοπικά παραγόμενων κυτοκινών, όπως ιντερλευκίνες (IL), ιντερφερόνες (INF), παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), κ.ά. (Kmieć, Cyman and Ślebioda, 2017).

Παράγοντα κινδύνου αποτελεί επίσης και η σκωληκοειδεκτομή.

1.4 Συμπτωματολογία

Η εμφάνιση συμπτωμάτων μπορεί να είναι ετερογενής και ύπουλη. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά κατά τη διάρκεια της έξαρσης και μπορεί να εξαφανιστούν ή να μειωθούν κατά τη διάρκεια της ύφεσης (Torres *et al.*, 2017) (Bernstein *et al.*, 2015).

Η κλινική παρουσίαση εξαρτάται από την περιοχή που νοσεί, τη σοβαρότητα της φλεγμονής και τη συμπεριφορά της νόσου. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι κοιλιακό άλγος στο δεξί κάτω τεταρτημόριο, χρόνια διάρροια και απώλεια βάρους. Η κόπωση και η ανορεξία επίσης συνηθίζονται. Στις περιπτώσεις που προσβάλλεται το κόλον, η αιμορραγία από το ορθό ή διάρροια με αίμα μπορεί να είναι τα κύρια συμπτώματα. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών

εμφανίζουν περιπρωκτική ασθένεια. Έως και 50% των ασθενών εμφανίζουν εξωεντερικές εκδηλώσεις του δέρματος, των αρθρώσεων ή των ματιών που μπορεί να προηγηθούν της διάγνωσης (Torres *et al.*, 2017). Επιπλέον οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συρίγγια μεταξύ τμημάτων του εντέρου ή μεταξύ τμήματος του εντέρου και άλλων οργάνων όπως το δέρμα, τον κόλπο ή τον πρωκτό. Ιστολογικά η NC παρουσιάζει διατοιχωματική φλεγμονή, πάχυνση του υποβλεννογονίου, έλκη και κοκκιώματα (Kmieć, Cyman and Ślebioda, 2017).



Εικόνα 4: Κολονοσκόπηση σε ασθενή με NC (Gajendran *et al.*, 2018).

Στη NC μπορεί να υπάρχει φλεγμονή σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, από το στόμα μέχρι και το ορθό, αλλά συνήθως εντοπίζεται στον τελικό ειλεό και στο κόλον (Kmieć, Cyman and Ślebioda, 2017). Ανάλογα με την περιοχή που φλεγμαίνει μπορεί να παρουσιαστούν διαφορετικά συμπτώματα. Για παράδειγμα, όταν προσβάλλεται ο ειλεός, παρατηρούνται δυσαπορρόφηση και διατροφικές ανεπάρκειες, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους και οξύς πόνος τελικού ειλεού που συγχέεται με τη σκωληκοειδίτιδα, ενώ η διάρροια μπορεί να απουσιάζει. Στην περίπτωση που η NC προσβάλλει το κόλον παρουσιάζεται διάρροια με αίμα, ενώ όταν εντοπίζεται στο ανώτερο πεπτικό τα συμπτώματα μοιάζουν με πεπτικό έλκος, το οποίο μπορεί να παρουσιαστεί ως χρόνιο εμπόδιο στην έξοδο γαστρικού περιεχομένου (Kalla *et al.*, 2014).



Εικόνα 5: Ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού σε ασθενή με NC. Το βέλος δείχνει ένα έλκος στην περιοχή του δωδεκαδάκτυλου (Gajendran *et al.*, 2018).

Άλλα συμπτώματα που προέρχονται από τις βλάβες στον πεπτικό σωλήνα λόγω της φλεγμονής μπορεί να είναι ο τεινεσμός (αίσθημα κένωσης χωρίς να υπάρχει εντερικό περιεχόμενο), ναυτία και εμετός, πυρετός, νυχτερινή εφίδρωση, καθυστέρηση της ανάπτυξης, πρωτοπαθής αμηνόρροια (Bernstein *et al.*, 2015).

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο για άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές ή ορθοκολικό καρκίνο (CRC) στο μέλλον. Εκτιμάται ότι ο CRC αντιπροσωπεύει το 10-15% όλων των θανάτων από ΙΦΝΕ. Η μακροχρόνια φλεγμονή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη χαμηλού και ψηλού βαθμού δυσπλασίας, η οποία στη συνέχεια μπορεί να μετατραπεί σε CRC (Kmieć, Cyman and Ślebioda, 2017).

1.5 Διάγνωση

Δεν υπάρχει μια συγκεκριμένη εξέταση που να υποδεικνύει αν υπάρχει ή όχι η NC. Η διάγνωση της NC επιβεβαιώνεται με κλινική αξιολόγηση και συνδυασμό ενδοσκοπικών, ιστολογικών, ραδιολογικών και / ή βιοχημικών εξετάσεων. Ο γενετικός ή ορολογικός έλεγχος δεν συνιστάται για τη συστηματική διάγνωση (Gomollón *et al.*, 2017).

1.5.1 Λήψη ιστορικού ασθενούς

Η διαδικασία της διάγνωσης ξεκινά με τη λήψη ιστορικού του ασθενούς από έναν επαγγελματία υγείας. Ένα πλήρες ιστορικό θα μπορούσε να περιλαμβάνει λεπτομερείς ερωτήσεις που

αφορούν την έναρξη των συμπτωμάτων (κοιλιακό άλγος, διάρροια – με αίμα ή βλέννα ή χωρίς – εμετός, απώλεια βάρους, πυρετός), πρόσφατα ταξίδια, τροφικές δυσανεξίες, φαρμακευτική αγωγή (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και ΜΣΑΦ), και ιστορικό σκωληκοειδεκτομής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε καλά αποδεδειγμένους παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό και η πρόσφατη λοιμώδης γαστρεντερίτιδα. Επιπλέον, πολύ σημαντική είναι και η καταγραφή νυκτερινών συμπτωμάτων, χαρακτηριστικά των εξωεντερικών εκδηλώσεων που αφορούν το στόμα, το δέρμα, τα μάτια, ή τις αρθρώσεις, επεισόδια περιπρωκτικών αποστημάτων, ή πρωκτική σχισμή (Gomollón *et al.*, 2017), (Bernstein *et al.*, 2015).

1.5.2 Φυσική εξέταση

Η φυσική εξέταση ενός υποψήφιου ασθενούς για NC περιλαμβάνει μια γενική εξέταση, εξέταση κοιλιάς, περιπρωκτικής περιοχής καθώς και εξωεντερική εξέταση. Η γενική εξέταση αφορά ανίχνευση ωχρότητας, καχεξίας, πληκτροδακτυλίας, μέτρηση καρδιακού ρυθμού, αρτηριακής πίεσης, θερμοκρασίας σώματος, ύψους, βάρους και αξιολόγηση διατροφικής κατάστασης και γενικής κατάστασης του ατόμου (ευζωία). Η εξέταση κοιλιάς περιλαμβάνει ανίχνευση ψηλαφητής μάζας, διάταση, αναπηδώσα ευαισθησία, αλλοιωμένοι εντερικοί ήχοι (απόφραξη), ηπατομεγαλία, χειρουργικές ουλές. Η εξέταση της περιπρωκτικής περιοχής αναφέρεται σε σπίλους, σχισμές, συρίγγια, αποστήματα και ψηφιακή εξέταση ορθού. Τέλος, εξετάζονται εξωεντερικές εκδηλώσεις στο στόμα, τα μάτια, το δέρμα και τις αρθρώσεις (Bernstein *et al.*, 2015).

1.5.3 Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν εξετάσεις κοπράνων, αίματος και ιστοπαθολογικές εξετάσεις.

1.5.3.1 Εξετάσεις κοπράνων

Πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις κοπράνων έτσι ώστε να απορριφθούν άλλα αίτια διάρροιας, όπως λοίμωξη από βακτήρια. Πρέπει να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος για την ανίχνευση αίματος στα κόπρανα σε ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό με αίμα στα κόπρανα, γιατί μπορεί να χάνεται πολύ μικρή ποσότητα αίματος η οποία δεν είναι ορατή. Όταν υπάρχει δυνατότητα ενδοσκόπησης σε χαμηλότερα σημεία του εντέρου, αυτές οι εξετάσεις σπάνια ενδείκνυται. Επιπλέον πραγματοποιείται έλεγχος ανίχνευσης λακτοφερίνης και α1-αντιθρυψίνης στα κόπρανα, ώστε να διαπιστωθεί αν υπάρχει ή όχι φλεγμονή στο έντερο –είναι δείκτης της ενεργότητας της νόσου (Bernstein *et al.*, 2015). Η καλπροτεκτίνη, είναι μια

ουδετερόφιλη πρωτεΐνη του κυττοσολίου και χρησιμοποιείται επίσης για την ανίχνευση φλεγμονής στο έντερο. Ωστόσο, πολύ συχνά δεν ανιχνεύεται καλπροτεκτίνη στα κόπρανα ασθενών με NC. Η εξέταση καλπροτεκτίνης προτείνεται κυρίως σε άτομα με άτυπα συμπτώματα που σχετίζονται με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Kalla *et al.*, 2014). Οι πιο πάνω δείκτες φλεγμονής δεν είναι ικανοί για διαφοροποίηση της NC από την ΕΚ (Gomollón *et al.*, 2017). Οι ντεφενσίνες, είναι αντιμικροβιακές πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην έμφυτη ανοσία, και προστατεύουν την επιφάνεια του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα. (Coretti *et al.*, 2017).

1.5.3.2 Εξετάσεις αίματος

Αρχικά γίνονται γενικές εξετάσεις αίματος. Η αναιμία και η θρομβοκυττάρωση αντιπροσωπεύουν τις πιο κοινές αλλαγές στις γενικές εξετάσεις αίματος σε ασθενείς με NC. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών είναι οι πιο συνήθεις δείκτες φλεγμονής οξείας φάσης. Η CRP σχετίζεται ευρέως με την ενεργότητα της νόσου, αφού έχει χρόνο ημίσειας ζωής 19 ώρες. Επιπλέον, μετρώνται ηλεκτρολύτες, αλβουμίνη, φερριτίνη, ασβέστιο, μαγνήσιο και βιταμίνη B12. Τιμές κάτω του φυσιολογικού μπορεί να σημαίνουν δυσσαπορρόφηση. Η φερριτίνη μπορεί να είναι αυξημένη σε φάση έξαρσης, και σε φυσιολογικά επίπεδα ακόμη και όταν υπάρχει σοβαρή έλλειψη σιδήρου. Το ποσοστό κορεσμού της τρανσφερίνης και ο αριθμός των υποδοχέων τρανσφερίνης χρησιμοποιούνται επίσης για την εκτίμηση της αναιμίας και των αποθηκών σιδήρου. Η μειωμένη κοβαλαμίνη ορού μπορεί να είναι δείκτης δυσσαπορρόφησης. Επιπλέον, εξετάζονται τα ηπατικά ένζυμα και η λειτουργία του ήπατος, μέσω των πιο κάτω δεικτών: διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (INR), χολερυθρίνη και αλβουμίνη (Gomollón *et al.*, 2017), (Bernstein *et al.*, 2015).

Για τη διαφορική διάγνωση NC από ΕΚ πραγματοποιούνται μετρήσεις αντισωμάτων p-ANCA (Περιπυρηνικά Αντισώματα έναντι του Κυτταροπλάσματος των Ουδετερόφιλων) και ASCA (Αντισώματα έναντι του *Saccharomyces cerevisiae*). Αρνητική δοκιμή των p-ANCA και θετική των ASCA υποδηλώνει ότι ο ασθενής πάσχει από NC, ενώ σε αντίθετη περίπτωση ΕΚ. Οι δοκιμές αυτές δεν είναι απαραίτητες εάν πρόκειται να πραγματοποιηθεί ενδοσκόπηση. Επιπλέον η δοκιμή p-ANCA ενδέχεται να είναι θετική σε ασθενείς με NC, και την καθιστά μη αξιόπιστη για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ των ΙΦΝΕ. Η δοκιμή ASCA είναι πιο ειδική για τη NC (Bernstein *et al.*, 2015).

1.5.3.3 Ιστοπαθολογικές εξετάσεις

Για να γίνει αξιόπιστη διάγνωση της NC πρέπει να ληφθούν τουλάχιστον δύο βιοψίες από πέντε σημεία από το παχύ έντερο (συμπεριλαμβανομένου του ορθού) καθώς και από τον ειλεό. Η ανάλυση μιας πλήρους σειράς βιοψιών που λαμβάνονται από κολονοσκοπήσεις, αποτελεί αξιόπιστη διάγνωση της NC. Τα δείγματα είναι καλό να λαμβάνονται τόσο από περιοχές που πάσχουν όσο και από περιοχές που δεν πάσχουν. Έχει προσδιοριστεί μια μεγάλη ποικιλία μακροσκοπικών και μικροσκοπικών χαρακτηριστικών τα οποία βοηθούν στη διάγνωση της NC. Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά, όπως η ασυνέχεια της νόσου ή κοκκιώματα μαζί με παραμόρφωση κρυπτών, οδηγούν στη διάγνωση της NC. Η κολονοσκόπηση με βιοψία χρησιμοποιείται επίσης ως δευτερογενής πρόληψη και για ανίχνευση δυσπλασίας (Gomollón *et al.*, 2017). Περίπου στο 5% των περιπτώσεων ΙΦΝΕ δεν είναι δυνατή η διάκριση ιστολογικά μεταξύ NC και ΕΚ, και τα άτομα αυτά κατατάσσονται στις «αταξινόμητες ΙΦΝΕ» (Kalla *et al.*, 2014)

1.5.4 Απεικόνιση και ενδοσκόπηση

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την απεικόνιση της NC. Παρακάτω περιγράφονται μερικές από αυτές τις μεθόδους:

Απλή ακτινογραφία κοιλιάς. Μπορεί να διαπιστώσει αν υπάρχει κολίτιδα και σε κάποιες περιπτώσεις διακρίνεται και η έκτασή της. Χρησιμοποιείται όταν αναμένεται απόφραξη ή διάτρηση του εντέρου. Αποκλείει το τοξικό megacolon.

Βαριούχος υποκλυσμός. Συνήθως δεν συστήνεται σε σοβαρές περιπτώσεις. Μπορεί να είναι χρήσιμο για τον εντοπισμό συριγγίων και για την περιγραφή της ανατομίας του εντέρου πριν από χειρουργική επέμβαση.

Σιγμοειδοσκόπηση, κολονοσκόπηση. Εξετάζει αν υπάρχουν έλκη, φλεγμονή, αιμορραγία, στένωση. Έχει τη δυνατότητα να λαμβάνει πολλαπλές βιοψίες από το παχύ έντερο και τον τελικό ειλεό. Σε σοβαρές περιπτώσεις δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί κολονοσκόπηση, λόγω του αυξημένου κινδύνου διάτρησης. Μια κολονοσκόπηση για παρακολούθηση δυσπλασίας ενδείκνυται μετά από 8 χρόνια NC.

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρωμοενδοσκόπηση ως την κύρια μέθοδο παρακολούθησης δυσπλασιών που προέρχονται από ΙΦΝΕ, λόγω της καλύτερης διαγνωστικής της απόδοσης σε σύγκριση με τις τυχαίες βιοψίες.

Ενδοσκόπηση ανώτερου γαστρεντερικού. Σε περίπτωση που υπάρχουν συμπτώματα του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, όπως ναυτία, εμετός, επιγαστραλγία

Ενδοσκόπηση με κάψουλα. Χρήσιμη για ασθενείς με υποψία NC και με αρνητική αρχική εξέταση. Επιτρέπει την αξιολόγηση ολόκληρου του λεπτού εντέρου, βελτιώνοντας έτσι τη διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση των ΙΦΝΕ. Σε διαγνωσμένη NC μπορεί να αξιολογείται η κατανομή και η έκταση της νόσου, καθώς και η απόκριση στη θεραπεία (επούλωση βλεννογόνου). Επιπλέον είναι χρήσιμη σε περίπτωση στένωσης που δεν είναι δυνατή η διέλευση του ενδοσκοπίου (Bernstein *et al.*, 2015).

1.5.5 Αξιολόγηση ενεργότητας της NC

Ο δείκτης ενεργότητας της NC (CDAI) είναι ένα εργαλείο το οποίο αναπτύχθηκε το 1976 και χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με NC. Χρησιμοποιείται συστηματικά σε όλες τις κλινικές δοκιμές που γίνονται σε φάρμακα για τη θεραπεία της NC, για την αξιολόγηση της απόκρισης του ασθενή στη θεραπεία (αν επέρχεται η ύφεση). Ένα βασικό μειονέκτημα του συγκεκριμένου εργαλείου είναι ότι δεν περιλαμβάνει την εκτίμηση της ποιότητας ζωής, ενδοσκοπικούς παράγοντες ή άλλα χαρακτηριστικά της νόσου που συναντώνται συχνά στους ασθενείς. Ο δείκτης Harvey Bradshaw (HBI) σχεδιάστηκε το 1980 ως μια απλούστερη έκδοση του CDAI. Προκειμένου να αξιολογηθεί η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με NC, αναπτύχθηκε το ερωτηματολόγιο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBDQ), ενσωματώνοντας κοινωνικές, συστηματικές, συναισθηματικές και εντερικές εκδηλώσεις. Το IBDQ έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται καλά με το CDAI στην εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου με ένα πρόσθετο πλεονέκτημα του προσδιορισμού της ποιότητας ζωής (Gajendran *et al.*, 2018).

Σύμφωνα με την ECCO, ασθενής με ενεργή νόσο ορίζεται με σκορ CDAI > 220, σε ύφεση ορίζεται με σκορ CDAI < 150, ενώ σε έξαρση CDAI > 150, με προϋπόθεση να υπάρχει αύξηση τουλάχιστον 70 πόντων (Gomollón *et al.*, 2017).

1.6 Θεραπεία

Είναι σημαντικό να παρέχεται στον ασθενή μια εξήγηση γενικά για τη νόσο, καθώς και πληροφορίες που αφορούν τον ίδιο. Ενθαρρύνεται η ενεργός συμμετοχή των ασθενών στη λήψη αποφάσεων.

Η διαχείριση της NC συχνά απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία βασισμένη σε συνδυασμό φαρμάκων για τον έλεγχο της νόσου. Οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τις πιθανές αλληλεπιδράσεις

φαρμάκων και τις παρενέργειες. Συχνά, οι ασθενείς θα χρειαστούν χειρουργική επέμβαση και απαιτείται στενή συνεργασία μεταξύ των χειρουργών και των γιατρών για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας του ασθενούς (Bernstein *et al.*, 2015).

Πριν ξεκινήσει η θεραπεία ενός ασθενή πρέπει να εκτιμηθεί η ενεργότητα, το σημείο και η συμπεριφορά της νόσου. Η εμπειρία έχει δείξει ότι οι ιατροί είναι συχνά κακοί κριτές της ασθένειας, αφού τα συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος και διάρροια μπορεί να μην οφείλονται στη νόσο. Επομένως, πρέπει να ληφθούν αντικειμενικά στοιχεία για τη δραστηριότητα της νόσου (δείκτες φλεγμονής ή κολονοσκόπηση, κατά περίπτωση) πριν από την έναρξη ή την αλλαγή της ιατρικής θεραπείας. Η έννοια αυτή υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα της μελέτης SONIC. Σε αυτήν την κλινική δοκιμή το όφελος από τη θεραπεία ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με ένδειξη ενεργού νόσου από ενδοσκόπηση κατά την είσοδο (Colombel *et al.*, 2010).

Η κατάλληλη επιλογή φαρμάκου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες: την ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας φαρμάκου και δυνητικών παρενεργειών, την προηγούμενη ανταπόκριση στη θεραπεία και παρουσία εξω-εντερικών εκδηλώσεων ή επιπλοκών. Το κάθε σκεύασμα απελευθερώνεται σε διαφορετικό σημείο και μπορεί να έχει τοπική δραστηριότητα (όπως σκευάσματα μεσαλαζίνης και βουδεσονίδης), επομένως η επιλογή του φαρμάκου είναι καλύτερα να εξατομικεύεται για τον κάθε ασθενή (Su *et al.*, 2004).

1.6.1 Φαρμακευτική θεραπεία

Αμινοσαλικυλικά

Οι πρώτες μελέτες που δημοσιεύτηκαν έδειξαν ότι τα από του στόματος αμινοσαλικυλικά είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για ενεργό NC που προσβάλλει το ειλεό, τον ειλεό και το κόλον ή μόνο το κόλον. 3-6 g σουλφασαλαζίνης ημερησίως ήταν αποτελεσματική σε ασθενείς με νόσο στο παχύ έντερο, αλλά όχι σε ασθενείς με νόσο στο λεπτό έντερο. Μεσαλαζίνη με επικάλυψη μεθακρυλικού οξέος ήταν αποτελεσματική όταν η νόσος εντοπίζεται στον ειλεό και στο κόλον ή μόνο στο κόλον και μεσαλαζίνη επικαλυμμένη με αιθυλοκυτταρίνη είναι αποτελεσματική για την ειλεΐδα, τη ειλεοκολίτιδα και την κολίτιδα. Κατά συνέπεια, η μεσαλαζίνη έγινε δημοφιλής θεραπεία με περιορισμένη τοξικότητα για ήπια νόσο. Ωστόσο, αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυση των δεδομένων των κλινικών μελετών δεν έδειξαν κλινικά σημαντική βελτίωση με τα αμινοσαλικυλικά έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της σουλφασαλαζίνης εμφανίζονται σε 10-45% των ασθενών, ανάλογα με τη δόση, αλλά εμφανίζονται και σοβαρές αντιδράσεις ιδιοσυγκρασίας. Η δυσανεξία στη μεσαλαζίνη είναι λιγότερο συχνή και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες, η νεφροτοξικότητα είναι η πιο ανησυχητική (Bernstein *et al.*, 2015).

Κορτικοστεροειδή

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ασθενείς με ήπια έως μέτρια ενεργό νόσο θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με στεροειδή (βουδεσονίδη ή πρεδνιζόνη). Σε περίπτωση τοπικής νόσου στον ειλεό ή στον ειλεό και το κόλον, η βουδεσονίδη – ένα τοπικά ενεργό γλυκοκορτικοστεροειδές - θα πρέπει να προτιμάται για να περιοριστούν οι παρενέργειες, παρά τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητα από αυτή της πρεδνιζόνης. Τα συστηματικά στεροειδή (πρεδνιζολόνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν έχει προσβληθεί κάποιο σημείο από όλα τα υπόλοιπα τμήματα. Περίπου το 28% των ασθενών είναι εξαρτημένα από στεροειδή. Η βουδεσονίδη και η πρεδνιζολόνη δεν είναι αποτελεσματικά για τη διατήρηση της ύφεσης. Παρατεταμένη έκθεση στα στεροειδή μπορεί να έχει επιπτώσεις όπως διαβήτης, απώλεια οστού, υπέρταση και λοιμώξεις (Torres *et al.*, 2017). Πρέπει να προτείνεται προστατευτική θεραπεία των οστών εάν η διάρκεια της θεραπείας πιθανολογείται να διαρκέσει περισσότερο από 6 βδομάδες (Gajendran *et al.*, 2018).

Ανοσοτροποποιητικά/ Ανοσοκατασταλτικά

Οι θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη) και η μεθοτρεξάτη είναι τα πιο κοινά ανοσοτροποποιητικά στη διαχείριση της NC. Τα ανοσοτροποποιητικά είναι συνήθως αποτελεσματικά για τη διατήρηση της ύφεσης αλλά όχι για την επαγωγή της (Gajendran *et al.*, 2018).

Οι θειοπουρίνες φαίνεται να ανταγωνίζονται την ενδογενή πουρίνη, η οποία εμπλέκεται στη σύνθεση του DNA. Ωστόσο, οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί με τους οποίους οι θειοπουρίνες ασκούν την επίδρασή τους δεν είναι καλά κατανοητοί. Μια υπόθεση υποδηλώνει ότι η 6-θειογουανίνη (6-TGN) ένας μεταβολίτης της αζαθειοπρίνης (AZA) συσσωρεύεται στα λεμφοκύτταρα και αναστέλλει την έκφραση των κυτοκινών που σχετίζονται με φλεγμονή και τελικά αναστέλλει την φλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από T κύτταρα στον εντερικό αυλό σε ασθενείς με NC (Allen and Peyrin-Biroulet, 2016). Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η χρήση θειοπουρίνης στη NC σχετίστηκε με μειωμένη ανάγκη για χειρουργική επέμβαση και έχει μέτριο όφελος στη διατήρηση της ύφεσης (Torres *et al.*, 2017). Η αζαθειοπρίνη και η

μερκαπτοπουρίνη μπορούν να χορηγηθούν σε ενεργό NC ως συμπληρωματική θεραπεία ή ως εναλλακτική οδός αντί των στεροειδών. Ωστόσο, η αργή έναρξη της δράσης αποκλείει τη χρήση της ως μοναδικής θεραπείας για την ενεργό ασθένεια (Gomollón *et al.*, 2017).

Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται και αυτή για την επίτευξη της διατήρησης της ύφεσης, αλλά νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι έχει αποτέλεσμα και για την επαγωγή της ύφεσης (Allen and Peyrin-Biroulet, 2016). Έχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση όταν χρησιμοποιείται εβδομαδιαίως σε χαμηλές δόσεις (Cronstein, Naime and Ostad, 1993). Χρησιμοποιείται, επίσης ως εναλλακτικό φάρμακο για τη διατήρηση ύφεσης για την αποφυγή της χρήσης στεροειδών (Feagan *et al.*, 2000).

Αντισώματα έναντι στον παράγοντα νέκρωσης όγκων (αντι-TNF, Tumor Necrosis Factor)

Οι τρεις κύριοι αντιπρόσωποι των αντι-TNF, infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol, φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί για την επαγωγή και τη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με NC. Επιπλέον χαρακτηρίζονται ως οι πιο ισχυροί παράγοντες που είναι διαθέσιμοι για τη θεραπεία της νόσου, αλλά η χρήση τους περιορίζεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί σε θεραπεία με στεροειδή ή θειοπουρίνες σύμφωνα με την επισήμανση των φαρμάκων (Sands *et al.*, 2004). Ουσιαστικά οι αντι-TNF αναστέλλουν τη δραστηριότητα της νόσου και οδηγούν σε επούλωση του βλεννογόνου. Το infliximab ήταν ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που εγκρίθηκε για χρήση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Πρόκειται για ένα χιμαϊρικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης (IgG1) που δεσμεύεται με τον TNF. Το adalimumab και το golimumab είναι εξανθρωπισμένα αντισώματα IgG1 που δεσμεύονται με τον TNF. Εκτός από το infliximab που πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλεβίως, οι άλλοι αναστολείς του TNF μπορούν να χορηγηθούν ως υποδόριες ενέσεις (Sandborn *et al.*, 2007).

Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της ενεργού νόσου που περιλαμβάνει: προσβολή του αυλού και συρίγγια και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για δευτερογενείς σηπτικές επιπλοκές όπως αποστήματα, μετεγχειρητικές λοιμώξεις ή ακόμη και για τη διατήρηση της ύφεσης. Διαφορετικά αντιβιοτικά έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές, πιο συχνά η σιπροφλοξασίνη, η μετρονιδαζόλη (καθεμία ξεχωριστά και σε συνδυασμό), η ριφαξιμίνη και η κλαριθρομυκίνη (Nitzan *et al.*, 2016). Η σιπροφλοξασίνη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του adalimumab στη θεραπεία περιπρωκτικών

συρίγγων, και άλλα δεδομένα επιβεβαιώνουν τη χρησιμότητά του στην περιπρωκτική νόσο (Gomollón *et al.*, 2017).

1.6.2 Διατροφική Υποστήριξη

Η διατροφική υποστήριξη αποτελεί βασικό στοιχείο στη διαχείριση ασθενών με NC, οι οποίοι έχουν απώλεια βάρους ή δυσθρεψία, και πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Σε παιδιά συνιστάται η αποκλειστική εντερική διατροφή ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την επαγωγή της ύφεσης (Ruemmele *et al.*, 2014). Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρούνται αυξημένες απαιτήσεις σε ενέργεια και πρωτεΐνες. Η διαχείριση της δυσθρεψίας σε ασθενή με NC δεν διαφέρει από των άλλων ασθενών. Δεν υποστηρίζεται η παροχή κάποιας ειδικής δίαιτας στη NC. Η παρεντερική διατροφή ενδείκνυται μόνο όταν η εντερική διατροφή έχει αποτύχει ή αντενδείκνυται. Συχνά, προκύπτει η ανάγκη για χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής, όπως χορήγηση σιδήρου λόγω αναιμίας (Forbes *et al.*, 2017). Πραγματοποιήθηκαν αρκετές κλινικές δοκιμές που αφορούσαν την επίδραση των προβιοτικών και των ω-3 λιπαρών οξέων στη NC. Οι μέχρι τώρα μελέτες απέτυχαν να δείξουν ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων ή/ και προβιοτικών, μπορούν να συμβάλουν στη διατήρηση της ύφεσης (Gomollón *et al.*, 2017).

1.6.3 Χειρουργική αντιμετώπιση

Οι χειρουργικές επεμβάσεις περιλαμβάνουν την εκτομή του εντέρου, την αποστράγγιση του αποστήματος και χειρουργική επέμβαση σε περίπτωση στένωσης. Μία από αυτές τις παρεμβάσεις απαιτείται σε έως και τα δύο τρίτα των ασθενών με NC κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Οι πιο συνηθισμένες ενδείξεις για χειρουργική εκτομή περιλαμβάνουν ιατρικά ανθεκτική νόσο, διάτρηση του εντέρου, επίμονη ή υποτροπιάζουσα απόφραξη, κοιλιακό απόστημα που δεν μπορεί να υποβληθεί σε διαδερμική αποστράγγιση, διαταραγμένη αιμορραγία, δυσπλασία ή καρκίνο. Η χειρουργική εκτομή σπάνια θεραπεύει ασθενείς από τη NC, με εξαίρεση τους ασθενείς με προσβεβλημένο το κόλον, οι οποίοι υποβάλλονται σε πλήρη κολεκτομή με τελική ειλεοστομία. Επιπλέον, προτείνεται η χρήση των λαπαροσκοπικών τεχνικών, διότι σχετίστηκε με μειωμένη διάρκεια μετεγχειρητικού ειλεού, διάρκεια της νοσηλείας μετά το χειρουργείο και χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών σε σύγκριση με την ανοικτή χειρουργική επέμβαση (Gajendran *et al.*, 2018).

1.7 ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, Αντισώματα έναντι του *Saccharomyces cerevisiae*)

Τα ASCA – αντισώματα έναντι του ζυμομύκητα – έχουν προταθεί ως ορολογικοί δείκτες, οι οποίοι μπορούν να διαφοροποιήσουν τη NC από την ΕΚ και να προβλέψουν τον φαινότυπο της νόσου. Η σημασία τους στην παθογένεση δεν είναι αποδεδειγμένη (Walker *et al.*, 2004).

Η παρουσία των ASCA και έναντι των ουδετεροφίλων (pANCA) χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικοί ορολογικοί δείκτες για τις ΙΦΝΕ για πολλά χρόνια. Ο συνδυασμός θετικής δοκιμής ASCA με αρνητική pANCA έχει θετική προγνωστική αξία 96% και ειδικότητα 97% για τη NC. Ωστόσο, και τα δύο αντισώματα έχουν βρεθεί και σε άλλες ασθένειες, όπως η αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (pANCA) και κοιλιοκάκη (ASCA). Επομένως, ο ρόλος τους ως διαγνωστικών ορολογικών δεικτών για τις ΙΦΝΕ φαίνεται να έχει περιορισμούς.

Ο προσδιορισμός αντισώματος παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε ασθενείς με αταξινόμητη ΙΦΝΕ. Ωστόσο, σχεδόν 50% αυτών των ασθενών δεν αναπτύσσουν αντισώματα ASCA ή pANCA, ενώ σε ασθενείς που αναπτύσσουν αντισώματα, η ASCA + / pANCA – προβλέπει NC σε 80% των ασθενών με αταξινόμητη ΙΦΝΕ και η ASCA – / pANCA + ανιχνεύει ΕΚ στο 64%.

Τα επίπεδα των αντισωμάτων φαίνεται να παραμένουν σταθερά για μεγάλες χρονικές περιόδους. Παραδόξως, τα pANCA στην ΕΚ παραμένουν σε υψηλά επίπεδα μετά από την κολεκτομή και παρατηρήσαμε ασθενείς που εμφάνισαν την τελευταία τους έξαρση NC περισσότερο από πριν 20 χρόνια και εμφανίζουν κανονικά ευρήματα στη γαστροσκόπηση, την κολονοσκόπηση και σε ιστολογικές εξετάσεις, αλλά εξακολουθούν να έχουν υψηλά επίπεδα ASCA. Επομένως αυτά τα αντισώματα φαίνεται να αντιπροσωπεύουν σταθερούς ορολογικούς δείκτες.

Τίθεται το ερώτημα εάν τα pANCA και τα ASCA αντιπροσωπεύουν γενετικούς δείκτες για τα ΙΦΝΕ. Έγινε προσπάθεια σε πολλές μελέτες να διασαφηνίσουν αυτήν την ερώτηση. Μελέτες σε οικογένειες έδειξαν ότι το 16-30% των υγείων συγγενών πρώτου βαθμού των ασθενών με ΕΚ ήταν θετικοί στα pANCA. Αν και αυτές οι μελέτες δεν μπορούσαν να επιβεβαιωθούν από άλλους, πιθανόν λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων, δείχνουν ότι το pANCA μπορεί να είναι ένας γενετικός δείκτης. Συγκρίσιμη με την έρευνα pANCA, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η ASCA ήταν ανιχνεύσιμη σε 20-25% συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με NC. Οι υγιείς σύζυγοι των ασθενών γενικά ήταν αρνητικοί στα αντισώματα, υποδεικνύοντας ότι οι γενετικοί και όχι οι

περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο. Ο επιπολασμός των ASCA σε οικογένειες με περισσότερα από δύο μέλη που πάσχουν από NC είναι σημαντικά υψηλότερος από ότι σε οικογένειες με μόνο δύο μέλη που πάσχουν, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα ASCA είναι γενετικός δείκτης. Στην ίδια μελέτη όμως, ο επιπολασμός αυτών των ορολογικών δεικτών δεν διέφεραν στις οικογένειες με NC συνολικά από μεμονωμένες περιπτώσεις. Επομένως, πρέπει να τεθεί το ερώτημα εάν τα αντισώματα αυτά αναπτύσσονται κατά την έναρξη της νόσου. Είναι γνωστό ότι τα αντιγόνα αυλού όπως τα βακτηρίδια και η ζύμες φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο για τη διαίωνιση των φλεγμονωδών διεργασιών (Seibold, 2005).

Σε μια κλινική δοκιμή που έγινε σε δείγμα 306 ατόμων, περιλάμβανε 143 ασθενείς με NC, 75 με ΕΚ, 10 με απροσδιόριστη ΙΦΝΕ και 78 υγιείς (ομάδα ελέγχου). Προκειμένου να διαπιστώσουν αν τα ASCA επηρεάζονται από την τοποθεσία της νόσου, συνέκριναν τους ασθενείς με NC μεταξύ τους. Τα επίπεδα ASCA των ασθενών με NC στο παχύ έντερο ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα των ασθενών με προσβεβλημένα σημεία του γαστρεντερικού που προηγούνται του παχέος εντέρου. Συγκεκριμένα, το 81% των ασθενών με νόσο στο ανώτερο γαστρεντερικό και 68% των ασθενών με νόσο που περιλαμβάνει τον ειλεό, ήταν ASCA + κατά την διάγνωση, σε σύγκριση με το 38% των ασθενών είχαν προσβεβλημένο κόλον.

Έπειτα, για να γίνει έλεγχος αν τα ASCA είναι τελικά γενετικός δείκτης της NC, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ γονιδίων NOD2 / CARD15 και ASCA. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ασθενών ASCA + και ASCA - στον αριθμό των μεταλλάξεων του NOD2 / CARD15 (Walker *et al.*, 2004).

Σε μια άλλη μελέτη, βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των IgA ASCA και με την πρόωρη χειρουργική επέμβαση (σχετικός λόγος (ΣΛ) = 8,5). Οι ασθενείς με IgG ASCA + και ASCA IgG + / IgA + ήταν επίσης σε αυξημένο κίνδυνο πρόωρης χειρουργικής επέμβασης (ΣΛ 5,5), και ΣΛ 5,0, αντίστοιχα (Forcione *et al.*, 2004).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΤΗΣ ΧΙΟΥ

2.1 Το μαστιχόδεντρο

Το μαστιχόδεντρο, ή πιο σωστά *Pistacia Lentiscus* var. *Chia*, ανήκει στην οικογένεια *Anacardaceae*, και είναι ένας αειθαλής θάμνος. Η διάρκεια ζωής του είναι πάνω από 100 έτη, ενώ η παραγωγή μαστίχας μπορεί να ξεκινήσει μετά τον 5ο – 6ο χρόνο. Η απόδοση ενός δέντρου σε μαστίχα, κυμαίνεται μεταξύ 10 γρ και 2 κιλών, ενώ η μέση ετήσια απόδοση είναι περίπου 150 – 180 γρ. Το μαστιχόδεντρο καλλιεργείται σε άγονα, πετρώδη και φτωχά εδάφη, δε χρειάζεται αρκετό νερό και κυρίως στα νότια της Χίου, όπου επικρατεί θερμό και ξηρό κλίμα. Όταν η θερμοκρασία είναι υπό το μηδέν, τα μαστιχόδεντρα καταστρέφονται. Οι αρσενικοί σχίνοι έχουν μεγαλύτερη παραγωγικότητα, γι' αυτό και προτιμώνται (www.mastic.gr).



Εικόνα 6: Μαστιχόδεντρο της Χίου (www.mastic.gr)

2.2 Η καλλιέργεια της μαστίχας Χίου

Η βασική πορεία καλλιέργειας της μαστίχας είναι η ακόλουθη: Προεργασία - Χωμάτισμα - 1ο Κέντημα - 1ο Μάζεμα - 2ο Κέντημα - Τελικό Μάζεμα - Καθάρισμα – Παράδοση

Η διαδικασία ξεκινά από τον Δεκέμβριο, με τη λίπανση των δέντρων. Έπειτα, στα μέσα του Γενάρη και τον Φλεβάρη γίνεται το κλάδεμα με τρόπο ώστε να επιτρέπεται η διέλευση του αέρα και του φωτός για το στέγνωμα της ρητίνης. Τους επόμενους δύο μήνες ακολουθεί το σκάψιμο του εδάφους για να ανανεωθεί και να απομακρυνθούν τυχόν ζιζάνια. Με αυτό ολοκληρώνεται η προεργασία των σχίνων.

Μετά απομακρύνονται τα άλλα φυτά που βρίσκονται γύρω από τον βλαστό. Στη συνέχεια, γίνεται το καθάρισμα και η ισοπέδωση του εδάφους, έτσι ώστε να μπορούν να μαζευτούν οι σταγόνες μαστίχας που τυχόν θα πέσουν στο έδαφος.

Ακολούθως, γίνεται το λεγόμενο «χωμάτισμα», δηλαδή η επικάλυψη του εδάφους με ασπρόχωμα. Με αυτή την τεχνική, όταν πέσουν οι σταγόνες μαστίχας στο έδαφος, διακρίνονται εύκολα και συλλέγονται. Το ασπρόχωμα, αποτελείται κυρίως από ανθρακικό ασβέστιο (CaCO_3), το οποίο δεν αλληλεπιδρά ούτε αλλοιώνει τη μαστίχα.



Εικόνα 7: Το χωμάτισμα (www.mastic.gr).

Το επόμενο βήμα είναι το χάραγμα των σχίνων, ή αλλιώς το κέντημα, το οποίο πραγματοποιείται τον Ιούλιο και τον Αύγουστο. Χαράσσοντας τον κορμό του δέντρου, βγαίνει η μαστίχα από τον φλοιό του κορμού. Γι' αυτό τον λόγο το χάραγμα δε χρειάζεται να γίνεται πολύ βαθιά, γιατί «πληγώνεται» το δέντρο, και αργεί περισσότερο να επουλωθεί.

Μετά τα μέσα του Αυγούστου, πραγματοποιείται η πρώτη συλλογή. Η μαστίχα, όταν εκκρίνεται από το δέντρο, είναι διαυγής και κολλώδης. Χρειάζεται 15-20 μέρες για να σταθεροποιηθεί, και

να σχηματιστούν τα «δάκρυα». Ο αέρας, η ξηρασία και γενικότερα το κλίμα που επικρατεί εκείνη την περίοδο στο νησί, βοηθούν τη μαστίχα να στερεοποιηθεί και να αποκτήσει την χαρακτηριστική κρυσταλλική μορφή της. Το δεύτερο κέντημα διαρκεί από τις 15 Σεπτεμβρίου μέχρι το τέλος του φθινοπώρου. Όλα τα δέντρα πρέπει να κεντηθούν 10-12 φορές. Η μαστίχα συλλέγεται από το έδαφος και από τα κλαδιά.



Εικόνα 8: Η συλλογή (www.mastic.gr)

Τέλος, η μαστίχα καθαρίζεται και οδηγείται στην Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου, όπου εκεί επεξεργάζεται ανάλογα με την τελική μορφή που πρόκειται να πάρει (www.mastic.gr).



Εικόνα 9: Η μαστίχα – το δάκρυ της Χίου
(www.mastic.gr)

2.3 Χρήσεις της μαστίχας

Η μαστίχα, λόγω των πολλών θεραπευτικών της ιδιοτήτων, αλλά και του πλούσιου αρώματός της, έχει αμέτρητες χρήσεις.

Συναντάται στη φαρμακοβιομηχανία, ως πρώτη ύλη για φάρμακα, δερματικές αλοιφές και καλλυντικά. Αποτελεί επίσης συστατικό του σφραγίσματος και των εκμαγείων οδοντοστοιχιών. Θεωρείται, επίσης, ότι έχει αντιμικροβιακή δράση, και το μάσημα μαστίχας προστατεύει τη στοματική κοιλότητα από τα μικρόβια, από την τερηδόνα και άλλες περιοδοντικές επιπλοκές. Επιπλέον δυναμώνει τα ούλα και μειώνει τα ορθοδοντικά προβλήματα. Στο μαστιχέλαιο, εντοπίζεται μια ουσία, η ευγενόλη, η οποία αξιοποιείται από τους οδοντιάτρους ως αντισηπτικό και καταπραϋντικό.

Η μαστίχα χρησιμοποιείται ευρέως στη μαγειρική, αρτοποιία, ζαχαροπλαστική, ποτοποιία, χάρη στο πλούσιο και ξεχωριστό της άρωμα. Φτιάχνονται γλυκά, μαρμελάδες, παγωτά, σοκολάτες, γιορτινά ψωμιά, τσουρέκια, μπισκότα, τσίχλες, καραμέλες, ροφήματα, τσάι, καφές, γαλακτοκομικά, ζυμαρικά, σάλτσες, λικέρ, ούζο και κρασί. Επιπλέον, πολύ γνωστό είναι το γλυκό κουταλιού, το λεγόμενο υποβρύχιο μαστίχας.

Το έλαιο που βγαίνει από τη μαστίχα αξιοποιείται σαν άρωμα και σαν σταθεροποιητής αρώματος. Επιπλέον, χρησιμοποιείται ως σταθεροποιητής χρωμάτων, για το κολλάρισμα των υφασμάτων και κυρίως των μεταξωτών. Από τη μαστίχα επίσης παράγονται ελαστικά και πλαστικά, χρώματα, κόλλα και κολλοειδείς ουσίες. Επιπρόσθετα, αποτελεί ένα από τα υλικά για την κατασκευή βερνικιών υψηλής ποιότητας, όπως βερνίκια αεροσκαφών, μουσικών οργάνων, επίπλων κ.τ.λ και στην παρασκευή ισπανικού κηρού (βουλοκέρι) (www.mastic.gr).

2.4 Χημική σύσταση της μαστίχας

Η χημική σύνθεση της μαστίχας έχει μελετηθεί από διάφορους ερευνητές. Η πρώτη προσπάθεια να ονοματίσουν τα χημικά συστατικά της μαστίχας έγινε το 1904 από τους Tschirsh και Reutter. Ωστόσο, δεν κατάφεραν να αποδείξουν κανένα από τα συστατικά που είναι γνωστά σήμερα. Η πρώτη δημοσίευση που περιγράφει στοιχεία της χημικής σύνθεσης της μαστίχας ήταν από τους Barton και Seane (1956). Απομόνωσαν και ταυτοποίησαν τρεις κρυσταλλικές ενώσεις από το όξινο κλάσμα (μαστικοδιενικό, ισομεταδιενικό και ολεανοϊκά οξέα) και μία ένωση από το ουδέτερο κλάσμα μαστίχας (tirucallol) (Sharifi and Hazell, 2012). Μέχρι σήμερα έχει απομονωθεί και ταυτοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός ενώσεων, και συνεχίζουν να ανακαλύπτονται νέες ενώσεις (Georgiadis *et al.*, 2015).

Ένα κολλώδες και αδιάλυτο πολυμερές, το πολύ-β-μυρκένιο, αποτελεί περίπου το 25% της συνολικής μαστίχας Χίου. Το υπόλοιπο μέρος της, χωρίζεται σε δύο κλάσματα, το όξινο και το ουδέτερο. Στο όξινο κλάσμα εντοπίζονται τριτερπενικά οξέα, όπως είναι το μαστιχοδιενοϊκό, ισομαστιχοδιενοϊκό και ολεανονικό οξύ, μορονικό οξύ, μαστιχοδιενολικό οξύ, ισομαστιχοδιενολικό οξύ και ολεανολικό οξύ. Το ουδέτερο κλάσμα περιλαμβάνει ουδέτερες τριτερπενικές ενώσεις, όπως η ολεανολική αλδεΐδη, 28-νορολεαν-17-εν-3-όνη, τιρουκαλλόλη, β-αμυρόνη, ισομαστιχοδιενολική αλδεΐδη, και δαμμαραδιενόνη (Georgiadis *et al.*, 2015).

Άλλες ενώσεις που υπάρχουν σε μικρότερες συγκεντρώσεις είναι η βερβερόνη, το α-τερπινολένιο, και η λιναλοόλη, οι οποίες συμβάλλουν στην αντιβακτηριακή δράση του μαστιχέλαιου και του καμφενίου που παρουσιάζει υπολιπιδαιμική δράση. Επίσης έχουν απομονωθεί ίχνη γαλλικού οξέος (Georgiadis *et al.*, 2015).

2.5 Ευεργετικές ιδιότητες της μαστίχας Χίου

Από αρχαιότατων χρόνων, γίνονται αναφορές για τις ευεργετικές ιδιότητες της πολύτιμης αυτής ρητίνης. Ο Διοσκουρίδης, ιατρός του 1^{ου} αι. μ.Χ., έκανε εκτεταμένες αναφορές στη μαστίχα,

αποδίδοντας στο σχινίνο, όπως το ονόμασε, πολυάριθμες θεραπευτικές ιδιότητες: ευεργετική για την πήξη του αίματος, για τη θεραπεία του χρόνιου βήχα, για πόνο στο στομάχι (S. Paraschos *et al.*, 2012).

Χάριν στη χημική της σύσταση, είναι πλέον γνωστές αρκετές ιδιότητες της μαστίχας, όπως η αντιοξειδωτική, η αντιφλεγμονώδης, η αντιμικροβιακή και η χημειοπροστατευτική της ικανότητα.

2.5.1 Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες

Η μαστίχα περιορίζει την παραγωγή προφλεγμονοδών παραγόντων, όπως είναι το NO (μονοξείδιο του αζώτου ή νιτρικό οξείδιο) και οι προσταγλανδίνες E2 (PGE2), από ενεργοποιημένα μακροφάγα και αναστέλλει την έκφραση της συνθάσης του NO και της κυκλοοξυγενάσης-2, που ρυθμίζουν το NO και τις PGE2, αντίστοιχα (Papada and Kaliora, 2019).

Το 2009, ο Kottakis και οι συνεργάτες του διερεύνησαν τις επιδράσεις της μαστίχας και των πρωτεϊνών αραβινογαλακτάνης (AGPs) που εξήχθησαν από την Μαστίχα σε δοκιμές *in vitro*. Η ενεργοποίηση ουδετερόφιλων από την πρωτεΐνη ενεργοποίησης ουδετερόφιλων του *Helicobacter pylori* (HP-NAP) παρεμποδίστηκε από τις AGPs που περιέχονται στη μαστίχα. Μια ειδική δέσμευση των AGPs σε δύο μεμβρανικές πρωτεΐνες ουδετερόφιλων προτάθηκε ως ο μηχανισμός που αποτελεί τη βάση της αναστολής της ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων. Δεδομένου ότι η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο και η επακόλουθη μετανάστευση των κυττάρων στο τοίχωμα του αγγείου είναι πρώιμοι δείκτες αθηρογένεσης που περιλαμβάνουν την έκφραση των μορίων ενδοθηλιακής προσκόλλησης, ερευνήθηκε η επίδραση της μαστίχας στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Τόσο το ουδέτερο εκχύλισμα όσο και η περιεχόμενη τிருκαλλόλη αναστέλλουν την έκφραση του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων 1 (VCAM-1) και του μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης 1 (ICAM-1), καθώς και τη δέσμευση των μονοκυττάρων με τον παράγοντα TNF-α. Η μεταφορά των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα μετά την προσκόλλησή τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ένα σημαντικό βήμα στην αθηρογένεση και φαίνεται ότι το ουδέτερο κλάσμα της μαστίχας έχει αντιφλεγμονώδες δυναμικό. Επιπλέον, και οι δύο παράγοντες μείωσαν τη φωσφορυλίωση του NF-κΒ p65 αποδεικνύοντας ότι το αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα *in vitro* μεσολαβείται, τουλάχιστον εν μέρει, από τη ρύθμιση της ενεργοποίησης του NF-κΒ (Papada and Kaliora, 2019).

Η αντιφλεγμονώδης ικανότητα της μαστίχας διερευνήθηκε επίσης σε ένα ζωικό μοντέλο με ΙΦΝΕ. Η χορήγηση 100 mg μαστίχας / kg σωματικού βάρους καθημερινά οδήγησε στη μείωση

των φλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-α, ICAM-1, IL-6, IL-8 και βελτίωσε την ιστολογική φθορά. Ένας μηχανισμός δράσης που προτάθηκε ήταν η ρύθμιση βασικών φλεγμονωδών μεσολαβητών των ΙΦΝΕ από τα τερπένια και τις φαινολικές ενώσεις της μαστίχας. Όταν τα κλάσματα της μαστίχας εφαρμόστηκαν στο παραπάνω πειραματικό μοντέλο, οι συγγραφείς ανέφεραν τη ρύθμιση της φλεγμονής με όξινα και ουδέτερα κλάσματα, χωρίς όμως να υπάρχει ιστολογική βελτίωση. Πιθανότατα, η ακατέργαστη μαστίχα και όχι τα ατομικά της κλάσματα ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της ρύθμισης NF-κΒ (Papada and Kaliora, 2019).

Το 2007, διεξήχθη μια πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με εγκατεστημένη NC, ήπια προς μέτρια ενεργότητα, και σε μια ομάδα ελέγχου που αποτελούνταν από υγιή άτομα. Αποδείχτηκε ότι η μαστίχα ήταν αποτελεσματική στη ρύθμιση της φλεγμονής, που αξιολογήθηκε από τους δείκτες CRP, IL-6, TNF-α και MCP-1 στο πλάσμα, καθώς και στη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες, που αξιολογήθηκε από την TAP (total antioxidant potential, ολικό αντιοξειδωτικό δυναμικό). Πιο αναλυτικά, η θεραπεία με μαστίχα μείωσε σημαντικά το CDAI, το οποίο πιθανώς συνέβη με μείωση της προ-φλεγμονώδους IL-6, προκαλώντας ύφεση σε επτά στους δέκα ασθενείς. Μια άλλη σημαντική παρατήρηση ήταν ότι η μαστίχα είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της θρεπτικής κατάστασης, όπως φαίνεται από το NRI (nutritional risk index, δείκτης διατροφικού κινδύνου) (Kaliora *et al.*, 2007).

Μια άλλη πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με NC έδειξε ότι η μαστίχα βελτιώνει τον δείκτη δραστηριότητας της νόσου, εξαιτίας της ρύθμισης της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες (Papalois *et al.*, 2012).

2.5.2 Αντιοξειδωτικές ιδιότητες

Τα τριτερπένια και τα τριτερπενοειδή που έχουν ταυτοποιηθεί από το όξινο κλάσμα της μαστίχας είχαν δομές που μιμούνται εκείνες των στεροειδών ενώσεων. Αυτό ώθησε τους ερευνητές να αναζητήσουν την πιθανή αντιμικροβιακή δράση που μπορούν να εμφανίσουν τα τριτερπένια και τα στεροειδή. Έχουν επίσης δείξει αντιμυκητιακή δράση εναντίον του *Candida albicans*. Το χολικό οξύ παρουσιάζει επίσης δομή παρόμοια με κάποια από τα όξινα κλάσματα μαστίχας. Ορισμένα νέα κατιονικά στεροειδή αντιβιοτικά έχουν συντεθεί με σύζευξη τριπεπτιδίων σε ένα τριαμινο ανάλογο χολικού οξέος. Αυτές οι ενώσεις έχει αποδειχθεί ότι είναι δραστικές έναντι των Gram-αρνητικών και Gram-θετικών βακτηρίων (Sharifi and Hazell, 2012).

Οξειδωτικό στρες προκαλείται όταν τα επίπεδα ριζών οξυγόνου / αζώτου υπερβαίνουν τα επίπεδα αντιοξειδωτικών, είτε λόγω αυξημένου σχηματισμού είτε λόγω ανεπάρκειας ή

αυξημένης απώλειας ενζυμικών και μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών. Οι ενεργές μορφές οξυγόνου και αζώτου (ROS και RNS) μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές οξειδωτικές βλάβες στα μακρομόρια που οδηγούν σε δυσλειτουργία των κυττάρων. Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να ενεργοποιεί τις φλεγμονώδεις οδούς (Papada and Kaliora, 2019).

Η αντιοξειδωτική δράση της μαστίχας εκδηλώθηκε για πρώτη φορά με *in vitro* μελέτη του Andrikopoulos και των συναδέλφων του. Η αναστολή της οξειδωτικής τροποποίησης της ανθρώπινης LDL από θειικό χαλκό μετρήθηκε σε διάφορα εκχυλίσματα από διάφορες ρητίνες και, συνολικά, η μαστίχα αποδείχθηκε ότι είναι η πλέον αποτελεσματική στην προστασία της LDL. Στη συνέχεια, διερευνήθηκαν οι μοριακοί μηχανισμοί που αποτελούν τη βάση της αντιοξειδωτικής και αντιαθηρογονικής δράσης του πολικού εκχυλίσματος από τη ρητίνη. Το εκχύλισμα από τη μαστίχα αποδείχτηκε ότι έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση που αποκαθιστά τα επίπεδα γλουταθειόνης σε μονοκύτταρα από οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την oxLDL (Papada and Kaliora, 2019).

Το ολικό εκχύλισμα αναστέλλει τόσο την απόπτωση όσο και τη νέκρωση και ρυθμίζει προς τα κάτω τα επίπεδα έκφρασης του mRNA του CD36 υποδοχέα δέσμευσης, αναστέλλοντας έτσι τη συσσώρευση oxLDL στα μονοκύτταρα. Είναι ενδιαφέρον ότι το τριτερπενοειδές κλάσμα της ρητίνης παρά το φαινολικό έδειξε αξιοσημείωτη αύξηση της ενδοκυτταρικής γλουταθειόνης. Η γενική αντιοξειδωτική δράση της Μαστίχας μέσω ενός μη-ριζοσπαστικού μηχανισμού καθαρισμού προτάθηκε επίσης από τον Triantafyllou και τους συνεργάτες του το 2011. Στα διεγερμένα κύτταρα των λείων μυών και στα ενδοθηλιακά κύτταρα αποδείχθηκε ότι η μαστίχα μειώνει την παραγωγή σουπεροξειδίου που σχετίζεται με την μειωμένη ρύθμιση της δραστηριότητας της οξειδάσης του NADPH, πιθανότατα λόγω της αναστολής της CRP (πρωτεϊνική κινάση C) (Papada and Kaliora, 2019).

ΜΕΡΟΣ Β΄: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης είναι η αξιολόγηση της δράσης φυσικού συμπληρώματος με Μαστίχα Χίου έναντι εικονικού σκευάσματος στα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων IgA-ASCA στον ορό ασθενών με ενεργό νόσο του Crohn.

Στην παρούσα πτυχιακή μελέτη, επιλέχθηκε το συμπλήρωμα μαστίχας ως μέσο παρέμβασης, λόγω των ευεργετικών της ιδιοτήτων. Το φυσικό αυτό συμπλήρωμα, έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, οι οποίες πιστεύεται ότι θα βελτιώσουν την κλινική εικόνα σε άτομα με ενεργό NC, και άρα θα μειωθούν τα επίπεδα αυτοαντισωμάτων IgA ASCA, μετά από την τρίμηνη παρέμβαση.

Ένας επιμέρους στόχος της μελέτης είναι να συσχετιστούν τα επίπεδα των IgA-ASCA με διάφορες παραμέτρους που σχετίζονται με τη νόσο.

3.2 Σχεδιασμός μελέτης

Το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου.

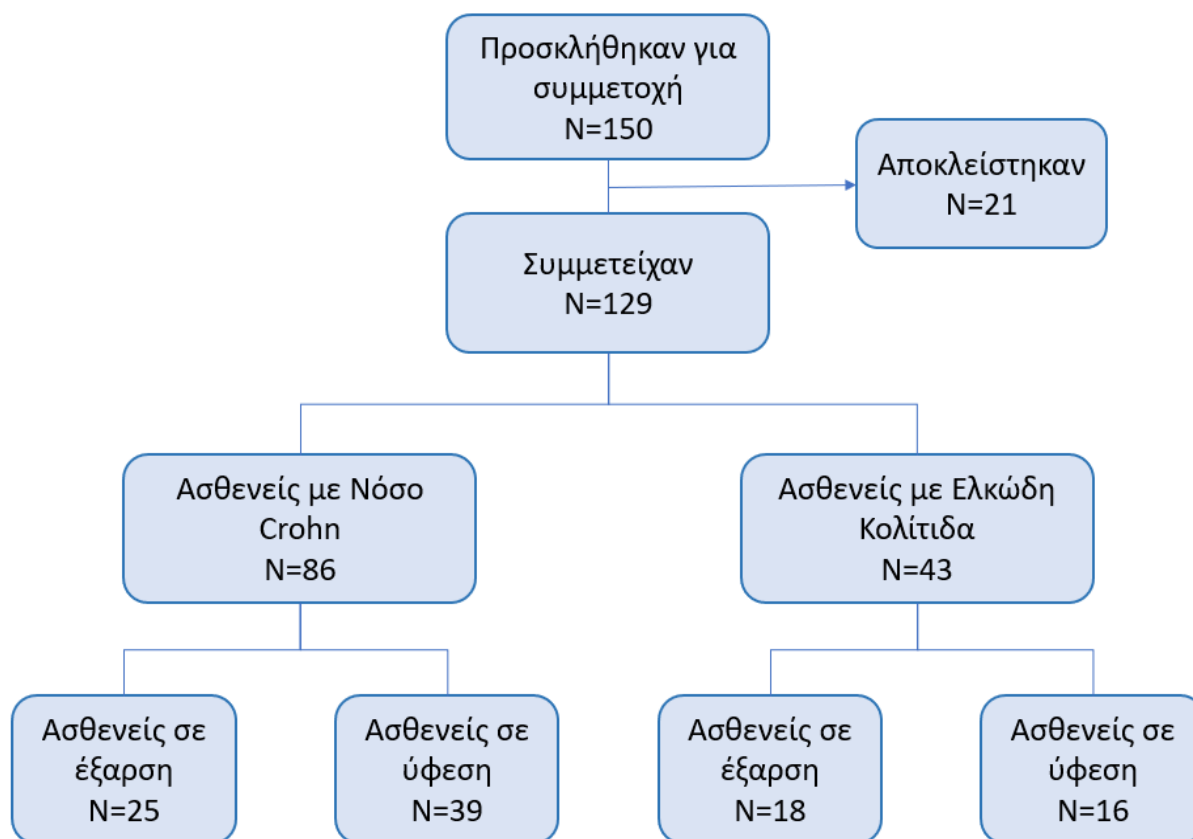
Για την επιλογή των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν τα πιο κάτω κριτήρια. Οι ασθενείς έδωσαν επίσης γραπτή συγκατάθεση εθελοντικής συμμετοχής και συμμόρφωσης στο πρωτόκολλο που παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Κριτήρια ένταξης	Κριτήρια αποκλεισμού
Φύλο: Άνδρες και Γυναίκες	Θετική καλλιέργεια κοπράνων για εντερικά παθογόνα ή τοξίνης <i>Clostridium difficile</i>
Ηλικία: 18-67 ετών	Αντιβιοτική θεραπεία 2 μήνες πριν ή κατά τη διάρκεια έναρξης της μελέτης
Διαγνωσμένη ΙΦΝΕ με κολονοσκόπηση και ιστολογική εξέταση	Χειρουργική επέμβαση στο έντερο ≤ 3 μήνες πριν την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της μελέτης Σύνδρομο βραχέος εντέρου

	Παρουσία ενδοκοιλιακού αποστήματος ή συριγγίου Ειλεοστομία, κολοστομία
Ενεργή νόσος, όπως ορίζεται από το δείκτη Harvey & Bradshaw ≥ 5	Εντερική ή Παρεντερική σίτιση Κατάχρηση αλκοόλ Χρήση ναρκωτικών ουσιών, συμπληρωμάτων διατροφής Χορτοφαγική ή μακροβιοτική διατροφή
Σταθερή θεραπεία με κορτικοστεροειδή το λιγότερο 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της μελέτης, με μεσαλαμίνη για 4 εβδομάδες και ανοσοκατασταλτικά για 8 εβδομάδες	Παρουσία κακοήθειας, καρδιαγγειακής νόσου ή πεπτικού έλκους 1 χρόνο πριν ή κατά τη διάρκεια της μελέτης
Σταθερή θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης	Εγκυμοσύνη, γαλουχία

Πίνακας 1: κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των ασθενών

Στη μελέτη συμμετείχαν υγιείς, ασθενείς με NC και με ΕΚ. Οι ασθενείς για την κάθε νόσο χωρίστηκαν σε ύφεση και έξαρση, όπως φαίνεται στην εικόνα 10.



Εικόνα 10: Διάγραμμα ροής που παρουσιάζει την ένταξη και το διαχωρισμό των ασθενών στη μελέτη.

Στα πλαίσια της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας μετρήθηκαν τα επίπεδα των IgA-ASCA σε ένα δείγμα υγιών εθελοντών προκειμένου να γίνει σύγκριση των επιπέδων με τα αντίστοιχα επίπεδα σε ασθενείς με NC και ΕΚ.

Σε όλους τους ασθενείς με NC (N=88), έγινε υπολογισμός ΔΜΣ, καταγραφή της διάρκειας της νόσου, δόθηκαν ερωτηματολόγια (HBI, CDAI), και πραγματοποιήθηκε μέτρηση ορισμένων δειχτών στο αίμα, ούτως ώστε να ανιχνευθεί τυχόν συσχέτιση με τα επίπεδα IgA-ASCA σε ασθενείς με NC.

Στην παρέμβαση συμμετείχαν μόνο άτομα με ενεργό NC (N=41), εκ των οποίων οι 23 έλαβαν συμπλήρωμα μαστίχας Χίου, σε δοσολογία 2,8 g / ημέρα, και οι 18 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η παρέμβαση διήρκησε 3 μήνες.

Τα σκευάσματα ήταν πανομοιότυπα, είχαν ίδια εικόνα, μέγεθος, άρωμα, υφή και γεύση. Η σύσταση του εικονικού σκευάσματος ήταν: 70% άμυλο, 14% μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, 8% άνυδρο διβασικό φωσφορικό ασβέστιο, 6% γλυκολικό νατρίου άμυλο και 2% στεατικό μαγνήσιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Αρχή της μεθόδου

Η ELISA (ενζυμική ανοσοπροσροφητική ανάλυση) είναι μια εξιδεικευμένη μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό αντισωμάτων ή αντιγόνων σε ένα διάλυμα. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ιδιότητα των αντιγόνων και των αντισωμάτων να συνδέονται μεταξύ τους με εξαιρετικά μεγάλη ειδικότητα. Σε μία πλαστική πλάκα με πολλά βοθρία προσδένονται ισχυρά, αντίσωματα ειδικά για το αντιγόνο που μελετάται. Έπειτα, κάθε δείγμα προστίθεται σε κάθε βοθρίο. Σε αρκετά από τα βοθρία δεν τοποθετείται δείγμα καθώς περιέχουν θετικά και αρνητικά διαλύματα ελέγχου. Τα αντιγόνα του δείγματος που είναι ειδικά για το αντίσωμα του βοθρίου δεσμεύονται ισχυρά. Αυτά που δε δεσμεύονται, απομακρύνονται από το βοθρίο με πλύσεις. Στη συνέχεια, προστίθεται διάλυμα με δεύτερο αντίσωμα, το οποίο δεσμεύεται πάλι μόνο αν είναι ειδικό για το αντιγόνο. Ο ρόλος του δεύτερου αντισώματος είναι για την ποσοτικοποίηση των αντιγόνων, αφού είναι ενωμένο σε ένζυμο το οποίο φθορίζει όταν προστεθεί ειδικό διάλυμα. Ακολούθως, η πλάκα τοποθετείται σε μηχανήμα-σαρωτή. Η συγκέντρωση του αντιγόνου είναι ανάλογη με το έγχρωμο προϊόν που παράχθηκε.

4.2 Πρωτόκολλο ELISA

Η μέτρηση των αυτοαντισωμάτων IgA ASCA έγινε με τη χρήση του ELISA Kit της εταιρείας ABNOVA. Το πρωτόκολλο έχει ως εξής:

1. Προετοιμασία των δειγμάτων του ορού και των πρότυπων δειγμάτων σύμφωνα με τις οδηγίες του πρωτοκόλλου.
2. Προσθήκη ποσότητας 100μL ορού και πρότυπων δειγμάτων στα βοθρία του πλακιδίου.
3. Επώαση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου (20-28 °C).
4. Απομάκρυνση του περιεχομένου των βοθρίων και έκπλυση αυτών 3 φορές με 300 μL διαλύματος πλύσης.
5. Προσθήκη 100μL από το ένζυμο σε κάθε βοθρίο.
6. Επώαση για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
7. Απομάκρυνση του περιεχομένου των βοθρίων και επανάληψη της έκπλυσής 3 φορές με 300 μL διαλύματος πλύσης.
8. Προσθήκη 100μL υποστρώματος (substrate) τετραμεθυλβενζιδίνης σε κάθε βοθρίο.
9. Επώαση για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.

10. Προσθήκη 100μL διαλύματος τερματισμού σε κάθε βοθρίο.
11. Επώαση για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
12. Φωτομέτρηση σε elisa reader στα 450 nm.

4.3 Στατιστική επεξεργασία

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης SPSS. Αρχικά πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας κατά Shapiro-Wilk. Έπειτα έγινε σύγκριση μέσων όρων μεταξύ τριών ομάδων, με το Kruskal Wallis Test. Με τη βοήθεια του Mann-Whitney U Test έγινε σύγκριση των μέσων όρων σε δύο ομάδες. Ακολούθησε έλεγχος συσχέτισης κατά Spearman. Στις μεταβλητές που φάνηκε ότι συσχετίζονται ($p \leq 0,05$), εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή των παραπάνω σχέσεων. Και τέλος, χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon Signed Rank Test, για τη σύγκριση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων πριν και μετά την παρέμβαση.

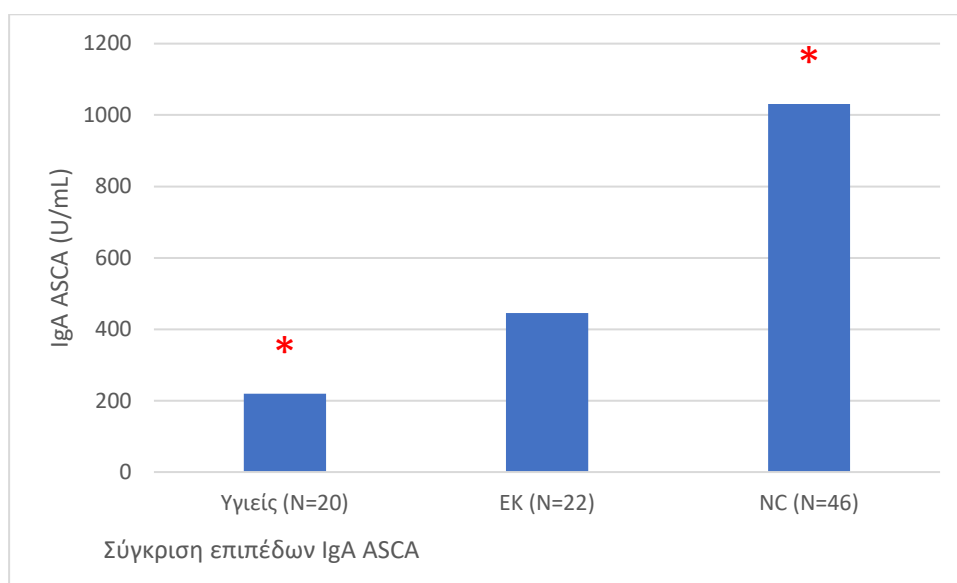
ΜΕΡΟΣ Γ': ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Σύγκριση επιπέδων IgA ASCA σε υγιείς, ασθενείς με NC και ΕΚ

	Υγιείς (N=20)	ΕΚ (N=22)	NC (N=46)	P
IgA – ASCA (U/mL)	219,2 ± 444,2 *	445,2 ± 494,5	1030,5 ± 1318,9 *	<0,001

Πίνακας 2



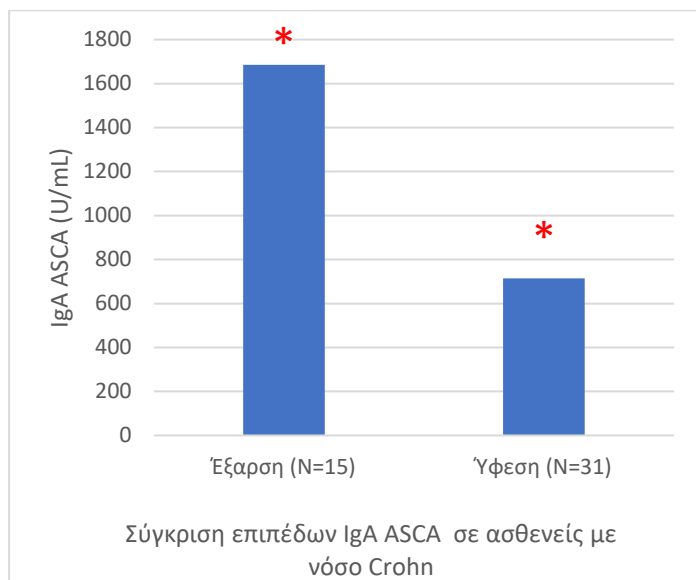
Εικόνα 11

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση των επιπέδων IgA ASCA σε υγιείς, ασθενείς με NC και ΕΚ με το Kruskal–Wallis Test. Τα επίπεδα αντισωμάτων IgA ASCA, όπως προκύπτει από τα πιο πάνω αποτελέσματα, διαφέρουν μεταξύ υγιών και ασθενών με NC, αλλά δεν συμβαίνει το ίδιο στους ασθενείς με ΕΚ ($p < 0,001$).

5.2 Σύγκριση επιπέδων IgA ASCA ασθενών με NC, σε ύφεση και έξαρση

	Έξαρση (N=15)	Ύφεση (N=31)	P
IgA – ASCA (U/mL)	1685,2 ± 1504,5 *	713,8 ± 1111,3 *	0,026

Πίνακας 3

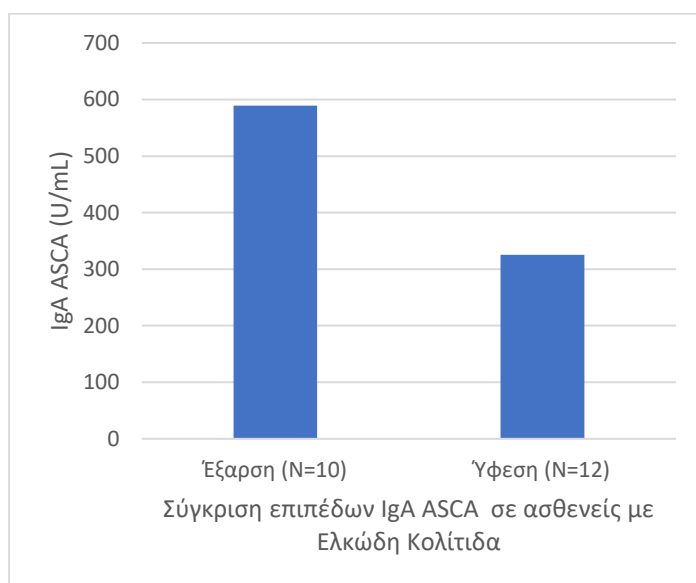


Εικόνα 12

Σύγκριση επιπέδων IgA ASCA ασθενών με ΕΚ, σε ύφεση και έξαρση

	Έξαρση (N=10)	Ύφεση (N=12)	P
IgA – ASCA (U/mL)	589,1 ± 661,2	325,3 ± 273,1	0,277

Πίνακας 4



Εικόνα 13

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων σύγκρισης των επιπέδων IgA ASCA σε έξαρση και ύφεση, αρχικά σε ασθενείς με NC και έπειτα σε ΕΚ, έγινε με το Mann-Whitney U Test. Έδειξε ότι στους πρώτους υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ έξαρσης και ύφεσης ($p=0,026$) ενώ στους δεύτερους εξακολουθεί να μην υπάρχει διαφορά ($p=0,277$).

5.3 Συσχέτιση των επιπέδων των IgA ASCA με διάφορες παραμέτρους που σχετίζονται με τη Νόσο Crohn

	Συντελεστής συσχέτισης ρ	P
ΔΜΣ (Kg/m ²)	-0,125	0,319
Διάρκεια νόσου (έτη)	0,120	0,087
IBDQ	-0,035	0,782
HBI	0,493 **	<0,001
MCS	0,008	0,972
Αμυλάση ορού (iU/L)	-0,197	0,113
CRP ορού (mg/L)	0,123	0,324
ινωδογόνο πλάσματος (mg/dL)	0,054	0,669
Σίδηρος ορού (μg/dL)	-0,168	0,178
Ολική χολερυθρίνη ορού (mg/dL)	-0,016	0,897
Άμεση χολερυθρίνη ορού (mg/dL)	-0,011	0,932
Γλυκόζη (mg/dL)	-0.163	0.192
Ουρία ορού (mg/dL)	-0,032	0,801
Ολική χοληστερόλη ορού (mg/dL)	-0,319 **	0,009
HDL ορού (mg/dL)	-0,055	0,661
LDL ορού (mg/dL)	-0,356 **	0,003
Τριγλυκερίδια ορού (mg/dL)	-0,017	0,892
Αλβουμίνη ορού (g/dL)	-0,078	0,542
SGOT ορού (iU/L)	0,023	0,583
SGPT ορού (iU/L)	0,017	0,892
γ-GT ορού (iU/L)	0,113	0,366
Αλκαλική φωσφατάση ορού (iU/L)	0,184	0,140
LDH (U/L)	-0,168	0,178
IL-6 (pg/mL)	0,358 **	0,003
IL-10 (pg/mL)	-0,141	0,258
IL-17 (pg/mL)	0,021	0,878
IL-22 (pg/mL)	0,075	0,675
IL-11 (pg/mL)	-0,200	0,360
Lagtime (s)	0,064	0,603
oxLDL (U/L)	0,032	0,850
Ουρικό οξύ (mg/dL)	0,076	0,537
Καλπροτεκτίνη (μg/g)	0,309 *	0,011
Ντεφενσίνη (ng/g)	0,341 *	0,045
Λυσοζύμη (μg/g)	0,234 *	0,054
Λακτοφερίνη (μg/g)	0,274 *	0,026

Πίνακας 5

Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση (κατά Spearman) για το αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των αντισωμάτων IgA ASCA με διάφορες παραμέτρους που σχετίζονται με τη νόσο. Μετά την πιο πάνω ανάλυση, βρέθηκε στατιστικά πολύ σημαντική ($p < 0,001$), μέτρια θετική ($\rho = 0,493$) συσχέτιση μεταξύ του HBI και των επιπέδων IgA ASCA. Μεταξύ της ολικής χοληστερόλης ορού και των IgA ASCA, παρουσιάστηκε μέτρια αρνητική συσχέτιση ($\rho = -0,319$), η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,009$). Και η LDL ορού συσχετίστηκε αρνητικά ($\rho = 0,356$) με τα IgA ASCA, με μέτρια ισχύ και ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,003$). Η IL-6 συσχετίστηκε με τα IgA ASCA μέτρια θετικά ($\rho = 0,358$), και ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,003$). Επιπλέον, βρέθηκε μέτρια θετική ($\rho = 0,309$) σημαντική ($p = 0,011$) συσχέτιση μεταξύ της καλπροτεκτίνης και των IgA ASCA. Το ίδιο συνέβη και με τη ντεφενσίνη ($\rho = 0,341$, $p = 0,045$). Παρουσιάστηκε θετική σημαντική ($\rho = 0,054$) συσχέτιση μεταξύ της λυσοζύμης και των αντισωμάτων IgA ASCA, η οποία όμως ήταν ασθενής ($\rho = 0,234$). Ομοίως έγινε και με την λακτοφερίνη ($\rho = 0,274$, $p = 0,026$).

5.4 Γραμμική παλινδρόμηση

Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για τη μελέτη της επίδρασης των μεταβλητών HBI, ολική χοληστερόλη ορού, LDL ορού, IL-6, καλπροτεκτίνη, ντεφενσίνη και λακτοφερίνη στα επίπεδα του IgA ASCA.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2 Διόρθωση για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ		Μοντέλο 3 Διόρθωση για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, διάρκεια, κάπνισμα	
	Beta	p	Beta ₁	p ₁	Beta ₂	p ₂
HBI	191,2 **	0,002	173,1 **	0,008	174,9 *	0,010
Ολική Chol ορού	-7,4 *	0,030	-6,9 *	0,044	-6,1	0,085
LDL ορού	-10,4	0,080	-7,5	0,059	-7,9	0,056
IL-6	18,1 *	0,033	17,5 *	0,051	14,7	0,114
Καλπροτεκτίνη	0,075	0,076	0,063	0,133	0,164	0,128
Ντεφενσίνη	42,0 **	<0,001	39,9 **	<0,001	40,3 **	0,001
Λακτοφερίνη	3,0 *	0,038	3,3 *	0,015	3,3 *	0,028

Πίνακας 6

Στον πίνακα 5 είδαμε ότι τα HBI, ολική χοληστερόλη ορού, LDL ορού, IL-6, καλπροτεκτίνη, ντεφενσίνη και λακτοφερίνη συσχετίζονται με τα IgA ASCA. Στον πίνακα 6 μελετήθηκε η επίδραση των μεταβλητών αυτών στα IgA ASCA αρχικά λαμβάνοντας υπόψιν μία μεταβλητή κάθε φορά σε συνδυασμό με τα IgA ASCA, έπειτα λαμβάνοντας υπόψιν και τρεις συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, ΔΜΣ), και τέλος λαμβάνοντας υπόψιν ακόμη δύο παράγοντες, τη διάρκεια της νόσου και το κάπνισμα.

Από την πιο πάνω ανάλυση φάνηκε ότι: για κάθε μονάδα αύξησης του HBI τα IgA ASCA αυξάνονται κατά 191,2 U/mL ($p=0,002$). Και μάλιστα αυτή η σχέση παραμένει στατιστικά σημαντική αφού λάβαμε υπόψιν και τους συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, διάρκεια, κάπνισμα) με $Beta=174,9$ και $p_2=0,01$. Για κάθε 1 mg/dL αύξησης της ολικής χοληστερόλης ορού τα IgA ASCA μειώνονται κατά 7,4 U/mL ($p=0,030$). Η σχέση παραμένει στατιστικά σημαντική όταν εκτιμηθούν και το φύλο, η ηλικία και ο ΔΜΣ, αλλά δεν είναι σημαντική όταν προστεθούν και οι άλλοι παράγοντες. Για κάθε 1 pg/mL αύξησης της IL-6, τα IgA ASCA αυξάνονται κατά 18,1 U/mL ($p=0,033$), ενώ η σχέση αυτή εξασθενεί όταν συνυπολογιστούν και οι συγχυτικοί παράγοντες. Για κάθε 1 ng/g αύξησης της ντεφενσίνης τα IgA ASCA αυξάνονται κατά 42,0 U/mL ($p<0,001$), και παραμένει πολύ σημαντική ακόμη και μετά την προσθήκη των παραγόντων ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, διάρκεια, κάπνισμα, με το beta να μεταβάλλεται ελάχιστα. Για κάθε 1 μg/g αύξησης της λακτοφερίνης τα IgA ASCA αυξάνονται κατά 3,0 U/mL ($p=0,038$), και διατήρησε τη σημαντικότητά της όταν εκτιμήθηκαν και οι συγχυτικοί παράγοντες. Τέλος, η LDL ορού και η καλπροτεκτίνη δε φάνηκε να μεταβάλλουν τα επίπεδα IgA ASCA με στατιστικά σημαντική σχέση.

5.5 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών της παρέμβασης

Έγινε καταγραφή των χαρακτηριστικών του πληθυσμού. Μερικά από αυτά περιγράφονται στον πίνακα 7. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε συνολικά 41 ασθενείς με NC εκ των οποίων οι 23 έλαβαν το συμπλήρωμα μαστίχας και οι 18 το εικονικό φάρμακο (placebo).

	Συμπλήρωμα μαστίχας (N=23)	Εικονικό φάρμακο (N=18)
Φύλο (άντρες/ γυναίκες)	11/12	7/11
Ηλικία (έτη)	35,3 ± 10,9	49,3 ± 18,8
Οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένοι/ελεύθεροι/διαζευγμένοι)	11/12/0	9/8/1
ΔΜΣ (Kg/m ²)	21,9 ± 4,1	24,4 ± 6,0
Κάπνισμα (ΝΑΙ/ΟΧΙ)	8/15	7/11
Διάρκεια νόσου (έτη)	10,1 ± 6,7	14,8 ± 11,6
IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)	146,8 ± 23,9	142 ± 23,9
HBI (Harvey-Bradshaw Index)	7,8 ± 2,8	6,7 ± 1,6

Πίνακας 7

Οι τιμές αναγράφονται με τη μορφή: μέσος όρος ± τυπική απόκλιση

5.6 Παρέμβαση

Από τα άτομα που ολοκλήρωσαν την παρέμβαση, τα αντισώματα IgA ASCA μετρήθηκαν σε 12 άτομα, εκ των οποίων οι 9 έλαβαν το συμπλήρωμα μαστίχας ενώ οι 3 το εικονικό φάρμακο.

	Συμπλήρωμα μαστίχας (N=9)			Εικονικό φάρμακο (N=3)		
	Χρόνος 0	3 μήνες μετά	p	Χρόνος 0	3 μήνες μετά	p
IgA-ASCA (U/mL)	1605,2 ± 1435,1	2201,6 ± 2058,3	0,767	2582,0 ± 2265,0	2016,2 ± 2265,0	0,285

Πίνακας 8

Οι τιμές αναγράφονται με τη μορφή: μέσος όρος ± τυπική απόκλιση

Στον πίνακα 8 παρουσιάζονται οι τιμές των επιπέδων IgA ASCA στον ορό των ασθενών με ενεργό NC πριν, και 3 μήνες μετά την παρέμβαση, με το Wilcoxon Signed Rank Test. Στο αριστερό μέρος του πίνακα καταγράφηκαν οι ασθενείς που έλαβαν το συμπλήρωμα μαστίχας, ενώ στο δεξί μέρος αυτοί που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Σε καμία από τις 2 ομάδες δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την παρέμβαση (ομάδα που έλαβε συμπλήρωμα μαστίχας: $p=0,767$, ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο: $p=0,285$).

ΜΕΡΟΣ Δ': ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η NC είναι μια αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει κυρίως τα έντερα, και πιο συγκεκριμένα τον τελικό ειλεό και το κόλον, προκαλώντας φλεγμονή στο σημείο που πάσχει. Δυστυχώς δεν υπάρχει θεραπεία και γι' αυτό κατατάσσεται στις χρόνιες παθήσεις. Το γεγονός ότι οι ασθενείς συνήθως υποβάλλονται σε χρόνιες φαρμακευτικές θεραπείες, τους οδηγεί στην αναζήτηση εναλλακτικών και συμπληρωματικών θεραπειών, με σκοπό να έχουν λιγότερες παρενέργειες (Stein, 2017). Το συμπλήρωμα μαστίχας Χίου θεωρείται και αυτό μια συμπληρωματική θεραπεία, που χάριν στις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές του ιδιότητες μελετάται κατά πόσο μπορεί να προκαλέσει την ύφεση σε άτομα που βρίσκονται σε έξαρση, και να παρατείνει την ύφεση σε άτομα που βρίσκονται σε ύφεση.

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν τα επίπεδα αυτοαντισωμάτων IgA ASCA, ως δείκτης για την επίδραση του συμπληρώματος μαστίχας Χίου σε ασθενείς με ενεργό NC, μετά από τρεις μήνες παρέμβασης. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν ότι προκαλείται μεταβολή των επιπέδων των αντισωμάτων μετά την παρέμβαση (μη στατιστικά σημαντική διαφορά). Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι το μέγεθος του δείγματος της μελέτης ήταν πολύ μικρό. Επιπλέον, τα ASCA, όπως προαναφέρθηκε δεν επηρεάζονται μόνο από την ενεργότητα της νόσου, αλλά και από την τοποθεσία της νόσου, από γενετικούς και άλλους παράγοντες. Επομένως χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την εξαγωγή συμπεράσματος.

Η μελέτη έδειξε ότι τα ASCA μπορούν να είναι δείκτης διάγνωσης της NC (πίνακας 2, εικόνα 11), όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία (Bernstein *et al.*, 2015), αφού στους ασθενείς με NC ανιχνεύθηκαν περισσότερα σε σύγκριση με τους υγιείς, με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,001$. Επιπλέον, τα συγκεκριμένα αντισώματα φαίνεται να είναι δείκτης ύφεσης και έξαρσης σε άτομα με NC, αλλά δε συμβαίνει το ίδιο σε αυτούς με ΕΚ (πίνακας 3 και 4, εικόνα 12 και 13).

Μετά τον έλεγχο συσχέτισης (πίνακας 5), ο HBI, η ολική χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη, η ιντερλευκίνη 6, η καλπροτεκτίνη, η ντεφενσίνη και η λακτοφερίνη παρουσίασαν συσχέτιση με τα IgA ASCA. Από το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκε στη μελέτη (πίνακας 6), ο δείκτης HB, η ντεφενσίνη και η λακτοφερίνη φάνηκε ότι σχετίζονται ποσοτικά και στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα ASCA. Συγκεκριμένα, αφού λήφθηκαν υπόψιν οι συγχυτικοί παράγοντες ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, διάρκεια της νόσου και κάπνισμα, αποδείχθηκε ότι για κάθε μονάδα αύξησης του HBI τα IgA ASCA αυξάνονται κατά 174,9 μονάδες ($p_2 = 0,01$). Το αποτέλεσμα

αυτό ήταν αναμενόμενο, αφού ο δείκτης HB αντικατοπτρίζει την ενεργότητα και τη σοβαρότητα της νόσου, όπως και τα αντισώματα IgA-ASCA. Για κάθε 1 ng/g αύξησης της ντεφενσίνης τα IgA ASCA αυξάνονται κατά 40,3 μονάδες ($p=0,001$). Οι ντεφενσίνες είναι κατιονικά πεπτίδια, τα οποία εισβάλλουν στα αρνητικά βακτηριακά παθογόνα κύτταρα και τα καταστρέφουν (Cobo and Chadee, 2013). Επομένως στη NC που η εντερική μικροχλωρίδα είναι πιο πλούσια σε παθογόνους μικροοργανισμούς, παρατηρείται αύξηση της ντεφενσίνης. Δεν υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που να συσχετίζουν τα IgA ASCA με τη ντεφενσίνη. Για κάθε 1 μg/g αύξησης της λακτοφερίνης τα IgA ASCA αυξάνονται κατά 3,3 μονάδες ($p=0,028$). Η λακτοφερίνη είναι δείκτης φλεγμονής, οπότε παρατηρείται αύξησή της στη NC (Gomollón *et al.*, 2017), όπως συμβαίνει και με τα IgA ASCA. Επίσης δεν υπάρχουν δεδομένα για συσχέτιση της λακτοφερίνης με τα IgA ASCA.

Ανακεφαλαιώνοντας, η μαστίχα έχει αρκετές ευεργετικές ιδιότητες που μπορούν να επηρεάσουν την πορεία της NC. Συνεχώς βγαίνουν στην επιφάνεια αρκετές από τις δράσεις που μπορεί να έχει στη NC, αλλά και σε άλλες ασθένειες. Σαφώς χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες για να συμπληρώσουν τις γνώσεις μας για το πολύτιμο αυτό φυσικό προϊόν και τις δράσεις του στον ανθρώπινο οργανισμό.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Allen, P. B. and Peyrin-Biroulet, L. (2016) 'Immunomodulators for the treatment of Crohn's disease in adults: optimal use and prospects for future drug treatments', *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(7), pp. 741–749. doi: 10.1586/1744666X.2016.1154789.
- Ananthakrishnan, A. N. (2015) 'Epidemiology and risk factors for IBD', *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group, 12(4), pp. 205–217. doi: 10.1038/nrgastro.2015.34.
- Aniwan, S., Park, S. H. and Loftus, E. V. (2017) 'Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease', *Gastroenterology Clinics of North America*. Elsevier Inc, 46(3), pp. 463–480. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.003.
- Bernstein, C. *et al.* (2015) 'Inflammatory Bowel Disease', *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 26(01), pp. 1–36. doi: 10.1055/s-2007-1005812.
- de Bruyn, M. and Vermeire, S. (2017) 'NOD2 and bacterial recognition as therapeutic targets for Crohn's disease', *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. Taylor & Francis, 21(12), pp. 1123–1139. doi: 10.1080/14728222.2017.1397627.
- Cobo, E. R. and Chadee, K. (2013) 'Antimicrobial human β -defensins in the colon and their role in infectious and non-infectious diseases', *Pathogens*, 2(1), pp. 177–192. doi: 10.3390/pathogens2010177.
- Colombel, J.-F. *et al.* (2010) 'Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease', *N Engl J Med*, 362(15), pp. 1383–1394.
- Coretti, L. *et al.* (2017) 'The Interplay between Defensins and Microbiota in Crohn's Disease', *Mediators of Inflammation*, 2017. doi: 10.1155/2017/8392523.
- Cronstein, B. N., Naime, D. and Ostad, E. (1993) 'The antiinflammatory mechanism of methotrexate: Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation', *Journal of Clinical Investigation*, 92(6), pp. 2675–2682. doi: 10.1172/JCI116884.
- Danese, S., Sans, M. and Fiocchi, C. (2004) 'Inflammatory bowel disease: The role of environmental factors', *Autoimmunity Reviews*, 3(5), pp. 394–400. doi:

10.1016/j.autrev.2004.03.002.

Feagan, B. G. *et al.* (2000) 'A Comparison of Methotrexate with Placebo for the Maintenance of Remission in Crohn's Disease', *New England Journal of Medicine*, 342(22), pp. 1627–1632. doi: 10.1056/nejm200006013422202.

Forbes, A. *et al.* (2017) 'ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease', *Clinical Nutrition*, 36(2), pp. 321–347. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.

Forcione, D. G. *et al.* (2004) 'Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease', *Gut*, 53(8), pp. 1117–1122. doi: 10.1136/gut.2003.030734.

Gajendran, M. *et al.* (2018) 'A comprehensive review and update on Crohn's disease', *Disease-a-Month*. Elsevier, 64(2), pp. 20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.

Georgiadis, I. *et al.* (2015) 'Beneficial health effects of Chios Gum Mastic and Peroxisome proliferator-Activated receptors: Indications of common mechanisms', *Journal of Medicinal Food*, 18(1), pp. 1–10. doi: 10.1089/jmf.2014.0021.

Gomollón, F. *et al.* (2017) '3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management', *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(1), pp. 3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.

Kaliora, A. C. *et al.* (2007) 'Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease', *World Journal of Gastroenterology*, 13(5), pp. 748–753. doi: 10.3748/wjg.v13.i5.748.

Kalla, R. *et al.* (2014) 'Crohn's disease', *British Medical Journal*, 349, pp. 377–387. doi: 10.1136/bmj.g6670.

Kaplan, G. G. (2015) 'The global burden of IBD: From 2015 to 2025', *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group, 12(12), pp. 720–727. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.

Kaplan, G. G. (2016) 'Smoking cessation for Crohn's disease: Clearing the haze', *American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group, 111(3), pp. 420–422. doi: 10.1038/ajg.2016.45.

Khanna, S. and Raffals, L. E. (2017) 'The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies', *Gastroenterology Clinics of North America*. Elsevier Inc, 46(3), pp. 481–492. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.004.

Kmieć, Z., Cyman, M. and Ślebioda, T. J. (2017) 'Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease', *Advances in Medical Sciences*, 62(1), pp. 1–16. doi: 10.1016/j.advms.2016.09.001.

Mazal, J. (2014) 'Crohn Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment', *Radiol Technol.*, 85(3), pp. 297–320.

Ng, S. C. *et al.* (2017) 'Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies', *The Lancet*. Elsevier Ltd, 390(10114), pp. 2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

Nitzan, O. *et al.* (2016) 'Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease', *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), pp. 1078–1087. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1078.

Papada, E. and Kaliora, A. (2019) 'Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Mastiha: A Review of Preclinical and Clinical Studies', *Antioxidants*, 8(7), p. 208. doi: 10.3390/antiox8070208.

Papalois, A. *et al.* (2012) 'Chios Mastic Fractions in Experimental Colitis: Implication of the Nuclear Factor κ B Pathway in Cultured HT29 Cells', *Journal of Medicinal Food*, 15(11), pp. 974–983. doi: 10.1089/jmf.2012.0018.

Ruemmele, F. M. *et al.* (2014) 'Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease', *Journal of Crohn's and Colitis*. European Crohn's and Colitis Organisation, 8(10), pp. 1179–1207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005.

S. Paraschos, S. Mitakou and A.-L. Skaltsounis (2012) 'Chios Gum Mastic: A Review of its Biological Activities', *Current Medicinal Chemistry*, 19(14), pp. 2292–2302. doi: 10.2174/092986712800229014.

Sandborn, W. *et al.* (2007) 'Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease', *The New England Journal of Medicine*, 357(3), pp. 228–238. doi: 10.1056/NEJMoa067594.

Sands, B. *et al.* (2004) 'Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease', *The New England Journal of Medicine*, 350(9), p. 13. doi: 10.2165/00128413-200414270-00030.

Seibold, F. (2005) 'ASCA: Genetic marker, predictor of disease, or marker of a response to an environmental antigen?', *Gut*, 54(9), pp. 1212–1213. doi: 10.1136/gut.2005.065227.

Sharifi, M. S. and Hazell, S. L. (2012) 'Isolation, analysis and antimicrobial activity of the acidic fractions of Mastic, Kurdica, Mutica and Cabolica gums from genus Pistacia.', *Global journal of*

health science, 4(1), pp. 217–228. doi: 10.5539/gjhs.v4n1p217.

Singh, S. *et al.* (2009) 'Do NSAIDs , Antibiotics , Infections , or Stress Trigger Flares in IBD ?', 104(5), pp. 1298–1313. doi: 10.1038/ajg.2009.15.

Stein, D. J. (2017) 'Massage Acupuncture, Moxibustion, and Other Forms of Complementary and Alternative Medicine in Inflammatory Bowel Disease', *Gastroenterology Clinics of North America*. Elsevier Inc, 46(4), pp. 689–729. doi: 10.1016/j.gtc.2017.08.015.

Su, C. *et al.* (2004) 'A Meta-Analysis of the Placebo Rates of Remission and Response in Clinical Trials of Active Crohn's Disease', *Gastroenterology*, 126(5), pp. 1257–1269. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.024.

Torres, J. *et al.* (2017) 'Crohn's disease', *The Lancet*, 389(10080), pp. 1741–1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.

Walker, L. J. *et al.* (2004) 'Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in Crohn's disease are associated with disease severity but not NOD2/CARD15 mutations', *Clinical and Experimental Immunology*, 135(3), pp. 490–496. doi: 10.1111/j.1365-2249.2003.02392.x.

Wen, Z. and Fiocchi, C. (2004) 'Inflammatory bowel disease: Autoimmune or immune-mediated pathogenesis?', *Clinical and Developmental Immunology*, 11(3–4), pp. 195–204. doi: 10.1080/17402520400004201.

www.mastic.gr

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A.1. Κωδικός ασθενούς

A.2. Όνομα:

Επώνυμο:

A.3. Τηλέφωνο οικίας:

Κινητό:

A.4. Έτος γέννησης:

A.5. Οικογενειακή κατάσταση:

Παντρεμένος

ανύπαντρος

διαζευγμένος

χήρος

Έτη εκπαίδευσης:

Ένα έως εννέα χρόνια (1-9) εκπαίδευσης

Δέκα έως δώδεκα (10-12) χρόνια εκπαίδευσης

Πάνω από δώδεκα (>12) χρόνια εκπαίδευσης

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ύψος

Βάρος

ΔΜΣ

Ποσοστό σωματικού λίπους

Ποσοστό μυϊκής μάζας

ΝΟΣΟΣ

Ελκώδης κολίτιδα

Νόσος Crohn

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

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΦΕΝ

Σύντομο ιστορικό της ΙΦΕΝ	
<i>Ενεργότητα νόσου</i>	
<i>Εντόπιση νόσου</i>	
<i>Διάρκεια νόσου (έτη)</i>	
Ηλικία έναρξης συμπτωμάτων	
Ηλικία διαγνώσεως της νόσου	
Εξωεντερικές εκδηλώσεις <i>Ήπαρ</i> <i>Δέρμα-βλεννογόνοι</i> <i>Σκελετικό σύστημα</i> <i>Οφθαλμοί</i> <i>Αιματολογικές διαταραχές</i> <i>Εμβολικά επεισόδια</i> <i>Αναπνευστικό</i> <i>Ουροποιητικό</i> <i>Εντερικές επιπλοκές</i> <i>Περιπρωκτικές βλάβες</i> <i>Ραγδαία αιμορραγία</i> <i>Τοξικό megacolon</i> <i>Πολύποδες</i> <i>Στενώσεις</i> <i>Συρίγγια</i> <i>Αποστήματα</i> <i>Καρκίνος</i>	

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΤΩΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ)

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

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΝΑΙ ΟΧΙ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

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

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

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

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

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

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

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

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

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

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

Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

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

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

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

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

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

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

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

4. Μερικές φορές.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε γενική αδιαθεσία;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε κατάθλιψη ή αποθάρρυνση;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε τάση προς εμετό;

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

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ευέξαπτοι;

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

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

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

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

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



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

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

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

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

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

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

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

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

Ονοματεπώνυμο Εθελοντή _____

Διεύθυνση _____  _____

Τηλ. 

Fax

E-mail

Ημερομηνία ____/____/____

Υπογραφή Εθελοντή
