



# ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

---

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Μελέτη της αντιοξειδωτικής ικανότητας  
συμπληρώματος με Μαστίχα Χίου σε ασθενείς με  
Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου.

Ανδρέας Γεωργούλης

A.M. 21252

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανδριάννα Καλιώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια ΧΠ (επίβλεψη)

Νικόλαος Καλογερόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΧΠ

Γεώργιος Δεδούσης, Καθηγητής ΧΠ

ΑΘΗΝΑ 2016

Στην οικογένειά μου....

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα επίκουρη καθηγήτρια κ. Ανδριάννα Καλιώρα που μου έδωσε την δυνατότητα να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Ακόμα την ευχαριστώ για την υποστήριξη και την καθοδήγηση καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας, τις πολύτιμες γνώσεις και συμβουλές της, καθώς και την τελική διόρθωση της πτυχιακής μου εργασίας.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και για τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον καθηγητή κ. Γεώργιο Δεδούση και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Νικόλαο Καλογερόπουλο για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους στη συγγραφή της εργασίας, αλλά και συνολικά για τις γνώσεις, θεωρητικές και εργαστηριακές, που μου μετέδωσαν κατά την διάρκεια της φοίτησής μου, οι οποίες συνέβαλλαν καθοριστικά στην επιτυχή ολοκλήρωση της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Οφείλω ακόμα ένα μεγάλο ευχαριστώ στην μεταδιδακτορική ερευνήτρια κ. Αριστέα Γκιοζάρη, στις διδακτορικές φοιτήτριες κ. Ευσταθία Παπαδά και κ. Χαραλαμπία Αμερικάνου και στην μεταπτυχιακή φοιτήτρια κ. Ανθή Ταναΐνη, για την υποστήριξη, την βοήθεια και την αμέριστη συμπαράσταση τους.

Επιπρόσθετα θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου για την παροχή των ταμπλετών μαστίχας και εικονικού φαρμάκου αλλά και για την διασφάλιση της τυφλής διαδικασίας.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τους φίλους μου που είναι δίπλα μου και με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα.

| <b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>                                           | <b>Σελίδα</b> |
|--------------------------------------------------------------|---------------|
| <b><u>ΜΕΡΟΣ Α: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u></b>                       |               |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ</b> |               |
| 1.1 Γενικά                                                   | 10            |
| 1.2 Γενετική προδιάθεση                                      | 13            |
| 1.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες και ΙΦΝΕ                      | 14            |
| 1.4 Παθολογοανατομία και κλινικά χαρακτηριστικά              | 15            |
| 1.5 Διάγνωση                                                 | 21            |
| 1.6 Διαχείριση και Θεραπεία                                  | 26            |
| 1.7 Διατροφικοί Χειρισμοί                                    | 28            |
| 1.8 ΙΦΝΕ και Φλεγμονή                                        | 30            |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ</b>                            |               |
| 2.1 Το μαστιχόδεντρο                                         | 32            |
| 2.2 Συγκομιδή                                                | 33            |
| 2.3 Φυσικές ιδιότητες                                        | 35            |
| 2.4 Προϊόντα Μαστίχας                                        | 36            |

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| 2.5 Χημική σύσταση                                | 37 |
| 2.6 Ευεργετικές Ιδιότητες                         | 38 |
| 2.7 Αντιοξειδωτική Ικανότητα                      | 39 |
| 2.8 Αντιφλεγμονώδης Ικανότητα                     | 40 |
| <b><u>ΜΕΡΟΣ Β: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u></b>          |    |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ</b>        |    |
| 3.1 Σκοπός                                        | 42 |
| 3.2 Σχεδιασμός της μελέτης                        | 43 |
| 3.3 Στάδια Μελέτης                                | 44 |
| 3.4 Προκαταρκτικό στάδιο                          | 45 |
| 3.5 Στάδιο Παρέμβασης                             | 48 |
| 3.6 Εργαστηριακές Αναλύσεις                       | 50 |
| <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b>                    |    |
| 4.1 Μέτρηση των επιπέδων IL-6 αίματος             | 51 |
| 4.2 Μέτρηση ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητα ορού | 53 |
| 4.3 Στατιστική επεξεργασία                        | 55 |

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| <b><u>ΜΕΡΟΣ Γ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u></b> | 56 |
| <b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>                              | 65 |
| <b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>                                 | 71 |

## Περίληψη

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), είναι χρόνιες, υποτροπιάζουσες, φλεγμονώδεις νόσοι του γαστρεντερικού σωλήνα, που χαρακτηρίζονται από απρόβλεπτα επεισόδια φλεγμονής του εντέρου. Στην κατηγορία των ΙΦΝΕ εντάσσονται η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους τόσο στην παθολογία όσο και στα κλινικά χαρακτηριστικά. Πλήθος περιβαλλοντικών αλλά και γενετικών παραγόντων φαίνεται να εμπλέκονται στη παθογένεια τους, γι' αυτό και οι ΙΦΝΕ χαρακτηρίζονται ως πολυπαραγοντικές νόσοι. Η Μαστίχα Χίου (MX) είναι η ρητινώδης έκκριση του μαστιχόδεντρου που παράγεται αποκλειστικά στο νότιο τμήμα της Χίου. Η μαστίχα είναι πλούσια σε τερπένια αλλά και φαινολικά συστατικά. Αυτά τα συστατικά προσδίδουν στη MX μια σειρά από ευεργετικές ιδιότητες στις οποίες περιλαμβάνονται η αντιοξειδωτική και η αντιφλεγμονώδης.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας χορήγησης MX, στην κλινική πορεία, στους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές και στο οξειδωτικό στρες ενηλίκων ασθενών με νόσο Crohn σε έξαρση. Ασθενείς με νόσο Crohn σε έξαρση τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: Α) Ομάδα που λάμβανε καθημερινά εικονικό φάρμακο (placebo) σε μορφή ταμπλετών Β) Ομάδα Παρέμβασης που λάμβανε καθημερινά 2.8g MX σε μορφή ταμπλετών. Η παρέμβαση διήρκεσε 3 μήνες και αξιολογήθηκαν τα εξής:

- ✓ κλινική εικόνα των ασθενών: δείκτης ενεργότητας της νόσου Harvey-Bradshaw, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής.
- ✓ φλεγμονή: IL-6 του ορού και
- ✓ οξειδωτικό στρες: ικανότητα οξειδωτικής τροποποίησης του ορού

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η MX φάνηκε να αυξάνει σημαντικά το χρόνο αντίστασης του ορού στην οξειδωτική τροποποίηση μεθειλικό χαλκό συγκριτικά με το χρόνο 0 ( $p=0.014$ ), αλλά και συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $p=0.006$ ). Επίσης, παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών, που αν και όχι στατιστικά σημαντική, έχει κλινική σημασία. Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της IL-6, πριν και μετά την παρέμβαση (MX, εικονικό φάρμακο).

Συμπερασματικά, η πρόσληψη της MX, ως φυσικού προϊόντος πλούσιου σε αντιοξειδωτικά, φαίνεται να ασκεί αντιοξειδωτική δράση σε ασθενείς με ενεργή νόσο

Crohn. Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης αποτελούν πρώιμα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης μεγαλύτερης κλίμακας με χορήγηση MX σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Φαίνεται πως η MX, με τις ευεργετικές ιδιότητές της, μπορεί έχει θέση ως επικουρική θεραπεία στη διαχείριση των ΙΦΝΕ στο μέλλον.

## Abstract

The Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are chronic, relapsing, inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, characterized by unpredictable inflammation attacks of the bowel. Crohn's disease and ulcerative colitis are included in this category, but they are different both in pathology and in clinical characteristics. Numerous environmental and genetic factors seem to be involved in their pathogenesis and this explains why the IBD are characterized as multifactorial diseases.

Chios mastic (MX) is the resinous secretion of the mastic tree which is produced only in southern Chios. Mastic is rich in terpenes and phenolic compounds. These ingredients are responsible for the multiple beneficial properties that are attributed to MX, including the antioxidant and anti-inflammatory ones.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of MX administration, in the clinical course, the oxidative stress and the inflammatory mediators of adult patients with active Crohn's disease. Patients with active Crohn's disease were randomized into two groups: A) Placebo group, who received placebo tablets daily. B) Intervention group who received 2.8g of Chios Mastic in form of tablets daily. The intervention lasted 3 months and in order to assess the efficiency of Chios Mastic assessed were:

- ✓ clinical course of patients: Harvey-Bradshaw activity index, anthropometric characteristics and questionnaire for the quality of life.
- ✓ inflammation: Serum IL-6 and
- ✓ oxidative stress: oxidative modification ability of serum

The results of this study pertain to 20 active CD patients who completed the trial. Is reported that MX increased significantly serum resistance in oxidative modification with copper sulfate, compared to baseline ( $p=0.014$ ), and also compared to the placebo ( $p=0.006$ ). There was also improvement on the clinical course of patients. In no group there was any difference in IL-6 serum levels, before and after the intervention (MX, placebo).

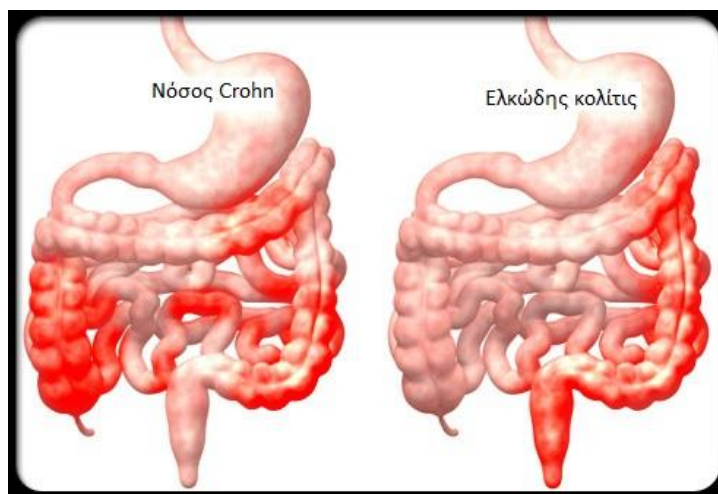
In conclusion, taking MX as a natural product abundant in antioxidants, seems to have an antioxidant effect in patients with active Crohn disease. Data herein are only preliminary results of a large scale randomised placebo-controlled clinical trial of adjunct treatment of IBD patients with natural MX . It seems that due to its beneficial properties, MX may be useful as adjunct therapy in IBD management in future.

## 1. ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ(ΙΦΝΕ)

### 1.1 Γενικά

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), είναι χρόνιες, υποτροπιάζουσες, φλεγμονώδεις νόσοι του γαστρεντερικού σωλήνα, που χαρακτηρίζονται από απρόβλεπτα επεισόδια φλεγμονής του εντέρου. Κύκλοι εξάρσεων και υφέσεων παρουσιάζονται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών, ενώ ασθενείς με διάγνωση σε νεαρή ηλικία έχουν συνήθως χειρότερη πρόγνωση. Στην κατηγορία των ΙΦΝΕ εντάσσονται η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους τόσο στην παθολογία όσο και στα κλινικά χαρακτηριστικά.

Συγκεκριμένα, η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζεται από την παρουσία εντοπισμένων φλεγμονών μόνο στο επιφανειακό στρώμα του παχέος εντέρου (βλεννογόνιο χιτώνα), ενώ στη νόσο του Crohn η φλεγμονή είναι διατοιχωματική, ασυνεχής και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο της γαστρεντερικής οδού από τη στοματική κοιλότητα έως και το κόλον. Συνηθέστερα ωστόσο, εντοπίζεται στην περιοχή του τελικού ειλεού και στο εγγύς κόλον.



**Εικόνα 1.** Εντόπιση της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας.

Τα κλινικά συμπτώματα των ΙΦΝΕ διακρίνονται σε εντερικά και εξωεντερικά. Τα εντερικά συμπτώματα περιλαμβάνουν διαρροϊκές κενώσεις πολλές φορές συνοδευόμενες από αίμα ή/και βλέννη και κοιλιακό άλγος. Εμετικά επεισόδια μπορούν επίσης να παρουσιαστούν. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ ποικίλουν ανάμεσα στους ασθενείς, ανάλογα με τη θέση εντοπισμού της νόσου στο γαστρεντερικό σωλήνα, την ενεργότητα της νόσου, τη χρονική διάρκεια εξάρσης,

ενώ πολλές φορές προκύπτουν ως παρενέργειες του εκάστοτε θεραπευτικού σχήματος. Οι συνηθέστερες εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι ο πυρετός, η απώλεια βάρους και οι καθυστερημένοι ρυθμοί ανάπτυξης στην περίπτωση ανήλικων ασθενών.

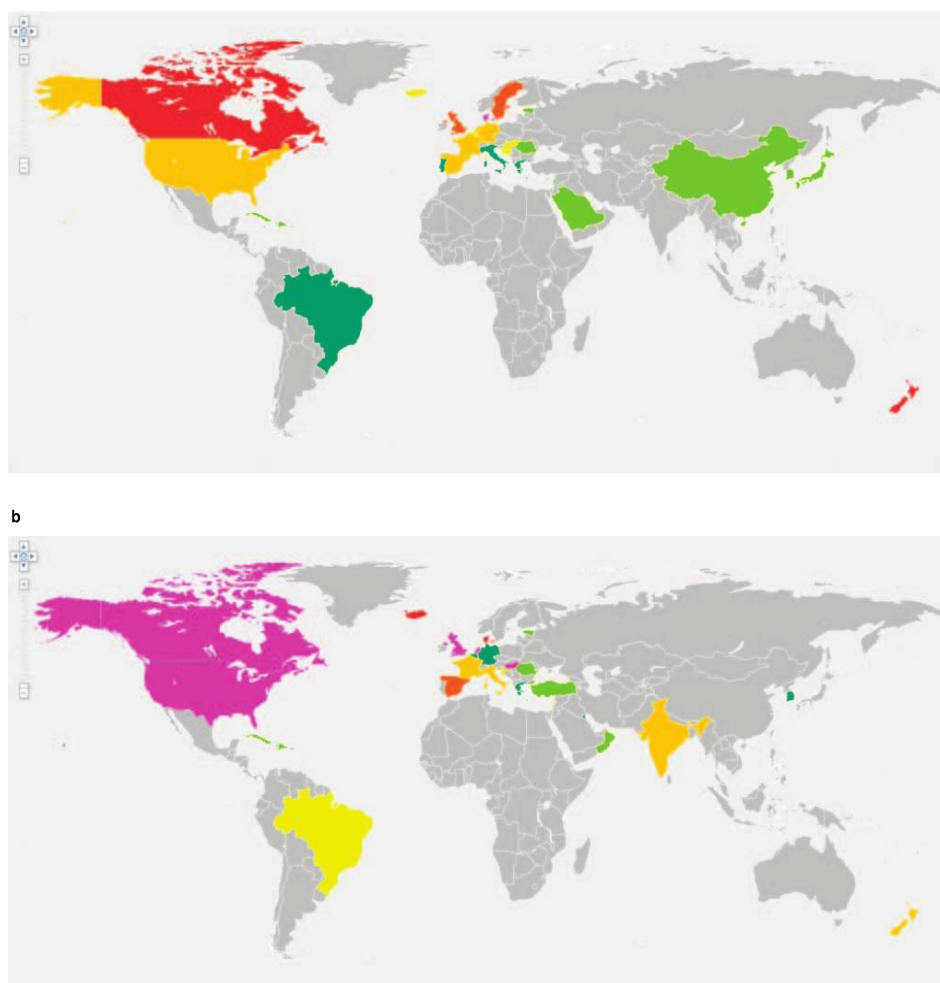
Μέχρι στιγμής, η αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ δεν είναι πλήρως κατανοητή. Πλήθος περιβαλλοντικών αλλά και γενετικών παραγόντων φαίνεται να εμπλέκονται στη παθογένεια τους, για αυτό και οι ΙΦΝΕ χαρακτηρίζονται ως πολυπαραγοντικές νόσοι. Περισσότερα από 100 γονίδια έχουν συσχετιστεί με την εμφάνισή τους, όμως η γενετική προδιάθεση δεν μπορεί να εξηγήσει τον αυξημένο επιπολασμό και την αυξημένη επίπτωση που παρατηρούνται τον 20<sup>ο</sup> αιώνα στο σύγχρονο ανεπτυγμένο και αναπτυσσόμενο κόσμο (Melmed και συν, 2004).

Οι νόσοι οφείλονται εν μέρει στην απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στην αλλοιωμένη εντερική βακτηριακή μικροχλωρίδα σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Μία ανώμαλη λειτουργία του βλεννογόνιου φραγμού σε ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να οδηγεί σε αυξημένη βακτηριακή πρόσβαση και να προκαλεί φλεγμονώδη απόκριση (Neuman, 2007). Περιβαλλοντικοί παράγοντες που συνδέονται με τον δυτικό τρόπο ζωής έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου και σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται το κάπνισμα, η σκωληκοειδεκτομή, οι συνθήκες υγιεινής και η λήψη αντισυλληπτικών (Ye και συν, 2015). Άλλος ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που έχει μεταβληθεί πολύ τα τελευταία χρόνια και φαίνεται να επηρεάζει τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ, είναι η διατροφή. Έχουν ενοχοποιηθεί τροφές όπως το γάλα, τα αλμυρά σνακ, τα ζαχαρούχα ποτά, καθώς και συστατικά όπως η φρουκτόζη. Καθώς τα αντιγόνα της τροφής, όπως και τα βακτηριακά αντιγόνα, είναι οι πιο κοινοί τύποι αντιγόνων του γαστρεντερικού αυλού, είναι πιθανό οι διαιτητικοί παράγοντες να διαδραματίζουν ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ, πιθανά αλληλεπιδρώντας με την εντερική μικροχλωρίδα (Durchschein και συν, 2016).

Πρόσφατα, η επίπτωση των ΙΦΝΕ στην Ευρώπη βρέθηκε 24.3 ανά 10<sup>5</sup> ανθρωποέτη για την ελκώδη κολίτιδα και 12.7 ανά 10<sup>5</sup> ανθρωποέτη για την νόσο Crohn. Συγκριτικά με τις ανεπτυγμένες χώρες η επίπτωση στις αναπτυσσόμενες φαίνεται να είναι ακόμη μικρότερη. Στην Νότια Αμερική βρέθηκε 19.2 ανά 10<sup>5</sup> ανθρωποέτη για την ελκώδη κολίτιδα και 20.2 ανά 10<sup>5</sup> ανθρωποέτη για την νόσο Crohn. Ακόμη μικρότερη είναι η επίπτωση στην Ασία, με 6.3 και 5 ανά 10<sup>5</sup> ανθρωποέτη αντίστοιχα. Σε ό,τι αφορά τον επιπολασμό, αυτός βρέθηκε 505 ανά 10<sup>5</sup>

άτομα στην Ευρώπη για την ελκώδη κολίτιδα και 322 ανά  $10^5$  άτομα για τη νόσο Crohn (Amosy και συν, 2013).

Ο επιπολασμός και η επίπτωση των ΙΦΝΕ φαίνεται να είναι μεγαλύτερες στις περιοχές της Νότιας Ευρώπης (Molodecky και συν, 2012) και στον Καναδά (Leddin και συν, 2014). Παρόλα αυτά, η εμφάνιση των ΙΦΝΕ στις αναπτυσσόμενες χώρες φαίνεται να αυξάνεται γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην έλλειψη ιατρικών πόρων, ιδιαίτερα σε κάποιους σοβαρά αρρώστους. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα των θεραπειών σε αυτές τις χώρες εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα, αλλά το πώς αυτό επηρεάζει την κλινική τους έκβαση είναι ακόμα άγνωστο (Ye και συν, 2015).



**Εικόνα 2.** Επίπτωση νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας (Talley και συν, 2011).

a) Δεδομένα για νόσο Crohn

b) Δεδομένα για ελκώδη κολίτιδα.

γκρι=μη διαθέσιμα δεδομένα, ανοιχτό πράσινο=0-1.9, σκούρο πράσινο=2-3.9, κίτρινο=4-5.9, ανοιχτό πορτοκαλί=6-7.9, σκούρο πορτοκαλί=8-9.9, ροζ=10-12, κόκκινο>12 ανά 100000 άτομα

## 1.2 Γενετική προδιάθεση

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn είναι, εν μέρει, αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης με πολλαπλά γονίδια ευαισθησίας, κάποια κοινά και για τις δύο ασθένειες και κάποια για την καθεμία ξεχωριστά. Η νόσος Crohn φαίνεται πως σχετίζεται περισσότερο με τους γενετικούς παράγοντες και για αυτό έχει και μεγαλύτερη οικογενειακή διείσδυση. Ωστόσο τα ποσοστά συμφωνίας της νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους είναι χαμηλά γεγονός που υποδηλώνει και τον πιθανό ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων. Τα γονίδια που καθορίζουν την ευαισθησία των ατόμων στη νόσο και την ειδικότητα της νόσου φαίνεται πως διαφέρουν απ' αυτά που καθορίζουν την κλινική έκβαση της νόσου.

Το γονίδιο που θεωρείται σήμερα υπεύθυνο για περίπου το 20% των περιστατικών της νόσου Crohn είναι το NOD2 το οποίο παρομοιάζει με τα γονίδια του παράγοντα R των φυτών, που τους προσδίδει αντίσταση στη μόλυνση. Μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου σχετίζονται με την νόσο Crohn. Οι πρωτεΐνες που παράγονται από τα NOD γονίδια θεωρούνται ότι είναι κυτοσολικοί υποδοχείς σημάτων παθογόνων βακτηρίων. Το NOD2 εκφράζεται στα μονοκύτταρα και ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα kappa-B (NF-κB), οποίος αποτελεί βασικό μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στην έναρξη αντιφλεγμονωδών αντιδράσεων. Σε ό,τι αφορά το ρόλο του NOD2 στην ευαισθησία εμφάνισης της νόσου Crohn έχουν κυριαρχήσει δύο υποθέσεις. Σύμφωνα με την πρώτη το NOD2 συμμετέχει στον καταρράκτη της απόπτωσης, ενώ σύμφωνα με την άλλη συμμετέχει στη μη ειδική ανοσία. Οι πρωτεΐνες NOD οδηγούν στην ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής NF-κB, ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNF-α, IL-1, IL-6, IL-12. Η IL-6 διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των T-κυττάρων και των B-κυττάρων ενώ μεσολαβεί και στην ηπατική έκφραση πρωτεϊνών οξείας φάσης. Άλλα γονίδια τα οποία πιθανά να ευθύνονται είναι γονίδια στα χρωμοσώματα 12(1BD2), 6(1BD3), 14(1BD4), καθώς και διάφοροι πολυμορφισμοί σε γονίδια κυτταροκινών.

Το γενετικό υπόβαθρο παίζει κυρίαρχο ρόλο και στην ελκώδη κολίτιδα. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της ελκώδους κολίτιδας και των γονιδίων της λευκοκυτταρικής αντιγονικής περιοχής. Επιπλέον έχει φανεί ότι υπάρχει σχέση της ευαισθησίας στην ελκώδη κολίτιδα με περιοχές των χρωμοσωμάτων 3,7,12.

Άλλωστε, υπάρχουν και γονίδια που επηρεάζουν, την σοβαρότητα, την έκταση και τις εκδηλώσεις τις νόσου. Για παράδειγμα, πολυμορφισμοί του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 έχουν αναφερθεί σε ασθενείς θετικούς στα περιπυρηνικά αντιουδετεροφιλικά αντισώματα (pANCA), καθώς και στο MUC3, ένα γονίδιο που κωδικοποιεί τις εντερικές βλεννίνες, που επίσης φαίνεται να συνδέονται με την παθογένεια της ελκώδους κολίτιδας (Ardizzone και συν, 2002),

### 1.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες και ΙΦΝΕ

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες συμμετέχουν στην παθογένεια των ΙΦΝΕ επηρεάζοντας την εξέλιξή τους, λόγω αλληλεπίδρασης με την εντερική μικροχλωρίδα και το ανοσοποιητικό σύστημα. Παρόλα αυτά, οι περιβαλλοντικές αλλαγές φαίνεται να επιδρούν διαφορετικά στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα.

**Κάπνισμα:** Μελέτες έχουν δείξει πως το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου Crohn, αλλά φαίνεται να δρα προστατευτικά στην ελκώδη κολίτιδα. Η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί σημαντικό τρόπο αντιμετώπισης της νόσου Crohn, αλλά είναι βασικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα επιδρά διαφορετικά στις δυο νόσους δεν είναι ακόμα γνωστοί. Ένας πιθανός μηχανισμός αφορά στην επίδραση του καπνού στους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου, καθώς και στην εμπλοκή του ενδοκυττάριου ασβεστίου στα T-κύτταρα. Για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, κλινικές δοκιμές σε θεραπείες νικοτινικής υποκατάστασης έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα, συνεπώς και άλλοι παράγοντες πέραν του καπνίσματος μπορεί να επηρεάζουν την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι χημικές ουσίες του καπνού ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση, την έκκριση κυτταροκινών, την ανανέωση του εντερικού βλεννογόνου και την αιματική ροή (Ye και συν, 2015).

Η συχνότητα της νόσου Crohn είναι αυξημένη σε χώρες με χαμηλά ποσοστά καπνίσματος, και το αντίστροφο. Έτσι, φαίνεται ότι η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ΙΦΝΕ είναι πολυπαραγοντική (Ye και συν, 2015).

**Συνθήκες υγιεινής-περιβαλλοντικές συνθήκες:** Έχει προταθεί πως η μειωμένη έκθεση σε εντερικά βακτήρια και οι βελτιωμένες συνθήκες υγιεινής κατά την πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των μη φυσιολογικών απαντήσεων του ανοσοποιητικού συστήματος στην μετέπειτα ζωή. Δείκτες

περιβαλλοντικών συνθηκών στην παιδική ηλικία που έχουν μελετηθεί είναι: ο αριθμός των αδερφών, η σειρά γέννησης, το μέγεθος της οικογένειας και η έκθεση σε κατοικίδια ζώα. Η συνύπαρξη με περισσότερα αδέρφια συνεπάγεται και μεγαλύτερη έκθεση σε εντερικά βακτήρια κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Ασθενείς με νόσο Crohn φαίνεται ότι είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα συμβίωσης με λιγότερα αδέρφια και σε μικρότερες οικογένειες. Κάτι ανάλογο δεν φάνηκε σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Ακόμη, μελέτες έδειξαν ότι όσο χαμηλότερη είναι η κατάταξη γέννησης τόσο περισσότερο αυξάνει ο κίνδυνος για εμφάνιση νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας. Οι διαφορές στις περιβαλλοντικές συνθήκες μεταξύ αγροτικών και αστικών περιοχών μπορεί να εξηγήσουν την αυξημένη επίπτωση των ΙΦΝΕ στις αστικές περιοχές. Τέλος, έρευνες έχουν δείξει ότι ασθενείς με νόσο Crohn στους οποίους η διάγνωση έγινε στην ενήλικη ζωή ήταν λιγότερο πιθανό να συμβιώσουν με κατοικίδιες γάτες πριν από την ηλικία των 5 ετών. Αντίθετα, η έκθεση σε γάτες σε νεαρή ηλικία σχετίζεται με παιδική νόσο Crohn (Ardizzone και συν, 2002 ; Ye και συν, 2015).

**Μικροοργανισμοί:** Αρκετοί μικροοργανισμοί φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει στραφεί στην μελέτη ενός προσκολλητικού τύπου *E.coli*, του Adherent-invasive *escherichia coli* (AIEC). Διαπιστώθηκε ότι τα AIEC είναι σε θέση να επιβιώνουν και να πολλαπλασιάζονται μέσα στα μακροφάγα, χωρίς να προκαλέσουν το θάνατο στα κύτταρα του ξενιστή επάγοντας τη φλεγμονώδη απάντηση με αύξηση της έκκρισης του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α). Πρόσφατα, μόλυνση από AIEC φάνηκε ότι επιδρά στα microRNAs μειώνοντας την έκφραση των πρωτεϊνών που απαιτούνται για την αυτοφαγική απάντηση στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Για την παθογένεια της νόσου έχουν κατηγορηθεί και άλλα παθογόνα βακτήρια, όπως το καμπυλοβακτήριο και η σαλμονέλα κ.α. Ανεπιβεβαίωτα δεδομένα συνδέουν τη νόσο Crohn με το *Mycobacterium Avium Paratuberculosis* (MAP). Ένας μικροοργανισμός, η μόλυνση από τον οποίο μπορεί να δρα προστατευτικά στις ΙΦΝΕ είναι το ελικοβακτήριο του πυλωρού. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η λοίμωξη από ελικοβακτήριο του πυλωρού αυξάνει την έκφραση της FOXP3, μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στη λειτουργία των T-ρυθμιστικών κυττάρων. Ο εποικισμός του εντέρου από παρασιτικούς σκώληκες όπως οι έλμινθες φαίνεται να συνδέεται με μειωμένο επιπολασμό των ΙΦΝΕ. Σχετικά με τους ιούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου, δεν υπάρχουν ακόμη σαφή δεδομένα και ο ρόλος τους δεν είναι πλήρως

κατανοητός. Περισσότερο έχει διερευνηθεί ο ρόλος του ιού της ιλαράς, ενώ έχει βρεθεί και συσχέτιση με τους ιούς Mumps, Citomegalovirus, Virus de Epstein-Barr (Ye και συν, 2015).

**Σκωλικοειδεκτομή:** Η σκωλικοειδεκτομή φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn, όμως αυτός ο κίνδυνος μειώνεται όταν οι ασθενείς είχαν χειρουργηθεί πριν τα 10 έτη τους. Η σκωλικοειδεκτομή λόγω διάτρησης της σκωλικοειδούς υπόφυσης αύξανε και τον κίνδυνο για μετέπειτα εντερική εκτομή. Η σκωληκοειδίτιδα δρα προστατευτικά απέναντι στην ελκώδη κολίτιδα, ιδιαίτερα εάν έχει εμφανιστεί πριν το 10 έτος της ζωής. Ο λόγος δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα, αλλά φαίνεται ότι η σκωληκοειδής υπόφυση διαδραματίζει ένα φυσιολογικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης στην εντερική μικροχλωρίδα (Melmed και συν, 2004).

**Φάρμακα:** Φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με τις ΙΦΝΕ αποτελούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), τα από του στόματος αντισυλληπτικά, τα αντιβιοτικά κ.α. Τα ΜΣΑΦ φαίνεται να μειώνουν τη φλεγμονή μιας και δρουν ανταγωνιστικά στη θέση δέσμευσης των κυκλοξυγενασών (COX), με αποτέλεσμα να μειώνεται η παραγωγή των φλεγμονωδών προσταγλανδινών (Ricciotti και FitzGerald, 2011). Σύμφωνα με μελέτες, τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν υποτροπή στο 20% των ασθενών με ΙΦΝΕ σε ύφεση, ίσως λόγω της χρόνιας και μη εκλεκτικής αναστολής των COX. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα per os αντισυλληπτικά μπορούν να επηρεάσουν τις ΙΦΝΕ δεν είναι ακόμα απόλυτα σαφής, αλλά φαίνεται ότι οι ασθενείς (γυναίκες) που λαμβάνουν per os αντισυλληπτικά έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ. Όσον αφορά στα αντιβιοτικά, ούτε εδώ ο μηχανισμός είναι απόλυτα γνωστός. Έχει, ωστόσο, βρεθεί ότι η έκθεση σε αντιβιοτικά κατά την παιδική ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης των ΙΦΝΕ, επηρεάζοντας την φυσιολογική ανάπτυξη ανοχής στα εντερικά βακτήρια (Ye και συν, 2015).

**Στρες:** Το στρες έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Έχει προταθεί ότι το στρες μπορεί να ενεργοποιήσει ή να επανενεργοποιήσει την εντερική φλεγμονή οδηγώντας στην επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων. Το στρες ενεργοποιεί μονοπάτια από τον υποθάλαμο στο συμπαθητικό και στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα επηρεάζοντας το εντερικό νευρικό σύστημα το οποίο με τη σειρά του καθορίζει την ενδοκρινική και γαστρεντερική κινητικότητα (Ye και συν, 2015).

**Διατροφή:** Η διατροφή είναι άμεσα συνδεδεμένη τόσο με την εμφάνιση όσο και με την εξέλιξη των ΙΦΝΕ. Ο δυτικός τρόπος ζωής με τα αυξημένα ποσοστά κατανάλωσης λίπους και ζάχαρης και τα μειωμένα ποσοστά κατανάλωσης φυτικών ινών φαίνεται πως επηρεάζει τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ. Η αυξημένη κατανάλωση συνολικού λίπους, αλλά και κορεσμένων και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn. Το ίδιο παρατηρείται και για την ελκώδη κολίτιδα με την αυξημένη κατανάλωση μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Μειωμένη κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων και αυξημένη κατανάλωση ω-6 φαίνεται επίσης, ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ. Τα κορεσμένα και τα ακόρεστα λιπαρά παίζουν σημαντικό ρόλο διαμορφώνοντας το εντερικό μικροβίωμα, αλλά και τους Toll-like υποδοχείς των μακροφάγων. Η κατανάλωση φυτικών ινών και ιδίως διαλυτών φυτικών ινών, φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο απέναντι στις ΙΦΝΕ. Μάλιστα, σε ορισμένες έρευνες μείωνε τον κίνδυνο για ΙΦΝΕ έως και 40%. Αυτό μπορεί να εξηγείται από το γεγονός ότι οι διαλυτές φυτικές ίνες μεταβολίζονται από την εντερική μικροχλωρίδα σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού τα οποία μπορούν να αναστείλουν την μεταγραφή των προφλεγμονοδών μεσολαβητών. Τέλος, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι και η βιταμίνη D μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου. Η έλλειψη της βιταμίνης D είναι πολύ κοινή μεταξύ των ασθενών με ΙΦΝΕ (Ye και συν, 2015).

#### 1.4 Παθολογοανατομία και κλινικά χαρακτηριστικά

**Νόσος Crohn:** Η νόσος Crohn χαρακτηρίζεται από διατοιχωματική φλεγμονή, που περιλαμβάνει ασυνεχή τμήματα του εντέρου, καθώς και σε ένα ποσοστό των περιπτώσεων μη-νεκρωτικά κοκκιώματα των επιθηλιακών ιστοκυττάρων (Silverberg και συν, 2005). Η νόσος του Crohn μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού. Τα σημεία που κυρίως προσβάλλονται είναι ο τελικός ειλεός, η ειλεοτυφλική βαλβίδα και το ορθό. Η νόσος περιορίζεται στο λεπτό έντερο σε ποσοστό 40-50% των ασθενών, ενώ ένα άλλο 30-40% των περιπτώσεων αφορά τόσο στο λεπτό όσο και στο παχύ έντερο. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούν μόνο στο κόλον (Van Assche και συν, 2010). Αφθώδη έλκη του στόματος, ραγάδες του πρωκτού, σχισμές του δέρματος και αποστήματα έχουν συχνά εμφανιστεί, ενώ η συμμετοχή του οισοφάγου και του στομάχου είναι σπάνιες (De Felice και συν, 2015 ; Turner και συν, 2009). Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι κοινές και περιλαμβάνουν: οφθαλμικές εκδηλώσεις

(ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα), δερματικές εκδηλώσεις (οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, και Sweet σύνδρομο), φλεγμονώδεις οροαρνητικές αρθροπάθειες (Ιερολαγονίτιδα, αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, και αντιδραστική αρθρίτιδα) (Rothfuss και συν, 2006). Οι αγωγοί του ήπατος και της χολής, μπορεί να επίσης να συμμετέχουν. Η συχνότητα εμφάνισης πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας αυξάνεται κατά περίπου 10% σε ασθενείς με ιστορικό της νόσου του Crohn (Eade και συν, 1971).



**Εικόνα 3.** Αφθώδη έλκη στον τελικό ειλεό ασθενούς με νόσο Crohn.

Κλινικά χαρακτηριστικά: Ανεξάρτητα από το σημείο που νοσεί, συνήθως η νόσος εμφανίζει μια χρόνια πορεία, με υφέσεις και εξάρσεις και οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν τα συμπτώματα λόγω της ειλεοτυφλικής φλεγμονής συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων:

- ✓ Κράμπες στο κάτω δεξί τεταρτημόριο ή περιομφάλιο πόνο που συχνά ανακουφίζεται με την αφόδευση (ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν πιο διάχυτες κράμπες και συνεχή πόνο).
- ✓ Παρατεταμένη μη αιματηρή διάρροια, που μπορεί να συνοδεύεται από απώλεια βάρους και σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Αν συμμετέχει το κόλον η διάρροια ίσως να περιλαμβάνει αίμα, βλέννα και πύον.
- ✓ Χαμηλού βαθμού πυρετό, κόπωση και αίσθημα κακουχίας.
- ✓ Σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, ανεξάρτητα από τα ανωτέρω συμπτώματα, παρατηρείται μια καθυστέρηση στην ανάπτυξη (Van Assche και συν, 2010).

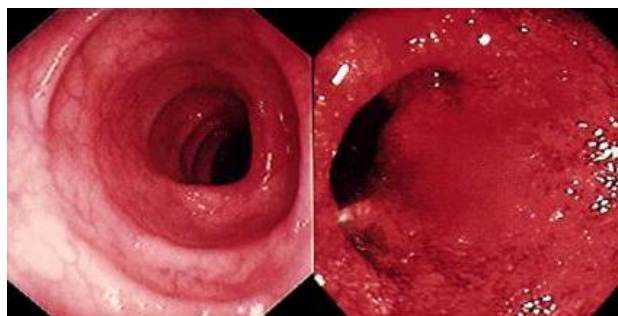
Αυτή η χρόνια διατοίχωματική φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε ρωγμές στο τοίχωμα του εντέρου με επακόλουθα συρίγγια και αποστήματα ( Mekhjian και συν, 1979). Συρίγγια μπορεί να εμφανιστούν μεταξύ του εντέρου και των άλλων οργάνων και να

οδηγήσουν σε ποικίλες βλάβες και συμπτώματα, όπως ο εμετός και οι λοιμώξεις. Επίσης, πολύ συχνά στη νόσο είναι και τα αποστήματα είτε είναι ενδοπεριτοναϊκά, οπισθοπεριτοναϊκά είτε περιπρωκτικά. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίζουν συμπτώματα απόφραξης που περιλαμβάνουν κράμπες, μεταγευματικά φουσκώματα, οιδήματα του τοιχώματος του εντέρου, δυσκοιλιότητα μέχρι και πλήρη απόφραξη ως αποτέλεσμα της πάχυνσης του τοιχώματος του εντέρου (Cayci και συν, 2015). Οι ασθενείς με Crohn διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, επίσης γνωστή ως δυσπλασία και αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου (Itzkowitz, 1997).

**Ελκώδης κολίτιδα:** Σε αντίθεση με τη νόσο Crohn, η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο. Εκτείνεται από το πρωκτικό χείλος, σε ένα συνεχές μοτίβο, για να συμπεριλάβει είτε όλο το παχύ έντερο (πανκολίτιδα) είτε μέρος αυτού. Το ορθό εμπλέκεται στο 95% των περιπτώσεων, αν και πολλοί πιστεύουν πως το ορθό συμμετέχει πάντα, ακόμα και αν το υπόλοιπο έντερο είναι υγιές. Περιστασιακά στην ελκώδη κολίτιδα συμμετέχει και ο τελικός ειλεός, ως αποτέλεσμα βλάβης, της μη λειτουργικής ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Αντιπροσωπεύει περίπου το 10% των περιπτώσεων και παρατηρείται μια παλινδρόμηση των επιβλαβών φλεγμονωδών μεσολαβητών από το κόλον που οδηγεί σε μια επιφανειακή φλεγμονή του βλεννογόνου του τελικού ειλεού (ειλείτιδα). Στην ελκώδη κολίτιδα εντοπίζεται φλεγμονή και ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου εμφανίζει υπεραιμία, με απώλεια του φυσιολογικού αγγειακού μοτίβου. Ο βλεννογόνος είναι κοκκιώδης και εύθρυπτος. Συχνά προκαλούνται ευρείες εξελκώσεις οδηγώντας στην εμφάνιση εξογκωμάτων που δίνουν την εικόνα πολυπόδων. Το τοίχωμα του εντέρου είναι λεπτό ή κανονικού πάχους. Όμως το οίδημα, η συσσώρευση λίπους και η υπερτροφία του μυϊκού στρώματος δίνουν την εντύπωση ενός πυκνωμένου τοιχώματος. Συχνά η φλεγμονή περιορίζεται μόνο στο βλεννογόνο στρώμα και σε μικρότερο βαθμό προσβάλλει και το υποβλεννογόνο. Η προσβολή του μυϊκού στρώματος και του ορογόνιου είναι σπάνια (Xavier και συν, 2007).

Στην ελκώδη κολίτιδα συμβαίνουν μια ποικιλία από ανοσολογικές αλλαγές. Μια ομάδα T-κυττάρων συσσωρεύονται στο τμήμα του παχέος εντέρου που νοσεί. Όμως στην ελκώδη κολίτιδα αυτά είναι κυτταροτοξικά προς το επιθήλιο του παχέος εντέρου. Η αλλαγή αυτή συνοδεύεται από μια αύξηση στον πληθυσμό των B

κυττάρων και των κυττάρων του πλάσματος, με αυξημένη παραγωγή ανοσοσφαιρίνης G (IgG) και ανοσοσφαιρίνης E (IgE). Επίσης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έχουν εντοπιστεί αντισώματα έναντι του παχέος εντέρου και σε μικρό ποσοστό των ασθενών αντισώματα κατά του κυτταροσκελετού (Himmel και συν, 2008).



*Υγιές παχύ έντερο*

*Ελκώδης Κολίτιδα*

**Εικόνα 4.** Υγιές παχύ έντερο και παχύ έντερο με ελκώδη κολίτιδα

Κλινικά χαρακτηριστικά: Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα συχνά παρουσιάζουν αιμορραγία από το ορθό, συχνές κενώσεις, τεινισμό, απώλεια του βλεννογόνου του ορθού, κάτω κοιλιακό άλγος και σοβαρή αφυδάτωση από πυώδη κένωση του ορθού. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ελκώδης κολίτιδα έχει μια καλπάζουσα πορεία που χαρακτηρίζεται από πυρετό, λευκοκυττάρωση, κοιλιακή διάταση(Head και συν, 2003).

Εξωεντερικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται κατά την ελκώδη κολίτιδα είναι: ραγοειδίτιδα, γαγγραινώδες πυόδερμα, οζώδες ερύθημα, αγκυλωτική σπονδυλίτιδα και σπονδυλοαρθρίτιδα. Η ραγοειδίτιδα είναι η πιο κοινή, με συχνότητα 3.8%, ακολουθούμενη από την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα κατά 3%, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα κατά 2.7%, οζώδες ερύθημα στο 1.9%, και γαγγραινώδες πυόδερμα κατά 1.2%. Αρθροπάθειες συμβαίνουν στο 39% των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Περίπου το 30% αυτών των ασθενών έχουν φλεγμονώδη πόνο στην πλάτη, το 10% έχουν υμενίτιδα, και το 40% έχουν ακτινολογικά ευρήματα ιερολαγονίτιδας (Dignass και συν, 2012). Άλλες καταστάσεις που συνδέονται με την ελκώδη κολίτιδα είναι: πρωτοβάθμια σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC), επαναλαμβανόμενα υποδόρια αποστήματα που δεν σχετίζονται με γαγγραινώδες πυόδερμα, καθώς και σκλήρυνση. Σε ήπια μορφή της νόσου τα ευρήματα της εξέτασης είναι συνήθως φυσιολογικά, εκτός από την ήπια ευαισθησία

στο κάτω αριστερό κοιλιακό τεταρτημόριο. Σε έντονη νόσο εμφανίζεται πυρετός, ταχυκαρδία και απώλεια βάρους (Gore και συν, 1996 ; Kimura και συν, 2000).

**Πίνακας 1.** Διαφορές μεταξύ νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας (Hart και Loffler, 2014 )

| <b>Διαφορές μεταξύ νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας</b> |                                                                                        |                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | <b>Ελκώδης κολίτιδα</b>                                                                | <b>Νόσος Crohn</b>                                                                                 |
| <b>Κατανομή στο γαστρεντερικό</b>                         | Πάντα προσβάλλει το ορθό, προχωρά προς το εγγύς, μπορεί να προσβάλλει τον τελικό ειλεό | Συχνότερα στον ειλεό και στο κόλον. Μπορεί επίσης να προσβάλλει το στομάχι, τον οισοφάγο, το στόμα |
| <b>Προσβολή του εντερικού τοιχώματος</b>                  | Προσβάλλει μόνο το βλεννογόνο                                                          | Διατοιχωματική προσβολή                                                                            |
| <b>Προσβολή του βλεννογόνου</b>                           | Συνεχής, ευρέα επιπολής έλκη                                                           | Ασυνεχής, εν τω βάθει οξείες, διαμήκεις βλάβες και έλκη                                            |
| <b>Επιπλοκές</b>                                          | Νεοπλασία, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα                                        | Στενώσεις, αποστήματα, συρίγγια, δυσαπορρόφηση λίπους και βιταμινών                                |
| <b>Χειρουργική θεραπεία</b>                               | Ίαση σε σοβαρές περιπτώσεις ή σε περίπτωση νεοπλασίας                                  | Ενδείκνυται μόνο για αντιμετώπιση επιπλοκών                                                        |

### 1.5 Διάγνωση Νόσου Crohn

Η νόσος Crohn είναι μια ετερογενής νόσος η οποία περιλαμβάνει μια ποικιλία φαινοτύπων με διαφορετική ηλικία έναρξης, εντοπισμό και συμπεριφορά. Για το λόγο αυτό δεν υπάρχει ένας ενιαίος τρόπος διάγνωσης της νόσου, ενώ πολλές φορές είναι δύσκολο και για τους κλινικούς να διακρίνουν ανάμεσα στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα σε έναν ασθενή και να προβούν σε οριστική διάγνωση. Έτσι έχουν οριστεί μακροσκοπικά και μικροσκοπικά κριτήρια. Στη νόσο Crohn τα μακροσκοπικά διαγνωστικά εργαλεία περιλαμβάνουν φυσική εξέταση, ενδοσκόπηση, ακτινογραφία και βιοψία δείγματος από την περιοχή της φλεγμονής. Η διάγνωση βασίζεται στα ευρήματα ασυνεχούς και συχνά κοκκιωματώδους εντερικής φλεγμονής και ορίζεται από μη αυστηρό συνδυασμό της κλινικής εικόνας, των ενδοσκοπικών ευρημάτων, της κοιλιακής απεικόνισης (με αξονική ή μαγνητική τομογραφία), της ιστολογίας, των χειρουργικών ευρημάτων, καθώς και των πρόσφατων ορολογικών δεικτών. Όμως, ακόμα υπάρχουν προβλήματα στη διάγνωση και μέσα στο πρώτο χρόνο σε ένα 5% των περιπτώσεων αλλάζει η διάγνωση σε ελκώδη κολίτιδα. Η γενετική διάγνωση δεν συστήνεται για την καθημερινή ανεύρεση ή διαχείριση της νόσου. Αρχικά για να γίνει η διάγνωση θα πρέπει να λαμβάνεται ένα αναλυτικό

ιστορικό που θα πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες για την έναρξη των συμπτωμάτων, πιθανές δυσανεξίες, φαρμακευτική αγωγή, καθώς και διάφορους παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η σκωλικοειδεκτομή, το οικογενειακό ιστορικό, η τελευταία λοίμωξη του γαστρεντερικού. Επιπλέον, θα πρέπει να ελεγχθούν και πιθανές εξω-εντερικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν το στόμα, τα μάτια, το δέρμα, τις αρθρώσεις, πρωκτικές σχισμές, καθώς και περιπρωκτικά αποστήματα. Εκτός από τα κλινικά ευρήματα γίνεται και γενική εξέταση αίματος, καθώς και βιοχημικός έλεγχος για σημάδια οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους απάντησης, αναιμίας, εξάντλησης υγρών, υποσιτισμού ή δυσασπορίωσης. Συνήθως ελέγχονται στον ορό τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ενός δείκτη φλεγμονής που συνήθως αυξάνεται σε οξεία και χρόνια φλεγμονή. Άλλοι χρήσιμοι δείκτες είναι η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH). Επιπλέον στον ορό των ασθενών ποσοτικοποιούνται, όχι σε διαγνωστικό επίπεδο, ένα δίκτυο φλεγμονωδών μορίων όπως οι ιντερλευκίνες (IL-) -1, -6, -8 και -17, ο TNF-α, το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1), καθώς και το αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1).

Λόγω διαφορετικής απόκρισης των φλεγμονωδών δεικτών στο αίμα των ασθενών, πραγματοποιούνται και εξετάσεις δεικτών φλεγμονής στα κόπρανα. Για παράδειγμα, η καλπροτεκτίνη κοπράνων έχει θετική προγνωστική αξία 85-90% διακρίνοντας τις ΙΦΝΕ από το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Παρομοίως, και η λακτοφερίνη κοπράνων. Επίσης, συστήνεται και έλεγχος για λοιμώδη διάρροια συμπεριλαμβανομένης της τοξίνης του *Clostridium difficile*. Εφόσον υπάρχει τελικά η υποψία για νόσο Crohn, οι πρώτες γραμμές ενέργειας για την τοποθέτηση της διάγνωσης περιλαμβάνουν ειλεοκολονοσκόπηση και πολλαπλές βιοψίες από τον τελικό ειλέο καθώς και από κάθε σημείο του παχέος εντέρου για να αναζητηθεί μικροσκοπική ένδειξη της νόσου (από πέντε περιοχές γύρω από το κόλον και τον ειλέο με δύο δείγματα τουλάχιστον από κάθε περιοχή). Ανεξάρτητα από τα ευρήματα της ειλεοκολονοσκόπησης συστήνεται περαιτέρω έλεγχος για να εξεταστεί η τοποθεσία και η έκταση οποιασδήποτε νόσου Crohn στο ανώτερο γαστρεντερικό και στο λεπτό έντερο. Η αξονική και μαγνητική εντερογραφία ή η εντερόκλυση είναι τεχνικές με μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια για τον έλεγχο της συμμετοχής του εντέρου και της διεισδυτικότητας των τραυμάτων, καθώς και των τυχών επιπλοκών της νόσου. Επιπλέον, το διακοιλιακό υπερηχογράφημα είναι μια χρήσιμη πρόσθετη τεχνική για την αξιολόγηση της φλεγμονής του εντέρου, αλλά με μικρή διαγνωστική

ακρίβεια για τον έλεγχο τυχόν επιπλοκών. Τέλος, ενδοσκόπηση του λεπτού εντέρου με κάψουλα είναι μια νέα μέθοδος με μεγάλη ακρίβεια και θα πρέπει οπωσδήποτε να γίνεται σε ασθενείς όπου η κλινική υποψία για νόσο Crohn είναι μεγάλη παρά τον αρνητικό έλεγχο κατά την ειλεοκολονοσκόπηση και τις ακτινολογικές εξετάσεις (Van Assche και συν, 2010 ; Laass και συν, 2014).

Για την ταξινόμηση της σοβαρότητας της νόσου δεν υπάρχει κάποια συνιστώμενη μέθοδος, αλλά υποστηρίζεται η ταξινόμηση του Montreal με βάση την ηλικία έναρξης, τον εντοπισμό και την σοβαρότητα της νόσου. Σχετικά με την ενεργότητα της νόσου, αυτή μπορεί να ταξινομηθεί σε ελαφριά, μέτρια και σοβαρή παρόλο που δεν υπάρχει ακριβής ορισμός της εν λόγω ταξινόμησης. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιείται ο δείκτης CDAI (Crohn's Disease Activity Index), ο οποίος προϋποθέτει και ενδοσκοπικά ευρήματα. Πιο εύχρηστος δείκτης είναι εκείνος των Harvey–Bradshaw, ο οποίος περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν στον αριθμό των υδαρών κενώσεων ημερησίως, στην παρουσία κοιλιακού πόνου, στην γενική κατάσταση υγείας, στην παρουσία κοιλιακής μάζας και στην παρουσία εντερικών και μη επιπλοκών. Όταν το συνολικό σκορ του δείκτη είναι πάνω από 4 τότε η νόσος είναι ενεργή ενώ αν είναι πάνω από 12 είναι σοβαρή (Laass και συν, 2014).

#### **ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN**

##### **HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX**

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

**Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος**

**Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος**

**Εικόνα 5.** Δείκτης Harvey & Bradshaw (Harvey και συν, 1980)

### Διάγνωση Ελκώδους Κολίτιδας

Για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας δεν υπάρχει μέθοδος αναφοράς. Η διάγνωση θα πρέπει να γίνει με συνδυασμό ενός καλού ιατρικού ιστορικού, της κλινικής αξιολόγησης και των τυπικών ενδοσκοπικών και ιστολογικών ευρημάτων. Ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει το διάστημα έναρξης των συμπτωμάτων, επεισόδια αιμορραγίας από το ορθό ή αιματηρή διάρροια, τεινεσμός, κοιλιακός πόνος, ακράτεια, νυχτερινή διάρροια, φαρμακευτική αγωγή, τροφικές δυσανεξίες και τα χαρακτηριστικά των εξω-εντερικών εκδηλώσεων. Επίσης, θα πρέπει να ελέγχονται και παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η σκωλικοειδεκτομή, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι αρχικές εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να περιλαμβάνουν μια πλήρη γενική αίματος, ουρία ορού, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, μελέτη σιδήρου και CRP. Επίσης, η καλπροτεκτίνη και η λακτοφερίνη των κοπράνων είναι ένας ακριβής δείκτης της φλεγμονής του παχέος εντέρου, καθώς η CRP και η ταχύτητα καθίζησης μπορεί να είναι φυσιολογικές σε ελαφρά ή μέτρια ελκώδη κολίτιδα. Η CRP και η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι χρήσιμοι δείκτες για την παρακολούθηση της απόκρισης σε θεραπεία σε σοβαρή κολίτιδα. Η γενική εξέταση αίματος μπορεί να δείξει θρομβοκυττάρωση λόγω της χρόνιας φλεγμονής, αναιμία, καθώς και λευκοκυττάρωση. Μικροβιολογική δοκιμή για λοιμώδη διάρροια συμπεριλαμβανομένης της τοξίνης του *Clostridium difficile* συνιστάται. Εφόσον υπάρχει υποψία νόσου πρέπει να γίνει κολονοσκόπηση, κατά προτίμηση ειλεοσκόπηση, και τμηματικές πολλαπλές βιοψίες (σε 5 περιοχές γύρω από το ανιόν και το κατίον κόλον, συμπεριλαμβανομένου του ορθού, και στον ειλέο, από δύο δείγματα σε κάθε περιοχή). Σε ασθενείς με σοβαρή 'επίθεση' θα πρέπει να γίνει κοιλιακή ακτινογραφία και η ενεργή νόσος επιβεβαιώνεται με σιγμοειδοσκόπηση. Καμία ενδοσκοπική μέθοδος δεν είναι ειδική για την ελκώδη κολίτιδα. Οι περισσότεροι χρησιμοποιούμενες τεχνικές δείχνουν ότι στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρείται συνεχής και οριοθετημένη φλεγμονή του παχέος εντέρου, με συμμετοχή του ορθού. Η ενδοσκοπική σοβαρότητα της ελκώδους κολίτιδας μπορεί να αναδεικνύεται από την παρουσία εύθρυπτου βλεννογόνου, αυθόρμητων αιμορραγιών και βαθιών εξελκώσεων. Επίσης τελευταία για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας χρησιμοποιούνται και ορολογικοί δείκτες όπως τα αντισώματα ANCA (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) και ASCA (Anti-Saccharomyces

*cerevisiae* antibodies) τα οποία εντοπίζονται σε ποσοστό 50-70% ατόμων με ελκώδη κολίτιδα και σε ποσοστό 10% ατόμων με νόσο Crohn (Conrad και συν, 2014).

Σχετικά με την ταξινόμηση της ενεργότητας της ελκώδους κολίτιδας, υπάρχουν αρκετοί δείκτες όπως ο τροποποιημένος δείκτης σοβαρότητας των Truelove και Witts, που περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τον αριθμό των κενώσεων, την παρουσία αίματος σε αυτές, τον πυρετό, τον σφιγμό, την αναιμία καθώς και την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών. Ένας άλλος δείκτης που χρησιμοποιείται ευρέως είναι ο ο δείκτης της κλινικής Mayo που περιλαμβάνει τον αριθμό των κενώσεων, την αιμοραγία από το ορθό, τα ενδοσκοπικά ευρήματα και την γενική ιατρική κατάσταση. Βασικό πλεονέκτημα του εργαλείου Mayo είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και όταν δεν είναι διαθέσιμα τα ενδοσκοπικά ευρήματα. Στο δείκτη της κλινικής Mayo οι ασθενείς κατατάσσονται με βάση το σκορ του στις εξής κατηγορίες ενεργότητας της νόσου: ύφεση= σκορ μέχρι 2, ήπια ενεργότητα= σκορ 3-5, μέτρια ενεργότητα= σκορ 6-10, σοβαρή ενεργότητα= σκορ 11-12.

Για την κλινική πράξη όμως η νόσος μπορεί να χαρακτηριστεί ως:

- ✓ Ήπια: Λιγότερες από 4 αιματηρές κενώσεις την ημέρα.
- ✓ Μέτρια: 4-6 αιματηρές κενώσεις ανά ημέρα και ελάχιστη τοξικότητα.
- ✓ Σοβαρή: Περισσότερες από 6 αιματηρές κενώσεις την ημέρα και σημάδια τοξικότητας όπως πυρετός και ταχυκαρδία (Conrad και συν, 2014).

#### ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ TRUELOVE & WITTS

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

**Εικόνα 6.** Δείκτης ενεργότητας Truelove & Witts (Dignas και συν, 2010)

## MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC

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

### 1) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή

1-2 πάνω από το κανονικό

3-4 πάνω από το κανονικό

>5 πάνω από το κανονικό

### 2) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα

Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις

Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις

Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

### 3) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος

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

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

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

### 4) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

Σοβαρή νόσος

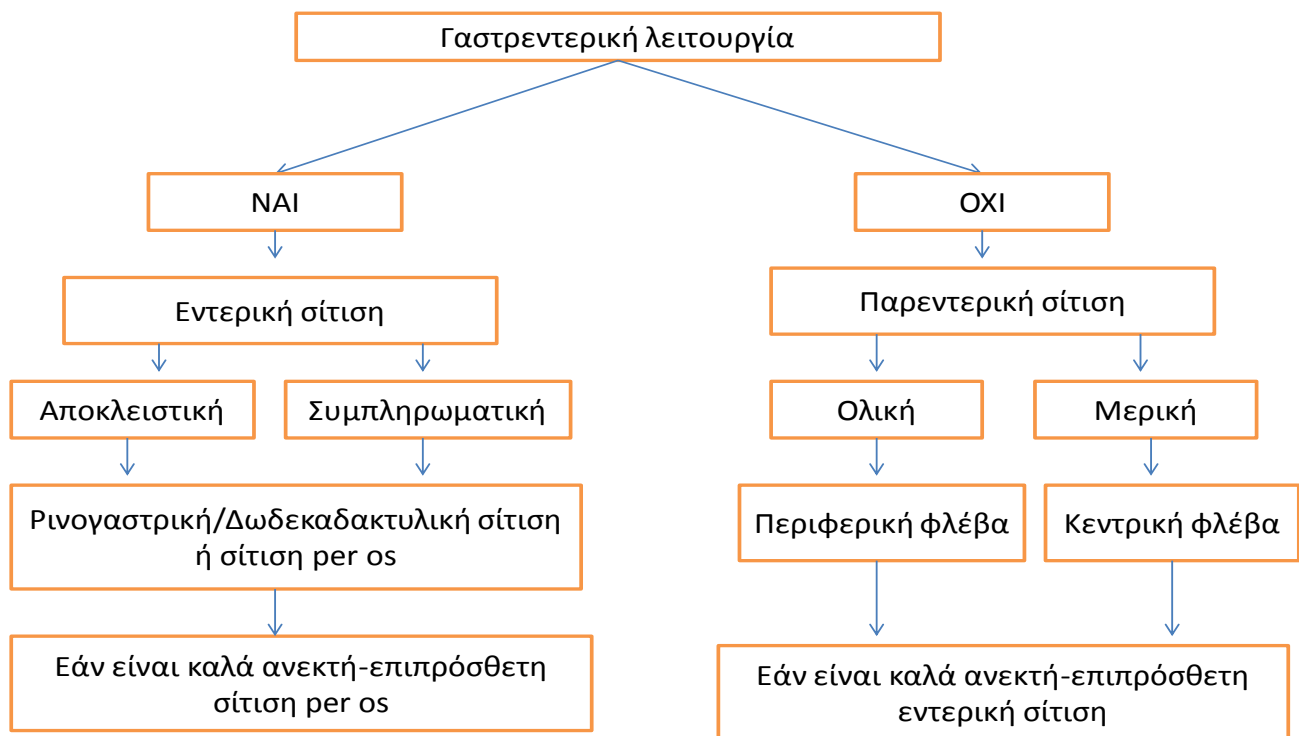
**Εικόνα 7.** Δείκτης ενεργότητας ελκώδους κολίτιδας Mayo (Rutgeerts και συν, 2005).

## 1.6 Διαχείριση και Θεραπεία

Η διαχείριση και η θεραπεία της νόσου στοχεύουν στην επαγωγή και στην διατήρηση της κλινικής ύφεσης, στην βελτίωση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών και στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών των φαρμάκων. Η σύγχρονη θεραπεία, πέρα από την απλή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων στοχεύει και στην επούλωση. Η στρατηγική της πρώιμης εισαγωγής ανοσοτροποποιητικών και βιολογικών παραγόντων για την επαγωγή βαθιάς ύφεσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς

υψηλού κινδύνου κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος. Για να καθοριστεί το σχέδιο της διαχείρισης της νόσου πρέπει να ληφθεί υπόψη η ενεργότητα, η τοποθεσία, η συμπεριφορά της νόσου, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της θεραπείας και φυσικά το σχέδιο να συζητηθεί και να οργανωθεί σε συμφωνία με τον ασθενή (Buning και συν, 2006). Κυρίως χρησιμοποιούνται αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά και αντιβιοτικά φάρμακα ανάλογα με την πορεία της νόσου. Σε ήπια και μέτρια ενεργότητα, τα 5-ASA (mesalamine or sulfasalazine) και βουδεσονίδη πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία. Τα μέχρι τώρα σκευάσματα βουδεσονίδης έχουν αποτελεσματικότητα μόνο σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί εγκαίρως και η νόσος δεν εντοπίζεται στον τελικό ειλεό ή στο δεξιό κόλον. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία χορηγούνται συστηματικά κορτικοστεροειδή. Το ίδιο συμβαίνει και σε ασθενείς με ευρεία, σοβαρή νόσο. Αν τα per os κορτικοστεροειδή δεν φέρνουν αποτέλεσμα θα πρέπει να γίνει ενδοφλέβια χορήγηση τους, γιατί η φλεγμονή μπορεί να επηρεάζει την εντερική απορρόφηση. Η μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει δυσάρεστες συνέπειες στην υγεία των ατόμων και πρέπει να αποφεύγεται. Αν μια λοιμώδης επιπλοκή αναμένεται, επιπρόσθετη θεραπεία με αντιβιοτικά ίσως να ήταν χρήσιμη. Ο συνδυασμός συστηματικών κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης (ανοσοκατασταλτικό) είναι προτιμότερος από τη μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη (κορτικοστεροειδές) και αυτός ο συνδυασμός μπορεί να είναι ωφέλιμος και σε σοβαρές καταστάσεις. Σε ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν στα κορτικοστεροειδή συστήνεται θεραπεία με infliximab, ένα χειμερινό αντίσωμα, έναντι του TNF-α. Χειρουργική αντιμετώπιση συστήνεται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή και ανθεκτική νόσο που δεν ανταποκρίνεται στις παραπάνω στρατηγικές. Σε τέτοιους ασθενείς χορηγείται και ενδοφλέβια κυκλοσπορίνη και ανοσοτροποποιητικά (Dignass και συν, 2010). Σήμερα νέες πολλά υποσχόμενες μελέτες γίνονται στο κομμάτι της διαχείρισης και της θεραπείας με τη χρήση βιολογικών παραγόντων (Dignass και συν, 2012 ).

### 1.7 Διατροφικοί χειρισμοί



**Σχήμα 1.** Διατροφικοί χειρισμοί στις ΙΦΝΕ (Wedrychowicz και συν, 2016)

Στόχος των διατροφικών χειρισμών στους ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι μεν η επίτευξη και η διατήρηση μια επαρκούς θρέψης αλλά και η βελτίωση της υποκείμενης νόσου, η μείωση των συμπτωμάτων και η αντιμετώπιση των πιθανών παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΙΦΝΕ έχει κακή διατροφική κατάσταση και κακή κατάσταση θρέψης. Μικρό ποσοστό των ασθενών φαίνεται να έχουν αυξημένο βάρος. Μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερο βάρος είχαν καλύτερη εξέλιξη σε σχέση με του υποσιτισμένους ή σε κακή θρέψη ασθενείς. Συνεπώς οι διατροφικοί χειρισμοί στους ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι πολύ σημαντικοί και πρέπει να είναι πολύ προσεγμένοι (Durchschein και συν, 2016).

Σήμερα οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι η στοιχειακή εντερική διατροφή χρησιμοποιείται ως πρώτης γραμμής θεραπεία για να βελτιώσει τη διατροφική κατάσταση των ασθενών, αλλά και τη φλεγμονή όταν ο ασθενής αρνείται τη συμβατική αγωγή. Διαφορετικά χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία για την υποστήριξη της θρέψης. Τα αποτελέσματα της χρήσης της στοιχειακής

διατροφής είναι περισσότερο θετικά στη νόσο Crohn, παρά στην ελκώδη κολίτιδα. Τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, οι στοιχειακές και πολυμερείς δίαιτες φαίνεται να είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της ενεργούς νόσου, όχι όμως όσο τα κορτικοστεροειδή. Στους ανήλικους ασθενείς, ωστόσο, όπου τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επιφέρουν καθυστέρηση της ανάπτυξης, η λήψη στοιχειακών διαιτών είναι μια καλή στρατηγική αντιμετώπισης της νόσου. Παρόλα αυτά, ο αποκλεισμός τροφίμων και η υιοθέτηση υγρών διαιτών όπως οι στοιχειακές, είναι δύσκολο να διατηρηθούν για καιρό και για αυτό δεν αποτελούν μακροπρόθεσμες λύσεις. Δυστυχώς, μια σταδιακή επαναφορά στην κανονική τροφή πιθανά να οδηγήσει σε υποτροπή της νόσου.

Η εντερική διατροφή χρησιμοποιείται και για τη διατήρηση της ύφεσης χωρίς να έχει πολλές επιλοκές. Μια άλλη διατροφική προσέγγιση που χρησιμοποιείται είναι η ολική παρεντερική διατροφή. Η ΟΠΔ συμβάλει στην ύφεση, παρέχοντας την απαιτούμενη ενέργεια και εξασφαλίζοντας τη θρέψη του ασθενούς. Όμως καμία έρευνα δεν έχει δείξει να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χρήση των κορτικοστεροειδών. Και παρά το γεγονός ότι η παρεντερική διατροφή συνεισφέρει στην επαγωγή της ύφεσης, η συνεισφορά της στη διατήρηση της ύφεσης είναι ελάχιστη. Η παρεντερική διατροφή θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν η εντερική διατροφή δεν είναι ανεκτή ή κατά την περιεγχειρητική περίοδο (Wedrychowicz και συν, 2016).

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως η χρήση προβιοτικών ή η δίαιτα φτωχή σε FODMAP (ζυμώσιμοι ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες) δεν έχουν αποδειχθεί ακόμα και απαιτείται περισσότερη έρευνα γύρω από αυτές. Σχετικά με τη χρήση προβιοτικών δεν υπάρχει κάποια σοβαρή απόδειξη πως βοηθά τους ασθενείς με νόσο Crohn, ενώ αντίθετα έχει φανεί μια θετική επίδραση σε επιλεγμένους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Η δίαιτα φτωχή σε FODMAP φαίνεται να μειώνει τα συμπτώματα των ΙΦΝΕ, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποδειχθεί απόλυτα αυτό το στοιχείο (Wedrychowicz και συν, 2016, Rajendran και συν, 2010).

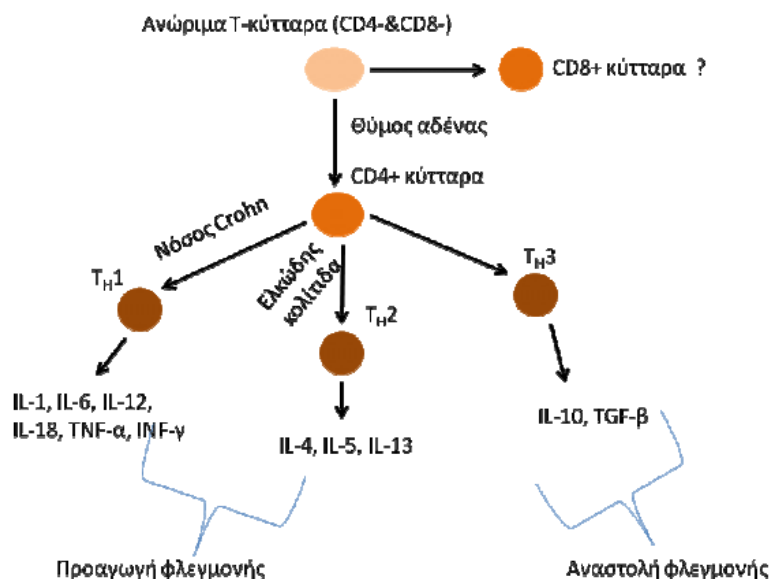
Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν πολύ συχνά κακή θρέψη και η συμπληρωματική λήψη ανόργανων στοιχείων και βιταμινών είναι συνήθως απαραίτητη. Η νόσος Crohn χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή πρόσληψη και δυσαπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, αύξηση των πρωτεϊνικών αναγκών και αύξηση του βασικού μεταβολισμού. Σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο του ειλεού

παρατηρείται δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B12. Όταν η νόσος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο εμφανίζεται ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών, σιδηροπενία, έλλειψη φυλλικού οξέος, και σε σοβαρές διάρροιες, έλλειψη ψευδαργύρου (Cecil, 2003). Σε γενικές γραμμές οι διαιτητικές συστάσεις περιλαμβάνουν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος εξαιτίας της μειωμένης απορρόφησης των λιπών και υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες για τη βελτίωση ή πρόληψη της υποαλβουμιναιμίας. Όταν η αγωγή περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή, απαιτείται λήψη συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D. Σε περιόδους έξαρσης της ΙΦΝΕ η μείωση του στερεού υπολείμματος από την τροφή κρίνεται αναγκαία (Hwang και συν, 2012).

### 1.8 ΙΦΝΕ και Φλεγμονή

Φλεγμονή είναι η απάντηση του οργανισμού στην ιστική βλάβη. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη αιματική ροή, μεγάλη αγγειακή διαπερατότητα, διήθηση λευκοκυττάρων και συσώρευση κυτταροκινών. Κύριοι ανοσοφλεγμονώδεις παράγοντες στην ΙΦΝΕ είναι τα CD4<sup>+</sup> κύτταρα και τα T-βοηθητικά υποσύνολα. Τα CD4<sup>+</sup> T κύτταρα ρυθμίζουν σημαντικά κομμάτια της ειδικής ανοσοαπόκρισης. Τα CD4<sup>+</sup> κύτταρα έχουν ταξινομηθεί ως Th1 και Th2 ανάλογα με την λειτουργία που επιτελούν και την ικανότητά τους να ρυθμίζουν συγκεκριμένες κυτταροκίνες. Τα Th1 ενορχηστρώνουν την ανοσοαπόκριση των κυττάρων εκκρίνοντας τις IL-2, IL-12 και ιντερφερόνη-γ(IFN-γ). Αντίθετα, τα Th2 διαμεσολαβούν χυμικές αποκρίσεις που καταλήγουν σε έκκριση των IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13. Αυτά τα υποσύνολα έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν μέσω της παραγωγής συγκεκριμένων κυτταροκινών. Η ιντερφερόνη-γ που παράγεται από τα Th1 αναστέλλει την ανάπτυξη των Th2, ενώ οι IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-14 που παράγονται από τα Th2 αναστέλλουν την τις απαντήσεις από τα Th1 κύτταρα. Οι παραπάνω κυτταροκίνες λειτουργούν ως προφλεγμονώδεις παράγοντες, δηλαδή επάγουν την φλεγμονή. Από την άλλη πλευρά τα CD4<sup>+</sup> κύτταρα έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται και σε Th3 κύτταρα, που λειτουργούν ως αναστολείς της παραπάνω ανοσολογικής απάντησης, εκκρίνοντας IL-10 και TGF-β. Φαίνεται ότι τα Th1 κύτταρα αναστέλλουν τα Th3 ενώ τα Th2 τα διεγείρουν. Σε έναν υγιή οργανισμό η φλεγμονή ρυθμίζεται από την ισορροπία των T-βοηθητικών και των ρυθμιστικών κυττάρων και κατ' επέκταση των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων. Όταν διαταράσσεται αυτή η ισορροπία, η φλεγμονή

γίνεται ανεξέλεγκτη. Η νόσος Crohn σχετίζεται με τη παραγωγή των Th1 κυτταροκινών. Στην ελκώδη κολίτιδα δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη η εικόνα, αλλά φαίνεται επικρατέστερη η Th2 απόκριση.



**Σχήμα 2.** Ανοσολογική απάντηση στις ΙΦΝΕ (Neuman και συν, 2007)

Στο πλαίσιο της ομοιόστασης σε ένα υγιές εντερικό βλεννογόνο, δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί που ρυθμίζουν τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα στην περίπτωση εμφάνισης φλεγμονής. Ο πρώτος βασίζεται στην απόκριση των κυττάρων τελεστών που επάγουν τη φλεγμονή και στην ενεργοποίηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων που μπορούν να την καταστείλουν. Η ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα των T κυττάρων απαιτεί την παραγωγή της IL-10 και του τροποποιητικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β) και εξαρτάται από τη σηματοδότηση του κυτταροτοξικού T λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4). Ο δεύτερος μηχανισμός, περιλαμβάνει την λήξη των ανοσοαποκρίσεων με την επαγωγή της απόπτωσης στα ενεργοποιημένα T κύτταρα, όταν τα παθογόνα έχουν αντιμετωπιστεί. Σε ασθενείς με νόσο Crohn, τα T-κύτταρα του βλεννογόνου είναι ανθεκτικά στην απόπτωση και αυτό οδηγεί σε συσσώρευση των T κυττάρων στην περιοχή της ιστικής βλάβης και σε επιμονή της φλεγμονώδους απόκρισης (Bouma και Strober, 2003).

#### Δείκτες Φλεγμονής στις ΙΦΝΕ στο αίμα και στα κόπρανα

Λίγοι δείκτες φλεγμονής, αίματος ή ορού έχουν επικυρωθεί στις ΙΦΝΕ και ακόμα λιγότεροι είναι αυτοί που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών είναι ευρέως διαθέσιμες και χρησιμοποιούνται. Στην αρχική οξεία φάση φλεγμονής τα ηπατοκύτταρα παράγουν CRP ως απόκριση στις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, κυρίως τις IL-6, TNF-α και IL-1β. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε ότι η CRP εκφράζεται και στα μεσεντέρια λιποκύτταρα σε ασθενείς με νόσο Crohn, γεγονός που δικαιολογεί τις υψηλότερες τιμές συγκριτικά με την ελκώδη κολίτιδα. Το γενετικό υπόβαθρο της έκφρασης της CRP είναι ιδιαίτερα περίπλοκο τόσο ώστε το 25% των ασθενών με αποδεδειγμένη ενεργότητα της νόσου Crohn από την ενδοσκόπηση δεν είχαν αυξημένα επίπεδα CRP πάνω από το φυσιολογικό. Οι δείκτες φλεγμονής στα κόπρανα, συγκρινόμενοι με τους δείκτες του ορού ή του πλάσματος έχουν το πλεονέκτημα ότι έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα για φλεγμονώδεις διαδικασίες που εντοπίζονται στο έντερο. Προϊόντα της χυμικής ανοσίας των λεμφοκυττάρων, όπως η λυσοζύμη, η λακτοφερίνη, η νεοπερίνη και η πολυμορφοπύρρηνη ελαστάση είναι σχετικά σταθερές πρωτεΐνες που ανιχνεύονται στα κόπρανα ασθενών με ενεργή ΙΦΝΕ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις απ ό τι σε δείγματα υγιών. Η διμερής πρωτεΐνη S100A8/S100A9, γνωστή με το όνομα καλπροτεκτίνη ανιχνεύεται στα κόπρανα και εμφανίζεται αυξημένη σε ασθενείς με ενεργή ΙΦΝΕ.

Σημαντικό μειονέκτημα στην εξέταση των φλεγμονωδών δεικτών στα κόπρανα, είναι η έλλειψη ειδικότητας δεικτών αυτών για τις ΙΦΝΕ και η μεγάλη διακύμανση στα επίπεδά τους μεταξύ των ασθενών. Οι βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα και χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο από τα εργαστήρια είναι η καλπροτεκτίνη και η λακτοφερίνη κοπράνων (Sands και συν, 2015).

## **2. Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ**

### **2.1 Το Μαστιχόδεντρο**

Το μαστιχόδεντρο της Χίου, *Pistacia lentiscus* var. *Chia* είναι ένα φυτό της οικογένειας *Anacardiaceae* που συναντάται στην περιοχή της Μεσογείου, αλλά η παραγωγή του ρητινώδους εκκρίματος, της Μαστίχας Χίου, γίνεται αποκλειστικά στο νότιο τμήμα του νησιού της Χίου. Αποτελεί έναν αειθαλή θάμνο που αναπτύσσεται αργά, έχει μεγάλη διάρκεια ζωής (πάνω από 100 χρόνια) και ολοκληρώνει την ανάπτυξή του σε 50-60 χρόνια. Το μαστιχόδεντρο αναπτύσσεται σε άνυδρες συνθήκες, σε υπο-τροπικό κλίμα. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο θάμνος αυτός αναπτύσσεται και μπορεί να φτάσει σε ύψος 2-4 μέτρα και σε σπάνιες περιπτώσεις

μέχρι και 5 μέτρα. Το δέντρο αυτό φυσιολογικά έχει σχήμα θάμνου αλλά για τη βελτίωση της παραγωγής της μαστίχας, μόνο ένας ή δύο βλαστοί αφήνονται να αναπτυχθούν και να δώσουν φυσιολογικά στελέχη. Έτσι το ώριμο φυτό αποτελείται από έναν ή δυο παχείς συστρεμμένους μίσχους δίνοντας στο φυτό το σχήμα της ομπρέλας (Dimas και συν, 2012, [www.gummastic.gr](http://www.gummastic.gr)).



**Εικόνα 8.** Το Μαστιχόδεντρο

## 2.2 Συγκομιδή



**Εικόνα 9.** Το δάκρυ της Μαστίχας

Η πρώτη επαφή με το δέντρο για τη συλλογή της ρητίνης, μπορεί να γίνει όταν το φυτό έχει ξεπεράσει τα πέντε χρόνια ζωής. Η εξαγωγή της ρητίνης και η συγκομιδή της περιορίζονται σε ένα διάστημα τριών μηνών στα τέλη του καλοκαιριού, μεταξύ Ιουλίου και Οκτωβρίου. Υπάρχουν δύο τύποι συλλογής αυτού του ρητινώδους εκκρίματος, η "φυσιολογική" και η "υγρού τύπου". Στη φυσιολογική συλλογή η ρητίνη συλλέγεται μετά από συνεχείς διαμήκεις τομές από τη βάση μέχρι

την κορυφή του δέντρου σε κοντινά χρονικά διαστήματα. Στην υγρού τύπου συλλογή η ρητίνη συλλέγεται χωρίς να γίνουν τομές στο δέντρο, με τη χρήση φυτοορμονών, ώστε η ρητίνη να λαμβάνεται σε μια πιο υγρή μορφή. Η μαστίχα Χίου εκκρίνεται σε μια κολλοειδή μορφή η οποία στερεοποιείται 15-20 μέρες μετά, σε κρυσταλλική μορφή σταλακτίτη και πέφτει από το δέντρο.

Για να γίνει η συγκομιδή υπάρχουν διάφορα στάδια και κατεργασίες που πρέπει πρώτα να γίνουν. Αυτές με την σειρά που συμβαίνουν είναι: Προεργασία-1ο Χωμάτισμα -1<sup>ο</sup> Κέντημα-1<sup>ο</sup> Μάζεμα-2<sup>ο</sup> Κέντημα-Τελικό Μάζεμα-Καθάρισμα-Παράδοση



**Εικόνα 10.** Το χωμάτισμα

Στην προεργασία καθαρίζεται ο χώρος γύρω από το φυτό και το έδαφος γίνεται ισόπεδο ώστε να είναι πιο εύκολη η συλλογή των ρητινών που πιθανά να πέσουν από το δέντρο. Ακολουθεί το χωμάτισμα όπου το έδαφος καλύπτεται με ασπρόχωμα καλά κοσκινισμένο, που στρώνεται και πιέζεται στο έδαφος για να δημιουργηθεί λεία επιφάνεια. Οι σταγόνες της μαστίχας πάνω στο ασπρόχωμα αποκτούν λαμπρότητα, στερεοποιούνται και μαζεύονται ευκολότερα. Το ασπρόχωμα αποτελούμενο από ανθρακικό ασβέστιο είναι αδρανές υλικό και δεν επηρεάζει τις φυσικές και χημικές ιδιότητες της, αλλά ούτε και την καθαρότητα της. Στη συνέχεια για να γίνει η φυσιολογικού τύπου συγκομιδή γίνεται ένας αριθμός μικρών και ρηχών τομών, 10-15 χιλιοστά μήκος και 4-5 χιλιοστά βάθος, στο φλοιό του κορμού και στα κύρια κλαδιά του δέντρου.

Ο αριθμός και το είδος των τομών που θα γίνουν εξαρτώνται από το μέγεθος και την ηλικία του δέντρου. Το κέντημα, δηλαδή οι τομές στο δέντρο γίνεται δύο φορές την εβδομάδα και διαρκούν 5 με 6 εβδομάδες. Οι κάθετες τομές προτιμώνται γιατί επουλώνονται ευκολότερα. Το κέντημα γίνεται νωρίς το πρωί. Η μαστίχα,

βγαίνει από το φλοιό και όχι από την «ψίχα» του δένδρου. Γι' αυτό οι τομές πρέπει να γίνονται προσεκτικά, ώστε να μην πληγώνεται άσκοπα το δέντρο. Μετά από δέκα μέρες, διάστημα κατά το οποίο οι τελευταίες ρητίνες εκκρίνονται, στεγνώνουν και στερεοποιούνται, η πρώτη συλλογή αρχίζει. Συλλέγονται τα κομμάτια της ρητίνης που είναι προσκολλημένα στο δέντρο αλλά και αυτά που έχουν πέσει στο έδαφος. Ένα δεύτερο χτύπημα στο δέντρο και συγκομιδή της ρητίνης γίνονται στο δεύτερο μισό της περιόδου, όπου ακολουθούνται οι ίδιες διαδικασίες. Μετά από τη συλλογή, η μαστίχα απλώνεται να στεγνώσει και τα ξένα σώματα απομακρύνονται με ένα συνδυασμό κοσκινίσματος και απομάκρυνσης με το χέρι. Η ημι-καθαρισμένη ρητίνη στη συνέχεια εμβαπτίζεται σε νερό που χρησιμεύει για την απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους του προσκολλημένου χώματος και μικρότερων ακαθαρσιών. Δίνει επίσης στα κομμάτια της ρητίνης προστιθέμενη λάμψη. Στο τέλος η μαστίχα που έχει συλλεχθεί θα αποσταλεί στη ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου όπου θα υποστεί μια τελική κατεργασία και θα παραλάβουμε το τελικό προϊόν (Dimas και συν, 2012 ; [www.gummastic.gr](http://www.gummastic.gr)).



**Εικόνα 11.** Το πλύσιμο της Μαστίχας

### 2.3 Φυσικές ιδιότητες

Η μαστίχα Χίου αποτελεί μια φυσική κρυσταλλική ρητίνη, με λευκό ή υποκίτρινο χρωματισμό υπό την μορφή κόκκων σφαιρικού ή ακανόνιστου σχήματος. Αρχικά, έχει μια πικρή γεύση η οποία απομακρύνεται σταδιακά για να αφήσει μια μοναδική γεύση και ένα ιδιαίτερο άρωμα χαρακτηριστικό του προϊόντος που το κάνει μοναδικό.

Η σκληρότητα της μαστίχας Χίου εξαρτάται από τη θερμοκρασία, το χρόνο έκθεσης στη φύση, το μέγεθος του εκκρινόμενου από το θάμνο δακρύου.

Η μαστίχα είναι σχεδόν αδιάλυτη στο νερό, αλλά διαλυτή σε κοινούς οργανικούς διαλύτες (ακετόνη, αιθυλική αλκοόλη, αιθέρα, χλωροφόρμιο, εξάνιο κ.α.). Άλλα χαρακτηριστικά είναι:

- Πυκνότητα: 0.96 - 1.08 g/mL στους 20 °C
- Περιοχή τήξης: 85-105°C
- Περιοχή μαλάκυνσης: 45-55°C
- Υγρασία: Μέγιστο 1.5%
- Φυσικές ακαθαρσίες: Μέγιστο 1.5%
- Ολική τέφρα (550 °C): Μέγιστο 0.2%
- Δείκτης Οξύτητας: 50-60

(Dimas και συν 2012, ;

[www.mastic.gr/contents/el/Mastic\\_Gum\\_Technical\\_Specifications\\_2013REV.pdf](http://www.mastic.gr/contents/el/Mastic_Gum_Technical_Specifications_2013REV.pdf)).

#### 2.4 Προϊόντα Μαστίχας

Η μαστίχα Χίου μπορεί να χρησιμοποιηθεί και να καταναλωθεί είτε ως φυσικό προϊόν είτε αφού υποστεί ειδική κατεργασία και επεξεργασία. Η μαστίχα Χίου χρησιμοποιείται ως τσίχλα αλλά έχει και διάφορες άλλες φαρμακευτικές και γαστρονομικές χρήσεις ιδίως στην ελληνική, στην τουρκική και στην αραβική κουζίνα. Χρησιμοποιείται με μορφή σκόνης ως πρόσθετο τροφίμων, με μορφή ζάχαρης ως γλυκαντικό αλλά και σε διάφορα ροφήματα ως πρόσθετο για να δώσει άρωμα(όπως στο ούζο). Υποπροϊόντα της μαστίχας χρησιμοποιούνται σε βερνίκια και επιχρίσματα και σε ένα είδος τσιμέντου που ονομάζεται ασφαλτος μαστίχα. Η μαστίχα θεωρείται ένα στυπτικό (Koutsoudaki και συν, 2005).

Από αυτή τη ρητίνη του μαστιχόδεντρου παραλαμβάνουμε και το ευρέως χρησιμοποιούμενο έλαιο της μαστίχας. Το μαστιχέλαιο παράγεται από τη μαστίχα Χίου με απόσταξη ατμού και περιέχει μια πληθώρα θεραπευτικών και αρωματικών συστατικών. Χρησιμοποιείται στη βιομηχανία τροφίμων, καθώς και στον τομέα της υγείας και φροντίδας ([www.gummastic.gr](http://www.gummastic.gr)). Επίσης από τη μαστίχα παράγεται και το μαστιχόνερο. Το μαστιχόνερο είναι το υδατικό διάλυμα μαστίχας που παράγεται από την διαδικασία απόσταξης (Paraschos και συν, 2012).

## 2.5 Η χημική σύσταση της Μαστίχας

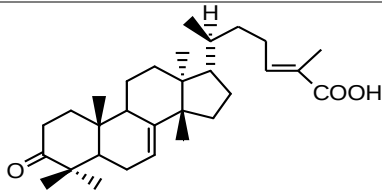
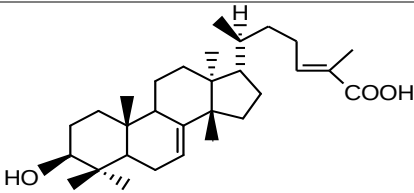
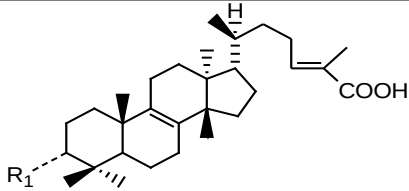
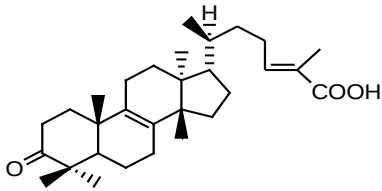
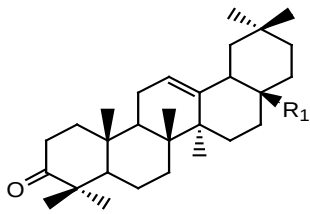
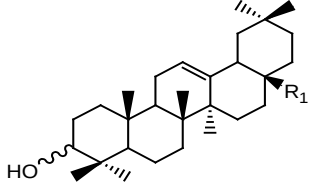
Η χημική σύσταση της Μαστίχας έχει μελετηθεί αρκετά αλλά συνέχεια ανακαλύπτονται νέες ενώσεις που περιέχονται σ' αυτή την πολύτιμη ρητίνη.

Ένα κολλώδες και αδιάλυτο πολυμερές το πολύ-β-μυρσένιο αποτελεί περίπου το 25% της μαστίχας. Επίσης, αρκετά τριτερπένια έχουν απομονωθεί από την μαστίχα. Πιο συγκεκριμένα το σύνολο της μαστίχας (χωρίς το πολυμερές) μπορεί να χωριστεί σε δύο κλάσματα, το όξινο και το ουδέτερο. Το όξινο κλάσμα περιλαμβάνει όλα τα κύρια τριτερπενικά οξέα όπως masticdienonic, isomasticdienonic oleanonic acid, moronic acid, masticdienolic acid, isomasticdienolic acid, and oleanolic acid. Το ουδέτερο κλάσμα περιλαμβάνει ουδέτερα τριτερπένια όπως oleanolic aldehyde, 28-norolean-17-en-3-one, tirucallol, b-amyrone, isomasticdienolic aldehyde, and dammaradienone.

Άλλες ενώσεις που είναι παρούσες σε μικρότερες συγκεντρώσεις είναι verbenone, a-terpinolene, and linalool καθώς έχουν βρεθεί και ίχνη από gallic acid (Georgiadis και συν, 2014).

**Πίνακας 2.** Τα συστατικά της Μαστίχας (Paraschos και συν, 2012).

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

|                                                                                                    |                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                |
| Μαστιχαδιενονικό οξύ                                                                               | Μαστιχαδιενολικό οξύ                                                                                                                             |
|                   |                                                               |
| $R_1=OH$ , 3-Επι-ισομαστιχαδιενολικό οξύ<br>$R_1=OCOCH_3$ , 3-Ο-Ακετυλο-2-επι-μαστιχαδιενολικό οξύ | Ισομαστιχαδιενονικό οξύ                                                                                                                          |
|                  | $\beta$ -Αμυρόνη<br>Nor- $\beta$ -αμυρόνη<br>28-Υδροξυ- $\beta$ -αμυρόνη<br>Ολεανονική αλδεΐδη<br>Ολεανονικό οξύ<br>18 $\alpha$ H-Ολεανονικό οξύ |
|                 | $\beta$ -Αμυρίνη<br>Nor- $\beta$ -αμυρίνη<br>Ολεανολικό οξύ                                                                                      |
|                                                                                                    | $R_1$<br>CH <sub>3</sub><br>H<br>OH<br>CHO<br>COOH<br>COOH                                                                                       |
|                                                                                                    | $R_1$<br>CH <sub>3</sub><br>H<br>CHO                                                                                                             |

**Εικόνα 12.** Τριτερπένια της Μαστίχας (Paraschos και συν, 2007)

## 2.6 Ευεργετικές Ιδιότητες

Εδώ και 2500 χρόνια η μαστίχα Χίου έχει χρησιμοποιηθεί στην παραδοσιακή ελληνική ιατρική κυρίως για γαστρεντερικά προβλήματα όπως το πεπτικό έλκος και η γαστροραγία. Εργασίες αρχαίων ελλήνων γιατρών, όπως ο Διοσκουρίδης και ο Γαληνός, περιλαμβάνουν την μαστίχα ως ένα πολύ σημαντικό φαρμακευτικό παράγοντα, αναφερόμενοι στις ιδιότητές της και συστήνοντας τη χρήση της. Μέσα από πολλές και πολυετείς μελέτες σήμερα γνωρίζουμε μια πληθώρα βιολογικών δράσεων της μαστίχας Χίου. Μάλιστα πρόσφατα ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) αναγνώρισε την μαστίχα ως φυσικό φάρμακο (EMA/HMPC/46756/2015). Αυτές είναι:

- Αντι-ελκωτική

- Καταστολή της επαγόμενης εντερικής βλάβης
- Κατά του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού
- Ενάντια στη δυσπεψία
- Αντιμικροβιακή
- Αντιμυκητιασική
- Αντιοξειδωτική
- Αντοφλεγμονώδης
- Υπολιπιδαιμική
- Ενάντια στη νόσο Crohn
- Ενάντια στο καρκίνο του προστάτη
- Ενάντια στον καρκίνο του παχέος εντέρου
- Ενάντια στη λευχαιμία
- Ενάντια στον καρκίνο του πνεύμονα
- Κατά της αλλεργίας
- Κατά της ηπατοτοξικότητας

(Dimas και συν, 2012)

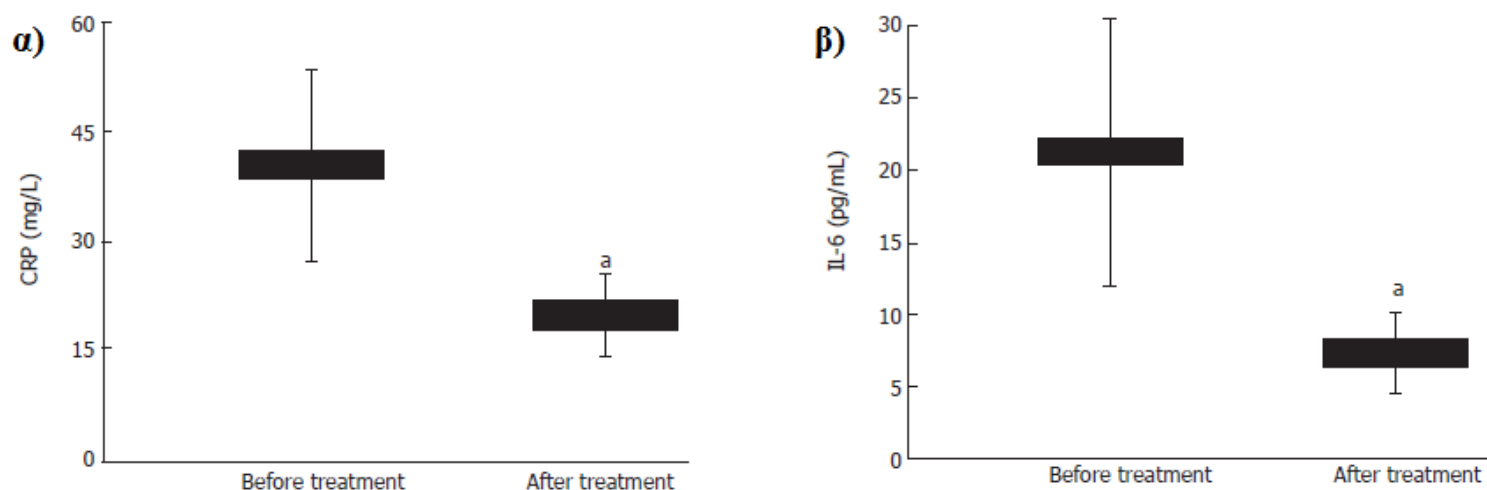
Αυτές οι ιδιότητες της μαστίχας οφείλονται στην πληθώρα των τριτερπενίων και των πολυφαινολών που περιέχει όπως είδαμε και στη σύσταση της.

## 2.7 Αντιοξειδωτική ικανότητα

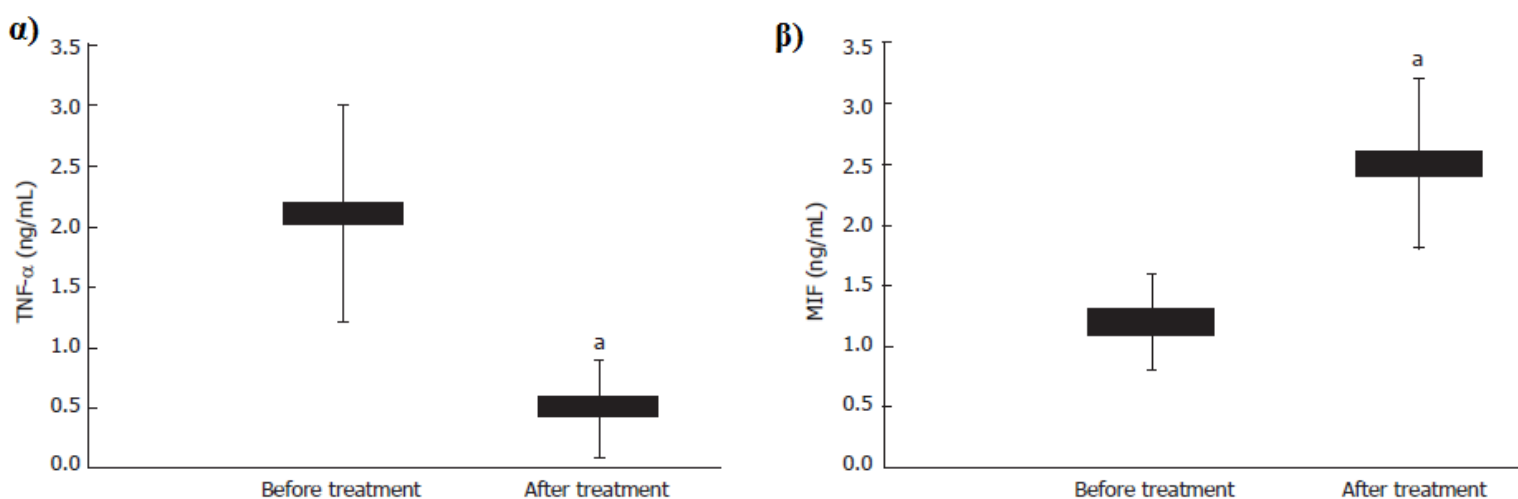
Η αντιοξειδωτική δράση της μαστίχας Χίου ήταν ήδη γνωστή από την δεκαετία του 70 από έρευνες Αιγύπτιων επιστημόνων (Abdel-Rahman και συν, 1975). Το 2003 οι Andrikopoulos και συν. έδειξαν την αντιοξειδωτική ικανότητα διάφορων κλασμάτων της μαστίχας Χίου αλλά και βασικών τερπενίων της, όπως του ολεανολικού οξέος, μελετώντας την προστατευτική τους δράση κατά της οξείδωσης της LDL-λιποπρωτεΐνης. Εξίσου σημαντικά αποτελέσματα έδειξε και η δημοσίευση των Assimopoulou και συν. που μελέτησαν *in vitro* την αντιοξειδωτική ικανότητα τόσο της μαστίχας όσο και του μαστιχέλαιου (Assimopoulou και συν, 2005).

## 2.8 Αντιφλεγμονώδης Ικανότητα:

Μελέτες από το 2009 σε μύες έχουν δείξει έχουν πως η μαστίχα Χίου μπορεί να αναστείλει την παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων όπως το μονοξειδίο του αζώτου και τις προσταγλαδίνες τόσο σε επίπεδο πρωτεϊνών όσο και σε επίπεδο mRNA (Zhou και συν, 2009). Αυτή η αντιφλεγμονώδης δράση της μαστίχας φάνηκε και σε μελέτες που έγιναν σε ανθρώπινα αορτικά ενδοθηλιακά κύτταρα (Loizou και συν, 2009), αλλά και σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn. Το 2007, ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου πραγματοποίησε πιλοτική μελέτη σε 10 ενήλικες ασθενείς, 5 γυναίκες και 5 άντρες με ενεργή νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας στην οποία οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν καθημερινά και για ένα μήνα 2.2g MX σε μορφή κάψουλας. Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν κανονικά τη συμβατική τους θεραπεία. Όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 13**, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων CRP, IL-6 και TNF-α στον ορό των ασθενών (Kaliora και συν, 2007a). Στην ίδια μελέτη, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 14**, φάνηκε ότι η MX ρυθμίζει τη φλεγμονή στα περιφερειακά μονοκύτταρα αίματος (PBMC) αναστέλλοντας την έκκριση TNF-α και επάγοντας την έκκριση MIF (ανασταλτικός παράγοντας μετανάστευσης μακροφάγων) (Kaliora και συν, 2007b). Ο MIF είναι μια κυτταροκίνη που αναστέλλει την μετανάστευση των μακροφάγων αλλά μπορεί να έχει και προφλεγμονώδη δραστηριότητα. Για επιβεβαίωση της προστατευτικής δράσης της MX σε επίπεδο ιστού, η ίδια ομάδα έδειξε ότι η MX μείωσε την εντερική βλάβη και την παραγωγή σημαντικών προ-φλεγμονωδών παραγόντων σε μύες με αιμορραγική κολίτιδα (Gioxari και συν, 2011).



**Εικόνα 13.** Η επίδραση της κατανάλωσης μαστίχας Χίου σε φλεγμονώδεις δείκτες του ορού σε 10 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Ο μέσος όρος των επιπέδων CRP(α) και IL-6 (β). συγκρίνονται πριν και μετά τη λήψη 2.2g μαστίχας Χίου για συνολικά 4 εβδομάδες (Kaliora και συν, 2007a).



**Εικόνα 14.** Η επίδραση της κατανάλωσης Μαστίχας Χίου στα PBMC που απομονώθηκαν από 10 ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Ο μέσος όρος των επιπέδων TNF-α (α) και MIF (β) συγκρίνονται πριν και μετά την λήψη 2.2g Μαστίχας Χίου για συνολικά 4 εβδομάδες (Kaliora και συν, 2007b).

### **3.ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ**

#### **3.1 Σκοπός της μελέτης**

Ως συνέχεια των μελετών, σκοπός της παρούσας διπλωματικής ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ημερήσιας πρόσληψης 2.8g συμπληρώματος Μαστίχας Χίου για χρονική διάρκεια τριών μηνών, έναντι εικονικού φαρμάκου, σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn. Για την αξιολόγηση μετρήθηκαν τα εξής:

- ✓ κλινική εικόνα των ασθενών: δείκτης ενεργότητας της νόσου Harvey-Bradsaw, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής.
- ✓ φλεγμονή: IL-6 του ορού και
- ✓ οξειδωτικό στρες: ικανότητα οξειδωτικής τροποποίησης του ορού

Η υπόθεση της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn που θα λάμβαναν μαστίχα Χίου θα βελτίωναν την κλινική τους εικόνα επιτυγχάνοντας στατιστικά σημαντική μείωση ή τάση μείωσης στη φλεγμονή και στο οξειδωτικό στρες του αίματος.

### 3.2 Σχεδιασμός Μελέτης

Η παρούσα διατριβή αποτέλεσε μέρος μίας κλινικής μελέτης φάσης II που διεξάγεται στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, με θέμα την αποτελεσματικότητα διατροφικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου (MX) σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία ενήλικες ασθενείς με ΙΦΝΕ λαμβάνουν δια στόματος είτε το διατροφικό συμπλήρωμα MX είτε εικονικό φάρμακο (placebo).

Η μαστίχα έχει αναγνωριστεί πρόσφατα από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, ως φυσικό φάρμακο και κατατάχθηκε στην κατηγορία των φυτικών φαρμάκων για προβλήματα διάρροιας, ήπιων δυσπεπτικών διαταραχών, καθώς και για την φλεγμονή και την επούλωση του δέρματος. (EMA / HMPC / 46758/2015).

Η μελέτη διεξάγεται στις Εγκαταστάσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και είναι διεπιστημονική καθώς σ' αυτή συμμετέχουν Διαιτολόγοι-Διατροφολόγοι, Βιολόγοι και Ιατροί Γαστρεντερολόγοι.

### 3.3 Στάδια Μελέτης

Πριν από την έναρξη, το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Για την καλή κλινική πρακτική, η έρευνα διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές που ορίζονται από την 18<sup>η</sup> παγκόσμια Ιατρική συνέλευση (Ελσίνκι, 1964) και όλες τις ισχύουσες τροποποιήσεις που προβλέπονται από τις παγκόσμιες ιατρικές συνελεύσεις και τις κατευθυντήριες γραμμές του ICH (the International Council for Harmonization):

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

Οι ασθενείς που συμμετέχουν στην μελέτη αποζημιώνονται για τον χρόνο τους με δωρεάν διατροφικές συμβουλές, ανθρωπομετρήσεις, εξετάσεις αίματος και

αναλύσεις κοπράνων, αλλά δεν λαμβάνουν καμία χρηματική αποζημίωση για την συμμετοχή τους στη μελέτη.

### 3.4 Προκαταρκτικό στάδιο

#### **Στρατολόγηση**

Για τη μελέτη φάσης II στρατολογούνται ενήλικες ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα, σε φάση ύφεσης και έξαρσης. Οι ασθενείς ενημερώνονται για τη μελέτη από σχετικές ανακοινώσεις σε νοσοκομεία, καθώς και στο διαδίκτυο στην επίσημη ιστοσελίδα των ατόμων με νόσο Crohn και Ελκώδη κολίτιδα <http://www.crohnhellas.gr>. Οι ενδιαφερόμενοι ασθενείς επικοινωνούν με την επιστημονική ομάδα διαμέσου τηλεφώνου ή ηλεκτρονικού ταχυδρομείου και έπειτα ορίζεται συνεδρία στη Μεταβολική Κουζίνα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για λεπτομερή ενημέρωση. Στην ενημέρωση αυτή, παρουσία ιατρού γαστρεντερολόγου της επιστημονικής ομάδας, ενημερώνονται αναλυτικά για το σκοπό της μελέτης, το είδος της (τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή), τη χρονική της διάρκεια, τα είδη των σκευασμάτων (Μαστίχα ή εικονικό φάρμακο), τον τρόπο λήψης των σκευασμάτων, τη λήψη βιολογικών δειγμάτων (αίματος και κοπράνων), καθώς και για τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού από την μελέτη.

Κριτήρια επιλογής:

- Ηλικία: 18-65 ετών
- Διαγνωσμένη ΙΦΝΕ

Κριτήρια Αποκλεισμού:

- Εντερική ή παρεντερική διατροφή
- Κατάχρηση φαρμάκων ή αλκοόλ
- Χρήση κανναβινοειδών και μη ναρκωτικών ουσιών
- Λήψη συμπληρώματος αντιοξειδωτικών
- Χορτοφαγία ή μακροβιοτική διαίτα πριν και κατά την διάρκεια της μελέτης
- Ομοιοπαθητική
- Καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ιστορικό απόφραξης του μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο
- Μη σταθερή φαρμακευτική αγωγή

- Ψυχιατρικές Διαταραχές
- Εγκυμοσύνη, Θηλασμός
- Πεπτικό έλκος ή καρκίνος του γαστρεντερικού

Όσοι από τους ασθενείς πληρούν τα κριτήρια ένταξης και επιθυμούν να συμμετέχουν υπογράφουν το δελτίο συγκατάθεσης και ενσωματώνονται στη μελέτη (βλέπε παράρτημα σελ 84)

Στο πλαίσιο της μελέτης, οι ασθενείς με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά δια στόματος 2.8g μαστίχας Χίου ή εικονικού φαρμάκου σε μορφή ταμπλέτας (4 ταμπλέτες ημερησίως). Για τους ασθενείς σε έξαρση η παρέμβαση διαρκεί 3 μήνες και για εκείνους σε ύφεση 6 μήνες και 1 χρόνο.

Από το σύνολο των παραπάνω ασθενών, το δείγμα προς μελέτη της παρούσας διπλωματικής αποτέλεσαν 20 ενήλικες ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn σε φάση έξαρσης και που ολοκλήρωσαν τους τρεις μήνες παρέμβασης. Το κριτήριο επιλογής των ασθενών για τους σκοπούς της διπλωματικής εργασίας ήταν ασθενείς με νόσο Crohn (η διάγνωση είχε γίνει με ενδοσκόπηση και βιοψίες) και δείκτη ενεργότητας Harvey-Bradshaw μεγαλύτερο από 4 στο χρόνο 0, δηλαδή πριν από την έναρξη της παρέμβασης με ταμπλέτες MX ή εικονικού φαρμάκου. Στον **Πίνακα 4** παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των 20 ασθενών στο χρόνο 0.

### Κριτήρια αποκλεισμού

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

Ενδιαφερόμενοι  
για την μελέτη  
N= 120

Αποκλείστηκαν  
N= 13

Ενσωματώθηκαν  
και μοιράστηκαν τυχαία  
N= 96

### Κριτήρια συμμετοχής:

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

Ομάδα ελέγχου  
Χορήγηση εικονικού  
σκευάσματος μαστίχας  
N= 49

Αποκλείστηκαν  
N=0

Αποχώρησαν  
N=8

Ομάδα ελέγχου  
N=41

CD έξαρση  
ολοκλήρωσαν  
N=10

Ομάδα παρέμβασης  
Χορήγηση σκευάσματος  
μαστίχας (2.8g/ημέρα)  
N=47

Αποκλείστηκαν  
N=3

Αποχώρησαν  
N=5

Ομάδα παρέμβασης  
N=39

CD έξαρση  
ολοκλήρωσαν  
N=10

\*Αποχωρήσεις λόγω εγκυμοσύνης και εμφράγματος του μυοκαρδίου

**Σχήμα 3.** Διάγραμμα ροής της ένταξης των ασθενών



**Σχήμα 4.** Διάγραμμα ροής της κλινικής παρέμβασης

Η πρώτη επίσκεψη, στο χρόνο 0, περιελάμβανε έξι σκέλη: α) Οι ιατροί-γαστρεντερολόγοι της επιστημονικής ομάδας έλαβαν πλήρες ιατρικό ιστορικό (βλ. παράρτημα σελ 71) το οποίο περιελάμβανε λεπτομερή δημογραφικά στοιχεία, σωματικές παραμέτρους, στοιχεία για κάπνισμα, αλκοόλ, αλλεργίες και ένα αναλυτικό ιστορικό της νόσου (ενεργότητα, εντόπιση, διάρκεια, ηλικία έναρξης συμπτωμάτων, ηλικία διάγνωσης, εξωεντερικές εκδηλώσεις, θεραπεία, χειρουργική επέμβαση). β) Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών των ασθενών με ψηφιακό πιεσόμετρο (Omron M6 HEM 7321). γ) Ακολούθησε

αιμοληψία 25mL αίματος, από τα οποία πραγματοποιήθηκε απομόνωση ορού και πλάσματος, γενική εξέταση αίματος, βιοχημικές εξετάσεις και αξιολόγηση φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. δ) Λήψη διατροφικού ιστορικού από εκπαιδευμένους Διαιτολόγους-Διατροφολόγους με την χρήση ενός προσαρμοσμένου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (short FFQ) και μιας ανάκλησης εικοσιτετραώρου (βλ παράρτημα, σελ 74). ε) Συμπλήρωση ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής και συγκεκριμένα του Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (βλ. παράρτημα σελ 80). στ) Τέλος, δόθηκαν λεπτομερείς οδηγίες για τη λήψη των ταμπλετών (4 ταμπλέτες/ημέρα) για 3 μήνες.

### 3.5 Στάδιο Παρέμβασης

Η τυχαιοποίηση των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου ήταν ίση (1:1). Η κατάλληλη τυχαιοποίηση γίνεται για να μειώσει το σφάλμα επιλογής κατά την είσοδο στη δοκιμή και είναι κρίσιμη για την ποιότητα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής. Στην παρούσα οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν τυχαιοποιημένα, ακολουθώντας απλή διαδικασία τυχαιοποίησης σε μια από τις δύο ομάδες με τη μέθοδο των εσώκλειστων ταξινομήσεων σε διαδοχικά αριθμημένους αδιαφανείς φακέλους. Ο υπεύθυνος δεν είχε κλινική εμπλοκή στη δοκιμή και εξασφάλισε ότι οι φάκελοι ήταν αδιαφανείς ενώ τους άνοιγε διαδοχικά και μόνο αφού το όνομα του συμμετέχοντα είχε γραφτεί στο φάκελο. Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή. Η τυφλοποίηση έγινε από "τρίτο φορέα" μετά από ανάθεση. Όλα τα σκευάσματα, συμπλήρωμα και εικονικό φάρμακο(placebo), παρασκευάζονταν από την Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου τα οποία προμήθευε στη μελέτη με κωδική ονομασία. Τα δύο είδη ταμπλετών ήταν πανομοιότητα με ίδια εικόνα, ίδιο μέγεθος, άρωμα, ίδια υφή και ίδια γεύση. Η σύσταση των ταμπλετών placebo ήταν: 70% άμυλο, 14% μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, 8% άνυδρο διβασικό φωσφορικό ασβέστιο, 6% γλυκολικό νατρίουχο άμυλο, 2% στεατικό μαγνήσιο. Η ποσότητα Μαστίχας που αντιστοιχούσε στα τέσσερα δισκία ήταν 2.8g. Η λήψη των δισκίων γινόταν καθημερινά για ένα χρονικό διάστημα 3 μηνών. Σε αυτό το διάστημα υπήρχε εβδομαδιαία τηλεφωνική επαφή με τους ασθενείς, για να ελεγχθεί η καθημερινή κατανάλωση μαστίχας, οι πιθανές παρενέργειες, η γενική κατάσταση της υγείας τους, η πιθανή τροποποίηση της φαρμακευτικής τους αγωγής, καθώς και για να απαντηθούν ερωτήματα, απορίες και προβληματισμοί των ασθενών. Στο χρόνο 3 (τρεις μήνες), οι ασθενείς ήρθαν ξανά

στις εγκαταστάσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για επανέλεγχο, όπου και επαναλήφθηκαν οι διαδικασίες του χρόνου 0.

|                               | Επίσκεψη 1 | Επίσκεψη 2 | Εβδομαδιαία Παρακολούθηση<br>(τηλεφωνική) |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | Επίσκεψη 3 |
|-------------------------------|------------|------------|-------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|------------|
|                               |            |            | 1                                         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |            |
| Ενημέρωση για την μελέτη      | •          |            |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |            |
| Υπογραφή συγκατάθεσης         | •          |            |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |            |
| Δημογραφικά Χαρακτηριστικά    |            | •          |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |            |
| Ιατρικό Ιστορικό              |            | •          |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | •          |
| Φαρμακευτικό Ιστορικό         |            | •          | •                                         | • | • | • | • | • | • | • | • | •  | •  | •  | •          |
| Κάπνισμα                      |            | •          | •                                         | • | • | • | • | • | • | • | • | •  | •  | •  | •          |
| Ανάκληση 24ώρου               |            | •          |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | •          |
| FFQ                           |            | •          |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | •          |
| Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά |            | •          | •                                         | • | • | • | • | • | • | • | • | •  | •  | •  | •          |
| Διατροφικές συμβουλές         |            | •          | •                                         | • | • | • | • | • | • | • | • | •  | •  | •  | •          |
| Αιματολογικός έλεγχος         |            | •          |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | •          |
| Βιοχημικός έλεγχος            |            | •          |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | •          |
| Δείγμα κοπράνων               |            | •          |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | •          |
| IBDQ score                    |            | •          |                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | •          |
| Ταμπλέτες MX ή placebo        |            | •          | •                                         | • | • | • | • | • | • | • | • | •  | •  | •  |            |
| Παρενέργειες                  |            |            | •                                         | • | • | • | • | • | • | • | • | •  | •  | •  | •          |
| Συμμόρφωση στο πρωτόκολλο     |            |            | •                                         | • | • | • | • | • | • | • | • | •  | •  | •  | •          |

**Πίνακας 3.** Πλάνο σχεδιασμού μελέτης

### 3.6 Εργαστηριακές αναλύσεις

**Απομόνωση ορού και πλάσματος:** Τα δείγματα αίματος των ασθενών συλλέχθηκαν σε vacutainer με και χωρίς αντιπηκτικό παράγοντα, για την απομόνωση πλάσματος και ορού αντίστοιχα. Τα vacutainer για την απομόνωση του ορού παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Ακολούθησε φυγοκέντρηση (θ δωματίου, 3000rpm, 10 min) και παραλήφθηκε στο υπερκείμενο ο ορός και στο υποκείμενο το πλάσμα. Ο ορός και το πλάσμα παρελήφθησαν με πιπέτα σε eppendorf 1,5mL (6 μερίσματα) και αποθηκεύτηκαν για να φυλαχθούν σε βαθειά ψύξη (-80°C) μέχρι την εκτέλεση των απαραίτητων αναλύσεων.

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

**Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ορού:** Η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ορού των ασθενών μετρήθηκε με τη μέθοδο του θειικού χαλκού

**Μέτρηση επιπέδων IL-6 αίματος:** Ο φλεγμονώδης δείκτης IL-6 μετρήθηκε με την μέθοδο ELISA.

**Διατροφική ανάλυση:** Ανάλυση της διατροφής των ασθενών σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά με το πρόγραμμα Nutrient analysis.

## 4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 4.1 Προσδιορισμός των επιπέδων IL-6 αίματος

#### ***Αρχή της μεθόδου για το πρωτόκολλο της sandwich ELISA:***

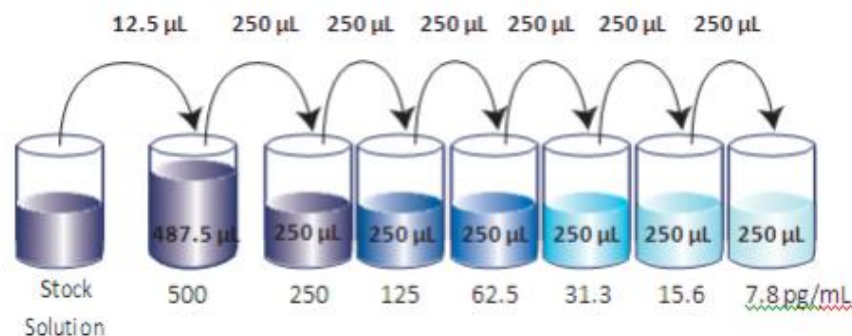
Η τεχνική της sandwich ELISA χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό αντιγόνων που δεσμεύονται μεταξύ δύο στρωμάτων αντισωμάτων, ειδικών για το συγκεκριμένο αντιγόνο (π.χ. αντίσωμα πρόσδεσης και ανίχνευσης). Το αντιγόνο που πρόκειται να μετρηθεί πρέπει να περιέχει τουλάχιστον δύο θέσεις σύνδεσης (αντιγονικά επιτόπια) στις οποίες μπορούν να προσδεθούν τα αντισώματα, εφόσον για την εν λόγω τεχνική χρησιμοποιούνται δύο αντισώματα που δρουν ως “sandwich”. Τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται για την πρόσδεση και την ανίχνευση των αντιγόνων μπορούν να είναι είτε μονοκλωνικά είτε πολυκλωνικά. Τα πολυκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται ως τα αντισώματα πρόσδεσης (capture antibody), με τα οποία είναι ήδη επιστρωμένες οι θέσεις των πλακών (coated plate wells). Τα μονοκλωνικά αντισώματα αναγνωρίζουν μία θέση σύνδεσης με το αντιγόνο και με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η επαρκής ανίχνευση (detection

antibody) και ποσοτικοποίηση ακόμα και μικρών ποσοτήτων του αντιγόνου. Μετά τη δέσμευση του αντιγόνου από τα δύο αντισώματα, που χρησιμοποιούνται ανάλογα με το προς μέτρηση αντιγόνο, ακολουθεί πλύση, ώστε να απομακρυνθεί ό,τι δεν δεσμεύθηκε από αυτά. Ακολουθεί, συνήθως, η προσθήκη ενός ανιχνευτή (detector) για τη δημιουργία συμπλόκου αντίσωμα-αντιγόνο και ανιχνευτή. Επαναλαμβάνεται η διαδικασία πλυσίματος και προστίθεται κατάλληλο υπόστρωμα με το οποίο λαμβάνει χώρα χρωματομετρική αντίδραση. Η ένταση του χρωματισμένου προϊόντος που προκύπτει είναι ευθέως ανάλογη προς τη συγκέντρωση του πρωτεϊνικού μορίου που βρίσκεται στο δείγμα που μετρήθηκε και απορροφά, συνήθως, στα 450nm. Πλεονέκτημα της ανάλυσης αποτελεί το γεγονός ότι το προς ανάλυση δείγμα δεν απαιτείται να καθαριστεί προηγουμένως και η τεχνική παρουσιάζει υψηλού βαθμού ευαισθησία (Εικόνα 15).

#### Αναλυτική πορεία

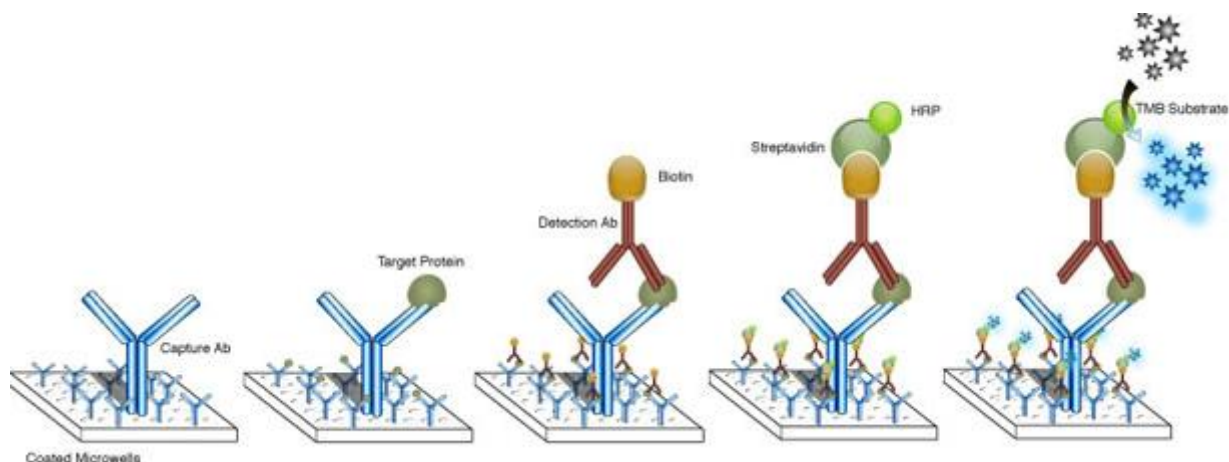
Υλικά: Φωτόμετρο ELISA, εξειδικευμένα ELSA kit για IL-6, αυτόματες πιπέτες και tips, απιονισμένο νερό, eppendorfs των 1.5 ml, πολυστυρενικό τρυβλίο των 96 βοθρίων, vortex

1. Προετοιμασία όλων των δειγμάτων, αντιδραστηρίων, προτύπων σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας
2. Σχεδιασμός πρότυπης καμπύλης: Διάλυση 12,5μL του standard stock (μητρικού) διαλύματος σε 487,5μL του διαλύματος Assay buffer για παρασκευή 500μL διαλύματος top standard. Ξεκινώντας από αυτό πραγματοποιούνται 6 διαδοχικές αραιώσεις σε ξεχωριστούς δοκιμαστικούς σωλήνες με διαλύτη το Assay buffer(250μL). Έτσι προκύπτουν συγκεντρώσεις διαλύματος IL-6, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.3 pg/ mL, 15.6 pg/mL, and 7.8 pg/mL, οι οποίες δίνουν συγκεκριμένες τιμές απορρόφησης. Οι μετρήσεις χρησιμοποιούνται για τον σχεδιασμό διαγράμματος  $y=f(x)$ , όπου  $x$  η συγκέντρωση της IL-6 και  $y$  η απορρόφηση στα 450nm.



**Εικόνα 15.** Σχηματική απεικόνιση των έξι διαδοχικών αραιώσεων, για τη δημιουργία διαλυμάτων IL-6 με συγκεντρώσεις , 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.3 pg/ mL, 15.6 pg/mL, and 7.8 pg/mL

3. Πλύσιμο των βοθρίων του πιάτου 4 φορές με 300µL wash buffer και έντονη ανακίνηση ώστε να απομακρυνθούν τυχόν υπολείμματα του διαλύματος wash buffer.
4. Προσθήκη 50µL Assay buffer σε όλα τα βοθρία.
5. Προσθήκη 50µL δείγματος ή standard διαλύματος σε όλα τα βοθρία.
6. Κάλυψη του πιάτου με την ειδική ταινία και επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες ανακινώντας στα 200rpm.
7. Απομάκρυνση του περιεχομένου του πιάτου και πλύσιμο όπως στο βήμα 3.
8. Προσθήκη 100µL διαλύματος Human IL-6 Detection Antibody σε κάθε βοθρίο.
9. Κάλυψη του πιάτου με την ειδική ταινία και επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα ανακινώντας.
10. Απομάκρυνση του περιεχομένου του πιάτου και πλύσιμο όπως στο βήμα 3.
11. Προσθήκη 100µL διαλύματος Avidin-HRP A σε κάθε βοθρίο.
12. Κάλυψη του πιάτου με την ειδική ταινία και επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min ανακινώντας.
13. Απομάκρυνση του περιεχομένου του πιάτου και πλύσιμο όπως στο βήμα 3 αλλά 5 φορές αφήνοντας το διάλυμα 30sec-1min σε κάθε πλύσιμο.
14. Προσθήκη 100µL διαλύματος Substrate F και επώαση σε σκοτάδι για 15min (Το πιάτο δεν είναι απαραίτητο να καλυφθεί).
15. Προσθήκη 100µL διαλύματος Stop για να σταματήσει η αντίδραση.
16. Μέτρηση της απορρόφησης στο ELISA reader στα 450nm εντός 30min.



**Εικόνα 16.** Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας της sandwich ELISA. (1) Οι θέσεις της πλάκας καλύπτονται με το αντίσωμα σύλληψης. (2) Προστίθεται το δείγμα και το υπάρχον αντιγόνο δεσμεύεται στο αντίσωμα σύλληψης. (3) Προστίθεται το αντίσωμα-ανιχνευτής και δεσμεύει το αντιγόνο. (4) Προστίθεται το δευτερογενές ενζυμικό αντίσωμα (ανιχνευτής) και δεσμεύεται στο αντίσωμα-ανιχνευτή. (5) Προστίθεται το υπόστρωμα και η χρωμοφόρος ομάδα του αντιδρά με τον ανιχνευτή δίνοντας χρωματομετρική αντίδραση.

#### 4.2 Μέτρηση ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας ορού (Total Serum Oxidizability)

##### **Υλικά:**

Για την εκτίμηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του ορού χρησιμοποιήθηκαν πιπέτες με διάφορα εύρη λήψης όγκων και τα αντίστοιχα tips τους, αναλυτικός ζυγός, vacutainer tube και ογκομετρική φιάλη για την παρασκευή διαλυμάτων, αποσταγμένο νερό, συσκευή Vortex για την ανάδευση και ομοιογενοποίηση των δειγμάτων και των διαλυμάτων που παρασκευάστηκαν, καθώς επίσης και φωτόμετρο ELISA reader (Biotek PowerWave XS2). Για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης πειραματικής διαδικασίας χρησιμοποιήθηκε ο ορός που απομονώθηκε από τους εθελοντές, όπως περιγράφηκε προηγουμένως, και ο οποίος διατηρήθηκε σε καταψύκτη (-80 °C).

##### *Αρχή της μεθόδου για το πρωτόκολλο οξείδωσης ορού*

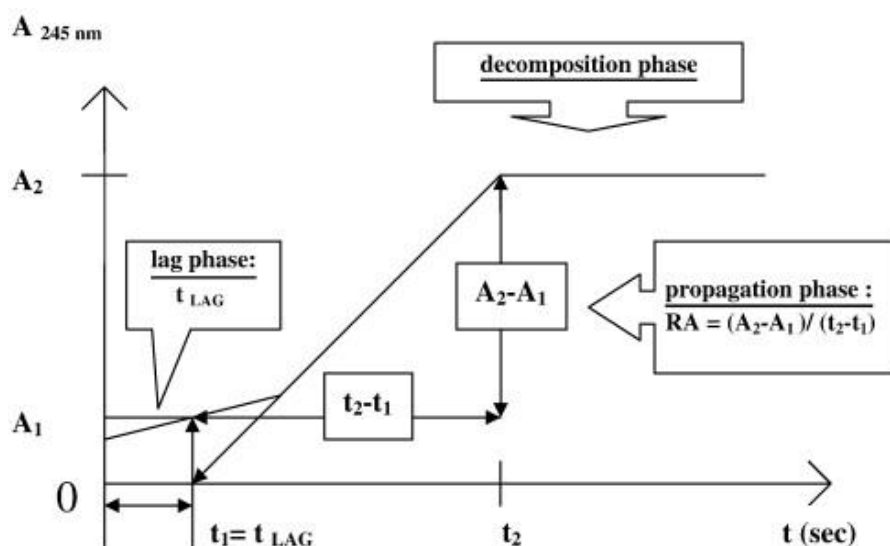
Με το διάλυμα του θειικού χαλκού ( $\text{CuSO}_4$ ) προκαλείται οξείδωση της LDL κατά την οποία παράγονται λιποειδικά υπεροξείδια. Η ανίχνευσή τους γίνεται με φωτομέτρηση στα 245nm. Το αποτέλεσμα εκφράζεται ως χρόνος αντίστασης του ορού στην οξείδωση (LagTime).

### *Αναλυτική πορεία*

Παρασκευάζεται stock διάλυμα  $\text{CuSO}_4$  συγκέντρωσης 20mM, για το οποίο ζυγίζονται 0,0125g  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (MW=249,68) και διαλύονται σε 2,5mL αποσταγμένο  $\text{H}_2\text{O}$ . Το διάλυμα φυλάσσεται σε σκουρόχρωμη φιάλη σε θερμοκρασία δωματίου. Κατόπιν, παρασκευάζεται working διάλυμα  $\text{CuSO}_4$  συγκέντρωσης 200μM, για το οποίο αραιώνεται 1:100 το stock διάλυμα  $\text{CuSO}_4$  με αποσταγμένο  $\text{H}_2\text{O}$ . Δηλαδή, λαμβάνονται 20μL και αραιώνονται με αποσταγμένο  $\text{H}_2\text{O}$  έως όγκο 2000μL. Στη συνέχεια, παρασκευάζεται διάλυμα PBS buffer, για το οποίο αναδιαλύονται σε 1000mL αποσταγμένου νερού 9g χλωριούχου νατρίου ( $\text{NaCl}$ ), 0,9076g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 0,2408g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  και ρυθμίζεται το pH στο 7,4. Παρασκευάζεται διάλυμα ορού αραιωμένο 1:12 με PBS buffer. Δηλαδή, λαμβάνονται 5μL ορού και αραιώνονται με PBS έως όγκο 60μL σε eppendorfs των 2mL. Έπειτα, παρασκευάζεται μίγμα  $\text{CuSO}_4$  και PBS, ώστε να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 16μM. Για την πλάκα που χρησιμοποιήθηκε, η οποία περιείχε 96 θέσεις και απορροφά στο υπεριώδες (ultraviolet, UV) φάσμα ακτινοβολιών, λήφθηκαν 23mL PBS και προστέθηκαν 2mL  $\text{CuSO}_4$ . Σε κάθε θέση της πλάκας τοποθετούνται 20μL αραιωμένου ορού. Η αντίδραση ξεκινάει με την προσθήκη 230μL μίγματος PBS- $\text{CuSO}_4$ , η πλάκα εισάγεται στο ELISA reader και γίνεται μέτρηση της απορρόφησης στα 245nm για 4h ανά 2min. Η μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του ορού διεξήχθη τόσο για τα δείγματα των ορών που ελήφθησαν στην αρχή της παρέμβασης όσο και κατά την ολοκλήρωση αυτής, ώστε να διερευνηθούν πιθανές διαφορές μετά την πρόσληψη μαστίχας μεταξύ των δύο ομάδων.

Η καμπύλη που προκύπτει μετά από το πρωτόκολλο οξείδωσης ορού είναι της μορφής που φαίνεται στην Εικόνα 17. Καταγράφεται φωτομετρικά η απορρόφηση των παραγόμενων συζυγών διενίων (conjugated diene lipid hydroperoxides, CD) στα 245nm. Η χρονική πορεία της οξείδωσης της LDL παρουσιάζει αρχικά μία φάση κατά την οποία δεν επέρχεται οξείδωση (lag-phase-time, χρονική υστέρηση) λόγω της παρουσίας των αντιοξειδωτικών του δείγματος, ακολουθούμενη από μία αύξηση της απορρόφησης, λόγω του σχηματισμού CD (propagation phase) όταν εξαντληθούν τα αντιοξειδωτικά. Η αντίσταση της LDL στην οξείδωση υπολογίζεται σε αντιστοιχία με τη διάρκεια της lag phase και το ρυθμό παραγωγής CD κατά την propagation phase. Η χρονική υστέρηση καθορίζεται γραφικά ως το σημείο τομής των εφαπτομένων των τμημάτων της καμπύλης που

αντιπροσωπεύουν την lag και την propagation phase (σημείο στο οποίο άρχισε να αυξάνεται η απορρόφηση). Η μέτρηση περιλαμβάνει την εύρεση του lag time σε δείγματα ορού πριν και μετά από την παρέμβαση. Εάν παρουσιασθεί αύξηση του χρόνου επαγωγής σε σχέση με αυτόν πριν από την παρέμβαση, ορίζουμε την αναστολή στην οξειδωτική τροποποίηση της LDL, λόγω της αύξησης των περιεχόμενων αντιοξειδωτικών.



**Εικόνα 17.** Κινητική της επαγόμενης από το χαλκό οξείδωσης των λιπιδίων του ορού *in vitro*. Η τιμή  $t_{LAG}$  αντιπροσωπεύει τη συγκέντρωση των αντιοξειδωτικών του ορού. Η τιμή RA αντιπροσωπεύει τη μετατροπή των PUFAs σε υδροϋπεροξειδία λίπους (συζευγμένα διένια). A=απορρόφηση, t=χρόνος.

#### 4.3 Στατιστική επεξεργασία:

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS (SPSS for Windows, version 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Για τις μεταβλητές που παρουσίαζαν κανονική κατανομή, πραγματοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος της σύγκρισης των μέσων όρων δύο ανεξάρτητων μεταβλητών (Paired Samples T-tests), ώστε να συγκριθούν οι διαφορές των μέσων τιμών όλων των δεικτών που αξιολογήθηκαν. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο  $p < 0.05$ . Όλα τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπικό σφάλμα.

### Αποτελέσματα-Συζήτηση

Πριν την έναρξη της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, έγινε καταγραφή των χαρακτηριστικών του πληθυσμού που στρατολογήθηκε. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη (N=20) φαίνονται στον **Πίνακα 4**. Στο χρόνο 0, δηλαδή στο χρόνο πριν την παρέμβαση, όλοι οι ασθενείς ήταν νορμοβαρείς και σε φάση έξαρσης της νόσου.

**Πίνακας 4.** Χαρακτηριστικά δείγματος στο χρόνο 0.

| Παράμετρος                | Μέγεθος               |            |
|---------------------------|-----------------------|------------|
| Φύλο                      | 12 γυναίκες, 8 άνδρες |            |
| Κάπνισμα                  | 10 Ναι, 10 Όχι        |            |
| Λήψη Βιολογικού Παράγοντα | 10 Ναι, 10 Όχι        |            |
|                           | <i>Mean</i>           | <i>S.D</i> |
| Ηλικία (χρόνια)           | 43.10                 | 15.70      |
| Ύψος (m)                  | 1.69                  | 0.10       |
| Βάρος (kg)                | 66.53                 | 12.40      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | 23.70                 | 4.80       |
| IBDQ                      | 146.24                | 27.40      |
| Harvey-Bradshaw           | 6.95                  | 1.70       |
| IL-6 (pg/mL)              | 20.65                 | 9.10       |
| LAGtime (sec)             | 3444.86               | 1360.5     |

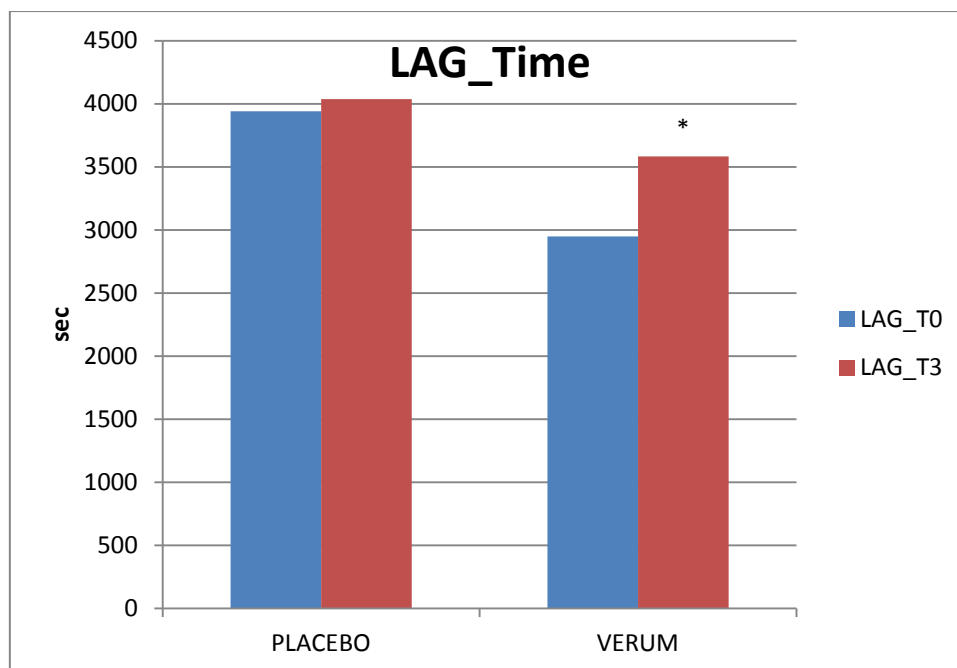
Το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις ΙΦΝΕ και θεωρείται ως ένας μηχανισμός παθοφυσιολογίας της νόσου Crohn. Το οξειδωτικό στρες των ασθενών εκτιμήθηκε βάσει της ικανότητας οξειδωτικής τροποποίησης του ορού ex vivo χρησιμοποιώντας θειικό χαλκό. Για το σκοπό αυτό συγκρίθηκε ο λανθάνοντας χρόνος (lag time), δηλαδή ο χρόνος αντίστασης του ορού στην οξείδωση σε sec, πριν και μετά την παρέμβαση στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στο χρόνο 3, δηλαδή στο τέλος της παρέμβασης, το lag time του ορού των ασθενών της ομάδας MX είναι σημαντικά μεγαλύτερο από εκείνο στο χρόνο 0 ( $p=0.014$ ), κάτι το οποίο δεν παρατηρείται για την ομάδα εικονικού φαρμάκου ( $p=0.110$ ). Τα αποτελέσματα αναπαρίστανται και γραφικά στο **Γράφημα 1**.

Παρουσία θεϊκού χαλκού οι LDL-λιποπρωτείνες του ορού των ασθενών οξειδώνονται και παράγονται συζυγή διένια. Για τον υπολογισμό της αντίστασης του ορού στην οξείδωση υπολογίζεται ο χρόνος που απαιτείται μέχρι την παραγωγή των συζυγών διενίων. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων των ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση με MX ή εικονικό φάρμακο φαίνονται στον **Πίνακα 5**.

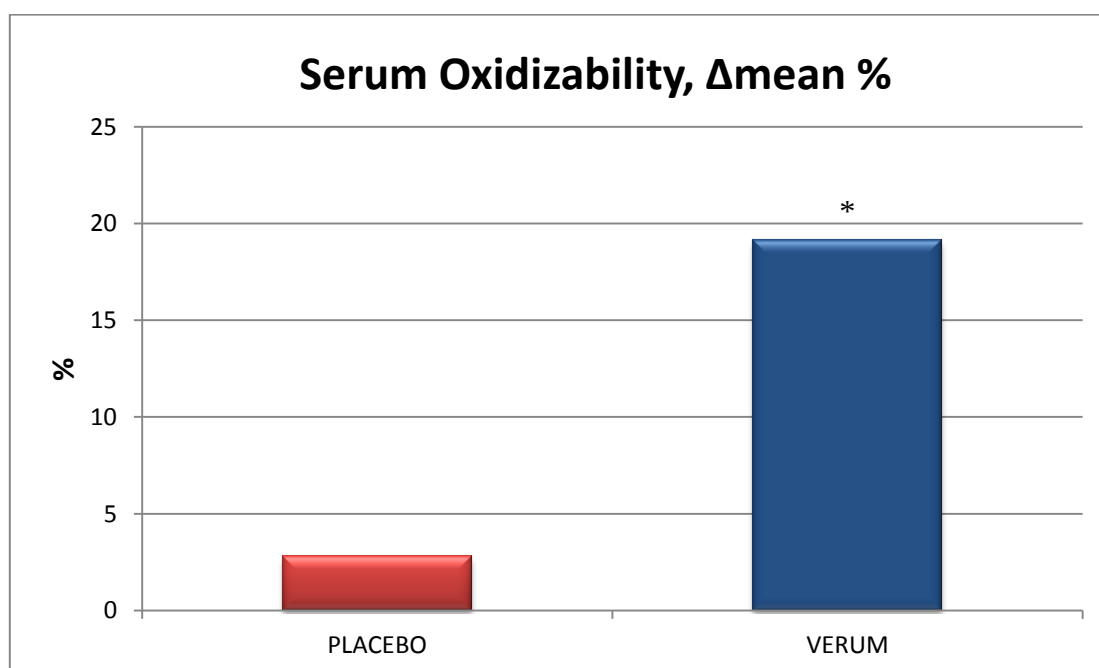
Στο **Γράφημα 2** παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά και μεταξύ των δύο ομάδων, MX και εικονικού φαρμάκου, στο μέσο όρο της % διαφοράς του lag time πριν και μετά την παρέμβαση ( $p=0.006$ ).

**Πίνακας 5.** LAGtime ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση με MX ή εικονικό φάρμακο

| Παράμετρος    | Μαστίχα Χίου |         |          |         |         |      |     | Εικονικό φάρμακο |        |          |        |         |      |     |
|---------------|--------------|---------|----------|---------|---------|------|-----|------------------|--------|----------|--------|---------|------|-----|
| Χρόνος        | Χρόνος 0     |         | Χρόνος 3 |         |         | ΔΤ%  |     | Χρόνος 0         |        | Χρόνος 3 |        |         | ΔΤ%  |     |
|               | Mean         | S.D     | Mean     | S.D     | p-value | Mean | S.D | Mean             | S.D    | Mean     | S.D    | p-value | Mean | S.D |
| LAGtime (sec) | 2949.71      | 1456.64 | 3583.71  | 1833.86 | 0.014   | 2.73 | 3.8 | 3940             | 1147.4 | 4045.57  | 1140.1 | 0.11    | 19.1 | 16  |



**Γράφημα 1.** Το LAG time των ασθενών που λάμβαναν MX ή εικονικό φάρμακο στην έναρξη (χρόνος 0) και στο τέλος (χρόνος 3) της παρέμβασης



**Γράφημα 2.** Μέσος όρος της επί της εκατό διαφοράς της ικανότητας του ορού των ασθενών, να αντιστέκεται στην οξείδωση με θειικό χαλκό πριν και μετά τη λήψη MX (verum) ή εικονικού φαρμάκου (placebo).

Το οξειδωτικό στρες αντικατοπτρίζει μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος αντιοξειδωτικών να αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια και να επισκευάζει τις βλάβες που προκαλούν. Είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό στρες συνδέεται με πολλές και χρόνιες παθήσεις όπως τα καρδιαγγειακά, νευροεκφυλιστικές, πνευμονικές και φλεγμονώδεις παθήσεις. Το κύριο παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου Crohn είναι η διείσδυση των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων και μονοπύρηνων κύτταρων στο προσβεβλημένο τμήμα του εντέρου. Τα ουδετερόφιλα, όπως και άλλα λευκοκύτταρα, παράγουν επιβλαβείς ουσίες, όπως ROS, TNF-α, IL-1 και πρωτεάσες. Οι ROS επηρεάζουν διάφορα βιολογικά μόρια, δημιουργώντας βλάβη των ιστών κάτι που θα μπορούσε να προληφθεί με διαιτητικά αντιοξειδωτικά (Alzoghaibi, 2013). Επίσης το οξειδωτικό στρες φαίνεται να είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με την φλεγμονή και τα δύο μαζί να σχετίζονται με μια ποικιλία νοσημάτων (**Εικόνα 18**). Υψηλές συγκεντρώσεις ROS επάγουν την φλεγμονή και η χρόνια φλεγμονή σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ROS (Terlecky και συν, 2012). Μελέτες χορήγησης αντιοξειδωτικών σε ασθενείς με νόσο Crohn έδειξαν ότι τα αντιοξειδωτικά μπορεί να μειώσουν το οξειδωτικό στρες καθώς και να συμβάλουν στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου (Moura και συν, 2015). Σε πιλοτική μελέτη των Kaliora και συν, φάνηκε ότι η χορήγηση MX , ενός φυσικού προϊόντος πλούσιου σε αντιοξειδωτικά, για 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn αύξησε στατιστικά σημαντικά την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ορού τους και μείωσε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα IL-6 και CRP δύο μορίων που σχετίζονται με την φλεγμονή (Kaliora και συν, 2007).



**Εικόνα 18.** Συσχετισμός φλεγμονής, οξειδωτικού στρες και ηλικίας (Terlecky και συν, 2012)

Η μέτρηση του οξειδωτικού στρες γίνεται με υπολογισμό των ROS ή της μείωσης των αντιοξειδωτικών. Επειδή οι ROS έχουν μικρό χρόνο ημιζωής οι τεχνικές υπολογισμού τους είναι δύσκολες, ακριβές και έχουν περιορισμένη εφαρμογή. Ιστοχημεία και χρωματομετρικές δοκιμασίες οι οποίες χρησιμοποιούνται εύκολα σε μελέτες ιστών, στερούνται επαρκούς ευαισθησίας και ειδικότητας. Έτσι τα επίπεδα των ROS υπολογίζονται έμμεσα μέσω του υπολογισμού των επιπέδων των οξειδωτικά κατεστραμμένων μορίων. Η οξείδωση των λιπιδίων μπορεί να μετρηθεί σε πολλούς ιστούς και υγρά του σώματος υπολογίζοντας τα επίπεδα των αντιδρώντων στοιχείων στο θειοβαρβιτουρικό οξύ (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS), δηλαδή των συζυγών διενίων, ισοπροστανών και αλκανίων ως προϊόντων της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Η οξειδωτική βλάβη του DNA συνήθως αξιολογείται με μέτρηση της συγκέντρωσης της 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανωσίνης(8OHdG). Η επίθεση των ROS σε πρωτεΐνες, οδηγεί στην παραγωγή προϊόντων όπως 3-νιτροτυροσίνη, 3-χλωροτυροσίνη και παρα-υδροξυφαινυλακεταλδεΰδη, αλλά οι πιο συχνά μετρούμενοι βιοδείκτες της βλάβης των πρωτεϊνών είναι οι καρβονυλικές ομάδες (Rezaie και συν, 2007)

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 6**, η κλινική εικόνα των ασθενών αξιολογήθηκε από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, το δείκτη Harvey-Bradshaw και το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (IBDQ). Η σύγκριση των μέσων όρων για τις παραμέτρους BMI, Harvey-Bradshaw και IBDQ δεν έδειξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την παρέμβαση, ούτε στην ομάδα Μαστίχας Χίου ούτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

**Πίνακας 6.** Κλινική εικόνα ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση με MX ή εικονικό φάρμακο

| Παράμετρος                    | Μαστίχα Χίου |            |             |            |                | Εικονικό φάρμακο |            |             |            |                |
|-------------------------------|--------------|------------|-------------|------------|----------------|------------------|------------|-------------|------------|----------------|
|                               | Χρόνος 0     |            | Χρόνος 3    |            |                | Χρόνος 0         |            | Χρόνος 3    |            |                |
| Χρόνος                        |              |            |             |            |                |                  |            |             |            |                |
|                               | <i>Mean</i>  | <i>S.D</i> | <i>Mean</i> | <i>S.D</i> | <i>p-value</i> | <i>Mean</i>      | <i>S.D</i> | <i>Mean</i> | <i>S.D</i> | <i>p-value</i> |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 22.94        | 4.43       | 23.53       | 4.80       | 0.07           | 24.56            | 5.35       | 24.67       | 5.45       | 0.63           |
| <b>Harvey-Bradshaw</b>        | 7.20         | 1.60       | 5.70        | 5.30       | 0.37           | 6.70             | 1.80       | 5.60        | 3.34       | 0.25           |
| <b>IBDQ</b>                   | 142.67       | 27.90      | 147         | 61.19      | 0.52           | 150.25           | 28.18      | 159.20      | 33.70      | 0.34           |

Το IBDQ είναι έγκυρο αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία και είναι αυτό που χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές δοκιμές (Palis και συν, 2004). Όμως έχει κάποιες αδυναμίες καθώς το αποτέλεσμά του εξαρτάται από την υποκειμενική κρίση του ασθενούς. Αυτή μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες όπως συναισθηματικοί, κοινωνικοί, καθώς και από συμπτώματα που δεν σχετίζονται με τη νόσο (Vlachonicolis και συν, 2003). Αδυναμίες φαίνεται να έχει και το εργαλείο αξιολόγησης ενεργότητας της νόσου Harvey-Bradshaw. Πιο συγκεκριμένα, δεν περιλαμβάνει πληροφορίες όπως είναι το σωματικό βάρος, ο αιματοκρίτης, βιοχημικοί δείκτες και ο πυρετός. Επιπλέον, η παρουσία και η ένταση τυχόν αιματηρών κενώσεων δεν αξιολογείται. Ωστόσο, το εργαλείο Harvey-Bradshaw μπορεί να χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη, αλλά και σε μικρές και σε πιλοτικές μελέτες, καθώς αποτελεί ένα εύχρηστο, οικονομικό και γρήγορο εργαλείο για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου χωρίς να χρειάζεται η ενδοσκοπική εικόνα του εντέρου (Best και συν, 2006). Τέλος, μεταβολές δεν παρατηρήθηκαν και στο δείκτη μάζας σώματος, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη μικρή χρονική διάρκεια της παρέμβασης, αλλά και το μικρό δείγμα της μελέτης.

Πληθώρα μελετών αξιολογούν την κλινική κατάσταση των ασθενών με δείκτες ενεργότητας και ποιότητας ζωής. Ενδεικτικά αναφέρεται η πιλοτική μελέτη των Kaliora και συν, που χρησιμοποίησαν τον δείκτη CDAI για την αξιολόγηση ενεργότητας της νόσου Crohn μετά την χορήγηση MX. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του CDAI συγκρίνοντας τις τιμές πριν και μετά την παρέμβαση (Kaliora και συν, 2007). Επίσης ενδεικτικά αναφέρεται η μελέτη των Gavrilescu και συν, που αξιολόγησαν την ποιότητα ζωής ασθενών με νόσο Crohn με το ερωτηματολόγιο IBDQ. Τα αποτελέσματα έδειξαν συσχέτιση του αποτελέσματος του IBDQ με τον δείκτη CDAI. Όσο μεγαλύτερος ο δείκτης CDAI, τόσο μικρότερο ήταν το αποτέλεσμα του IBDQ. Δηλαδή όσο πιο ενεργή ήταν η νόσος, τόσο χαμηλότερα αξιολογούσαν την ποιότητα ζωής τους οι ασθενείς (Gavrilescu και συν, 2015). Στην παρούσα μελέτη, δεν υπήρξε καμία μεταβολή στο IBDQ και στο Harvey-Bradshaw σε καμία ομάδα, γεγονός που πιθανά να οφείλεται στο μικρό αριθμό δείγματος.

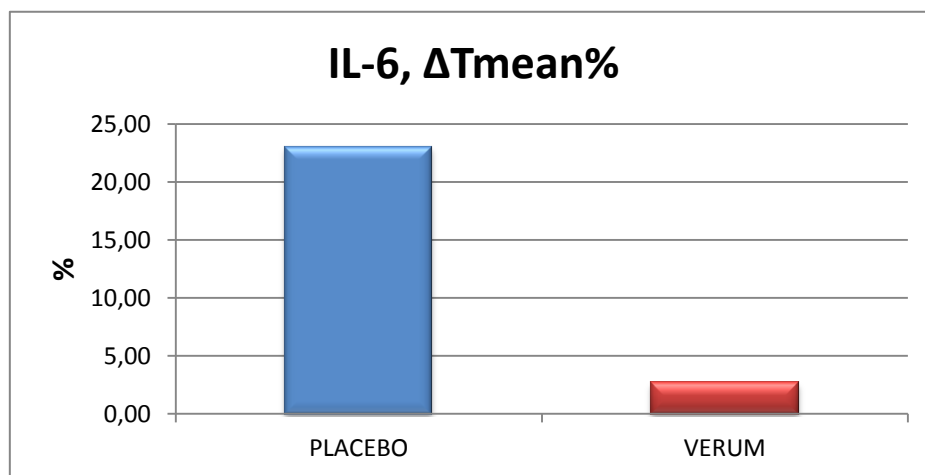
**Πίνακας 7.** Επίπεδα IL-6 ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση με MX ή εικονικό φάρμακο

| Παράμετρος          | Μαστίχα Χίου |      |          |      |         |      |      | Εικονικό φάρμακο |       |          |      |         |       |       |
|---------------------|--------------|------|----------|------|---------|------|------|------------------|-------|----------|------|---------|-------|-------|
| Χρόνος              | Χρόνος 0     |      | Χρόνος 3 |      |         | ΔΤ%  |      | Χρόνος 0         |       | Χρόνος 3 |      |         | ΔΤ%   |       |
|                     | Mean         | S.D  | Mean     | S.D  | p-value | Mean | S.D  | Mean             | S.E   | Mean     | S.D  | p-value | Mean  | S.D   |
| <b>IL-6 (pg/mL)</b> | 18.23        | 7.31 | 17.97    | 9.17 | 0.92    | 2.73 | 38.8 | 23.76            | 10.85 | 30.87    | 24.6 | 0.29    | 23.02 | 48.41 |

Για την αξιολόγηση των επιπέδων της φλεγμονής υπολογίστηκαν τα επίπεδα IL-6 στον ορό των ασθενών. Στον **Πίνακα 7**, φαίνονται τα επίπεδα της IL-6 στον ορό των ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση με MX ή εικονικό φάρμακο.

Από τον **Πίνακα 7** φαίνεται ότι στο τέλος της παρέμβασης υπάρχει τάση αύξησης των επιπέδων της IL-6 στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και MX συγκριτικά με το χρόνο 0, χωρίς όμως να επιτυγχάνεται στατιστική σημαντικότητα. Το **Γράφημα 3** αναπαριστά τη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως μέσο όρο της % διαφοράς της IL-6 πριν και μετά την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης δείχνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά

ανάμεσα στις δύο ομάδες ( $p=0.37$ ), το οποίο οφείλεται στη μεγάλη τυπική απόκλιση που μάλλον προκύπτει από τον μικρό αριθμό δείγματος.



**Γράφημα 3.** Μέσος όρος της επί της εκατό διαφοράς των επιπέδων IL-6 στον ορό των ασθενών , πριν και μετά τη λήψη MX (verum) ή εικονικού φαρμάκου (placebo).

Η IL-6, είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από μια ποικιλία κυττάρων στην οποία περιλαμβάνονται μονοκύτταρα/μακροφάγα, T-κύτταρα και B-κύτταρα. Δρα επάγοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης στα ηπατοκύτταρα, τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων, την ανάπτυξη και την διαφοροποίηση των T-κυττάρων και την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων (Mitsuyama και συν,1991). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ενεργοποίηση της έκφρασης της IL-6 μπορεί να προκληθεί από τραυματισμό του ιστού ή από το στρες (έκθεση σε ακτινοβολία, μικροβιακά προϊόντα, ιοί, άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες) (Dmitrieva και συν, 2016). Ως εκ τούτου, το μόριο αυτό έχει κατηγορηθεί ως μία από τις βασικές κυτταροκίνες της φλεγμονής.

Τα κύτταρα που παράγουν IL-6, καθώς και οι βιολογικές δράσεις της, δείχνουν ότι ίσως εμπλέκεται και στην παθοφυσιολογία των ΙΦΝΕ (Mitsuyama και συν,1991). Πολλές μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό ασθενών με ενεργή νόσο Crohn. Επιπλέον έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα mRNA IL-6 σε φλεγμένων εντερικό βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΝΕ, συγκρινόμενα με δείγματα υγιών ατόμων. Τέλος έχουν ανιχνευθεί αυξημένα επίπεδα του υποδοχέα της IL-6

στον ορό ασθενών σε ενεργή νόσο Crohn σε σύγκριση με ασθενείς σε φάση ύφεσης (Nielsen και συν, 2000).

Πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την IL-6 ως δείκτη φλεγμονής και έχουν χρησιμοποιήσει την μέτρηση των επιπέδων της για να αξιολογήσουν την φλεγμονή ασθενών με νόσο Crohn. Τα αποτελέσματα της πιλοτικής μελέτης των Kaliora και συν, έδειξαν ότι η χορήγηση MX για 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn, μπορούσε να μειώσει στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της IL-6 και γενικά της φλεγμονής (Kaliora και συν, 2007). Παρόλα αυτά, η IL-6 δεν είναι εξειδικευμένος δείκτης της νόσου (Karczewski και συν, 2015), γεγονός που μπορεί επίσης να εξηγήει τη μεγάλη τυπική απόκλιση της στο αίμα των ασθενών.

Περιορισμός της παρούσας μελέτης αποτελούσε το μικρό δείγμα της καθώς και η μικρή διάρκεια παρέμβασης. Επίσης, για την εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών δεν χρησιμοποιήθηκαν ενδοσκοπικά ευρήματα λόγω της δυσκολίας των ασθενών και των ηθικών φραγμών για επεμβατικές μετρήσεις.

Συμπερασματικά, η πρόσληψη της MX, ως φυσικού προϊόντος πλούσιου σε αντιοξειδωτικά, φαίνεται να ασκεί αντιοξειδωτική δράση σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn. Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης αποτελούν πρώιμα αποτελέσματα μιας μεγαλύτερης κλινικής δοκιμής χορήγησης MX σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Φαίνεται πως η MX, με τις ευεργετικές ιδιότητες της, έχει θέση ως επικουρική θεραπεία στη διαχείριση των ΙΦΝΕ.

## **Βιβλιογραφία**

- Abdel-Rahman, A.-H. Y.; Youssef Soad, A.M. Mastich as an antioxidant, Journal of the American Oil Chemists' Society, October 1975, Volume 52, Issue 10, pp 423-423)
- Alzoghaibi MA. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. World journal of gastroenterology. 2013;19(39):6540-7. Epub 2013/10/24.
- Andrikopoulos NK, Kaliora AC, Assimopoulou AN, Papapeorgiou VP. Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against in vitro LDL oxidation. Phytotherapy research : PTR. 2003;17(5):501-7. Epub 2003/05/16.
- Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. Journal of internal medicine. 2002;252(6):475-96. Epub 2002/12/11.
- Assimopoulou, A.N.; Zlatanov, S.N.; Papageorgiou, V.P. Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrates. Food Chemistry.
- Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. Inflammatory bowel diseases. 2006;12(4):304-10. Epub 2006/04/25.
- Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2003 Jul;3(7):521-33.
- Buning C, Lochs H. Conventional therapy for Crohn's disease. World journal of gastroenterology. 2006;12(30):4794-806. Epub 2006/08/29.
- Cayci M, Bostanci EB, Turhan N, Karaman K, Dalgic T, Ozer I, et al. The analysis of clinico-pathologic characteristics in patients who underwent surgery due to stricturing and non-perineal fistulizing forms of Crohn's disease: a retrospective cohort study. International journal of surgery. 2015;15:49-54. Epub 2015/02/04.
- Cecil. Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Στο: Παθολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 5η έκδοση, 2003: 420-25.
- Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. Autoimmunity reviews. 2014;13(4-5):463-6. Epub 2014/01/16.
- De Felice KM, Katzka DA, Raffals LE. Crohn's Disease of the Esophagus: Clinical Features and Treatment Outcomes in the Biologic Era. Inflammatory bowel diseases. 2015;21(9):2106-13. Epub 2015/06/18.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part

- 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(10):965-90. Epub 2012/10/09.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(10):991-1030. Epub 2012/10/09.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):28-62. Epub 2010/12/03.
- Dimas KS, Pantazis P, Ramanujam R. Review: Chios mastic gum: a plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties. *In vivo*. 2012;26(5):777-85. Epub 2012/09/06.
- Dmitrieva OS, Shilovskiy IP, Khaitov MR, Grivennikov SI. Interleukins 1 and 6 as Main Mediators of Inflammation and Cancer. *Biochemistry Biokhimiia*. 2016;81(2):80-90. Epub 2016/06/05.
- Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(7):2179-94. Epub 2016/02/24.
- Eade MN, Cooke WT, Williams JA. Liver disease in Crohn's disease. A study of 100 consecutive patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1971;6(3):199-204. Epub 1971/01/01.
- Gavrilescu O, Dranga M, Mihai C, Prelipcean CC. Quality of Life in Crohn's Disease Patients. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2015;119(2):340-5. Epub 2015/07/25.
- Georgiadis I, Karatzas T, Korou LM, Katsilambros N, Perrea D. Beneficial health effects of Chios Gum Mastic and peroxisome proliferator-activated receptors: indications of common mechanisms. *Journal of medicinal food*. 2015;18(1):1-10. Epub 2014/08/19.
- Gioxari A, Kaliora AC, Papalois A, Agrogiannis G, Triantafillidis JK, Andrikopoulos NK. Pistacia lentiscus resin regulates intestinal damage and inflammation in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Journal of medicinal food*. 2011;14(11):1403-11. Epub 2011/05/27.

- Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH. CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(1):3-15. Epub 1996/07/01.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;315(8167):514.
- Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2003;8(3):247-83. Epub 2003/08/30.
- Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical microbiology reviews*. 2002;15(1):79-94. Epub 2002/01/10.
- Himmel ME, Hardenberg G, Piccirillo CA, Steiner TS, Levings MK. The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease. *Immunology*. 2008;125(2):145-53. Epub 2008/09/19.
- Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(10):1961-81. Epub 2012/04/11.
- Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterology clinics of North America*. 1997;26(1):129-39. Epub 1997/03/01.
- Kaliora AC, Stathopoulou MG, Triantafillidis JK, Dedoussis GV, Andrikopoulos NK. Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(5):748-53. Epub 2007/02/06.
- Karczewski J, Swora-Cwynar E, Rzymiski P, Poniedziałek B, Adamski Z. Selected biologic markers of inflammation and activity of Crohn's disease. *Autoimmunity*. 2015;48(5):318-27. doi: 10.3109/08916934.2015.1016221. Epub 2015 Feb 24.
- Kaufman SS, Vanderhoof JA, Young R, Perry D, Raynor SC, Mack DR. Gastroenteric inflammation in children with ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(7):1209-12. Epub 1997/07/01.
- Kimura K, Hunter SF, Thollander MS, Loftus EV, Jr., Melton LJ, 3rd, O'Brien PC, et al. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. *Mayo Clinic proceedings*. 2000;75(8):802-6. Epub 2000/08/16.
- Koutsoudaki C, Krsek M, Rodger A. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* Var. chia. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005;53(20):7681-5. Epub 2005/09/30.

- Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):467-71. Epub 2014/01/16.
- Leddin D, Tamim H and Levy AR. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in eastern Canada: a population database study. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 140
- Loizou S, Paraschos S, Mitakou S, Chrousos GP, Lekakis I, Moutsatsou P. Chios mastic gum extract and isolated phytosterol tirucallol exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Experimental biology and medicine*. 2009;234(5):553-61. Epub 2009/02/24.
- M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2013; 6: 33-47.
- Manuc TE, Manuc MM, Diculescu MM. Recent insights into the molecular pathogenesis of Crohn's disease: a review of emerging therapeutic targets. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2016;9:59-70. Epub 2016/04/05.
- Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):898-906. Epub 1979/10/01.
- Melmed GY, Abreu MT. New insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Current gastroenterology reports*. 2004;6(6):474-81. Epub 2004/11/06.
- Mitsuyama K, Sata M, Tanikawa K. Significance of interleukin-6 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia Japonica*. 1991;26(1):20-8. Epub 1991/02/01.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW and Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54, e42; quiz e30.
- Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JC, Araujo OR, Goulart MO. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? *Redox biology*. 2015;6:617-39. Epub 2015/11/02.
- Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2007;149(4):173-86. Epub 2007/03/27.
- Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(2):359-67. Epub 2000/02/24.

- Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(3):261-9. Epub 2004/08/05.
- Paraschos S, Magiatis P, Mitakou S, Petraki K, Kalliaropoulos A, Maragkoudakis P, et al. In vitro and in vivo activities of Chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(2):551-9. Epub 2006/11/23.
- Paraschos S, Mitakou S, Skaltsounis AL. Chios gum mastic: A review of its biological activities. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(14):2292-302. Epub 2012/03/15.
- Rajendran N, Kumar D. Role of diet in the management of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(12):1442-8. Epub 2010/03/25.
- Rezaie A, Parker RD, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause? *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(9):2015-21. Epub 2007/04/04.
- Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(30):4819-31. Epub 2006/08/29.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
- Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1275-85 e2. Epub 2015/07/15.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53. Epub 2006/05/16.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2005;19 Suppl A:5A-36A. Epub 2005/09/10.
- Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P; American College of Gastroenterology IBD Task Force. An evidence-based systematic review on medical therapies for

inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106 Suppl 1:S2-25; quiz S26

Terlecky SR, Terlecky LJ, Giordano CR. Peroxisomes, oxidative stress, and inflammation. World journal of biological chemistry. 2012;3(5):93-7. Epub 2012/06/01.

Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. Current gastroenterology reports. 2009;11(3):234-7. Epub 2009/05/26.

Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's & colitis. 2010;4(1):7-27. Epub 2010/12/03

Vlachonikolis IG, Pallis AG, Mouzas IA. Improved validation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and development of a short form in Greek patients. The American journal of gastroenterology. 2003;98(8):1802-12. Epub 2003/08/09.

Vlastos D, Drosopoulou E, Efthimiou I, Gavriilidis M, Panagaki D, Mpatziou K, et al. Genotoxic and Antigenotoxic Assessment of Chios Mastic Oil by the In Vitro Micronucleus Test on Human Lymphocytes and the In Vivo Wing Somatic Test on Drosophila. PloS one. 2015;10(6):e0130498. Epub 2015/06/26.

Wedrychowicz A, Zajac A, Tomasik P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. World journal of gastroenterology. 2016;22(3):1045-66. Epub 2016/01/27.

Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2007;448(7152):427-34. Epub 2007/07/27.

Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(12):22529-42. Epub 2016/02/18

Zhou L, Satoh K, Takahashi K, Watanabe S, Nakamura W, Maki J, et al. Re-evaluation of anti-inflammatory activity of mastic using activated macrophages. In vivo. 2009;23(4):583-9. Epub 2009/07/02.

Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου. [Τεχνικά Χαρακτηριστικά]  
[http://mastic.gr/contents/fr/MASTIC%20GUM%20Technical\\_Specificatons2009.pdf](http://mastic.gr/contents/fr/MASTIC%20GUM%20Technical_Specificatons2009.pdf).

Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου. <http://www.gummastic.gr>.

## Παράρτημα:

### ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

#### ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A.1. Κωδικός ασθενούς

A.2. Όνομα:

Επώνυμο:

A.3. Τηλέφωνο οικίας:

Κινητό:

A.4. Έτος γέννησης:

A.5. Οικογενειακή κατάσταση:

Παντρεμένος

ανύπαντρος

διαζευγμένος

χήρος

Έτη εκπαίδευσης:

Ένα έως εννέα χρόνια (1-9) εκπαίδευσης .....

Δέκα έως δώδεκα (10-12) χρόνια εκπαίδευσης .....

Πάνω από δώδεκα (>12) χρόνια εκπαίδευσης .....

#### ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ύψος

Βάρος

ΔΜΣ

Ποσοστό σωματικού λίπους

Ποσοστό μυϊκής μάζας

#### ΝΟΣΟΣ

Ελκώδης κολίτιδα ....

Νόσος Crohn ....

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

#### ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΦΕΝ

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Σύντομο ιστορικό της ΙΦΕΝ  |  |
| Ενεργότητα νόσου           |  |
| Εντόπιση νόσου             |  |
| Διάρκεια νόσου (έτη)       |  |
| Ηλικία έναρξης συμπτωμάτων |  |
| Ηλικία διάγνωσης της νόσου |  |
| Εξωεντερικές εκδηλώσεις    |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>Ήπαρ</p> <p>Δέρμα-βλεννογόνοι</p> <p>Σκελετικό σύστημα</p> <p>Οφθαλμοί</p> <p>Αιματολογικές διαταραχές</p> <p>Εμβολικά επεισόδια</p> <p>Αναπνευστικό</p> <p>Ουροποιητικό</p> <p>Εντερικές επιπλοκές</p> <p>Περιπρωκτικές βλάβες</p> <p>Ραγδαία αιμορραγία</p> <p>Τοξικό megacolon</p> <p>Πολύποδες</p> <p>Στενώσεις</p> <p>Συρίγγια</p> <p>Αποστήματα</p> <p>Καρκίνος</p> |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

#### ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΤΩΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ)

|                   |  |  |  |
|-------------------|--|--|--|
| 5-ASA             |  |  |  |
| Κορτικοειδή       |  |  |  |
| Αζαθειοπρίνη      |  |  |  |
| Μετρονιδαζόλη     |  |  |  |
| Σιπροφλοξασίνη    |  |  |  |
| Στοιχειακή διαίτα |  |  |  |

|                              |  |  |  |
|------------------------------|--|--|--|
|                              |  |  |  |
| <i>MODULEN IBD</i>           |  |  |  |
| <i>T. P. N.</i>              |  |  |  |
| <i>Βιολογικοί παράγοντες</i> |  |  |  |
| <i>Άλλη</i>                  |  |  |  |

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΝΑΙ .... ΟΧΙ ....

#### ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΩΔΙΚΟΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

- ΗΛΙΚΙΑ:
- ΠΑΡΟΝ ΒΑΡΟΣ (KG):
- ΣΥΝΗΘΕΣ ΒΑΡΟΣ (KG):
- ΥΨΟΣ (CM):
- ΔΜΣ :
- ΛΙΠΟΜΕΤΡΗΣΗ: ΟΛΙΚΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ (%):  
ΜΥΪΚΗ ΜΑΖΑ (%):
- ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΙΔΙΑ , ΧΩΡΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΧΡΟΝΟ;
- ΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΥ ΤΥΠΟΥ ΔΙΑΙΤΑ;

| Τρόφιμα                                                                                         | Συχνότητα κατανάλωσης | Μέγεθος μερίδας |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Δημητριακά ολικής αλέσεως</b><br>ψωμί<br>ζυμαρικά<br>ρύζι<br>δημητριακά πρωινού<br>φρυγανιές |                       |                 |
| <b>Πατάτες</b><br>βραστές<br>ψητές<br>τηγανητές                                                 |                       |                 |
| <b>Φρούτα και χυμούς</b><br>φρέσκα φρούτα<br>αποξηραμένα φρούτα<br>χυμοί                        |                       |                 |
| <b>Λαχανικά και σαλάτες</b><br>ωμά<br>βρασμένα                                                  |                       |                 |
| <b>Όσπρια</b>                                                                                   |                       |                 |
| <b>Ψάρι και σούπες</b><br>ψητό<br>βραστό<br>τηγανητό                                            |                       |                 |
| <b>Κόκκινο κρέας και προϊόντα του</b><br>κρέας<br>αλλαντικά                                     |                       |                 |
| <b>Πουλερικά</b>                                                                                |                       |                 |

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| κρέας<br>αλλαντικά                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά</b><br>γάλα<br>γιασούρτι<br>λευκά τυριά<br>κίτρινα τυριά |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>Αλκοολούχα ποτά</b><br>κρασί<br>μπύρα<br>άλλο                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>Αναψυκτικά</b>                                                                         | Coca-cola <input type="checkbox"/> NAI <input type="checkbox"/> OXI<br>Sprite <input type="checkbox"/> NAI <input type="checkbox"/> OXI<br>Ανθρακούχοι χυμοί <input type="checkbox"/> NAI <input type="checkbox"/> OXI<br>Χωρίς ζάχαρη <input type="checkbox"/> NAI <input type="checkbox"/> OXI                       |  |
| <b>Καφέ καθημερινά</b><br>τύπος καφέ<br><br>φλιτζάνια/ημέρα                               | <input type="checkbox"/> NAI <input type="checkbox"/> OXI<br><input type="checkbox"/> Ελληνικός<br><input type="checkbox"/> Νεσ / cappuccino<br><input type="checkbox"/> Φίλτρου<br><input type="checkbox"/> 0-1(60 gr καφεΐνης) <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> 5+ |  |
| <b>Τσάι καθημερινά</b><br>Φλιτζάνια/ημέρα                                                 | <input type="checkbox"/> NAI <input type="checkbox"/> OXI<br><input type="checkbox"/> 0-1(60 gr τεινής) <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> 5+                                                                                                                          |  |

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

Ανάκληση 24ώρου

| ΓΕΥΜΑ        | ΤΡΟΦΙΜΟ<br>(...../...../.....) | ΤΡΟΦΙΜΟ<br>(...../...../.....) | ΤΡΟΦΙΜΟ<br>(...../...../.....) |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ΠΡΩΙΝΟ       |                                |                                |                                |
| ΔΕΚΑΤΙΑΝΟ    |                                |                                |                                |
| ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ  |                                |                                |                                |
| ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΟ |                                |                                |                                |
| ΒΡΑΔΙΝΟ      |                                |                                |                                |
| ΠΡΟ ΥΠΝΟΥ    |                                |                                |                                |

## ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

### HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

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

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

## ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

### ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ TRUELOVE & WITTS

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

## MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC

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

### 5) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή

1-2 πάνω από το κανονικό

3-4 πάνω από το κανονικό

>5 πάνω από το κανονικό

### 6) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα

Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις

Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις

Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

### 7) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος

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

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

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

### 8) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

Σοβαρή νόσος

### **Inflammatory Bowel Disease Questionnaire**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;**

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

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

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

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

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

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

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

**Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε γενική αδιαθεσία;**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε κατάθλιψη ή αποθάρρυνση;**

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

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

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

3. Πολύ συχνά.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Περισσότερο έντονο πρόβλημα από ποτέ άλλοτε. 5. Ελαφρό πρόβλημα.

2. Εξαιρετικά έντονο πρόβλημα.

6. Ελάχιστο πρόβλημα.

3. Μεγάλο πρόβλημα.

7. Καθόλου πρόβλημα.

4. Μέτριο πρόβλημα.

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

1. Περισσότερο έντονο πρόβλημα από ποτέ άλλοτε. 5. Ελαφρό πρόβλημα.

2. Εξαιρετικά έντονο πρόβλημα.

6. Ελάχιστο πρόβλημα.

3. Μεγάλο πρόβλημα.

7. Καθόλου πρόβλημα.

4. Μέτριο πρόβλημα.

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

1. Όλο το διάστημα.

5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.

6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Όλο το διάστημα.

5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά.

6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά.

7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Καθόλου.

5. Πολύ συχνά.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- |                                                            |                           |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. Πλήρης περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.                | 5. Ελαφρός περιορισμός.   |
| 2. Εξαιρετικά μεγάλος περιορισμός<br>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 ενέξαπτοι;**

- |                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| 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

### 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 **ανστηρά εθελοντική** συμμετοχή μου στη μελέτη αυτή υπό την επίβλεψη της Επ. Καθηγήτριας κ. Ανδριάνας Καλιώρα.

Ονοματεπώνυμο Εθελοντή \_\_\_\_\_

Διεύθυνση \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_

Τηλ. ☎

Fax

Mail

Ημερομηνία \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Υπογραφή Εθελοντή

\_\_\_\_\_