



Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας –
Διατροφής

Αθήνα 2016

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



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- ❖ ΚΑΛΙΩΡΑ ΑΝΔΡΙΑΝΑ – Επίκουρη Καθηγήτρια [Επιβλέπουσα]
- ❖ ΔΕΔΟΥΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ – Καθηγητής
- ❖ ΤΣΙΓΚΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ - Καθηγητής

Γκέκου Μαριάννα

AM 21262

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

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

Γκέκου Μαριάννα ΑΜ 21262

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- ❖ **ΚΑΛΙΩΡΑ ΑΝΔΡΙΑΝΑ**, Επίκουρη Καθηγήτρια, [Επιβλέπουσα]
- ❖ **ΔΕΔΟΥΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**, Καθηγητής
- ❖ **ΤΣΙΓΚΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**, Καθηγητής

Αθήνα 2016

***Στον υπέροχο γιο μου
Παναγιώτη-Ιωάννη***

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της πτυχιακής μου εργασίας κ. Καλιώρα Ανδριάνα, Επίκουρη Καθηγήτρια του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα και να συμμετάσχω ενεργά στη μελέτη του. Επίσης την ευχαριστώ για όλη τη στήριξη της κατά την εκπόνηση της πτυχιακής εργασίας, για τη διόρθωση της τελικής εργασίας, αλλά και για τις γνώσεις που μου μετέδωσε κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Ευχαριστώ πολύ τον κ. Δεδούση Γεώργιο και τον κ. Τσίγκο Κωνσταντίνο, Καθηγητές του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για τη συμμετοχή τους στην τριμελή επιτροπή, για τις χρήσιμες υποδείξεις τους, καθώς και για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στη μεταδιδακτορική ερευνήτρια κ. Γκιοζάρη Αριστέα, καθώς και στην υποψήφια διδάκτορα κ. Παπαδά Ευσταθία για τις πολύτιμες συμβουλές τους σε θεωρητικό και πρακτικό επίπεδο κατά την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ξεχωριστά τα μέλη της οικογένειάς μου, χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση των οποίων δε θα είχε υλοποιηθεί ούτε το όμορφο «ταξίδι» μου στην επιστήμη της Διαιτολογίας – Διατροφολογίας, ούτε βέβαια και η παρούσα πτυχιακή εργασία:

- ❖ το σύζυγό μου Δημήτρη Τουλούμη, ο οποίος διέκρινε μέσα μου την αγάπη για την επιστήμη της Διαιτολογίας, συμφώνησε να ξαναγίνω φοιτήτρια προκειμένου να υλοποιήσω το όνειρό μου και επέδειξε μεγάλη υπομονή κατά τη μελέτη μου.
- ❖ τον αδερφό μου Μιχάλη, Χημικό (M.Sc Αναλυτικής Χημείας και M.Sc Διδακτικής της Χημείας), ο οποίος με υποστήριξε στο μάθημα της Χημείας, ώστε να επιτύχω στις Κατατακτήριες εξετάσεις.
- ❖ τους γονείς μου Απόστολο και Μαρία για την έμπρακτη συμπαράστασή τους καθ' όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου και ιδιαίτερα μετά τη γέννηση του γιου μου.
- ❖ το γιο μου Παναγιώτη - Ιωάννη, το χαμόγελο του οποίου μου έδινε δύναμη να συνεχίσω και να ολοκληρώσω το συντομότερο τις σπουδές μου.

Σκοπό της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η μελέτη της επίδρασης της πρόσληψης φυσικού συμπληρώματος με μαστίχα Χίου σε κλινικούς δείκτες ασθενών με ενεργή νόσο Crohn και συγκεκριμένα η επίδραση συμπληρώματος μαστίχας Χίου:

A) σε εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής: 1) CRP ορού αίματος, 2) χυμοκίνη CXCL8/IL-8 (ιντερλευκίνη-8) ορού αίματος και 3) καλπροτεκτίνη και λυσοζύμη κοπράνων,

B) σε δείκτες αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των ασθενών: 1) δείκτης μάζας σώματος, 2) δείκτης ενεργότητας της νόσου Harvey – Bradshaw και 3) σκορ ειδικού ερωτηματολογίου εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με IΦNE (IBD-Q).

ΣΥΝΤΜΗΣΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
5-ASA	Ενώσεις του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος
ASCA	Αντισώματα έναντι του σακχαρομύκητα <i>Cerevisiae</i>
BMI	Body Mass Index (Δείκτης Μάζας Σώματος)
CAC	Καρκίνος σχετικός με κολίτιδα (Colitis Associated Cancer)
CD	Νόσος Crohn (Crohn's Disease)
CDAI	Δείκτης ενεργότητας νόσου Crohn (Crohn's Disease Activity Index)
CXCL8/IL-8	Χυμοκίνη CXCL8/IL-8 (πρώην ιντερλευκίνη 8)
FODMAPs	Ζυμώσιμοι ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols)
GSH	Γλουταθειόνη (Glutathione)
GWAS	Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (Genome Wide Association Studies)
HLA	Ανθρώπινα αντιγόνα λευκοκυττάρων (Human Leucocyte Antigen)
H-B	Δείκτης ενεργότητας νόσου Crohn "Harvey – Bradshaw"
HP	Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (<i>Helicobacter Pylori</i>)
ICAM	διακυτταρικό συνδετικό μόριο (Intracellular Adhesion Molecule)
IFN-γ	Ιντερφερόνη-γ (Interferon-γ)
IL-	Ιντερλευκίνη-
LPS	Λιποπολυσακχαρίδιο (Lipopolysaccharide)
MDA	Μαλοναλδεϋδη (Malondialdehyde)
MIF	Παράγοντας αναστολής της μετανάστευσης των μακροφάγων (Macrophage Migration Inhibitory Factor)
MDR1	"Multi Drug Resistance" πρωτεΐνη
MUFAs	Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (Monounsaturated Fatty Acids)
NF-κB	Πυρηνικός παράγοντας -κΒ (Nuclear Factor – kappa Beta)
NKT	Υποκατηγορία των T-κυττάρων (Natural Killer T cells)
NRI	Δείκτης διατροφικού κινδύνου (Nutritional Risk Index)
oxLDL	Οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (Oxidized Low Density Lipoprotein)
p-ANCA	Περιπυρηνικά αντι-ουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα

PBMC	Μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PUFAs	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Polyunsaturated Fatty Acids)
RNS	Ενεργές μορφές αζώτου (Reactive Nitrogen Species)
ROS	Ενεργές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species)
SFAs	Κορεσμένα λιπαρά οξέα (Saturated Fatty Acids)
SOD	Υπεροξειδίο της δισμουτάσης (Superoxide Dismutase)
TAP	Ολικό αντιοξειδωτικό δυναμικό πλάσματος (Total Antioxidant Potential)
TBNS	2,4,6-τρινιτροβενζολοσουλφονικό οξύ (Trinitrobenzene Sulfonic Acid)
TL1A	Κυτταροκίνη της οικογένειας TNF (TNF-like ligand)
TNF (-α ή -β)	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου (Tumor Necrosis Factor)
UC	Ελκώδης κολίτιδα (Ulcerative Colitis)
VCAM	Αγγειακό συνδετικό μόριο (Vascular Cell Adhesion Molecule)
VZV	Ιός Έρπητα Ζωστήρα (Varicella Zoster Virus)
ΓΕΣ	Γαστρεντερικό σύστημα
ΙΦΝΕ	Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου

Ανασκόπηση: Η νόσος του Crohn (Crohn's Disease - CD) και η ελκώδης κολίτιδα (Ulcerative Colitis-UC) αποτελούν τις δύο κύριες μορφές της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ), χρόνια νόσος του γαστρεντερικού συστήματος με χαρακτηριστικές εναλλαγές περιόδων ύφεσης και έξαρσης. Μελέτες υποδεικνύουν πως η παθογένεια της ΙΦΝΕ σχετίζεται με απορρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης, η οποία πυροδοτείται από περιβαλλοντολογικά ερεθίσματα σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Η μη ικανοποιητική προσκόλληση των ασθενών στη συμβατική φαρμακοθεραπεία λόγω της χρονιότητας της αγωγής και των συχνών παρενεργειών, καθώς και η ανάγκη ανάδειξης φυσικών προϊόντων με βιοπροστατευτική δράση, τα οποία δύνανται να δράσουν επικουρικά της φαρμακευτικής αγωγής, αποτέλεσαν κινητήριο μοχλό για τους ερευνητές της μαστίχας Χίου. Η μαστίχα Χίου, η οποία είναι η αρωματική ρητινώδης έκκριση του σχίνου *Pistaccia Lentiscus var Chia* (Duham), αναδείχθηκε μέσω πλήθους μελετών ως προϊόν με ποικίλες ευεργετικές δράσεις, όπως αντιμικροβιακή, αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδης και αντινεοπλασματική. Τα παραπάνω ευρήματα έστρεψαν το ενδιαφέρον ομάδας ερευνητών στην πιθανότητα η πρόσληψη μαστίχας Χίου να δράσει ευεργετικά στην ΙΦΝΕ, με ήδη ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε επίμυες με χημική κολίτιδα, αλλά και ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Σκοπός: Η μελέτη της επίδρασης της πρόσληψης φυσικού συμπληρώματος με μαστίχα Χίου σε κλινικούς δείκτες ασθενών με ενεργή νόσο Crohn και συγκεκριμένα η επίδραση συμπληρώματος 2,8g μαστίχας Χίου

A) σε εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής: 1) CRP ορού αίματος, 2) χυμοκίνη CXCL8/IL-8 (ιντερλευκίνη-8) ορού αίματος και 3) καλπροτεκτίνη και λυσοζύμη κοπράνων, καθώς και

B) σε δείκτες αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των ασθενών: 1) δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), 2) δείκτης ενεργότητας της νόσου Harvey – Bradshaw και 3) σκορ ειδικού ερωτηματολογίου εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ (IBD-Q)

Μεθοδολογία: Οι 96 εθελοντές οι οποίοι τηρούσαν τα κριτήρια ένταξης χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα ελέγχου, η οποία ελάμβανε εικονικό σκεύασμα και την ομάδα παρέμβασης, η οποία ελάμβανε 2,8g μαστίχας Χίου σε μορφή ταμπλέτας καθημερινά για 3 μήνες. Στο υποσύνολο αυτών που ολοκλήρωσαν μέχρι τώρα την παρέμβαση, 10 από την ομάδα εικονικού σκευάσματος και 10 από την ομάδα μαστίχας (N=20), διεξήχθη προσδιορισμός της CRP ορού αίματος και προσδιορισμός της CXCL8/IL-8 ορού καθώς και της καλπροτεκτίνης και

λυσοζύμης κοπράνων. Στατιστική αξιολόγηση των ευρημάτων διεξήχθη πριν και μετά την παρέμβαση. Επίσης αξιολογήθηκαν και αναλύθηκαν στατιστικά πριν και μετά την παρέμβαση ο ΔΜΣ, ο δείκτης ενεργότητας της νόσου Harvey – Bradshaw και το σκορ του ειδικού ερωτηματολογίου εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ (IBD-Q).

Αποτελέσματα: Στην ομάδα μαστίχας διαπιστώθηκε μείωση της CRP και αύξηση του ΔΜΣ (στοιχεία στατιστικά σημαντικά). Επίσης παρατηρήθηκε μείωση της καλπροτεκτίνης, του σημαντικότερου βιοδείκτη της ΙΦΝΕ, έναντι αύξησης στην ομάδα εικονικού σκευάσματος. Όσον αφορά στη λυσοζύμη και στο δείκτη ενεργότητας Harvey – Bradshaw, καταγράφεται μείωση μεγαλύτερη στην ομάδα της μαστίχας. Αν και η επίδραση σε αυτό το μικρό δείγμα δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά, μολαταύτα η σημασία του ευρήματος είναι υψηλή. Στη σύγκριση της επί της % διαφοράς μεταξύ επίδρασης συμπληρώματος μαστίχας και εικονικού σκευάσματος, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη CRP και στην καλπροτεκτίνη. Βελτίωση της ποιότητας ζωής εμφανίζουν και οι δύο ομάδες (μη στατιστικά σημαντική). Η δε CXCL8/IL-8 δεν ανιχνεύθηκε στον ορό.

Συμπεράσματα: Η καθημερινή πρόσληψη συμπληρώματος μαστίχας Χίου σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn φαίνεται να συνεισφέρει στη μείωση της εντερικής φλεγμονής (καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης), στη μείωση της CRP και στη βελτίωση της κλινικής εικόνας όσον αφορά στο ΔΜΣ και στο δείκτη Harvey – Bradshaw. Φαίνεται απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα εθελοντών προκειμένου να καταδειχθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε όλους τους δείκτες.

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

Background: Crohn's disease (Crohn's Disease - CD) and ulcerative colitis (Ulcerative Colitis-UC) are the two major types of idiopathic inflammatory bowel disease (IBD), a chronic, relapsing and remitting disease of the gastrointestinal tract. Studies indicate that the pathogenesis of IBD is associated with deregulation of the immune response, triggered by environmental stimulation in genetically predisposed individuals. The poor adherence of patients to conventional pharmacotherapy due to the chronicity of treatment and to the frequency of side effects, in combination with the need for promotion of natural products with bioprotective action, which can improve the clinical outcome of conventional pharmacotherapy, were spurring for researchers of Mastiha. Mastiha, which is the aromatic resinous secretion of *Pistaccia Lentiscus* var *Chia*, emerged through a lot of studies as having various beneficial effects, such as antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor. These findings were the spark for a group of researchers to study the probability that Mastiha intake may exhibit beneficial effect in IBD, with already encouraging results in a rat model of TNBS colitis and in individuals with IBD.

Purpose: To investigate the effect of a dietary supplement containing natural Mastiha, in patients with active Crohn's disease, and in particular the effect

A) in biomarkers of inflammation: 1) serum CRP, 2) serum chemokine CXCL8 / IL-8 (interleukin-8) 3) fecal calprotectin and 4) fecal lysozyme

B) in "Harvey – Bradshaw" activity index of disease, score of quality of life of IBD patients (IBD-Q) and body mass index (BMI).

Methods: The 96 volunteers included in trial were randomly allocated into two arms, the active arm, receiving Mastiha in the form of a tablet (2,8g daily) and the placebo arm. In a subgroup of these so far completed the intervention, 10 in the Mastiha arm and 10 in the placebo arm (N = 20), serum CRP, serum CXCL8 / IL-8 and also fecal calprotectin and lysozyme were measured. Furthermore, "Harvey – Bradshaw" activity index of the disease, the score of quality of life of IBD patients (IBD-Q) and BMI were assessed. Statistical analysis was performed applying the SPSS statistics, version 19.0 (SPSS Inc, Chicago IL) for Windows.

Results: A statistically significant decrease in CRP ($p < 0.05$) and significant increase in BMI were found in the Mastiha group. In a comparison of the % difference between the effect of Mastiha supplement and placebo, statistically significant results were observed in CRP and

calprotectine. In Mastiha arm fecal calprotectine was decreased versus increase in placebo. Similarly, lysozyme and Harvey – Bradshaw decreased largely in Mastiha compared to placebo. CXCL8 / IL-8 was not detected in serum.

Conclusion: Daily intake of Mastiha supplement by patients with active Crohn's disease appears to contribute to regulation of intestinal inflammation (shown by calprotectin and lysozyme levels), regulation of serum CRP and increase in BMI. A larger sample of volunteers may be required to demonstrate statistically significant differences in the rest of indicators. In addition to, CXCL8 / IL-8 is not necessarily detected in the serum of patients.

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

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛΙΔΑ
Ευχαριστίες	4
Σκοπός	5
Συντμήσεις	6
Περίληψη	8
Abstract	10
ΜΕΡΟΣ Α: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	
1.1 Εισαγωγικά στοιχεία	16
1.2 Επιδημιολογία	16
1.3 Παθογενετικός μηχανισμός	17
1.4 Αιτιολογικοί παράγοντες	18
1.4.1 Γενετικοί παράγοντες	19
1.4.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	20
1.4.3 Πιθανοί προστατευτικοί παράγοντες	24
1.5 Κλινική εικόνα	25
1.5.1 Γενικές εκδηλώσεις	25
1.5.2 Εντερικές εκδηλώσεις	25
1.5.3 Εξωεντερικές εκδηλώσεις	26
1.6 Επιπλοκές	27
1.6.1 Στενώσεις και απόφραξη του εντέρου	27
1.6.2 Συρίγγια	27
1.6.3 Διάτρηση του εντέρου	27
1.6.4 Ανάπτυξη καρκίνου	27
1.6.5 Σύνδρομο βραχέος εντέρου	28
1.6.6 Προβλήματα αναπαραγωγικής υγείας	28
1.7 Διάγνωση	28
1.8 Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά	29
1.8.1 Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά	30
1.8.2 Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά	31
1.9 Διαφορική διάγνωση	31

1.10 Κοινωνικοοικονομική επίδραση	32
1.10.1 Επίδραση στους πάσχοντες σε κοινωνικό επίπεδο	32
1.10.2 Επίδραση στο κοινωνικό σύνολο	32
1.10.3 Οικονομική επίδραση	32
1.11 Θεραπευτική αντιμετώπιση	32
1.11.1 Φαρμακευτική θεραπεία	32
1.11.2 Χειρουργική αντιμετώπιση	34
1.12 Πρόγνωση	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ	
2.1 Διατροφικά προβλήματα	36
2.1.1 Δυσθρεψία	36
2.1.2 Ανεπάρκειες μικροστοιχείων	37
2.1.3 Υπερβαρότητα – Παχυσαρκία	37
2.2 Η αντίληψη των ασθενών για τη διατροφή επί ΙΦΝΕ	38
2.3 Διατροφική αντιμετώπιση	38
2.3.1 Στόχοι διατροφικής αντιμετώπισης	38
2.3.2 Κατάρτιση διαιτολογίου	39
2.3.3 Διατροφική αντιμετώπιση σε φάσεις έξαρσης	39
2.3.4 Συμπληρώματα διατροφής	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ, ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ & ΙΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΗΝ ΙΦΝΕ	
3.1 Ανάπτυξη φλεγμονής	41
3.1.1 Γενικά στοιχεία	41
3.1.2 Μηχανισμός ανάπτυξης φλεγμονής στην ΙΦΝΕ	41
3.2 Οξειδωτικό στρες	42
3.2.1 Γενικά στοιχεία	42
3.2.2 Μηχανισμός ανάπτυξης οξειδωτικού στρες στην ΙΦΝΕ	43
3.3 Μηχανισμός ιστικής βλάβης	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ	
4.1 Γενικά στοιχεία	45
4.2 Ιστορικά στοιχεία	45
4.3 Χαρακτηριστικά του μαστιχόδεντρου	45
4.4 Διαδικασία παραγωγής ρητίνης	46
4.5 Γεωργικές απαιτήσεις	46
4.6 Διαδικασίες πριν την εμπορική διάθεση	48
4.7 Προϊόντα της μαστίχας	48
4.8 Φυσικές ιδιότητες	50

4.9 Χημική σύσταση	50
4.9.1 Μαστιχέλαιο	50
4.9.2 Τερπένια	50
4.9.3 Φαινολικές ενώσεις	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ & ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΗΣ	
5.1 Ευεργετικές δράσεις μαστιχελαίου	54
5.2 Ευεργετικές δράσεις τερπενίων	55
5.3 Ευεργετικές δράσεις φαινολικών συστατικών	55
5.4 Ευεργετικές δράσεις της μαστίχας στο σύνολό της	55
5.4.1 Αντιμικροβιακή δράση	56
5.4.2 Αντινεοπλασματική δράση	56
5.4.3 Αντιοξειδωτική & καρδιοπροστατευτική δράση	56
5.4.4 Άλλες ευεργετικές δράσεις	57
5.4.5 Ευεργετικές δράσεις της μαστίχας στην ΙΦΝΕ	57
5.5 Ασφάλεια χρήσης μαστίχας	60
ΜΕΡΟΣ Β: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ	
6.1 Γενικά στοιχεία	61
6.2 Διάγραμμα ροής της κλινικής μελέτης	63
6.3 Πρωτόκολλο παρέμβασης	64
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	
7.1 C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ορού αίματος	66
7.1.1 Γενικά στοιχεία	66
7.1.2 CRP και ΙΦΝΕ	66
7.2 Χυμοκίνη CXCL8/IL-8 ορού αίματος (Ιντερλευκίνη 8 – IL-8	66
7.2.1 Γενικά στοιχεία	66
7.2.2 CXCL8/IL-8 και ΙΦΝΕ	67
7.3 Καλπροτεκτίνη κοπράνων	67
7.3.1 Γενικά στοιχεία	67
7.3.2 Καλπροτεκτίνη και ΙΦΝΕ	68
7.4 Λυσοζύμη κοπράνων	68
7.4.1 Γενικά στοιχεία	68
7.4.2 Λυσοζύμη και ΙΦΝΕ	69

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8:	
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ	
8.1 Η μέθοδος sandwich ELISA	70
8.2 Προσδιορισμός των επιπέδων CXCL8/IL8 στον ορό	71
8.2.1 Αντιδραστήρια – Όργανα	71
8.2.2 Αρχή της μεθόδου	71
8.2.3 Αναλυτική πορεία	71
8.3 Προσδιορισμός των επιπέδων καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης στα κόπρανα	73
8.3.1 Αντιδραστήρια – Όργανα	73
8.3.2 Αρχή της μεθόδου	73
8.3.3 Αναλυτική πορεία	73
8.4 Στατιστική επεξεργασία	74
ΜΕΡΟΣ Γ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ & ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
9.1 Χαρακτηριστικά ασθενών στο χρόνο 0	75
9.2 Αποτελέσματα παρέμβασης	77
9.2.1 Αποτελέσματα σε εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής	77
9.2.2 Αποτελέσματα σε δείκτες αξιολόγησης της κλινικής κατάστασης των ασθενών	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	85
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	90

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι χρόνια πάθηση του πεπτικού σωλήνα, με ανοσολογικό υπόβαθρο και εναλλαγή υφέσεων και εξάρσεων. Η ΙΦΝΕ συνίσταται κυρίως από δύο νοσολογικές οντότητες: τη Νόσο του Crohn (Crohn's Disease - CD) και την Ελκώδη Κολίτιδα (Ulcerative Colitis-UC), οι οποίες παρουσιάζουν ομοιότητες αλλά και διακριτές διαφορές. Χαρακτηριστικά στοιχεία της ΙΦΝΕ, όπως η αυξανόμενη επίπτωση, η νεαρή ηλικία διάγνωσης, η ανομοιόμορφη κλινική εικόνα ακόμα και στο ίδιο άτομο, η αυξημένη νοσηρότητα, η συσχέτιση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, η χαμηλού βαθμού προσκόλληση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και η απουσία ουσιαστικής θεραπείας, την έχουν καταστήσει προσφιλές πεδίο έρευνας [Barker et al, 2013; Bernstein et al, 2015; Cervený et al, 2007; Cosnes et al, 2011; Harrison, 2005; Kane et al, 2001].

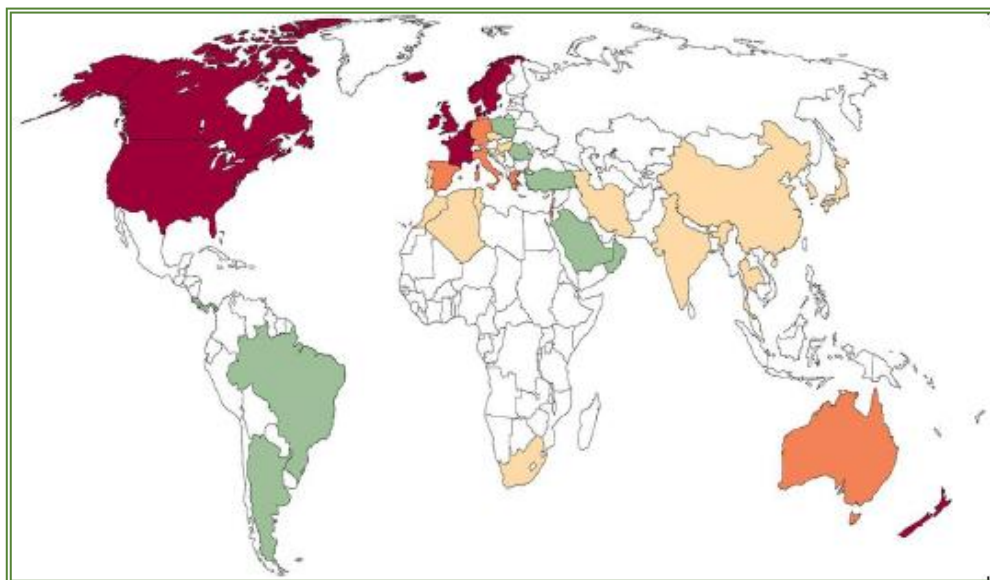
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το 2^ο μισό του 20^{ου} αιώνα ο επιπολασμός της ΙΦΝΕ σε Βόρεια Αμερική και Ευρώπη εκτινάχθηκε, καταδεικνύοντας τη συμβολή των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εκδήλωση της ΙΦΝΕ [Ananthakrishnan, 2015; Loftus, 2004]. Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία.

<i>Πίνακας 1:ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ</i>				
	Επίπτωση ανά 100.000 ανθρωποέτη		Επιπολασμός ανά 100.000 άτομα	
ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ	CD	UC	CD	UC
Ευρώπη	12,7	24,3	322	505
Β.Αμερική	20,2	19,2	319	249
Ασία & Μέση Ανατολή	5	6,3		
<i>Πηγή: Molodecky et al,2012</i>				

Οι Καυκάσιοι και οι Εβραίοι Ashkenazi οι οποίοι ζουν στη Β. Αμερική ή την Ευρώπη εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση [Cecil, 2003]. Μεγαλύτερη επίπτωση εμφανίζεται και στους

κατοίκους αστικών περιοχών και υψηλού οικονομικού επιπέδου [Karlinger et al, 2000]. Πρόσφατα άρχισε να καταγράφεται αύξηση της συχνότητας εμφάνισης σε χώρες όπως η Ινδία και η Ιαπωνία που θεωρούνταν «χαμηλού κινδύνου» για ΙΦΝΕ [Ananthakrishnan, 2015]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η «Δυτικοποίηση» και η «Βιομηχανοποίηση» διαφόρων χωρών επιδρά αρχικά μόνο στην επίπτωση της UC, ενώ η αύξηση της επίπτωσης της CD και η σχεδόν εξομοίωσή της με την UC αναδύεται συν τω χρόνω [Loftus, 2004].



Εικόνα 1: Επίπτωση της ΙΦΝΕ παγκοσμίως:

Λευκό=ανεπαρκή στοιχεία, Κίτρινο:χαμηλή & αυξανόμενη επίπτωση, Πράσινο=<4/100.000 άτομα, Πορτοκαλί=5-10/100.000 άτομα & Κόκκινο= >10/100.000 άτομα [Cosnes J. et al,2011].

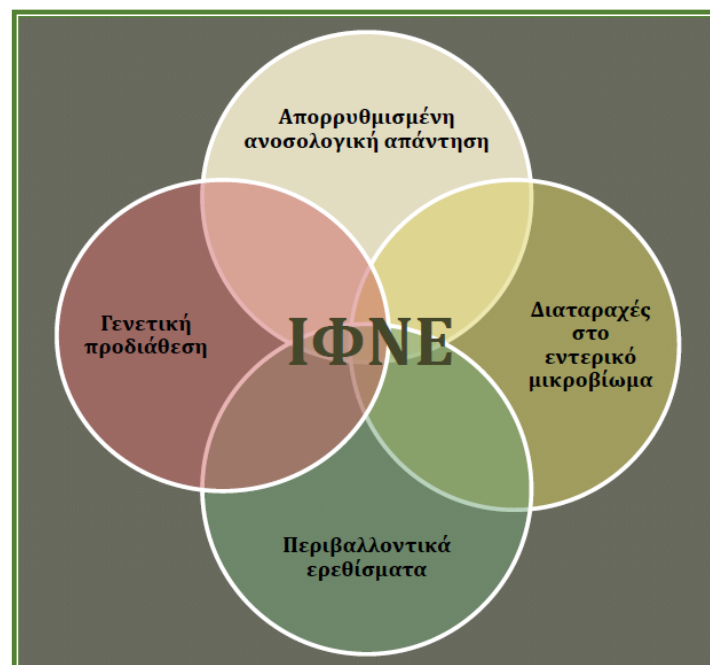
Η ηλικία ενεργοποίησης της ΙΦΝΕ παρουσιάζει δύο κομβικά σημεία: Πρώτο και κυριότερο είναι η εφηβική ηλικία (25%) και η ηλικιακή ομάδα 18-30 ετών, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 29,5 έτη [Barker et al, 2013; Cosnes et al, 2011; Harrison, 2005]. Δευτερεύον κομβικό σημείο είναι η ηλικιακή ομάδα 60-80 [Harrison, 2005].

Μεταξύ των δύο φύλων, οι περισσότερες μελέτες δε δείχνουν διαφοροποίηση [Barker et al, 2013; Longholz, 2010]. Ωστόσο σε κάποιες η επίπτωση της CD παρουσιάζει ελαφρά υπεροχή στις γυναίκες, ενώ ένα ακόμα μικρότερο προβάδισμα παρουσιάζουν οι άντρες όσον αφορά στην επίπτωση της UC [Loftus, 2004].

1.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός για τη δημιουργία της ΙΦΝΕ δεν έχει διαλευκανθεί

πλήρως. Τα μέχρι τώρα στοιχεία κάνουν λόγο για συνδυασμό διαφόρου βαθμού γενετικής προδιάθεσης καθώς και περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων. Ο συνδυασμός αυτός φαίνεται να οδηγεί αρχικά σε καταστροφή του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου κι έτσι αύξηση της διαπερατότητάς του, καταστάσεις που επιφέρουν εισροή κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στον εντερικό αυλό [Novak & Mollen, 2015]. Ακολουθεί πυροδότηση παθολογικής ανοσολογικής απόκρισης των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρεντερικού σωλήνα του ατόμου στα φυσιολογικά αντιγόνα, με τελική κατάληξη την εγκατάσταση χρόνιας φλεγμονής [Bernstein et al, 2015; Novak & Mollen, 2015]. Για τους ασθενείς με CD έχει προταθεί ως παράγοντας ενεργοποίησης ο συνδυασμός γενετικής προδιάθεσης και προϋπάρχουσας ανοσολογικής δυσλειτουργίας, με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες να την ενισχύουν [Tsianos et al, 2012].



Σχήμα 1: Αιτιολογικοί παράγοντες ΙΦΝΕ

1.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα τελευταία χρόνια, με την αλματώδη πρόοδο της γενετικής επιστήμης και την εκπόνηση πολλών μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (Genome Wide Association Studies- GWAS), ολοένα και περισσότερα γονίδια φαίνεται να εμπλέκονται στην αιτιολογία της ΙΦΝΕ και να στοιχειοθετούν τη γενετική της βάση. Αυτά τα γονίδια φαίνεται να επιδρούν:

- στη σύνθεση και δραστηριότητα ανοσολογικών παραγόντων
- στο μηχανισμό διατήρησης της εντερικής ομοιόστασης

- στην απόκριση σε αντιγόνα
- στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος και
- στην ικανότητα διαχείρισης της εισβολής ενός λοιμογόνου παράγοντα στο έντερο [Cho & Brant, 2011; Frank et al, 2011].

Η ραγδαία όμως αύξηση της επίπτωσης μεταξύ 1960 και 1990 δεν μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο απ' τη γενετική βάση, διότι τα γενετικά νοσήματα παρουσιάζουν σχετικά σταθερή επίπτωση. Κατά συνέπεια, περιβαλλοντικοί παράγοντες προφανώς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, είτε ως αιτιολογικοί παράγοντες είτε ως παράγοντες που δίνουν το έναυσμα εκδήλωσης της ασθένειας [Langholz, 2010].

1.4.1 Γενετικοί παράγοντες

Η συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία της ΙΦΝΕ έχει αναδειχθεί εδώ και πολλά χρόνια. Παλαιότερες μελέτες που εστίαζαν στην επίπτωση κατέληξαν σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα, όπως ότι η επίπτωση στα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι υψηλότερη από ότι στα διζυγωτικά [Orholm et al, 1991] και ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΙΦΝΕ εμφανίζει αύξηση 10-15 φορές στους συγγενείς Α' βαθμού [Cecil, 2003]. Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι οι δύο κύριες μορφές ΙΦΝΕ επηρεάζονται σε διαφορετικό βαθμό από αυτούς. Συγκεκριμένα, σε μελέτες σε μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα, η CD συσχετίζεται εντονότερα με το γενετικό υπόβαθρο, με ποσοστό επίπτωσης μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων 44-50%, ενώ το ποσοστό επίπτωσης UC ήταν μόλις 6-14% [Farrell & Peppercorn, 2002].

Πιο πρόσφατα, το επιστημονικό ενδιαφέρον προσανατολίζεται στην κατανόηση της μοριακής βάσης της ΙΦΝΕ, με μελέτες που χρησιμοποιούν ζωικά πρότυπα με προκλητή κολίτιδα και γενετικές αναλύσεις GWAS κλπ. [Rubin et al, 2012] Μέσω GWAS έχουν μέχρι τώρα συσχετισθεί με την ΙΦΝΕ 163 γονιδιακοί τόποι, απ' τους οποίους 30 είναι ειδικοί για CD, 23 για UC και οι υπόλοιποι 110 σχετίζονται και με τους δύο τύπους ΙΦΝΕ [Jostins et al, 2012; Ventham et al, 2013]. Τα γονίδια που έχουν συσχετιστεί περισσότερο είναι τα NOD2, CD11 /integrins, CD19, Sialophorin και το γονίδιο του υποδοχέα της IL-4 [Δεδούσης, 2006]. Παρακάτω αναφέρονται ενδεικτικά κάποια στοιχεία για σχετιζόμενους γονιδιακούς τόπους:

Για τη CD έχει ήδη αποδειχθεί η συσχέτιση με μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15 (στη χρωμοσωμιακή περιοχή 16q12) και του γονιδίου IL23R (στη χρωμοσωμιακή περιοχή 1p31), ενώ ισχυρή συσχέτιση φαίνεται να έχουν και γονίδια στις χρωμοσωμιακές περιοχές 2q37, 3p21, 5p13, 5q33, 10q21, 10q24 και 18p11 [Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007]. Ο πιθανός μηχανισμός απ' τον οποίο προκύπτει αυξημένη πιθανότητα CD απ' τα NOD2/CARD15 αλληλόμορφα είναι μειωμένη ανταπόκριση στα προϊόντα βακτηριακών κυττάρων [Ogura, 2001].

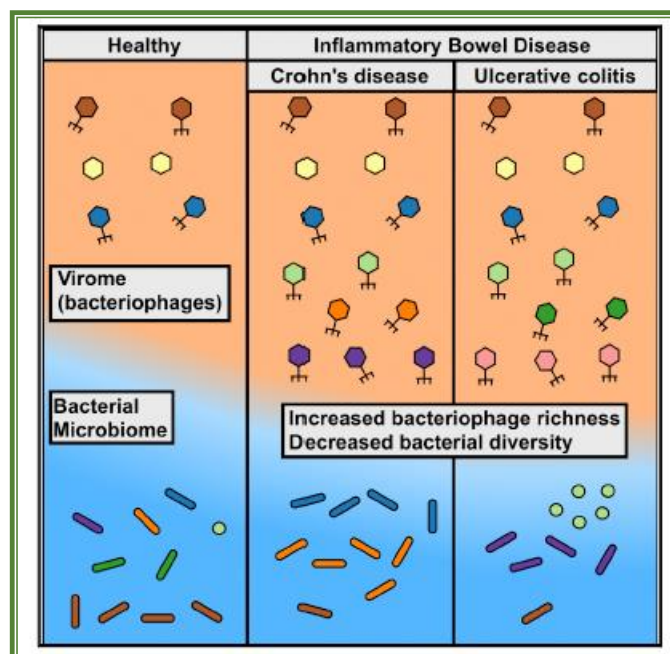
Τα γονίδια στο χρωμόσωμα 6 τα οποία κωδικοποιούν τα ανθρώπινα αντιγόνα των λευκοκυττάρων (HLA) σχετίζονται επίσης με την προδιάθεση για ΙΦΝΕ, αλλά περισσότερο με τον φαινότυπο της νόσου και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις [Cho & Brant, 2011].

Τα γονίδια τα οποία συμμετέχουν στον έλεγχο του μηχανισμού της αυτοφαγίας, όπως τα ATG16L1 (χρωμόσωμα 2) και το IRGM (χρωμόσωμα 5) έχουν συνδεθεί επίσης με τη CD σε GWAS [Parkes et al, 2007; Rioux et al, 2007]. Επιπλέον, σχετίζονται με την ΙΦΝΕ, και περισσότερο με τη CD, κάποιες παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις του γονιδίου στη χρωμοσωμιακή περιοχή 7q, το οποίο είναι υπεύθυνο για την έκφραση μιας μεταφορικής μεμβρανικής πρωτεΐνης, της MDR1 (“multidrug resistance”) [Brant et al, 2003].

Ικανός αριθμός μελετών έχει αναδείξει επίσης μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στο εντερικό επιθήλιο ασθενών με ΙΦΝΕ και μυών με προκλητή ΙΦΝΕ, τόσο σε επίπεδο οξειδωτικού στρες, όσο και σε επίπεδο μειωμένης παραγωγής ATP, χωρίς όμως ακόμα να έχει διαλευκανθεί αν τελικά αποτελεί αίτιο ή συνέπεια της νόσου [Novak & Mollen, 2015].

1.4.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- 1 Δυσβίωση: Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των προστατευτικών και παθογόνων μικροβίων στην εντερική μικροχλωρίδα («δυσβίωση») επίσης έχει προταθεί ως αιτιολογικός παράγοντας ΙΦΝΕ, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί αν τελικά αποτελεί αίτιο ή συνέπεια της νόσου [Korjenik, 2005]. Για τη δυσβίωση ενοχοποιούνται η διαίτα, η χρήση αντιβιοτικών και εμβολίων, καθώς και η εκρίζωση του *Helicobacter Pylori* (HP) [Wu et al, 2013]. Προς το παρόν δεν έχει καθοριστεί συγκεκριμένη μικροβιακή σύσταση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Ωστόσο η μικροβιακή χλωρίδα των ασθενών εμφανίζει διαφοροποιήσεις, με μείωση του αριθμού Gram θετικών βακτηρίων, αύξηση των Gram αρνητικών βακτηρίων, αύξηση του αριθμού των μικροβίων, μειωμένη ποικιλότητα, αλλά και ανεύρεση μικροβίων σπάνιων σε μη πάσχοντα ξενιστή [Loh & Blaut, 2012].
- 2 Μεταβολές στο εντερικό ίωμα: Σε πρόσφατες μελέτες έχει διαπιστωθεί πως η εντερική σύσταση σε ιούς των ασθενών με ΙΦΝΕ παρουσιάζεται διαφοροποιημένη και συγκεκριμένα σημαντικά ενισχυμένη σε βακτηριοφάγους Caudovirals. Μάλιστα τα διαφοροποιημένα ιώματα ήταν ειδικά για κάθε τύπο ΙΦΝΕ και δε φαίνεται να προκύπτουν δευτερογενώς της μικροβιακής δυσβίωσης. Αντιθέτως, το γεγονός αυτό φαίνεται να συνεισφέρει στην εντερική φλεγμονή και στην παρατηρούμενη μικροβιακή δυσβίωση. Ωστόσο, δεν έχει διελευκανθεί αν πρόκειται για παράγοντα πυροδότησης της ΙΦΝΕ ή έχει ρόλο μόνο διαγνωστικού δείκτη [Norman et al, 2015]



Εικόνα 2: Σχηματική απεικόνιση των μεταβολών στο εντερικό μικροβίωμα και ίωμα επί ΙΦΝΕ [Norman et al, 2015]

- 3 Λοιμώδεις παράγοντες: Στελέχη E. Coli με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά φαίνεται να έχουν πυροδοτήσει τη νόσο σε κάποιους ασθενείς [Loh & Blaut, 2012]. Επίσης, κι άλλα παθογόνα όπως Salmonella, Shigella sp. και Campylobacter sp, έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί για δημιουργία φλεγμονής και εκδήλωση ΙΦΝΕ [Harrison, 2005]. Η γενετική προδιάθεση έχει συνδεθεί και με τις περιπτώσεις που συνδέονται με τους προαναφερθέντες λοιμώδεις παράγοντες, συνεπώς διερεύνηση της μοριακής βάσης αναμένεται να διαλευκάνει το θέμα [Loh & Blaut, 2012].
- 4 Κάπνισμα: Το κάπνισμα δεν αποτελεί ακριβώς αιτιολογικό, αλλά μάλλον προδιαθεσικό παράγοντα για CD, ο οποίος εκφράζεται σε έδαφος γενετικών, ανοσολογικών και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων. Τα επιστημονικά στοιχεία δείχνουν ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της CD κατά 2 φορές και συνδέεται με πιο βαριά κλινική εικόνα, καθώς και επίσπευση της ανάγκης για χειρουργική αντιμετώπιση [Bridger et al, 2002; Cecil, 2003]. Οι γυναίκες φαίνεται να επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό [Bridger et al, 2002]. Εν αντιθέσει, το κάπνισμα φαίνεται να προστατεύει απ' την εκδήλωση UC, με δεδομένο ότι άτομα με φυσιολογικό φαινότυπο εκδήλωσαν UC με τη διακοπή του καπνίσματος [Bridger et al, 2002; Cecil, 2003]. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες σε αδέρφια, όπου ο καπνιστής αναπτύσσει CD και ο μη καπνιστής UC, στοιχείο το οποίο υποδεικνύει ότι το κάπνισμα μεταβάλλει το φαινότυπο της ΙΦΝΕ από UC σε CD, σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση. Βάσει αυτού, δεν αποκλείεται μέρος της

«προστασίας» του καπνίσματος από UC, να αποδοθεί τελικά σε μελλοντική εκδήλωση CD αντί UC [Bridger et al, 2002].

- 5 Δίαιτα: Η συμμετοχή της διαίτας στην πυροδότηση της ΙΦΝΕ ή ίσως και στην αιτιολογία υποστηρίζεται απ' τα επιδημιολογικά στοιχεία που καταδεικνύουν ραγδαία αύξηση της ΙΦΝΕ στις αναπτυγμένες χώρες, όπου τις τελευταίες δεκαετίες τα πρότυπα διατροφής έχουν διαφοροποιηθεί αισθητά [Amre, 2007; Hou et al, 2011]. Αν και ως γνωστόν ο αποικισμός του εντέρου ολοκληρώνεται μέχρι την ηλικία των 4 ετών, η δίαιτα συνεχίζει να επιδρά στο μικροβίωμα σε όλη τη διάρκεια της ζωής [Brown et al, 2012; De Fillipo et al, 2010]. Το γεγονός αυτό πιθανά εξηγεί τη συσχέτιση της διαίτας με την επαγωγή της εντερικής φλεγμονής. Βάσει αυτών δε θεωρείται αιτιολογικός, αλλά μάλλον επιβαρυντικός παράγοντας [Brown et al, 2012]. Η υιοθέτηση πριν τη διάγνωση ΙΦΝΕ Δυτικού προτύπου διαίτας (υψηλή κατανάλωση κρέατος και λιπαρών και χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για CD και UC. Από την άλλη πλευρά, υψηλή κατανάλωση φρούτων μειώνει τον κίνδυνο για CD κατά 73-80%, λόγω της κατανάλωσης διαιτητικών ινών αλλά και λόγω του ότι μια δίαιτα πλούσια σε φρούτα τείνει να είναι φτωχή σε λιπαρά και κρέας [Hou et al, 2011].

Πιο αναλυτικά έχουν προκύψει από μελέτες τα παρακάτω:

Επίδραση μακροστοιχείων:

- Όσον αφορά στους υδατάνθρακες, πρόσφατα δεδομένα δεν αποδεικνύουν συσχέτιση, ακόμα κι αν οι εθελοντές κατανάλωναν μεγαλύτερη απ' τη διπλάσια της συνιστώμενης ημερήσιας ποσότητας υδατανθράκων [Chan et al, 2014; Hou et al, 2011]. Εξακολουθεί όμως να ανευρίσκεται θετική συσχέτιση των γλυκισμάτων με την ΙΦΝΕ, δίχως να έχει αποσαφηνιστεί αν αυτή οφείλεται στην περιεκτικότητα των γλυκισμάτων σε ζάχαρη ή σε κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα [Molodecky, 2010; Sakamoto et al, 2005]. Αυξημένη ποσότητα ζάχαρης & γλυκαντικών συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για CD [Sakamoto et al, 2005].
- Πρόσληψη διαιτητικών ινών προερχόμενων από φρούτα και πιθανά από λαχανικά σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για CD, συσχέτιση στατιστικά σημαντική όταν οι εθελοντές κατανάλωναν περισσότερο από 22,1g διαιτητικών ινών την ημέρα [Ananthakrishnan et al, 2013; Hou et al, 2011]. Άλλα ερευνητικά δεδομένα αποδίδουν αρνητική συσχέτιση για UC σε δίαιτα υψηλή σε διαιτητικές ίνες προερχόμενες από λαχανικά [Hou et al, 2011].
- Πρόσληψη διαιτητικών ινών από δημητριακά ολικής άλεσης και όσπρια δε φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο [Ananthakrishnan et al, 2013].

- Η υψηλή κατανάλωση λίπους συσχετίζεται με τον κίνδυνο για CD [Sakamoto et al, 2005]
- Κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs): Φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο για CD [Hou et al, 2011].
- Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs): Τα ω6 PUFAs ενοχοποιούνται από σειρά μελετών για ΙΦΝΕ, πιθανόν επειδή συμμετέχουν στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος, με το να αυξάνουν την παραγωγή των προφλεγμονωδών λευκοτριενίων B4 [Amre, 2007; Hou et al, 2011; Sakamoto et al, 2005]. Τα ω3 PUFAs έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για CD [Sakamoto et al, 2005].
- Ακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs): Η υψηλή πρόσληψή τους πιθανά συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για CD [Sakamoto, 2005], ενώ η αυξημένη κατανάλωση trans MUFAs σχετίζεται με τον κίνδυνο εκδήλωσης UC [Ananthakrishnan et al, 2014].

Επίδραση μικροστοιχείων

- Βιταμίνη Ε: Υψηλή πρόσληψή της συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για CD [Sakamoto et al, 2005]
- Σίδηρος: Ο αιμικός σίδηρος που βρίσκεται στο κρέας φέρεται να επιδεινώνει την προκλητή κολίτιδα σε μύες και επίμυες [Le Leu et al, 2013; Shepens et al, 2011]. Τα δε συμπληρώματα σιδήρου προκαλούν στο έντερο μύων φλεγμονώδεις διαδικασίες και δυσβίωση, πιθανά λόγω κυτταρικού τραυματισμού απ' το οξειδωτικό στρες, το οποίο προκύπτει κατά τον καταβολισμό του σιδήρου [Lee et al, 2015] και φαίνεται να εντείνουν τη συμπτωματολογία της ΙΦΝΕ [Carrier et al, 2001].

☞ Η συσχέτιση των SFA, των trans λιπαρών οξέων και του σιδήρου με την ΙΦΝΕ, πιθανά να εξηγεί και τη συσχέτιση με την κατανάλωση κρεατικών, η οποία έχει αποδειχθεί από πλήθος μελετών.

6 Ψυχολογικοί παράγοντες: Η κατάθλιψη, το χρόνια άγχος, οι διαταραχές ύπνου και τα δυσάρεστα συμβάντα (τα οποία συχνά καταλήγουν σε μία απ' τις τρεις προαναφερθείσες ψυχολογικές διαταραχές) συνδέονται με αυξημένη επίπτωση της ΙΦΝΕ, πιθανότερα όμως ως μηχανισμός πυροδότησης α) της εκδήλωσης της νόσου σε άτομα με γενετική προδιάθεση, β) της επιδείνωσης των συμπτωμάτων και της γ) της μετάβασης από φάση ύφεσης σε φάση έξαρσης [Ananthakrishnan, 2015; Mawdsley & Rampton, 2005; Maunder & Levenstein, 2008]. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα ερευνών που συσχετίζουν περισσότερο το χρόνια άγχος με την UC, ενώ την κατάθλιψη με τη CD [Maunder & Levenstein, 2008].

7 Λοιποί παράγοντες χωρίς επαρκή τεκμηρίωση:

- Περιγεννητικοί παράγοντες – Βρεφική, παιδική ηλικία: Ο τρόπος τοκετού, οι περιγεννητικές λοιμώξεις, η υγιεινή και η χορήγηση αντιβιοτικών στη βρεφική ηλικία, μέσω της επίδρασής τους στο εντερικό μικροβίωμα, ίσως να συνεισφέρουν στη προδιάθεση για ΙΦΝΕ, κυρίως CD [Ananthakrishnan, 2015; Loftus, 2004]. Η διαφορά στην επίπτωση μεταξύ αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών καλλιέργησε το ενδιαφέρον για τη λεγόμενη “hygiene hypothesis”, βάσει της οποίας το καλύτερο επίπεδο υγιεινής που απολαμβάνουν τα παιδιά στις αναπτυγμένες χώρες, πιθανά προκαλεί απώλεια μικροοργανισμών υπεύθυνων για τη ρύθμιση των T-λεμφοκυττάρων και ανεπαρκή ανάπτυξη του ανοσολογικού μηχανισμού. Ωστόσο, οι συσχετίσεις που έχουν αναφερθεί ως επί το πλείστον είτε δεν είναι στατιστικά σημαντικές είτε ανατρέπονται από άλλες μελέτες. Το κύριο πρόβλημα είναι το follow-up των εθελοντών σε μακροχρόνια βάση [Loftus, 2004].
- Ορμονικοί παράγοντες: Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι πιθανά ορμονικοί παράγοντες συνεισφέρουν στην έκφραση της CD, λόγω της μικρής υπεροχής της επίπτωσής της σε γυναίκες στο τέλος της εφηβείας και στη νεότητα [Loftus, 2004]. Επίσης έχουν δημοσιευτεί μελέτες οι οποίες συσχετίζουν τα αντισυλληπτικά δισκία με CD και στην κλινική πρακτική συστήνεται η αποφυγή τους από τις ήδη πάσχουσες. Η συσχέτιση αποδίδεται κυρίως σε τοπικές ισχαιμικές βλάβες απορρέουσες από τη θρομβωτική τάση που προκαλείται απ’ τη χρήση τους. Αυτές οι τοπικές βλάβες ίσως δίνουν το έναυσμα για την αλυσίδα της φλεγμονώδους διαδικασίας που οδηγεί σε CD. Ο κίνδυνος εξομοιώνεται με τον γενικό πληθυσμό όταν διακοπεί η χρήση τους [Cornish et al, 2008].

1.4.3 Πιθανοί προστατευτικοί παράγοντες:

- Ο θηλασμός φαίνεται να προστατεύει από ΙΦΝΕ και μάλιστα αναλογικά με τη διάρκεια του θηλασμού, χωρίς να έχει διευκρινιστεί ο μηχανισμός [Lucento & Rezente, 2009]. Η προστασία αυτή έχει αποδοθεί από κάποια ερευνητικά δεδομένα στη λακτοφερίνη, μια πολυλειτουργική πρωτεΐνη, η οποία εμπεριέχεται στο μητρικό γάλα, απουσιάζει όμως από το γάλα φόρμουλα [Wędrychowicz et al, 2016].
- Η υψηλή κατανάλωση βιταμίνης C φαίνεται να κατέχει προστατευτικό ρόλο, πιθανότατα μέσω της αντιοξειδωτικής της ικανότητας [Amani et al, 2009; Sakamoto et al, 2005].
- Η σκωληκοειδεκτομή που έλαβε χώρα πριν την ηλικία των 20 ετών ασκεί προστατευτική δράση για UC, αλλά όχι για τη CD [Asakura et al, 2008]

1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα στην ΙΦΝΕ αφενός παρουσιάζει ομοιότητες μεταξύ των δύο τύπων της και αφετέρου δεν είναι ειδική για τη συγκεκριμένη νόσο, γι' αυτό δεν είναι απαραίτητα βοηθητική για τη διάγνωση. Τα δε σημεία και συμπτώματα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια:

- μεταξύ των πασχόντων από τον ίδιο τύπο ΙΦΝΕ
- μεταξύ υφέσεων και εξάρσεων στον ίδιο ασθενή
- μεταξύ δύο φάσεων ύφεσης ή έξαρσης στον ίδιο ασθενή
- κατά τη διάρκεια μίας φάσης ύφεσης ή έξαρσης [Barker et al, 2013].

Μία ακόμα ιδιαιτερότητα είναι ότι η UC δίνει άμεσα συμπτωματολογία, ενώ η CD μπορεί να παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα ασυμπτωματική κι έτσι να διαδράμει υποκλινικά [Hendrickson et al, 2002].

Η συμπτωματολογία της ΙΦΝΕ δύναται να περιλαμβάνει συνδυασμό εκδηλώσεων διάφορου είδους και βαρύτητας, οι οποίες ταξινομούνται σε γενικές, εντερικές και εξωεντερικές. Πιο αναλυτικά:

1.5.1 Γενικές εκδηλώσεις

Πρόκειται για μη ειδικές εκδηλώσεις, οι οποίες αποτελούν ταυτόχρονα μέρος της κλινικής εικόνας νοσημάτων, τελείως διαφορετικού υπόβαθρου και κλινικής πορείας απ' ότι η ΙΦΝΕ. Οι κύριες είναι οι παρακάτω:

<i>Πίνακας 2: ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΙΦΝΕ</i>	
Πυρετικά επεισόδια:	στο 40% των ασθενών κατά τη διάγνωση
Απώλεια βάρους:	η πιο συχνή γενική εκδήλωση κυρίως για τη CD
Καθυστέρηση στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση:	μπορεί να είναι η βασική εκδήλωση της ΙΦΝΕ κατά την παιδική ηλικία
<i>Προσαρμογή από Bernstein et al, 2015; Hendrickson et al, 2002</i>	

1.5.2 Εντερικές εκδηλώσεις

Οι πλέον παρατηρούμενες εντερικές εκδηλώσεις παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 3: ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΙΦΝΕ	
Διάρροια	▪ Παρουσία βλέννας ή αίματος, επίμονο σύμπτωμα στην UC ▪ Νυχτερινή διάρροια ▪ Ακράτεια
Δυσκοιλιότητα	▪ Συχνά πρώιμο σύμπτωμα στην UC η οποία περιορίζεται στην πρωκτική χώρα ▪ Σοβαρή δυσκοιλιότητα με παγίδευση των αερίων στο έντερο αποτελεί σύμπτωμα του στενωτικού τύπου ΙΦΝΕ
Κοιλιακός πόνος & κράμπες	▪ Στο δεξί κάτω τεταρτημόριο συχνά στη CD ▪ Περιομφαλικά και στο αριστερό κάτω τεταρτημόριο συχνά στην UC μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας
Ναυτία & εμετός	▪ Συνηθέστερα στη CD
Πόνος ή αιμορραγία από τον πρωκτό κατά τις εντερικές κινήσεις	
Επείγουσα ανάγκη για εντερικές κινήσεις	
Τεινεσμός	
<i>Προσαρμογή από Bernstein et al,2015; Hendrikson et al, 2002</i>	

1.5.3 Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Αφορούν σχεδόν όλα τα συστήματα, κυρίως όμως το μυοσκελετικό, το δέρμα και τη λειτουργία ήπατος, παγκρέατος και χοληφόρων, καθιστώντας την ΙΦΝΕ μάλλον συστηματική, παρά εντερική νόσο. Δύνανται να προηγούνται, να συνοδεύουν ή και να εμφανίζονται ανεξάρτητα της υποκείμενης νόσου και συχνά συνεισφέρουν στη διάγνωση ή την εκτίμηση της ενεργότητάς της. Είναι απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωσή και αντιμετώπισή τους προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής, αλλά και το ποσοστό θνησιμότητας των πασχόντων [Vavricka et al, 2015]. Στον πίνακα αναφέρονται οι συνηθέστερες εξωεντερικές εκδηλώσεις.

Πίνακας 4: ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΕΣ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	
Μυοσκελετικές:	Αρθραλγίες και αρθρίτιδα είναι πολύ συχνές και κάποιες φορές συνδέονται με ταυτόχρονη έξαρση της νόσου. Άλλα πιθανά μυοσκελετικά προβλήματα είναι η οστεομαλακία και η οστεοπόρωση.
Δερματικές:	Οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα.
Οφθαλμικές:	Ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα.
Ηπατικές, παγκρεατικές & χοληφόρων πόρων:	Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (συχνό εύρημα), περιχολλαγγειίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, παγκρεατίτιδα, χολολιθίαση .
Ρευματικές:	Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, ιερολαγονίτιδα, πληκτροδακτυλία.
Αιματολογικές:	Σιδηροπενική αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, θρομβοεμβολικές επιπλοκές.

Στοματικής κοιλότητας & οδόντων:	Αφθώδη έλκη και κοκκιώματα (συχνό εύρημα), περιοδοντίτιδα.
Λοιπές:	Νεφρολιθίαση, αμυλοείδωση κ.α
<i>Προσαρμογή από: Hendrickson et al,2002; Levine & Burakoff, 2011; Μουζάς & Κρητικός, 2000; Vavricka et al, 2015</i>	

1.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι κυριότερες επιπλοκές είναι οι παρακάτω:

1.6.1 Στενώσεις και απόφραξη του εντέρου

Μπορεί να οφείλονται σε ανάπτυξη οξείας φλεγμονής και οιδήματος ή σε χρόνια ινοποιητική διαδικασία. Στη CD εμφανίζονται πολύ συχνότερα απ' την UC, είναι συνήθως φλεγμονώδους προέλευσης και τείνουν να ανταποκρίνονται σε φαρμακευτική θεραπεία. Η αντιμετώπιση όμως στιβαρών στενώσεων μπορεί να απαιτήσει ενδοσκοπική ή χειρουργική διάνοιξη. Στη δε UC οι στενώσεις υποδεικνύουν κακοήθεια [Bernstein et al, 2015].

1.6.2. Συρίγγια

Αφορούν μόνο τη CD και απαιτούν χειρουργική αποκατάσταση αν δεν ανταποκριθούν στη συντηρητική θεραπεία ή αν επιπλέκονται με αποστήματα. Ο συνδυασμός με φαρμακευτική θεραπεία συνεισφέρει στην αντιμετώπιση επιπλεγμένων συριγγίων. Η επανεμφάνισή τους είναι συχνό φαινόμενο [Bernstein et al, 2015].

1.6.3 Διάτρηση του εντέρου

Η πιθανότητα αυτή συνδέεται κυρίως με τη CD. Επίσης συνδέεται ως επιπλοκή του τοξικού megacolon, το οποίο αφορά και στην UC και στη CD (όταν έχει προσβληθεί το κόλον) [Bernstein et al, 2015].

1.6.4 Ανάπτυξη καρκίνου

Η σύνδεση μεταξύ ΙΦΝΕ και αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου είναι επιστημονικά αποδεδειγμένη. Η κύρια εμφανιζόμενη μορφή καρκίνου ως επιπλοκή της ΙΦΝΕ είναι ο καρκίνος ο σχετικός με την κολίτιδα (Colitis Associated Cancer -CAC) και αφορά στην UC και στη CD όταν υπάρχει προσβολή του κόλου [Barker et al, 2013; Bernstein et al, 2015]. Ο παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί, ωστόσο τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ΙΦΝΕ και CAC μοιράζονται πολλά στοιχεία στη παθογένειά τους, όπως η δυσβίωση, οι λοιμώδεις παράγοντες και η υπερβολική ανοσολογική απόκριση μέσω αύξησης των κυτταροκινών TNF-α (Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου-α – Tumor Necrosis Factor-α) IL-6 και

IL-1 (ιντερλευκίνες -6 και -1 – Interleukins). Αυτό υποδηλώνει ότι ίσως η εγκατεστημένη ΙΦΝΕ αποτελεί ιδανικό υπόστρωμα για ανάπτυξη CAC [Grivennikov, 2013; Jurjus et al, 2016].

Το ποσοστό αύξησης του κινδύνου σχετίζεται με:

- την έκταση της ασθένειας
- τη βαρύτητα της φλεγμονής και την αποτυχία ελέγχου της ενεργότητάς της
- την ηλικία έναρξης της νόσου
- τη διάρκεια της νόσου (συνήθως >8 έτη απ' τη διάγνωση της ΙΦΝΕ)
- το οικογενειακό ιστορικό σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου [Barker et al, 2013; Bernstein et al, 2015].

Ωστόσο ερευνητικά δεδομένα της τελευταίας 12ετίας υποδεικνύουν μείωση του σχετικού κινδύνου για CAC αποδιδόμενη στις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις και στην τακτική παρακολούθηση με κολονοσκόπηση [Lakatos & Lakatos, 2008].

1.6.5 Σύνδρομο βραχέος εντέρου

Συχνή μετεγχειρητική επιπλοκή η οποία απαιτεί εξατομικευμένη διατροφική προσέγγιση ανάλογα με το μήκος και τη λειτουργικότητα του εναπομείναντος τμήματος, το τμήμα του εξαιρεθέντος τμήματος, την παραμονή ή αφαίρεση του παχέος εντέρου κ.α. [Buchman, 2006].

1.6.6 Προβλήματα αναπαραγωγικής υγείας

Η υπογονιμότητα ευρίσκεται στα ίδια επίπεδα με του γενικού πληθυσμού στην UC, ελαφρά αυξημένη στην ενεργή CD και μετεγχειρητικά [FSRH, 2014]. Το 70% των γυναικών με ΙΦΝΕ συλλαμβάνει, κυοφορεί και γεννά σε συνθήκες ύφεσης. Τα στοιχεία για το αν οι πάσχουσες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για αποβολές, συγγενείς ανωμαλίες, πρόωρο τοκετό, χαμηλού βάρους νεογνά και αυξημένη πιθανότητα τοκετού με Καισαρική τομή είναι αντιφατικά [Bortoli et al, 2011; Correia et al, 2010; FSRH, 2014]. Η φαρμακευτική αγωγή 1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής δεν αντενδείκνυται και ο έλεγχος της νόσου είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για πρόληψη επιπλοκών [Correia et al, 2010; FSRH, 2014]. Παρόλα αυτά, συχνά οι γυναίκες διακόπτουν τη θεραπεία λόγω προκατάληψης ότι μπορεί να προκληθούν βλάβες στο έμβρυο απ' αυτήν [Correia et al, 2010]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΙΦΝΕ έχει υπολογιστεί σε 5% αν πάσχει ο ένας γονέας και 35% αν πάσχουν και οι δύο [FSRH, 2014].

1.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για να τεθεί η διάγνωση απαιτείται και περαιτέρω έλεγχος δεδομένου ότι η κλινική εικόνα δεν είναι ειδική για τη νόσο. Εκτός από τη φυσική εξέταση, η διάγνωση περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού με έμφαση στην έναρξη, τη διάρκεια και την ένταση των γαστρεντερικών ενοχλημάτων καθώς και εργαστηριακό, απεικονιστικό ή/και επεμβατικό έλεγχο. Ο προσδιορισμός των επιπέδων των περιτυρηνικών αντι-ουδετερόφιλων κυτταροπλασματικών αντισωμάτων (P-ANCA) και των αντισωμάτων έναντι του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) είναι ειδικά για τη νόσο. Ωστόσο βασικό διαγνωστικό εργαλείο αποτελούν οι ενδοσκοπικές μέθοδοι σε συνδυασμό με λήψη βιοψίας, ώστε να διαπιστωθεί η τυχόν ύπαρξη των ιδιαίτερων παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών που συνοδεύουν τους δύο κύριους τύπους ΙΦΝΕ και να γίνει σταδιοποίηση της νόσου [Barker et al, 2013; Bernstein et al, 2015].

Πίνακας 5: ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΦΝΕ		
ΕΙΔΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΕΞΕΤΑΣΗ	ΕΥΡΗΜΑΤΑ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	Πλήρες αιμοδιάγραμμα	Μικροκυτταρική αναιμία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση
	Δείκτες φλεγμονής	Αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
	Βιοχημικές εξετάσεις	Χαμηλός σίδηρος ορού, χαμηλή φερίτινη, υποαλβουμιναιμία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, χαμηλή κοβαλαμίνη ορού
	Ανοσολογικές εξετάσεις	HIV, HBV, HCV, VZV (ιός έρπητα ζωστήρα), IgG
	Ειδικές ορολογικές εξετάσεις	Ειδικά αντισώματα p-ANCA & ASCA για διάκριση μεταξύ των δύο τύπων ΙΦΝΕ: (+) p-ANCA & (-) ASCA ⇒ UC (-) p-ANCA & (+) ASCA ⇒ CD Ανίχνευση αντισωμάτων για τον αποκλεισμό της κοιλιοκάκης είναι περιττά σε ξεκάθαρη συμπτωματολογία ΙΦΝΕ (πχ συρίγγια)
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	Εξετάσεις κοπράνων	Βακτηριακά παθογόνα, ωάρια και παράσιτα, λανθάνουσα αιμορραγία, λευκοκύτταρα κοπράνων, λακτοφερίνη, α1-αντιθρυψίνη, καλπροτεκτίνη
	Ακτινολογικές & ενδοσκοπικές εξετάσεις	Βαριούχος υποκλυσμός, εντερόκλυση, εντεροκάψουλα, παρακολούθηση ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) μέσω λεπτού εντέρου
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	Ενδοσκόπηση με λήψη βιοψιών	Κολονοσκόπηση με βιοψία, γαστροσκόπηση με βιοψία
Προσαρμογή από: Barker et al, 2013; Hendrickson et al, 2002		

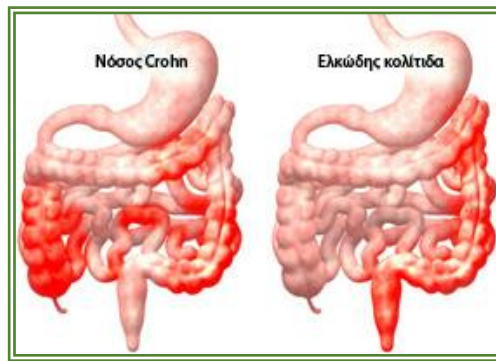
1.8 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του εντέρου, τα οποία εξετάζονται με τη μέθοδο της κολονοσκόπησης σε συνδυασμό με λήψη βιοψίας ή πρόσφατα με τη μέθοδο της εντεροκάψουλας κυρίως για τη CD, είναι αναγκαία για τη διάγνωση της ΙΦΝΕ, τη διάκριση μεταξύ των δυο τύπων της και τη σταδιοποίηση της νόσου [Bernstein et al, 2015 , Mowat et al, 2011].

1.8.1 Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά

Στην UC η προσβολή αφορά στον βλεννογόνο χιτώνα και ευρίσκεται εστιασμένη στο παχύ έντερο, και κυρίως στο αριστερό κόλον, όπου και περιορίζεται αρχικά. Η προσβολή χαρακτηρίζεται από συνεχή κατανομή κατά μήκος του εντερικού βλεννογόνου, ο οποίος εμφανίζεται ερυθματώδης με λεπτοκοκκώδη επιφάνεια. Ευρήματα όπως οίδημα, εξελκώσεις και αιμορραγία διαφόρου βαθμού συνοδεύουν τη φλεγμονή κυρίως σε διαστήματα έξαρσης, ενώ κατά την ύφεση ο εντερικός βλεννογόνος ευρίσκεται φυσιολογικός [Hendrickson et al, 2002; Mowat et al, 2011]. Η παρουσία ψευδοπολύποδα είναι συχνό εύρημα [Cecil, 2003]. Σε χρόνιους πάσχοντες τα ευρήματα συνήθως είναι ο ατροφικός βλεννογόνος, καθώς και το βραχύτερο και στενότερο κόλον [Harrison, 2005]. Η κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της νόσου γίνεται αναλόγως της έκτασης της φλεγμονής, στοιχείο που αποτελεί και βασικό προγνωστικό παράγοντα για εκδήλωση επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της εντερικής διάτρησης και του καρκίνου του κόλου [Mowat et al, 2011].

Στην CD η προσβολή μπορεί να αφορά σε οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού σωλήνα συχνότερα όμως αφορά στον ειλεό και στο παχύ έντερο, κυρίως στο κόλον. Η κατανομή που παρουσιάζει είναι τμηματική, με φλεγμονώδη τμήματα του εντέρου να εναλλάσσονται με υγιή. Άλλο χαρακτηριστικό της CD αποτελεί το γεγονός ότι η προσβολή είναι διατοιχωματική διαπερνώντας τον εντερικό βλεννογόνο και επιδρώντας σε όλα τα ιστικά στρώματα του εντέρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία κρυπτών ή/και συριγγίων. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί επίσης να προκαλέσει στενώσεις στον εντερικό αυλό [Hendrickson et al, 2002; Mowat et al, 2011].



Εικόνα 3: Διαφορές στην εντόπιση της εντερικής φλεγμονής μεταξύ CD και UC
 [Προσαρμογή από: Crohn's & Colitis Foundation of America, 2010]

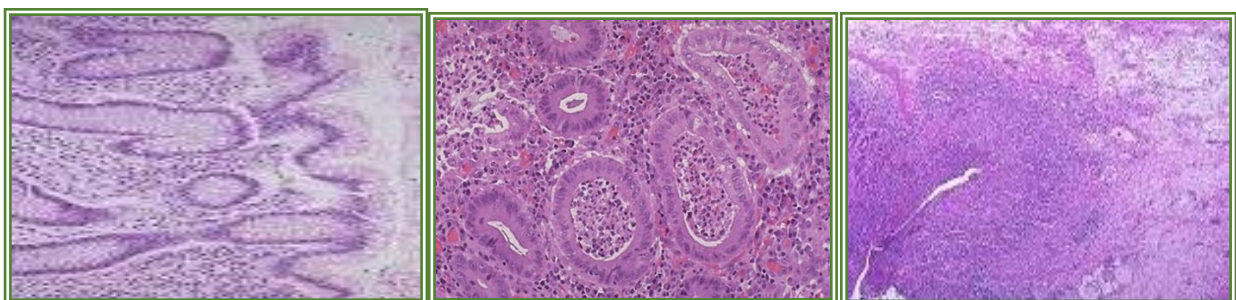


Εικόνα 4: Μακροσκοπική εικόνα εντερικού αυλού σε φυσιολογικό έντερο, σε UC και σε CD
 [Πηγή: Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας & Διατροφής, 2008]

1.8.2 Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά

Η μικροσκοπική εικόνα βλεννογόνου προσβεβλημένου από UC χαρακτηρίζεται από ερύθημα, ευθρυπτότητα και εξελκώσεις. Ιστολογικά ανευρίσκονται χαρακτηριστικά αποστήματα των κρυπτών [Cecil, 2003].

Σε βλεννογόνο προσβεβλημένο από CD ανευρίσκονται αφθώδη έλκη, βαθιά έλκη και ασυνεχείς αλλοιώσεις. Ιστολογικά ανευρίσκονται κοκκιώματα στο 30% των περιστατικών [Cecil, 2003].



Εικόνα 5: Από αριστερά: α) Ιστολογικά φυσιολογικός βλεννογόνος παχέος εντέρου, β) σχηματισμός

κρυπτών με αποστήματα στην οξεία φάση UC, γ) Σχηματισμός συριγγίου στη CD. (Στα αριστερά της εικόνας παρατηρείται επιμήκης σχισμή, επεκτεινόμενη από τον βλεννογόνο στον υποβλεννογόνο χιτώνα, με κατεύθυνση το μυϊκό τοίχωμα, η οποία θα σχηματίσει συρίγγιο μεταξύ δύο εντερικών ελίκων)

1.9 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λόγω της μη ειδικής συμπτωματολογίας, διαφορική διάγνωση απαιτείται μεταξύ οξείας γαστρεντερίτιδας, συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, κοιλιοκάκης, καρκίνος του παχέος εντέρου, εντεροπάθειας οφειλόμενης στα ΜΣΑΦ, εντερικής φυματίωσης (σε χώρες αναπτυσσόμενες ή σε όσους ταξίδεψαν πρόσφατα σε αυτές) κ.α. [Bernstein et al, 2015].

1.10 ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΦΝΕ

Η ΙΦΝΕ, όπως και όλα τα χρόνια νοσήματα παρουσιάζουν και άλλες επιδράσεις εκτός από τις ατομικές σωματικές. Αυτές είναι:

1.10.1 Επίδραση στους πάσχοντες σε κοινωνικό επίπεδο

Η συχνή ανάγκη χρήσης της τουαλέτας, οι διάρροιες, οι στομίες και οι –συχνά αβάσιμοι- διατροφικοί αποκλεισμοί που απορρέουν από την ΙΦΝΕ, προκαλούν συχνά στους ασθενείς συναισθήματα αμηχανίας, ντροπής ή ακόμα και εξευτελισμού, επιδρούν αρνητικά στην αυτοπεποίθηση των πασχόντων και διαταράσσουν τη ψυχολογική τους ισορροπία. Τα παραπάνω έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην κοινωνικότητά τους, στη σεξουαλική τους ζωή και στη σύναψη σχέσεων [Carter et al, 2004; FSRH, 2014]. Επίσης φαίνεται πως οι ασθενείς με ΙΦΝΕ δυσκολεύονται περισσότερο να βρουν εργασία και επιτυγχάνουν χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης απ' το γενικό πληθυσμό [Carter et al, 2004].

1.10.2 Επίδραση στο κοινωνικό σύνολο

Δεδομένου ότι η διάγνωση λαμβάνει χώρα κυρίως στη νεανική ηλικία, η κοινωνία στερείται της πλήρους ενεργητικότητας και δημιουργικότητας των ασθενών με ΙΦΝΕ, λόγω των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου και της αυξημένης ανάγκης τους για νοσοκομειακή περίθαλψη [Carter et al, 2004].

1.10.3 Οικονομική επίδραση

Το κόστος της ΙΦΝΕ είναι δυσθεώρητα υψηλό διότι η διάγνωση γίνεται σε νεαρή ηλικία, δεν υπάρχει πλήρης θεραπεία και έτσι η νοσηρότητα παραμένει εφ' όρου ζωής [Carter et al, 2004]. Μάλιστα το οικονομικό κόστος της φροντίδας των πασχόντων με ΙΦΝΕ είναι αντίστοιχο άλλων

χρόνιων ασθενειών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή ο καρκίνος [Barker et al, 2013].

1.11 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η ΙΦΝΕ αποτελεί μια χρόνια, συστηματική και ανίατη νόσο. Πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία της είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Αυτό δύναται να επιτευχθεί μέσω:

- ⇒ της μετάβασης του ασθενή σε φάση ύφεσης,
- ⇒ της επιμήκυνσης της φάσης ύφεσης και της πρόληψης μετάβασης σε φάση έξαρσης,
- ⇒ της αντιμετώπισης των εξωεντερικών εκδηλώσεων,
- ⇒ της πρόληψης και αντιμετώπισης των επιπλοκών,
- ⇒ του μετριασμού της έντασης των συμπτωμάτων στους ασθενείς με επιθετική μορφή της νόσου,
- ⇒ της εξασφάλισης επάρκειας θρεπτικών συστατικών και
- ⇒ της μη παραμέλησης της ψυχολογικής υγείας [Triantafyllidis et al, 2011].

Περιστατικά ΙΦΝΕ ήπιας ή μέτριας βαρύτητας μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά εξωνοσοκομειακά. Σε βαρύτερες περιπτώσεις απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο [Cecil, 2003].

Σε κλινικό επίπεδο η θεραπευτική προσέγγιση των ΙΦΝΕ περιλαμβάνει τη φαρμακοθεραπεία, την χειρουργική αντιμετώπιση και τη διατροφική υποστήριξη (θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο), ενώ ερευνώνται και καινοτόμες προσεγγίσεις, όπως η κατάποση ελμίνθων με σκοπό να αποικήσουν τον εντερικό αυλό, καθώς και η μεταμόσχευση μικροβίων του κόλου [Anderson et al, 2012; Triantafyllidis et al, 2011; Weinstock & Elliott, 2012].

1.11.1 Φαρμακευτική θεραπεία

Για τη φαρμακευτική θεραπεία της ΙΦΝΕ χρησιμοποιούνται κυρίως 4 κατηγορίες φαρμάκων: αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά και βιολογικοί παράγοντες. Η σειρά που θα παρατεθούν αντικατοπτρίζει τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγησή τους (“Step-up threatment”). Ωστόσο στην κλινική πρακτική τα σκευάσματα συχνά συνδυάζονται και δε λείπουν οι περιπτώσεις που η σειρά τροποποιείται. Αυτό οφείλεται αφενός στην ετερογένεια των κλινικών εκδηλώσεων και στις ατομικές ιδιαιτερότητες (πχ συννοσηρότητα και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, αλλεργίες σε αντιβιοτικά κ.α.) και αφετέρου σε νέα ερευνητικά στοιχεία, τα οποία υποδεικνύουν ότι η έγκαιρη χορήγηση βιολογικών παραγόντων (“Top-down threatment) έχει τη δυνατότητα να αλλάξει τη φυσική πορεία της ΙΦΝΕ [Carter et al, 2004; Thomas & Lodhia,

2014].

■ Αντιφλεγμονώδη: Αμινοσαλικυλικά

Οι ενώσεις του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (5-ASA), όπως η σουλφασαλαζίνη και η μεσαλαζίνη (το ενεργό μέρος της σουλφασαλαζίνης) είναι ασφαλή, καλά ανεκτά και αποτελεσματικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της ενεργής UC ήπιου ως μέτριου βαθμού εδώ και 35 χρόνια. Μπορούν να δράουν σε διαφορετικά σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα με μικρή απορρόφηση από τη συστηματική κυκλοφορία. Φαίνεται να ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων, την αντιγονοπαρουσίαση στα T-λεμφοκύτταρα, την παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα, την προσκόλληση των μακροφάγων με τα ουδετερόφιλα και μειώνοντας τα επίπεδα των προφλεγμονώδων κυτταροκίνων IL-1 και TNF- α , τα οποία εμπλέκονται στο παθογενετικό μηχανισμό [Carter et al, 2004; Williams et al, 2011].

■ Αντιβιοτικά:

Η μετρονιδαζόλη χρησιμοποιείται ευρέως για την αντιμετώπιση των εξάρσεων της CD, της περιπρωκτικής νόσου και των εντεροδερματικών συριγγίων, όχι όμως στην UC. Η θεραπευτική δράση της έγκειται στην ευαισθησία που επιδεικνύουν σε αυτήν τα αναερόβια βακτήρια τα οποία συμμετέχουν στη παθογένεση της ΙΦΝΕ [Triantafillidis et al, 2011].

■ Αντιφλεγμονώδη: Κορτικοστεροειδή

Η χρήση τους συνιστάται σε επεισόδια έξαρσης μέτριου ή σημαντικού βαθμού της CD ή της UC, κι όχι στη διατήρηση της ύφεσης. Η πρεδνιζολόνη, η πρεδνιζόνη και η βουδεσονίδη per os και η υδροκορτιζόνη και μεθυλπρεδνιζόνη ενδοφλέβια είναι τα κύρια κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται [Carter et al, 2004]. Η πρεδνιζολόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη και η βουδεσονίδη παρουσιάζουν μεγάλη αποτελεσματικότητα στην επαγωγή της ύφεσης [Triantafillidis et al, 2011]. Η δράση τους στοχεύει σε διάφορα μονοπάτια φλεγμονής με το να καταστέλλουν τη μεταγραφή ιντερλευκίνης, να επάγουν την I κ B κινάση, η οποία σταθεροποιεί το σύμπλεγμα NF κ B, να καταστέλλουν το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος και να διεγείρουν την απόπτωση των λεμφοκυττάρων του εντερικού επιθηλιακού ιστού [Carter et al, 2004]. Ο θεράπων ιατρός οφείλει κατά τη χορήγηση των κορτικοστεροειδών να συνεκτιμά αφενός την άμεση ανακούφιση την οποία προσφέρουν στους πάσχοντες, αφετέρου τις γνωστές παρενέργειες οι οποίες προκύπτουν απ' τη παρατεταμένη λήψη των φαρμάκων αυτών [Kane et al, 2002]. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι το 1/3 των ασθενών τελικά δεν ωφελείται [Triantafillidis et al, 2011].

■ Ανοσοκατασταλτικά: Θειοπουρινικοί αντιμεταβολίτες. Η 6-μερκαπτοουρίνη και η

αζαθειοπρίνη η οποία μεταβολίζεται σε 6-μερκαπτουρίνη είναι πολύ αποτελεσματικά φάρμακα και στην επαγωγή της ύφεσης και στη διατήρηση της ύφεσης στην ΙΦΝΕ. Δρουν παρεμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, προκαλώντας την απόπτωσή τους μέσω κυτταρικών μηνυμάτων [Tiede, 2003; Triantafyllidis et al, 2011]. Είναι χρήσιμα φάρμακα για την αποφυγή συχνής ή μακροχρόνιας λήψης κορτικοστεροειδών, καθώς και μετεγχειρητικά [Hendrickson et al, 2002]. Παρόλα αυτά περίπου οι μισοί ασθενείς τελικά διακόπτουν τη θεραπεία λόγω των σοβαρών παρενεργειών [Jharap et al, 2010]. Η 6-θειογουανίνη αποτελεί μια εναλλακτική λύση, αλλά απαιτείται τακτικός έλεγχος, λόγω πιθανής ηπατοτοξικότητας [Seinen et al, 2010].

■ Βιολογικοί παράγοντες: Anti-TNF μονοκλωνικά αντισώματα: Η ινφλιξιμάμπη (Remicade) παρασκευάζεται μέσω μεθόδων μοριακής βιολογίας, αποτελώντας ένα χιμαιρικό αντίσωμα (μυός-ανθρώπου) ενάντια του παράγοντα TNF-α [Büning & Lochs, 2006]. Η εισαγωγή του στο θεραπευτικό φάσμα της ΙΦΝΕ ήταν ένα κομβικό σημείο λόγω της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης που ασκεί οδηγώντας σε απόπτωση τα φλεγμονώδη κύτταρα. Χορηγείται ενδοφλέβια στην CD και στην UC, με καλύτερα αποτελέσματα στην CD, με σκοπό να επάγει την ύφεση στην ΙΦΝΕ μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας. Έχει εξαιρετικά αποτελέσματα στο συριγγοειδές τύπο CD [Rutgeerts et al, 2004]. Άλλοι anti-TNF παράγοντες είναι η ανταλιμουμπάμπη (Humira), κερτολιζουμπάμπη (Cimzia) και η γολιμουμπάμπη (Simponi), οι οποίοι ενίονται υποδόρια.

Αν τα παραπάνω βήματα δε προσφέρουν τα αναμενόμενα κλινικά αποτελέσματα ή δε γίνονται καλά ανεκτά απ'τον ασθενή, τότε ο θεράπων δύναται να χρησιμοποιήσει άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη ή αναστολείς καλσινευρίνης όπως ο τακρόλιμος και η κυκλοσπορίνη [Carter et Al, 2004; Triantafyllidis et al, 2011]. Πάντως γενικά οι ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν χαμηλού βαθμού προσκόλληση στη φαρμακευτική αγωγή και φαίνεται να επιζητούν μη φαρμακολογικές λύσεις [Cervený et al, 2007; Kane et al, 2001; Ke et al, 2012].

Όταν η συντηρητική αγωγή αποτυγχάνει, εξετάζεται το ενδεχόμενο της χειρουργικής αντιμετώπισης σε συνεννόηση του γαστρεντερολόγου, του γενικού χειρουργού και του πάσχοντα. Δεδομένου ότι η χειρουργική αντιμετώπιση δεν οδηγεί στην ίαση, το πιθανότερο είναι πως θα επαναπροκύψουν ενδείξεις για χρήση φαρμακευτικής αγωγής μετά το χειρουργείο, κυρίως στην CD [Mowat et al, 2011; Triantafyllidis et al, 2011].

1.11.2 Χειρουργική αντιμετώπιση

■ Όσον αφορά στην UC, περίπου το 30% των πασχόντων θα απαιτηθεί τελικά να χειρουργηθούν. Συνήθη χειρουργεία είναι η υφολική κολεκτομή και η ειλεοπρωκτική αναστόμωση με την παρεμβολή τεχνητής ληκύθου που παρασκευάζεται από τον τελικό ειλεό [Mowat et al, 2011].

■ Όσον αφορά στη CD περίπου το 55-75% των πασχόντων θα απαιτηθεί τελικά να χειρουργηθούν μια δεκαετία μετά τη διάγνωση, ανάλογα και με την εντόπιση της νόσου. Η θεραπευτική προσέγγιση στην CD είναι πιο πολύπλοκη απ' ό τι στην UC, διότι στην CD θα πρέπει ο θεράπων να λαμβάνει υπόψη την εντόπιση της φλεγμονής και τον τύπο της αλλοίωσης (φλεγμονή, στενώσεις, συρίγγια) [Mowat et al, 2011; Strong et al, 2007]. Συνήθη χειρουργεία είναι η ειλεοκυψελική εκτομή και η πλαστική αποκατάσταση των στενώσεων. [N.C.G.C., 2012; Strong et al, 2007].

<i>Πίνακας 6: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ</i>
Πιθανές ενδείξεις για χειρουργείο
1. Νόσος μη αποκρινόμενη σε εντατικό σχήμα συντηρητικής θεραπείας
2. Νόσος με βαριά κλινική εικόνα (ανεξέλεγκτη αιμορραγία, διάτρηση, συρίγγια, απόστημα, τοξικό megacolon, συμπτωματικές στενώσεις)
3. Δυσπλασία, καρκίνωμα
4. Εξωεντερικές εκδηλώσεις μη αποκρινόμενες στη φαρμακευτική θεραπεία
5. Καθυστέρηση ανάπτυξης στην παιδική ηλικία (αφορά κυρίως στη CD)
<i>Προσαρμογή από: Mowat et al, 2011; N.C.G.C., 2012; Strong et al, 2007</i>

1.12 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η θνησιμότητα και για τους δύο τύπους ΙΦΝΕ είναι πλέον παρόμοια με του γενικού πληθυσμού. Επιβαρυντικό παράγοντα αποτελεί η πολύ νεαρή ηλικία διάγνωσης, καθώς και η διάγνωση σε πολύ ηλικιωμένους [Τριανταφυλλίδης, 2006].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ

2.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Τα συνηθέστερα διατροφικά προβλήματα είναι τα παρακάτω:

2.1.1 Δυσθρεψία

Η πρωτεϊνοενεργειακή δυσθρεψία αφορά το 18-62% των ασθενών με UC και το 50-70% των ασθενών με CD. Υποαλβουμιναιμία εμφανίζεται σε 25-80% των πασχόντων από UC και στο 25-50% των πασχόντων από CD [Massironi et al, 2013]. Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική [Hartman et al, 2009]. Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει τους κυριότερους μηχανισμούς δυσθρεψίας επί ΙΦΝΕ.

<i>Πίνακας 7: ΑΙΤΙΑ ΔΥΣΘΡΕΨΙΑΣ ΕΠΙ ΙΦΝΕ</i>	
Μειωμένη διατροφική πρόσληψη	▪ Δίαιτες αποκλεισμού ▪ Παράγοντες που αφορούν τη νόσο αυτή κάθε αυτή πχ διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος κλπ ▪ Δυσγευσία λόγω φαρμάκων, ελλείψεων μικροστοιχείων ▪ Ανορεξία λόγω αύξησης TNF-α και κυτταροκινών
Απώλειες απ' το ΓΕΣ	▪ Διάρροια με ή χωρίς αιμορραγία ⇒ απώλεια σιδήρου, ηλεκτρολυτών ▪ Εντεροπάθεια ⇒ απώλεια πρωτεϊνών
Μεταβολικοί παράγοντες	▪ Αυξημένος μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας ▪ Αυξημένος ρυθμός οξείδωσης των λιπών
Αυξημένες διατροφικές ανάγκες	▪ Φλεγμονή & φλεγμονώδεις επιπλοκές ▪ Αυξημένες μετεγχειρητικές ανάγκες
Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων	▪ Κορτικοειδή & επαναρρόφηση ασβεστίου ▪ Κορτικοειδή & καταβολισμός των πρωτεϊνών ▪ Σαλαζοπυρίνη & φυλλικό οξύ ▪ Μεθοτρεξάτη & φυλλικό οξύ ▪ Χολυστυραμίνη & βιταμίνες A,D,E,K ▪ Αντιμικροβιακά & βιταμίνη K ▪ Αντιεκκριτικά & σίδηρος

Δυσαπορρόφηση	▪ Μείωση της επιφάνειας απορρόφησης: εκτομή εντέρου, συρίγγια, υπερτροφία λαχνών ▪ Τυφλές έλικες, βακτηριακή υπερανάπτυξη ▪ Φτωχή απορρόφηση των χολικών αλάτων σε ειλεΐτιδα ή εντερική εκτομή
Προσαρμογή από: Hartman et Al, 2009; Lucendo& Rezente,2009; O' Sullivan,2009; O'Sullivan & O'Morain 2006; Wędrychowicz et al, 2016; Σταματάκη,2006	

2.1.2 Ανεπάρκειες μικροστοιχείων

Οι συχνότερες ανεπάρκειες μικροστοιχείων και τα ποσοστά τους σε κάθε τύπο ΙΦΝΕ παρατίθενται στον πίνακα:

Πίνακας 8: ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΕΛΛΕΙΨΕΩΝ ΜΙΚΡΟΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ		
ΜΙΚΡΟΣΤΟΙΧΕΙΟ	% των ασθενών UC	% των ασθενών με CD
Σίδηρος	81	39
Ασβέστιο	10	13
Μαγνήσιο	δ.δ.	14-33
Ψευδάργυρος	δ.δ.	40-50
Σελήνιο	δ.δ.	35-40
Κάλιο	δ.δ.	6-20
Φυλλικό οξύ	35	54-67
Βιταμίνη 12	5	48
Βιταμίνη Α	26-93	11-50
Βιταμίνη D	35	75
Πηγή: Massironi et al, 2013 (δ.δ. = δεν διατίθενται)		

2.1.3 Υπερβαρότητα - Παχυσαρκία

Η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία δεν είναι συχνό φαινόμενο στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Ωστόσο, όταν υπάρχει, φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για επιπλοκές στη περιοχή του κόλου και τον κίνδυνο για υψηλή ενεργότητα της νόσου ανά έτος [Blain et al, 2002].

2.2 Η ΑΝΤΙΑΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΕΠΙ ΙΦΝΕ

Εκτός των άλλων ο κλινικός Διαιτολόγος οφείλει να διαχειρίζεται την ισχυρή πεποίθηση η οποία διακατέχει την πλειονότητα των πασχόντων με ΙΦΝΕ, αναφορικά με το ότι το φαγητό ή συγκεκριμένα τρόφιμα επηρεάζουν τη συμπτωματολογία τους ή ακόμα ότι πυροδοτούν τις εξάρσεις [Knight-Sepulveda et al, 2015; Palant et al, 2015]. Επίσης το ποσοστό των ασθενών το οποίο ενδιαφέρεται να χρησιμοποιήσει μη φαρμακολογικές μεθόδους για την αντιμετώπιση της ασθένειας συνεχώς αυξάνει [Knight-Sepulveda, 2015]. Και ενώ οι κλινικές παρατηρήσεις των ασθενών, των διαιτολόγων και των ιατρών δε φαίνεται να μπορούν να γενικευτούν υπό μορφή οδηγιών για συγκεκριμένη δίαιτα, υπάρχουν δίαιτες πολύ δημοφιλείς μεταξύ των πασχόντων ΙΦΝΕ όπως η δίαιτα χαμηλών FODMAPs, η αντιφλεγμονώδης δίαιτα, η παλαιολιθική δίαιτα κ.α. [Knight-Sepulveda, 2015].

Γενικά οι ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να επικεντρώνουν την ημερήσια ενασχόλησή τους στο φαγητό επιδεικνύοντας:

- ανασφάλεια σχετικά με τη διατροφή τους
- σφοδρή επιθυμία για συγκεκριμένα φαγητά και η αποστροφή για άλλα
- αίσθημα διαφορετικότητας όσον αφορά στη διατροφή
- αύξηση της ανασφάλειας όταν τελικά δέχονται επαγγελματική βοήθεια

Όλα τα παραπάνω εντείνουν τη τάση τους για κοινωνική απομόνωση, ώστε να αποφύγουν να βρεθούν σε αμήχανη θέση σε κοινωνικές εκδηλώσεις, οι οποίες συνεπάγονται συγκεκριμένο μενού πχ γαμήλιες δεξιώσεις, πάρτυ γενεθλίων, συνέδρια ή ακόμα και έξοδοι για φαγητό. Ο Κλινικός Διαιτολόγος θα πρέπει όχι μόνο να παρέχει εξατομικευμένες διατροφικές οδηγίες ή/και διαιτολόγιο, αλλά και να επιχειρήσει να καθησυχάσει τον ασθενή και να του προσφέρει εναλλακτικές λύσεις στις παραπάνω ειδικές περιπτώσεις [Palant et al, 2015].

2.3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

2.3.1 Στόχοι διατροφικής αντιμετώπισης

Η διατροφική αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΝΕ έχει ως στόχους:

- ⇒ την επίτευξη και διατήρηση καλής κατάστασης θρέψης
- ⇒ την ανακούφιση από τα συμπτώματα
- ⇒ την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων φαρμακευτικών παρενεργειών

⇒ την επαγωγή και τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου

2.3.2 Κατάρτιση διαιτολογίου

Η κατάρτιση διαιτολογίου για τον ασθενή οφείλει να είναι εξατομικευμένη, διότι η κλινική εικόνα, αλλά και οι ατομικές ανάγκες παρουσιάζουν μεγάλου βαθμού ετερογένεια. Τα σημαντικότερα στοιχεία που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι τα εξής:

- Βαθμός δυσθρεψίας
- Ανεπάρκειες μικροστοιχείων
- Ύφεση ή έξαρση
- Φλεγμαίνοντα εντερικά τμήματα
- Κύρια συμπτώματα απ' το ΓΕΣ
- Ανορεξία
- Δυσασπορρόφηση
- Στενώσεις, συρρίγγια, αποφράξεις, αποστήματα
- Εξαιρεθέντα τμήματα μετά από χειρουργείο
- Δυσανεξία στη λακτόζη
- Φαρμακευτική αγωγή
- Συννοσηρότητα
- Προσωπικές επιθυμίες και προκαταλήψεις για τρόφιμα

2.3.3 Διατροφική αντιμετώπιση σε φάσεις έξαρσης

Σε φάσεις έξαρσης ο ασθενής συνήθως νοσηλεύεται. Έχει αποδειχθεί πως σε έξαρση της CD, η αποκλειστική χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής ή στοιχειακής δίαιτας συχνά οδηγεί σε ύφεση [Cecil,2003]. Όμως μεγαλύτερη συμμόρφωση των ασθενών παρατηρείται με τις πολυμερείς δίαιτες, οι οποίες φαίνονται εξίσου αποτελεσματικές. Αν δεν είναι δυνατή η σίτιση απ' το στόμα, προτιμάται άλλη οδός εντερικής διατροφής πχ με ρινογαστρικό καθετήρα. Εντερική και παρεντερική διατροφή φαίνεται να έχουν αντίστοιχη αποτελεσματικότητα, ωστόσο προτιμάται η εντερική λόγω των παρενεργειών της παρεντερικής. Η παρεντερική διατροφή καλό είναι να εφαρμόζεται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις όπως ανεξέλεγκτης εντερικής αιμορραγίας, διάτρησης, απόφραξης, τοξικού megacolon κι όταν η εντερική διατροφή δεν είναι ανεκτή ή δεν επιτυγχάνεται επαρκής ανάπτυξη στα παιδιά [Rajendram & Kumar, 2010; Richman & Rhodes, 2013]. Αφού επιτευχθεί η ύφεση, συστήνεται υδρική δίαιτα από το στόμα, η οποία, ανάλογα με την ανταπόκριση, ακολουθείται από δίαιτα χαμηλού υπολείμματος και καταλήγει σε δίαιτα χαμηλή σε διαιτητικές ίνες. Ο απώτερος στόχος είναι πάντα η εφαρμογή ενός ισορροπημένου κατά το δυνατόν διαιτολογίου, προσαρμοσμένου στις ατομικές ανάγκες [Richman & Rhodes,

2013].

2.3.4 Συμπληρώματα διατροφής

Συμπληρώματα διατροφής μπορεί να χορηγηθούν είτε για να αναστρέψουν διαπιστωμένες ανεπάρκειες μικροστοιχείων, είτε ως θεραπευτικά σκευάσματα

- Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα συμπληρώματα διατροφής που στοχεύουν σε ανεπάρκειες είναι ασβεστίου, βιταμίνης D, φυλλικού οξέος, βιταμίνης 12, σιδήρου και λιποδιαλυτών βιταμινών (A,D,E,K).

- Τα συνηθέστερα διατροφικά συμπληρώματα τα οποία χρησιμοποιούνται επικουρικά της φαρμακευτικής αγωγής για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης είναι:

-Προβιοτικά: Εμπεριέχουν ζωντανούς μη παθογόνους μικροοργανισμούς οι οποίοι έχει διαπιστωθεί ότι συνεισφέρουν στην αποκατάσταση της μικροβιολογικής ισορροπίας στον εντερικό σωλήνα ποικιλοτρόπως. Η δράση τους έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του αποικισμού του εντερικού βλεννογόνου από παθογόνα, τη μείωση του εντερικού pH και την ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή. Τα προβιοτικά που χρησιμοποιούνται σε ΙΦΝΕ μπορεί να περιέχουν ζύμες (*Saccharomyces boulardii*) και οξυγαλακτικά βακτήρια (*Lactobacillus* και *Bifidobacterium spp*) [Triantafyllidis et al, 2011]. Ωστόσο οι συσχετίσεις οι οποίες έχουν μέχρι σήμερα αναφερθεί, δεν είναι αρκετές ώστε η χορήγηση των προβιοτικών να αποτελέσει πρακτική ρουτίνας στην αντιμετώπιση της ΙΦΝΕ [Richman & Rhodes, 2013].

-Πρεβιοτικά: Δεν εμπεριέχουν μικροοργανισμούς, αλλά ολιγοσακχαρίτες ή διαιτητικές ίνες, τα οποία αποτελούν τροφή για τα ευεργετικά εντερικά βακτήρια και έτσι ευνοείται η ανάπτυξή τους. Τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν ευεργετική δράση επί ΙΦΝΕ [Richman & Rhodes, 2013].

-Ω3 λιπαρά οξέα: Το ενδιαφέρον σχετικά με τη χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων με σκοπό την επαγωγή και τη διατήρηση της ύφεσης στην ΙΦΝΕ πήγαζε από τα στοιχεία τα οποία ανέφεραν αυξημένη πιθανότητα για CD, όταν ο λόγος των λιπαρών οξέων του διαιτολογίου ω6:ω3 ήταν υψηλός. Επί της παρούσης τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για υιοθέτηση της συμπληρωματικής χορήγησης. [Turner et al, 2011].

-Κουρκουμίνη: Είναι φυσική πολυφαινόλη η οποία χρησιμοποιείται από την αρχαιότητα και είναι πολλά υποσχόμενη για την ΙΦΝΕ. Αποτελεί συστατικό του ινδικού μπαχαρικού κουρκουμάς ή κιτρινόριζα. Έρευνες in vitro έδειξαν ότι έχει αντιοξειδωτική δράση και αναστέλλει την ενεργοποίηση του NF-kB [Richman & Rhodes, 2013].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ, ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ & ΙΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΗΝ ΙΦΝΕ

3.1 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

3.1.1 Γενικά στοιχεία

Η δημιουργία φλεγμονής είναι η άμεση απάντηση του οργανισμού σε βλαπτικούς παράγοντες ή ιστικούς τραυματισμούς σε τοπικό ή συστηματικό επίπεδο και εξασφαλίζει την ομοιόσταση των ιστών. Αποτελεί μορφή φυσικής ανοσίας, στοχεύοντας στις χημικές ιδιότητες του αντιγόνου κι όχι στο ίδιο το αντιγόνο, όπως συμβαίνει με την επίκτητη ανοσία [Bamias et al, 2005]. Η απάντηση αυτή περιλαμβάνει αύξηση της αιματικής ροής και της ιστικής διαπερατότητας, διήθηση από κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος και έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων. Κατά την ανάπτυξη φλεγμονής εκδηλώνεται μία χαρακτηριστική πεντάδα συμπτωμάτων 1) ερυθρότητα, 2) θερμότητα, 3) οίδημα, 4) πόνος και 5) λύση των ιστών.

Τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, παρά τη μη αιμοποιητική καταγωγή τους, δρουν ανοσοπροστατευτικά ποικιλοτρόπως.

- 1) Αποτελούν το κύριο δομικό στοιχείο του φυσικού φραγμού ανάμεσα στο μικροπεριβάλλον του εντέρου και στον οργανισμό, επιτρέποντας την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών της τροφής και αποτρέποντας την είσοδο επιβλαβών μορίων και αντιγόνων. Πολύπλοκη δομή σφραγίζει τα μεσοκυττάρια διαστήματα, ώστε να αποφεύγεται η ανεξέλεγκτη είσοδος ουσιών.
- 2) Αντιμετωπίζουν παθογόνους μικροοργανισμούς, εκκρίνοντας αντιμικροβιακά μόρια, κυτταροκίνες και χημειοκίνες, κι έτσι επιτυγχάνεται σύνδεση φυσικής και ειδικής ανοσίας.
- 3) Παράγουν βλέννα, η οποία καλύπτει κατά μήκος ολόκληρο το γαστρεντερικό σωλήνα, ενισχύοντας τον εντερικό φραγμό [Pastorelli et al, 2013].

3.1.2 Μηχανισμός ανάπτυξης φλεγμονής στην ΙΦΝΕ

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται η χρόνια και ανεξέλεγκτη εντερική φλεγμονή που χαρακτηρίζει την ΙΦΝΕ δεν έχει αναδειχθεί πλήρως. Ωστόσο εικάζεται ότι η προβληματική και υπερβολική ανοσολογική απόκριση του εντερικού επιθηλιακού ιστού, πηγάζει από την απορρύθμιση κάποιας απ' τις παραπάνω προστατευτικές δράσεις του. Η απορρύθμιση αυτή πιθανά να μεσολαβείται από κάποιον επιβαρυντικό παράγοντα (πχ δυσβίωση, διαίτα, κάπνισμα για την CD) σε άτομα με γενετική προδιάθεση [Bamias, 2005; Pastorelli et al, 2013].

Ερευνητικά στοιχεία αποδίδουν την παθολογική ανοσολογική απόκριση και την εγκατάσταση χρόνιας φλεγμονής, στα μονοπάτια κυτταρικής διαφοροποίησης των ανώριμων Τ-κυττάρων,

συγκεκριμένα στα CD4+. Όταν τα CD4+ T-κύτταρα έρθουν σε επαφή με ένα αντιγόνο, μετατρέπονται σε T-βοηθητικά κύτταρα και κατόπιν ενεργοποιούνται. Φαίνεται ότι αρχικά τα μονοπάτια κυτταρικής διαφοροποίησης, τα οποία συσχετίζονται με ΙΦΝΕ, είναι δύο, ένα για κάθε τύπο ΙΦΝΕ, κι έτσι διακρίνονται δύο περιπτώσεις:

- ➔ Διαφοροποίηση προς T_H1 & T_H17 : Εκκρίνουν τους προφλεγμονώδεις παράγοντες IFN-γ (ιντερφερόνη γ) και IL-17 και IL-22, οι οποίοι κυριαρχούν επί CD.
- ➔ Διαφοροποίηση προς T_H2 : Προωθούν τα NKT κύτταρα (=Natural Killer T cells: υποκατηγορία των T-κυττάρων που παρουσιάζουν ταυτόχρονα και ιδιότητες NK κυττάρων και αποτελούν μόλις το 0,1% των T-κυττάρων του περιφερικού αίματος) να παράγουν τον προφλεγμονώδη παράγοντα IL-13 και ίσως και τον IL-5. [Goldsby et al, 2000; Strober & Fuss, 2011]

Ωστόσο στη συνέχεια τα δύο μονοπάτια φαίνεται να ενοποιούνται και να καταλήγουν στον ίδιο παρονομαστή, δηλαδή στην έκκριση κυτταροκινών, οι οποίες προωθούν ή αναστέλλουν τη φλεγμονώδη διαδικασία πχ TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-17 και πιο πρόσφατα ο TL1A (TNF-like ligand) [Strober & Fuss, 2011]. Οι παραγόμενοι διεγερτικοί και κατασταλατικοί μεσολαβητές της φλεγμονής επί ΙΦΝΕ παρατίθενται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9: ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΕΠΙ ΙΦΝΕ	
Διεγερτικοί	Κατασταλτικοί
IL-1, IL-6, TNF-α	IL-1ra, TNF-binding protein
IL-8	TGF-β
IL-2, IL-12, INF-γ	IL-4, IL-10, IL-13
Θρομβοξανή A2	PGE2, PGI2
Ουσία P	Κορτιζόλη
Πηγή: Μουζάς & Κρητικός, 2000	

3.2 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

3.2.1 Γενικά στοιχεία

Η διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ αντιοξειδωτικών και προοξειδωτικών ουσιών ορίζεται ως οξειδωτικό στρες. Βασικές προοξειδωτικές ουσίες είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ένα φυσιολογικό προϊόν του μεταβολισμού. Έχει υπολογισθεί ότι 2-5% του οξυγόνου της αναπνευστικής αλυσίδας μεταβαίνει σε μορφή ελεύθερης ρίζας. Πρόκειται για άτομα ή μόρια με

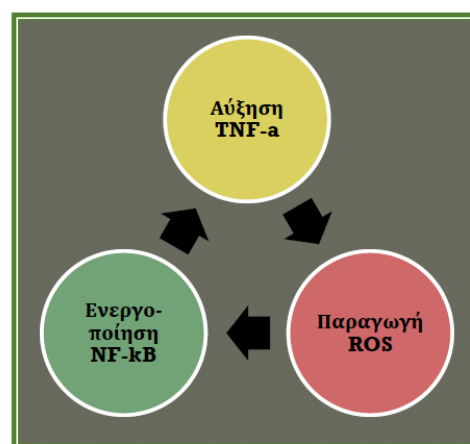
ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στιβάδα, ιδιότητα που τους προσδίδει μεγάλη χημική αστάθεια. Συνεπώς επιδεικνύουν υψηλή δραστικότητα όσον αφορά στην τάση τους να αντιδράσουν με άλλες ελεύθερες ρίζες ή διαφορετικά άτομα ή μόρια, ώστε να επιτύχουν χημική σταθεροποίηση. Οι όροι «ενεργές μορφές οξυγόνου» (Reactive Oxygen Species, ROS) και «ενεργές μορφές αζώτου» (Reactive Nitrogen Species, RNS) είναι αντιπροσωπευτικότεροι, διότι προοξειδωτικοί παράγοντες είναι κι άλλα μόρια εκτός των ελευθέρων ριζών.

Στις αντιοξειδωτικές ουσίες συγκαταλέγονται α) ένζυμα (γλουταθειόνη (GSH), υπεροξειδίου της δισμουτάσης (SOD) και καταλάσες), β) ενδογενή μόρια που δεσμεύουν ROS (ασκορβικό οξύ, τοκοφερόλες) και γ) το ουρικό οξύ. Η δράση των αντιοξειδωτικών μορίων έγκειται στο ότι αντιδρώντας με τις ελεύθερες ρίζες, τις σταθεροποιούν, με το να μετατρέπονται εκείνες σε ανενεργές ρίζες. Υπό συνθήκες αύξησης του οξειδωτικού στρες, ένας υγιής ανθρώπινος οργανισμός δύναται να αυξήσει την αντιοξειδωτική του ικανότητα ακόμα και 25%. Στο τέλος αυτής της αλληλεπίδρασης απομένει πολύ μικρό ποσοστό ελευθέρων ριζών για να αντιδράσει με άλλα μόρια (πυρηνικό DNA, σημαντικές πρωτεΐνες, λιπαρά οξέα και πολυσακχαρίτες) και να τα βλάψει. Πλήθος μελετών έχει αναδείξει ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών μέσω της διατροφής επιδρά ενισχυτικά στην αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού [Grassmann, 2005].

3.2.2 Μηχανισμός ανάπτυξης οξειδωτικού στρες στην ΙΦΝΕ

Δεδομένου ότι η ΙΦΝΕ συνεπάγεται φλεγμονή και η φλεγμονή συνεπάγεται οξειδωτικό στρες, η ενδογενής αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, ακόμα και μετά την προσαύξηση κατά 25%, αδυνατεί να ανταπεξέλθει στις αυξημένες ανάγκες. Οι περίσσειες ROS φαίνεται να οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής του TNF- α , διαμέσου της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB. Ο TNF- α με τη σειρά του παράγει ROS κι έτσι εγκαθίσταται ο φαύλος κύκλος του οξειδωτικού στρες [Head et al, 2003].

Σχήμα 2: Ο πιθανός ρόλος των ROS στην ανάπτυξη και διαίωνιση της φλεγμονής
[Head et al, 2003]



3.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΙΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η ιστική βλάβη επί ΙΦΝΕ φαίνεται να απορρέει από συνδυασμό των μηχανισμών ανάπτυξης φλεγμονής και οξειδωτικού ως εξής:



Σχήμα 3: Μηχανισμός ιστικής βλάβης στην ΙΦΝΕ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο : Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ

4.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μαστίχα καλείται το αρωματικό ρητινώδες δάκρυ το οποίο εκρέει από τον κορμό και τα κλαδιά του μαστιχοφόρου σχίνου, ευρέως γνωστού ως μαστιχόδεντρο, συνεπεία ειδικής γεωργικής διαδικασίας. Η μαστίχα ευδοκίμει αποκλειστικά στο νότιο τμήμα της νήσου Χίος, προφανώς όχι μόνο λόγω χαρακτηριστικών του κλίματος (ζεστό, ξηρό) αλλά και των ιδιαίτερων εδαφολογικών χαρακτηριστικών (υψηλή περιεκτικότητα σε ασβεστόλιθο, ηφαιστιογενές), δεδομένου του ότι, οι ανά τους αιώνες προσπάθειες για καλλιέργεια μαστιχόδενδρων σε άλλες ζεστές και ξηρές περιοχές, απέβησαν άκαρπες. Η δε μοναδικότητα της μαστίχας Χίου και οι πολλαπλές χρήσεις της, έθεσαν τη Χίο πολλές φορές στο στόχαστρο φιλόδοξων κατακτητών [Σαββίδης, 2000]. Από το 1997 η μαστίχα Χίου χαρακτηρίστηκε ως προϊόν «Προστατευόμενης Ονομασίας προέλευσης-ΠΟΠ» [www.gummastic.gr]

4.2 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι ευεργετικές δράσεις της μαστίχας φαίνεται να ήταν γνωστές ήδη απ' τον 5^ο αιώνα π.Χ., δεδομένου ότι η μαστίχα Χίου αναφέρεται ως η πρώτη φυσική αρωματική τσίχλα ήδη απ' τον Ηρόδοτο. Επιπροσθέτως σε έργα του Ιπποκράτη, του Διοσκουρίδη (πατέρας της φαρμακολογίας), του Διόδωρου και άλλων, περιγράφονται διάφορες θεραπευτικές δράσεις της μαστίχας και των υποπροϊόντων της, όπως καταπολέμηση α) της δυσπεψίας, β) διαφόρων δερματοπαθειών, γ) του καρκίνου, δ) εντερικών παθήσεων κ.α. [Σαββίδης, 2000].

4.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΙΧΟΔΕΝΤΡΟΥ

Το μαστιχόδεντρο της Χίου ανήκει στην οικογένεια Anacardiaceae, στο γένος Pistaccia και φέρει την επιστημονική ονομασία Pistaccia Lentiscus var Chia (Duham). Στο ίδιο γένος υπάγονται πολλά ακόμα θαμνώδη φυτά με παρεμφερή μορφολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία ευδοκίμούν σε διάφορα μέρη του κόσμου. Ωστόσο μόνο απ' το μαστιχόδεντρο της νότιας Χίου εκκρίνεται η πολύτιμη ρητίνη [Σαββίδης, 2000].

Ουσιαστικά πρόκειται για έναν ανθεκτικό, αειθαλή θάμνο ύψους 2-3 και κάποιες φορές 5 μέτρων, τον μόνο δεντρόμορφο σχίνο του γένους. Παρουσιάζει αργούς ρυθμούς ανάπτυξης φθάνοντας στο μέγιστο μέγεθός του στα 40-50 έτη, έχοντας προσδόκιμο επιβίωσης πάνω από 100 έτη. Η παραγωγή μαστίχας ξεκινά το 5^ο-6^ο έτος ζωής, κορυφώνεται μεταξύ 12^{ου} και 15^{ου} έτους ζωής και φθίνει μετά τα 70 έτη. Η μέση ετήσια απόδοση μαστίχας ανά δέντρο κυμαίνεται μεταξύ 150-180g, χωρίς να λείπουν μεγάλες διακυμάνσεις προς τα κάτω ή προς τα πάνω. Τα μαστιχόδεντρα χωρίζονται σε 5 υποκατηγορίες, τους λεγόμενους «κλώνους», ανάλογα με κάποια γνωρίσματά τους, όπως το πλάτος των φύλλων και του βλαστού, η ποιότητα της

μαστίχας κλπ. Αυτές είναι: 1) μαυρόσκοινος (ή λαγκαδιώτης), 2) βότομος, 3) βιγλιώτης (μαρουλόσκοινος ή μαρουλιώτης ή καλλιμασιώτης), 4) κρεμεντινός και 5) λιβανός [Σαββίδης, 2000].

Το μαστιχόδεντρο είναι δίοικο είδος, δηλαδή έχει διαφορετικά αρσενικά και θηλυκά άτομα. Κυρίως καλλιεργούνται τα άρρενα, τα οποία καλούνται και «καρπόσκινα», διότι παράγουν περισσότερη και ποιοτικότερη μαστίχα. Από τη ρίζα, μέχρι και τα φύλλα, τα άνθη και τους καρπούς το μαστιχόδεντρο διατρέχεται από ρητινοφόρους αγωγούς [Σαββίδης, 2000].



Εικόνα 6: Αριστερά το μαστιχόδενδρο. Δεξιά το άνθος του μαστιχόδενδρου

4.4 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΡΗΤΙΝΗΣ

Η ρητίνη της μαστίχας παράγεται σε δύο στάδια:

Κατά το πρώτο στάδιο λαμβάνει χώρα η σύνθεση των επιμέρους συστατικών, το καθένα απ' τα οποία φαίνεται να παράγεται σε διαφορετικό ανατομικό σημείο του φυτού. Πιθανά σε διαφορετικά κυτταρικά οργανίδια παράγονται διαφορετικά συστατικά. Όσον αφορά στα τερπενικά συστατικά, τα οποία θα σχολιαστούν παρακάτω, καθένα από τα όργανα του φυτού (ρίζα, βλαστός, φύλλα, καρποί, άνθη) παράγει διαφορετικά είδη.

Κατά το δεύτερο και τελευταίο στάδιο, αυτό της έκκρισης, αρχικά δημιουργείται η πρόδρομη ουσία της ρητίνης, μία άμορφη μάζα, η οποία αποτελεί κυρίως προϊόν των υπολειμμάτων ανοικοδόμησης των κυτταρικών τοιχωμάτων των επιθηλιακών κυττάρων [Σαββίδης, 2000].

4.5 ΓΕΩΡΓΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Η παραγωγή της μαστίχας έχει γεωργικές απαιτήσεις όλο το χρόνο, οι οποίες διατηρούν μέχρι σήμερα τον παραδοσιακό τους χαρακτήρα. Η συγκομιδή διαρκεί από τις 15 Ιουλίου ως τις 15 Οκτωβρίου βάσει νόμου, προκειμένου να επιτυγχάνεται η ομοιόμορφη πήξη της ρητίνης. Τα γεωργικά στάδια συλλογής της παρατίθενται στον πίνακα 9. Την τελευταία 20ετία γίνεται προσπάθεια εύρεσης εναλλακτικών μεθόδων συλλογής με μικρότερο κόστος [Σαββίδης, 2000].

**Πίνακας 10: ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΓΕΩΡΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΚΟΜΙΔΗ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ**

Δεκέμβριος- Φεβρουάριος	<u>Λίπανση & κλάδεμα</u> ⇨ ▪ Διευκολύνεται η διέλευση αέρα & φωτός ▪ Στεγνώνει η ρητίνη
Μέσα Ιουνίου- αρχές Ιουλίου	<u>Καθάρισμα & ισοπέδωση του εδάφους</u> ▪ Σε «κυκλική» περιοχή γύρω απ' τον κορμό (κατασκευή «τραπεζιών») ▪ Ισοπέδωση με καλά κοσκινισμένο ασπρόχρωμα, το οποίο στρώνεται και πιέζεται στο έδαφος ώστε να δημιουργηθεί λεία επιφάνεια ⇨ Γίνεται πιο εύκολη η συλλογή των κόκκων μαστίχας όταν στερεοποιηθούν
Ιούλιος- Αύγουστος	<u>Πρώτο «κέντημα»</u> ▪ Με ειδικό αιχμηρό εργαλείο χαράσσεται πολλές φορές (10-100) ο κορμός & τα μεγάλα κλαδιά 2 φορές/εβδομάδα για 5-6 εβδομάδες ⇨ Η ρητίνη βρίσκει δίοδο και ρέει προς τα έξω
Από 15 Αυγούστου κι έπειτα	<u>Πρώτη συλλογή</u> ▪ Αρχικά συλλέγονται οι χοντροί κόκκοι μαστίχας («πίτα») & οι κόκκοι που έχουν στερεοποιηθεί στον κορμό του δέντρου («δάκρυα») ή κρέμεται από τα κλαδιά («φλισκάρια») ▪ Η υπόλοιπη συλλέγεται με σκούπες ή με τα χέρια ▪ Κατόπιν τοποθετείται σε ξύλινα κιβώτια, αποθηκεύεται, καθαρίζεται & δίνεται στο Συνεταιρισμό
Ως 15 Σεπτεμβρίου	<u>Δεύτερο «κέντημα»</u> ▪ Επανάληψη της διαδικασίας του κεντήματος για επίσης 5-6 εβδομάδες ▪ Κάθε δέντρο πρέπει να κεντηθεί 10-12 φορές ▪ Η διαδικασία συνεχίζεται ως την τελευταία συλλογή του φθινοπώρου
Από 15 Σεπτεμβρίου κι έπειτα	<u>Δεύτερη τελική συλλογή</u> ▪ Συλλογή όλων των κόκκων μαστίχας απ' το δέντρο & το έδαφος ▪ Συλλογή των χοντρών κόκκων απ' τα «τραπέζια» ▪ Η υπόλοιπη σκουπίζεται & τοποθετείται σε τσουβάλια ▪ Η μαστίχα παραδίδεται στο Συνεταιρισμό
Πηγή: Σαββίδης, 2000	



***Εικόνα 7:** Αριστερά μαστιχόδεντρα στα οποία έχει γίνει προετοιμασία του εδάφους γύρω απ' τον κορμό (καθάρισμα & ισοπέδωση), ώστε να υποδεχθεί τους κόκκους ρητίνης. Δεξιά η διαδικασία του «κεντήματος».*

4.6 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Οι ποσότητες μαστίχας οι οποίες συλλέχθηκαν, παραδίδονται μέσω του Συνεταιρισμού στην Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (EMX), όπου λαμβάνει χώρα η τελική κατεργασία της ρητίνης πριν την εμπορική διάθεση. Αυτή περιλαμβάνει πολλαπλές πλύσεις, στέγνωμα και ένα δεύτερο «τσίμπημα» με μικρά μαχαιρίδια, προκειμένου να απεγκλωβιστούν τυχόν ξένα σώματα. Κατόπιν οι κόκκοι της μαστίχας ταξινομούνται ανά μέγεθος και αποθηκεύονται υπό σκιά, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η εξάτμιση του μαστιγέλαιου [Σαββίδης, 2000].

4.7 ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ

<i>Πίνακας 11: ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ</i>	
<i>Σκόνη μαστίχας</i>	Διακρίνεται σε μαγειρική και διατροφική (με προσθήκη μαλτοδεξτρίνης). Η μαγειρική χρησιμοποιείται ως αρωματική πρόσθετη ύλη στην παρασκευή διαφόρων γλυκισμάτων, ποτών (λικέρ, ούζο) φαγητών. Ιδιαίτερα δημοφιλές είναι το καθατού γλυκό μαστίχα («υποβρύχιο»). Ως διατροφικό συμπλήρωμα χρησιμοποιείται σε ελλείψεις ιχνοστοιχείων ή εμπειρικά για την ανακούφιση του πεπτικού έλκους και της δυσπεψίας.
<i>Τσίχλα</i>	Η γνωστή τσίχλα ΕΛΜΑ είναι η μοναδική στον κόσμο που παρασκευάζεται με φυσική μαστίχα. Περιέχει επίσης ζάχαρη και μαλακτικές ουσίες.

Μαστιχόνερο	Πρόκειται για το υδατικό διάλυμα μαστίχας το οποίο παραλαμβάνεται με απλή απόσταξη. Χρησιμοποιείται για την καλλυντική φροντίδα προσώπου και σώματος, στη μαγειρική, στη ζαχαροπλαστική, στην αρτοποιία και την ποτοποιία.
Μαστιχέλαιο	Αποτελεί το φυσικό προϊόν το οποίο προκύπτει από την απόσταξη της φυσικής μαστίχας με ατμό. Η απόδοση της μαστίχας σε μαστιχέλαιο είναι μεταξύ 1-3%, εξαρτώμενη απ' την ποιότητα της μαστίχας. Το μαστιχέλαιο είναι ένα ρητινώδες υποκίτρινο υγρό με χαρακτηριστικό άρωμα, το οποίο βρίσκει πολλές χρήσεις σε προϊόντα που αφορούν την υγιεινή και την καλλυντική φροντίδα προσώπου και σώματος, καθώς και ως αρωματική ύλη στη ζαχαροπλαστική και την αρτοποιία.
Κολοφώνιο	Αποτελεί τη ρητινώδη ουσία η οποία απομένει μετά την παραλαβή του αιθέριου ελαίου απ' τη μαστίχα. Χρησιμοποιείται για την παρασκευή χειρουργικών ραμμάτων φυσικά απορροφήσιμων απ' τον οργανισμό, καθώς επίσης και στην παρασκευή συνθετικού καουτσούκ, χρωμάτων κ.α.
Μοσχολίβανο	Αποτελείται από μαστίχα, κολοφώνιο και διογκωτικά τρίμματα και εμπλουτίζεται με φυσικά αρώματα. Αναδίδει πολύ ανώτερους αρωματικούς ατμούς απ' τα συνηθισμένα βαρύοσμα λιβάνια και χρησιμοποιείται για θυμίαμα στους ορθόδοξους ναούς, ενώ χρησιμοποιείται κι από μωαμεθανικούς λαούς.
Άγιο Μύρο	Το έλαιο της ρητίνης αποτελεί συστατικό του Άγιου Μύρου μαζί με άλλα 56 συστατικά, βάσει του «Καταλόγου των συστατικών του Άγιου Μύρου», τον οποίο συνέταξε το Οικουμενικό Πατριαρχείο. Η επιλογή της μαστίχας σχετίζεται με την αναλογία των συστατικών της και τις ιδιότητές της, στα οποία προσδίδεται συμβολικός χαρακτήρας και ικανοποιούν ορισμένα θρησκευτικά κριτήρια.
Πηγή: Σαββίδης, 2000	



Εικόνα 8: Από αριστερά α) σκόνη μαστίχας μαγειρική, β) σκόνη μαστίχας διατροφική, γ)τσίχλα ΕΛΜΑ με μαστίχα, δ) μαστιχόνερο, ε) μαστιχέλαιο, στ) γλυκό κουταλιού μαστίχα («υποβρύχιο) & ζ) αναψυκτικό με μαστίχα

4.8 ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η μαστίχα κατά την έκκρισή της έχει υγρή κολλώδη διαυγή μορφή. Το ξηρό και θερμό κλίμα κατά την καλοκαιρινή περίοδο προκαλεί μέσα σε 15-20 ημέρες τη στερεοποίησή της με σταγονοειδή κρυσταλλική μορφή, λόγω εξάτμισης μέρους του αιθέριου ελαίου και πολυμερισμού των συστατικών. Η σταδιακή απώλεια της κολλώδους ιδιότητάς της διευκολύνει τη συλλογή της. Η πυκνότητα της μαστίχας είναι 1,06 και η οξύτητα 50-75 [Σαββίδης, 2000].

Το αρχικό διαυγές χρώμα της μετά τη στερεοποίηση είναι υποκίτρινο ή ωχρό πράσινο, καταλήγει όμως μετά από 12-18 μήνες σε κιτρινωπό λόγω οξείδωσης. Εξωτερικά σχηματίζεται μία κρούστα, η σκληρότητα της οποίας εξαρτάται απ τον βαθμό πολυμερισμού της ρητίνης. Η αρχική πικράδα της μαστίχας υποχωρεί και δίνει τη θέση της στην μοναδική της γεύση και άρωμα [Σαββίδης, 2000].

Η μαστίχα έχει επίσης ισχυρή κολλητική δράση και είναι διαλυτή στη βενζίνη, στον αιθέρα, στην αιθυλική αλκοόλη, στην ακετόνη, στο χλωροφόρμιο, στο τερεβινθέλαιο κι άλλους οργανικούς διαλύτες. Το σημείο τήξης είναι >96 C [Σαββίδης, 2000].

4.9 ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

Κύρια χημικά συστατικά της μαστίχας τα οποία έχει βρεθεί ότι έχουν ευεργετικές δράσεις είναι το μαστιχέλαιο, τα τερπένια και οι πολυφαινόλες.

4.9.1 Μαστιχέλαιο

Η περιεκτικότητα της μαστίχας σε μαστιχέλαιο κατά την έκκρισή της είναι 17-20%, η οποία σταδιακά φθίνει (3 ημέρες μετά τη συλλογή της είναι 14%). Η αποθήκευση σε σκιερό μέρος μετριάξει τις απώλειες [Σαββίδης, 2000].

4.9.2 Τερπένια

Τα τερπένια είναι φυτικοί υδρογονάνθρακες με ανθρακικό σκελετό ισοπρενίου (2-μεθυλοβουταδιένιο 1,3) ανοικτής αλύσου ή κυκλικό (μόνο- ή δικυκλικό), τα οποία ταξινομούνται σε [Yadav et al, 2014]:

Πίνακας 12: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΕΡΠΕΝΙΩΝ & ΤΕΡΠΕΝΟΕΙΔΩΝ		
Αριθμός ατόμων άνθρακα	Αριθμός ισοπρενικών ομάδων	Ονομασία κατηγορίας
5	1	Ημιτερπένια
10	2	Μονοτερπένια
15	3	Σεσκιτερπένια
20	4	Διτερπένια
25	5	Σεστερτερπένια
30	6	Τριτερπένια
40	8	Τετρατερπένια
>40	>8	Πολυτερπένια
Προσαρμογή από: Yadav et al, 2014		

Γενικά τα αιθέρια έλαια αποτελούνται από πτητικά τερπένια χαμηλού μοριακού βάρους και οι ρητίνες από πτητικά και μη πτητικά τερπένια [Σαββίδης, 2000]. Τα τερπένια τα οποία εμπεριέχονται στη μαστίχα και στα κλάσματά της παρατίθενται στον πίνακα 12.

Πίνακας 13: ΤΕΡΠΕΝΙΑ ΠΟΥ ΑΝΕΥΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΑΣΤΙΧΑ & ΣΤΑ ΚΛΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ

ΡΗΤΙΝΗ	ΜΑΣΤΙΧΕΛΑΙΟ	
1. μαστιχαδιενονικό οξύ	1. α-θουτζένιο	41. τερπινεν-4-όλη
2. ισο-μαστιχαδιενονικό οξύ	2. α-πινένιο	42. 2-ενδεκανόνη
3. ολεανονικό οξύ	3. φενχένιο	43. μυρτενάλη
4. τιρουκαλλόλη	4. καμφένιο	44. trans-σαμπινόλη
5. (8R)-3β,8-διυδροξυ-πολύποδα-13E,17 ^E ,21-τριένιο	5. εξανάλη	45. trans-περιλλυλική αλκοόλη
6. β-αμυρόνη	6. β-πινένιο	46. trans-π-μενθα-2,8-διεν-1-όλη
7. β-αμυρίνη	7. σαμπινένιο	47. οξικός
8. ολεανονική αλδεϋδη	8. βερμπενένιο	48. α-διυδρο-π-κυμεν-8-όλη
9. γερμανικόλη	9. μυρκένιο	49. α-χουμουλένιο
10. λουπεόλη	10. δ-3-καρένιο	50. καρβόνη
11. διπτεροκαπρόλη	11. α-φελλανδρένιο	51. σαντανόλη
12. 3-οξυ-28-νορολεαν-12-ένη	12. 1,4 κινεόλη	52. νεράλη
13. 3-οξυ-νορλουμ-20(29)-ένη	13. α-τερπινένιο	53. cis-περιλλυλική αλκοόλη
14. 3-οξυ-δαμμαρα-20(21),24-διένη	14. λεμονένιο	54. βερμπενόνη
15. (8R)-3-οξύ-8-υδροξυπολύποδα-13 ^E -17 ^E , 21-τριένη	15. 1,8-κινεόλη	55. γ-μουουρολένιο
16. 28-υδροξυ-β-αμυρόνη	16. β-φελλανδρένιο	56. α-τερπινεόλη
17. (20S)-3β-ακετοξυ-20-υδροξυδαμμαρ-24-ένη	17. 2-πεντυλο-φουράνιο	57. βορνεόλη
18. 3β-υδροξυ-μαλαβαρικά-14(26),17 ^E ,21,τριένη	18. cis-οκιμένιο	58. πιπεριτόνη
19. Μορονικό οξύ	19. εποξείδιο του οκιμένιου	59. ναφθαλένιο
20. Ολεανολικό οξύ	20. γ-τερπινένιο και trans-οκιμένιο	60. α-μουουρολένιο
21. Μαστιχαδιενολολικό οξύ	21. 2-βινυλο-3,5-διμεθυλοφουράνιο	61. γερανιάλη
22. 3-επί-ισομαστιχαδιενολικό οξύ	22. π-κυμένιο	62. α-διυδρο-κυμεν-8-όλη
23. 3-Ο-ακετυλ-3-επί-ισομαστιχαδιενολικό οξύ	23. τερπινολένιο & 2-οκτανόλη	63. cis-ανηθόλη
	24. οκτανάλη	64. μυρτενάλη
	25. ο-κυμένιο	65. trans-ανηθόλη
	26. 6-μεθυλο-5-επτεν-2-όνη	66. trans-καρβεόλη
	27. 2-εννεανόνη	67. π-κυμεν-8-όλη
	28. εννεανάλη	68. 6,10-διμεθυλο-ενδεκα-5,9-διεν-2-όνη
	29. μεθυλο-ο-κρεσόλη	69. κουμινυλική αλκοόλη
	30. καμποραλδεϋδη	70. οξείδιο του καρυοφυλλένιου
	31. περιλλένιο	71. ανησαλδεϋδη
	32. δευδρο-π-κυμένιο	72. μεθυλο-ευγενόλη
	33. α-κοπαένιο	73. νερολιδόλη
	34. καμφορά	74. cis-μεθυλο-ισοευγενόλη
	35. πινοκαμφορά	75. trans-μεθυλο-ισοευγενόλη
	36. λιναλοόλη	76. διμυρκένιο
	37. οξικός	βερτραλδεϋδη
	38. δ-καδινένιο	
	39. οξικός βορνυλεστέρας	
	40. β-καρυοφυλλένιο	

Πηγή: Andrikopoulos et al, 2003; Koutsoudaki et al, 2005; Paraschos et al, 2007; Σαββίδης, 2000

4.8.3 Φαινολικές ενώσεις

Αποτελούν μία μεγάλη ομάδα ενώσεων με ένα ή περισσότερα υδροξύλια απευθείας συνδεδεμένα με αρωματικούς ή και ετεροκυκλικούς δακτυλίους. Η δομή τους παρουσιάζει διακυμάνσεις, από απλή (πχ φαινολικά οξέα) μέχρι σύνθετη (πχ ταννίνες). Είναι προϊόντα του δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών και εν μέρει υπεύθυνες για τις οργανοληπτικές και ευεργετικές ιδιότητες των τροφίμων στα οποία εμπεριέχονται. Η οξείδωση των φαινολών κατά την επεξεργασία και την αποθήκευση των τροφίμων μπορεί να προσδώσει επιθυμητά ή ανεπιθύμητα χαρακτηριστικά.

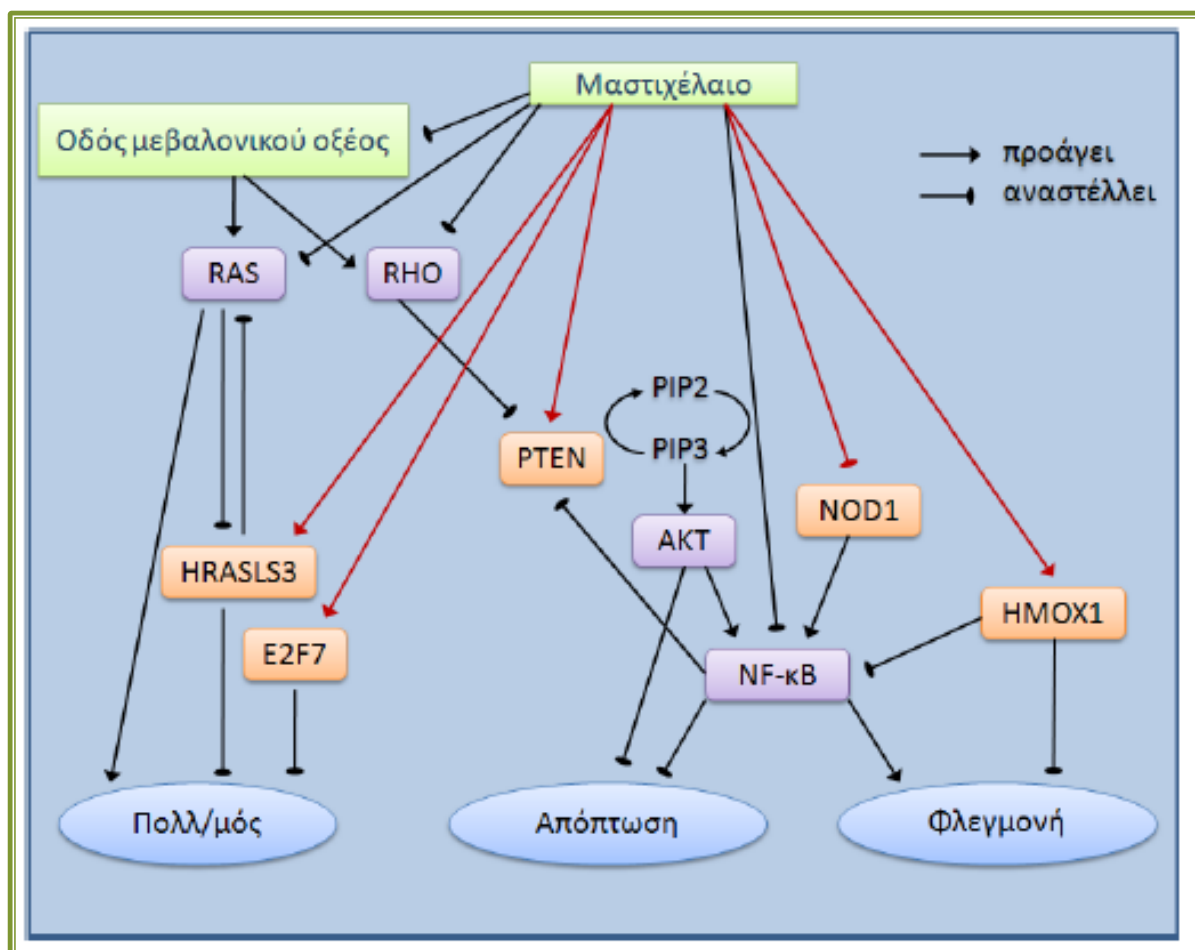
<i>Πίνακας 14: ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΗ ΡΗΤΙΝΗ ΤΗΣ PISTACIA LENTISCUS</i>	
Φαινόλες	ng/g ξηρού βάρους
Τυροσόλη	375
π-υδροξυβενζοϊκό οξύ	136
π-υδροξυφαινυλοξικό οξύ	107
βανιλλικό οξύ	41
γαλλικό οξύ	Ίχνη
trans-κινναμικό οξύ	Ίχνη
Πηγή: Kaliora et al, 2004	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο:

ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ & ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΗΣ

5.1 ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΜΑΣΤΙΧΕΛΑΙΟΥ

Το μαστιχέλαιο φαίνεται να δρα ενάντια στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και να παρεμποδίζει την αγγειογένεση *in vitro* και *in vivo*, σε κακοήθειες του αίματος [Loutrari et al, 2006; Sakagami et al, 2009]. Μάλιστα σε μελέτη του 2009 για τον μοριακό μηχανισμό της κυτταρικής αναστολής σε Lewis καρκινώματα του πνεύμονα, βρέθηκε πως το μαστιχέλαιο επιδρά στην έκφραση 925 γονιδίων και προτάθηκαν μεταβολικά μονοπάτια μέσω των οποίων φαίνεται να επιτυγχάνεται μείωση της φλεγμονής, καθώς και ελάττωση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων και αύξηση του ρυθμού απόπτωσής τους [Moulos et al, 2009].



Εικόνα 9: Προτεινόμενα μεταβολικά μονοπάτια μέσω των οποίων το μαστιχέλαιο εμφανίζει αντινεοπλασματική δράση σε Lewis καρκινώματα του πνεύμονα [Moulos et al, 2009].

Οι Vallianou et al το 2011 απέδωσαν υπολιπιδαιμική δράση στο καμφένιο, συστατικό του μαστιχέλαιου σε συγκέντρωση μόλις 0,83%, το οποίο όμως έχανε την αποτελεσματικότητά του όταν χορηγείτο μόνο του κι όχι ως συστατικό του μαστιχέλαιου ή σε συνδυασμό με τα βασικά συστατικά του μαστιχέλαιου.

5.2 ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΕΡΠΗΝΙΩΝ

Στα μονοτερπένια και κυρίως στα τριτερπένια έχει αποδοθεί αντινεοπλασματική δράση [Giaginis & Theoharis, 2011]. Συγκεκριμένα τα μονοτερπένια φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του κόλου [Reddy et al, 1997], του μαστού [Malzman et al, 1991; Elegbede et al, 1993] και του δέρματος [Batherlman et al, 1998]. Όσον αφορά στα τριτερπένια, υπάρχουν μελέτες που έχουν επιδείξει αντινεοπλασματική δράση στο κόλον [Furtado et al, 2003], στο μαστό [Haag & Gould, 1994], στο ήπαρ [Mills et al, 1995], στο πάγκρεας [Stayrook et al, 1997] στον οισοφάγο [Yamai et al, 2009] και τον ανδρογονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη [Morad et al, 2011]. Προς το παρόν όμως κλινικές μελέτες σε ασθενείς έχουν αποτύχει να επιβεβαιώσουν τέτοια συσχέτιση [Bailey et al, 2008; Matos et al, 2008; Stratton et al, 2008].

Πολλές μελέτες αποδίδουν στα μονοτερπένια και τριτερπένια αντιοξειδωτική δράση [Choi et al, 2000; Grassmann, 2005; Schwarz et al, 1996; Senthil et al, 2007; Somova et al, 2003].

Επίσης ερευνητικά στοιχεία υποδεικνύουν και την αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδη δράση των τριτερπενίων [Ding et al, 2009; Mutai et al, 2009; Tabopda et al, 2009; Vitor et al, 2009].

5.3 ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα φαινολικά συστατικά παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και αντινεοπλασματική δράση, πιθανότατα λόγω της ιδιότητάς τους να δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες και να παρεμποδίζουν αλυσιδωτές οξειδωτικές αντιδράσεις. Αυτά τα χαρακτηριστικά τους φαίνεται να τις καθιστούν χρήσιμες στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων, νευροεκφυλιστικών νοσημάτων και διαφόρων μορφών καρκίνου [Ovaskainen et al, 2008].

5.4 ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΗΣ

Παρουσιάζει πολύ ενδιαφέρον το γεγονός ότι πολλές μελέτες που επιχείρησαν να διαχωρίσουν

συγκεκριμένο συστατικό της μαστίχας, στο οποίο οφείλονται ευεργετικές δράσεις (πχ αντιμικροβιακές, καρδιοπροστατευτικές κλπ), διαπίστωσαν ότι οι ευεργετικές δράσεις προκύπτουν ή ενισχύονται μάλλον συνεργιστικά από πλήθος συστατικών της και δε μπορούν να αποδοθούν σε ένα μόνο συστατικό [Koutsoudaki et al, 2005; Paraschos et al, 2007; Vallianou et al, 2011].

5.4.1 Αντιμικροβιακή δράση

Οι αντιμικροβιακές ιδιότητες της μαστίχας έχουν μελετηθεί και παρατηρηθεί σε όλο το μήκος της πεπτικής οδού. Έχει βρεθεί ότι επάγει την αντισηψία του στόματος και προστατεύει απ' την τερηδόνα, την ουλίτιδα, τον σχηματισμό μικροβιακής πλάκας και την κακοσμία [Aksoy et al, 2006; Sterer et al, 2006; Topitzoglou-Themeli et al, 1984]. Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί κατασταλτική επίδραση στο αερόβιο gram-αρνητικό *Helicobacter Pylori* (HP), το οποίο ευθύνεται συχνά για το πεπτικό έλκος [Marone et al, 2001; Peek & Crabtree, 2006] και σε μελέτη του 2007 η επίδραση αυτή αποδόθηκε συγκεκριμένα στα τριτερπένια του όξινου κλάσματος της μαστίχας [Paraschos et al, 2007]. Ωστόσο υπάρχουν και μελέτες που δεν απέδειξαν συσχέτιση της μαστίχας με καταπολέμηση του HP [Loughlin et al, 2003; Bebb et al, 2003]. Επίσης σε άλλη μελέτη βρέθηκε πως το μαστιχέλαιο, το οποίο είναι πλούσιο σε μονοτερπένια, παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση *in vitro* έναντι στα *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* και *Bacillus Subtilis* [Koutsoudaki et al, 2005].

5.4.2 Αντινεοπλασματική δράση

Η πιθανότητα αντινεοπλασματικής δράσης της μαστίχας έχει προσελκύσει το επιστημονικό ενδιαφέρον την τελευταία δεκαετία. Αρχικά διαπιστώθηκε πως το αιθανολικό και εξανικό εκχύλισμα μαστίχας επάγει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου [Balan et al, 2005; Balan et al, 2007], ενώ σε μεταγενέστερη μελέτη με χρήση εξανικού εκχυλίσματος παρατηρήθηκε και ελάττωση των όγκων σε μέγεθος [Dimas et al, 2009]. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε μελέτες για τον καρκίνο του προστάτη [He et al, 2006; He et al, 2007a,b].

5.4.3 Αντιοξειδωτική & καρδιοπροστατευτική δράση

Οι Andrikopoulos και συν ξεκίνησαν την έρευνα επί τυχούσης αντιοξειδωτικής δράσης της μαστίχας το 2003, οπότε και παρατηρήθηκε η ανασταλτική δράση της ρητίνης *in vitro*, όσον αφορά στην οξειδωτική τροποποίηση της LDL (oxLDL) από CuSO₄. Επιπροσθέτως, το 2004 οι Dedoussis και συν διαπίστωσαν ότι, υπό την επίδραση πολικού εκχυλίσματος μαστίχας, προκύπτει αναστολή της ελάττωσης της GSH σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος

(P BMC), όταν αυτά καλλιεργούνται oxLDL.

Οι δε Triantafyllou και συν 3 χρόνια αργότερα, στα πλαίσια κλινικής μελέτης σε 133 άτομα ηλικίας >50 ετών, τα χώρισαν σε δύο ομάδες (ομάδα υψηλής και ομάδα χαμηλής δόσης μαστίχας) και χορήγησαν σκόνη μαστίχας σε μορφή εναιωρήματος σε διαφορετική ποσότητα (5000mg και 700mg) και για διαφορετικό χρονικό διάστημα (18μήνες και 12 μήνες). Η ομάδα υψηλής δόσης μαστίχας παρουσίασε αξιοσημείωτη βελτίωση στο λιπιδαιμικό προφίλ και ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων SGOT, SGPT και γ-GT. Ακόμα και στην ομάδα χαμηλής δόσης παρατηρήθηκε ευεργετική δράση στα πλαίσια της μείωσης της γλυκόζης στους άρρενες. Η ίδια ερευνητική ομάδα σε μελέτη της το 2011 απέδωσε την αντιοξειδωτική ικανότητα της μαστίχας στην παρεμπόδιση της δράσης της πρωτεϊνικής κινάσης C, η οποία με τη σειρά της φαίνεται να προκαλεί εξασθένηση στις ROS O₂²⁻ και H₂O₂ και τελικά αντιοξειδωτική δράση και υποχώρηση της φλεγμονής [Triantafyllou et al, 2011].

Μία ακόμη μελέτη η οποία αποδίδει στη μαστίχα αντιοξειδωτικές ιδιότητες, είναι εκείνη των Loizou et al, το 2009, κατά την οποία το ουδέτερο κλάσμα της μαστίχας και η τιρουκαλλόλη (πολυφαινόλη της μαστίχας) προκάλεσε σημαντική αναστολή στην έκφραση των ICAM (διακυτταρικό συνδετικό μόριο) και VCAM (αγγειακό συνδετικό μόριο), εμφανίστηκε μειωμένη προσκόλληση μονοκυττάρων σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής τα οποία είχαν διεγερθεί με τον TNF-α και παρατηρήθηκε αντιφλεγμονώδης δράση.

5.4.4 Άλλες ευεργετικές δράσεις

Άλλες ευεργετικές δράσεις της μαστίχας έχουν αναδειχθεί από πλήθος μελετών. Ενδεικτικά αναφέρονται κάποιες σχετικές με το γαστρεντερικό σύστημα:

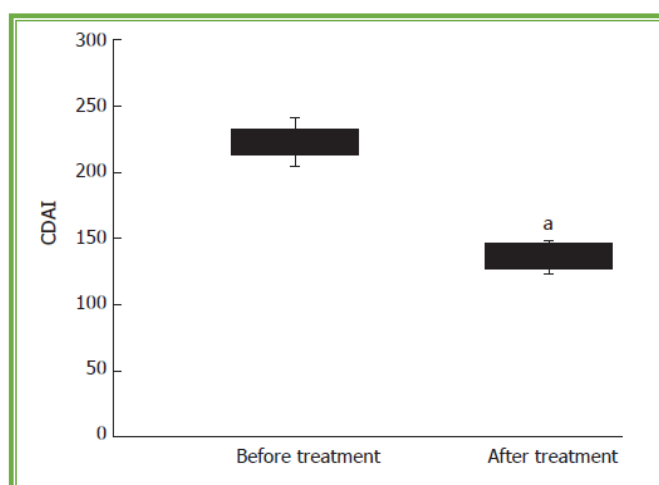
- ανακούφιση απ' τα συμπτώματα του πεπτικού έλκους [Al-Habbal, 1984; Huwez et al, 1986; Al-Said et al, 1986] και πιο πρόσφατα της λειτουργικής δυσπεψίας [Dabos et al, 2009].
- μείωση συγκέντρωσης του HP, εκκρίωση του ή ανακούφιση από τα συμπτώματα στη χρόνια ενεργή γαστρίτιδα σε μελέτες in vitro και in vivo [Bona et al, 2001; Dabos et al, 2010; Huwez et al, 1998; Im-hwan, 2003; Marone et al, 2001; Paraschos et al, 2007]. Ωστόσο υπάρχουν και μελέτες που δεν απέδειξαν παρόμοιες συσχετίσεις [Bebb et al, 2003; Louhglin et al, 2003].

5.4.5 Ευεργετικές δράσεις της μαστίχας στην ΙΦΝΕ

Το ερευνητικό ενδιαφέρον για αυτόν τον τομέα είναι πρόσφατο. Η ερευνητική ομάδα των Kaliora et al ξεκίνησε τη μελέτη επ' αυτού το 2007, δοκιμάζοντας πιλοτικά τη χορήγηση 2,2g

μαστίχας Χίου σε μορφή κάψουλας καθημερινά για ένα μήνα σε ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας CD. Η βαρύτητα της κλινικής τους εικόνας και η ενεργότητα της νόσου (μέσω του δείκτη ενεργότητας CDAI, της CRP, της IL-6, του TNF-α και του ολικού αντιοξειδωτικού δυναμικού πλάσματος-TAP), καθώς και ο διατροφικός κίνδυνος (Nutritional Risk Index –NRI) εκτιμήθηκαν πριν κι μετά την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν σαφή βελτίωση της κλινικής εικόνας. Συγκεκριμένα:

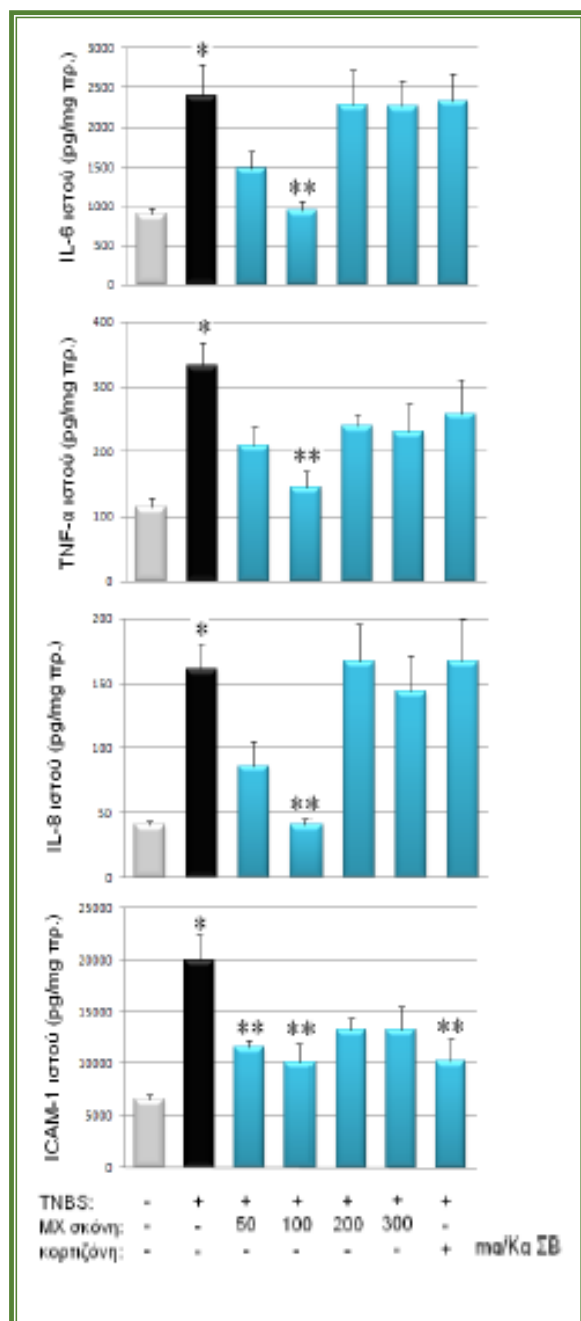
- Μειώθηκε ο CDAI, η CRP και η IL-6 (ο TNF-α παρουσίασε μη στατιστικά σημαντική μείωση)
- Αυξήθηκε η TAP
- Μειώθηκε ο NRI [Kaliora et al, 2007a]



Διάγραμμα 1: Η ενεργότητα της CD πριν και μετά από αγωγή με μαστίχα Χίου. Στους 10 εθελοντές χορηγούνταν 2,2g μαστίχας ημερησίως για 4 εβδομάδες. Οι οριζόντιες μπάρες αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή (τυπική απόκλιση) με $p < 0,05$ [Kaliora et al, 2007a]

Παρόμοια σε απομονωμένα PBMC κύτταρα των ίδιων ασθενών, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μείωση του TNF-α και αύξηση του παράγοντα αναστολής της μετανάστευσης των μακροφάγων (Macrophage Migration Inhibitory Factor-MIF) ενισχύοντας την υπόθεση για την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση της μαστίχας στην ΙΦNE [Kaliora et al, 2007b].

Σε μελέτη του 2011 της ίδιας ερευνητικής ομάδας δημοσιεύονται στοιχεία που υποδεικνύουν σημαντικού βαθμού βελτίωση στις ιστικές βλάβες του εντερικού σωλήνα επίμυων με TBNS-κολίτιδα (n=8), μέσω της μείωσης των επιπέδων προφλεγμονωδών παραγόντων (IL-6, IL-8, ICAM-1, TNF-α), καθώς και της μαλοναλδεϋδης (MDA) (Διάγραμμα 2) [Gioxari et al, 2011].

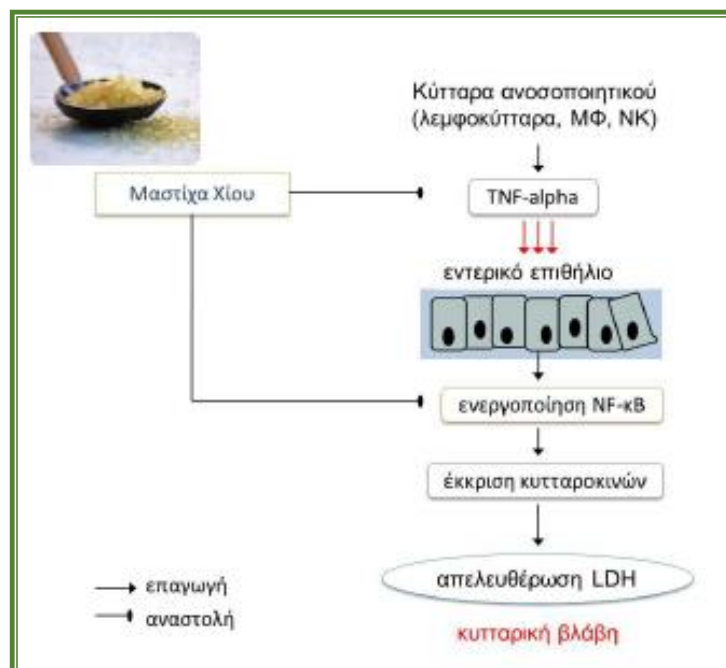


Διάγραμμα 2: Επίπεδα προφλεγμονωδών παραγόντων στο κόλον επίμνων με TBNS κολίτιδα μετά από 3ήμερη χορήγηση σκόνης μαστίχας.

*Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ υγιών και TBNS-επίμνων

**Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ TBNS-επίμνων και TBNS-επίμνων που έλαβαν είτε σκόνη μαστίχας είτε υδροκορτιζόνη [Gioxari et al, 2011]

Την επόμενη χρονιά, σε μελέτη καλλιέργειας ανθρώπινων εντερικών κυττάρων, οι ευεργετικές δράσεις της μαστίχας αποδόθηκαν στην αναστολή του NF-κΒ (Σχήμα 4) [Papalois et al, 2012].



Σχήμα 4: Μηχανισμός δράσης μαστίχας Χίου σε ζωϊκό πρότυπο TBNS-κολίτιδας και σε εντερικά επιθηλιακά κύτταρα HT-29 [Papalois et al, 2012]

5.5 ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ

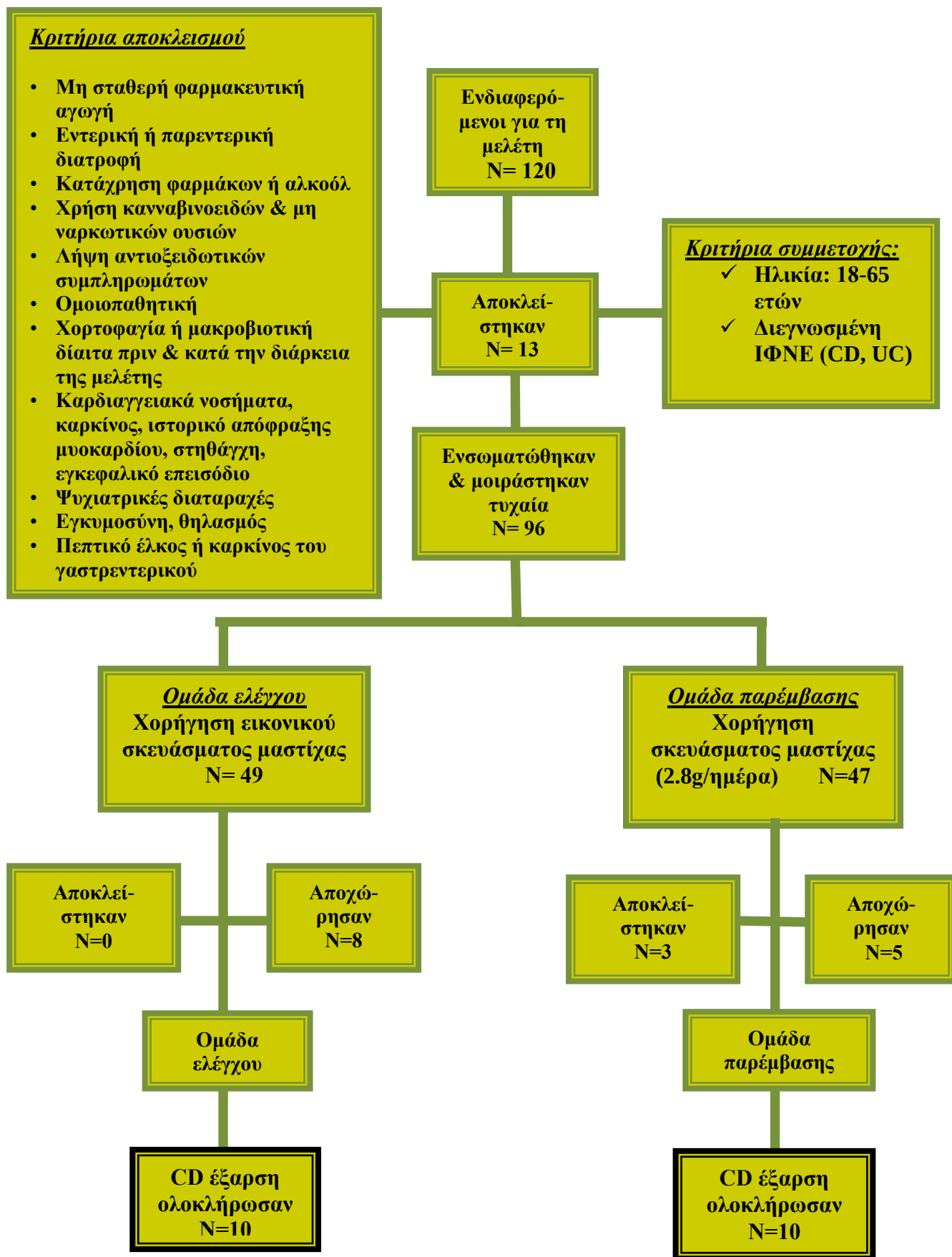
Η λήψη της μαστίχας κρίνεται εξαιρετικά ασφαλής, χωρίς να παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες ή παρενέργειες [Al-Habbal et al, 1984; Triantafyllidi et al, 2015], και το ακριβές όριο ασφαλείας έχει προσδιοριστεί στο 0,67% της δίαιτας [Kang et al, 2006].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

6.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πρόκειται για μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, αντικείμενο της οποίας αποτελεί η επίδραση συμπληρώματος με φυσική μαστίχα Χίου σε κλινικούς δείκτες ασθενών με ΙΦΝΕ και συγκεκριμένα η επίδραση του συμπληρώματος στη συγκέντρωση της CRP και της χυμοκίνης CXCL8/IL8 στον ορό αίματος, καθώς και στη συγκέντρωση καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης κοπράνων σε ασθενείς με έξαρση CD. Τόπος διεξαγωγής της μελέτης ήταν οι εγκαταστάσεις της ιδιωτικής κλινικής ΙΑΣΩ GENERAL, καθώς και του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Μέλη της ερευνητικής ομάδας ήταν ιατροί γαστρεντερολόγοι, βιολόγοι και διαιτολόγοι, υπό την επίβλεψη της Επίκουρης Καθηγήτριας του τμήματος Διαιτολογίας – Διατροφής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών Δρ. Καλιώρα Ανδριάννας. Η τυφλοποίηση ανατέθηκε σε «τρίτο φορέα», και συγκεκριμένα στην «Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου» (Ε.Μ.Χ.). Η Ε.Μ.Χ. ανέλαβε την παραγωγή τόσο του συμπληρώματος με φυσική μαστίχα Χίου, όσο και του εικονικού συμπληρώματος, το οποίο επίσης ανέδιδε ελαφρύ άρωμα μαστίχας. Η τυχαιοποίηση των εθελοντών στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου ήταν ίση (1:1). Η εφαρμογή της κατάλληλης τυχαιοποίησης ελαττώνει το σφάλμα επιλογής κατά την είσοδο στην τυχαιοποιημένη μελέτη και καθορίζει την ποιότητά της. Στην περίπτωση μας ακολουθήθηκε απλή διαδικασία τυχαιοποίησης των συμμετεχόντων σε μια από τις δύο ομάδες, με τη μέθοδο των εσώκλειστων ταξινομήσεων σε διαδοχικά αριθμημένους αδιαφανείς φακέλους. Ο υπεύθυνος της τυχαιοποίησης δεν είχε κλινική εμπλοκή στη μελέτη και εξασφάλισε ότι οι φάκελοι ήταν αδιαφανείς. Επίσης φρόντισε να τους ανοίγει διαδοχικά μόνο αφού είχε προηγηθεί η αναγραφή του ονόματος του εθελοντή στο φάκελο.

Οι εθελοντές ασθενείς παραπέμπονταν από τους συνεργαζόμενους γαστρεντερολόγους αφού είχε προηγηθεί διάγνωση της νόσου με ενδοσκόπηση και βιοψία. Ακολουθούσε ενημέρωση των εθελοντών για τη μελέτη. Κατόπιν λαμβάνονταν πληροφορίες από τους εθελοντές, ώστε να διαπιστωθεί αν πληρούν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη (Σχήμα 5). Εφόσον πληρούνταν όλα τα κριτήρια ένταξης και κανένα κριτήριο αποκλεισμού, οι εθελοντές υπέγραφαν τη συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη και η διαδικασία προχωρούσε βάσει του διαγράμματος ροής της μελέτης (Σχήμα 6). Για την παρέμβαση επιλέχθηκαν 20 εθελοντές με CD σε έξαρση.



Σχήμα 5: Διάγραμμα ροής ένταξης των ασθενών & αριθμός ασθενών που ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο.
(*Αποχωρήσεις λόγω εγκυμοσύνης & εμφράγματος μυοκαρδίου)

6.2 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη περιελάμβανε 4 βασικά στάδια (σχήμα 6):

1^ο στάδιο: Στρατολόγηση εθελοντών

2^ο στάδιο: Τελική επιλογή εθελοντών

3^ο στάδιο: Παρέμβαση

4^ο στάδιο: Επανελέγχος

τα οποία και περιγράφονται αναλυτικότερα στο παρακάτω σχήμα:



Σχήμα 6: Διάγραμμα ροής της κλινικής παρέμβασης

6.3. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Η παρέμβαση απαιτούσε 3 επισκέψεις των ασθενών στις εγκαταστάσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών ή της κλινικής ΙΑΣΩ General και διαρκούσε 3 μήνες από την ημέρα έναρξης καθημερινής λήψης των ταμπλετών (είτε 2,8g μαστίχας Χίου είτε εικονικού φαρμάκου).

■ Στην 1η επίσκεψη γινόταν η διάγνωση από τον γαστρεντερολόγο και η παραπομπή για τη μελέτη. Ακολουθούσε η ενημέρωση του ασθενή α) για τους σκοπούς της μελέτης, β) για το πρωτόκολλο, γ) για τις υποχρεώσεις τους και δ) για τα πιθανά οφέλη απ' τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Κατόπιν το μέλος της ομάδας της μελέτης εκμαίευε τις απαιτούμενες πληροφορίες, προκειμένου να διαπιστωθεί αν ο εθελοντής πληροί τα κριτήρια ένταξης. Εάν τα τηρούσε, υπέγραφε τη συγκατάθεση στη μελέτη και προγραμματιζόταν 2η επίσκεψη.

■ Στην 2^η επίσκεψη αρχικά λαμβάνονταν δημογραφικά στοιχεία και ρωτούνταν αν καπνίζουν και πόσο. Στη συνέχεια γινόταν εκτίμηση ενεργότητας της νόσου (ιατρικό ιστορικό - φαρμακευτική αγωγή, δείκτες ενεργότητας, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, εξετάσεις κοπράνων), εκτίμηση διατροφικής κατάστασης (ανθρωπομετρία, διατροφικό ιστορικό, ανάκληση 24ωρου, FFQ, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος), αξιολόγηση της ποιότητας ζωής με ερωτηματολόγιο ειδικό για ΙΦΝΕ (IBD-Q). Στο τέλος παραδίδονταν στον ασθενή συσκευασίες με ταμπλέτες (MX ή εικονικό τυχαιοποιημένα), καθώς και τα κατάλληλα φιαλίδια για τις εξετάσεις κοπράνων. Ταυτόχρονα ενημερώνονταν για τη σωστή λήψη των ταμπλετών (4 ημερησίως μοιρασμένες σε 2 δόσεις), για τη συντήρηση των φιαλιδίων πριν και μετά τη λήψη, καθώς και για την ορθή λήψη και προσκόμιση του δείγματος, ενώ διευκρινιζόταν να μη ξεκινήσει η λήψη ταμπλετών προτού συλλεχθεί το δείγμα. Λίστα με διατροφικές συμβουλές αποστέλλόταν στο e-mail του εθελοντή.

■ Ενδιάμεσα της 2^{ης} και 3^{ης} επίσκεψης (περίοδος λήψης ταμπλετών) ελάμβανε χώρα τακτική τηλεφωνική επικοινωνία, η οποία είχε ως στόχο α) την επιβεβαίωση ότι τα κριτήρια ένταξης συνεχίζουν να ισχύουν (πχ αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής), β) τη λήψη πληροφοριών για βάρος και κάπνισμα, γ) διατροφικές συμβουλές, δ) λήψη πληροφορικών για το αν χρειάζονται επιπλέον ταμπλέτες και κλείσιμο ραντεβού για παραλαβή τους, ε) λήψη πληροφοριών για συμμόρφωση στην προτεινόμενη δοσολογία και στ) λήψη πληροφοριών για τυχόν παρενέργειες.

■ Στην 3^η επίσκεψη, η οποία προγραμματιζόταν 3 μήνες μετά την ημερομηνία έναρξης λήψης ταμπλετών, η παρέμβαση ολοκληρωνόταν με επανάληψη όλων των παραπάνω βημάτων, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση σε «χρόνο 0» και σε «χρόνο 3μήνες» (3m).

Τα παραπάνω συνοψίζονται στον πίνακα 14 που ακολουθεί.

Πίνακας 14: ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗ

	Επίσκεψη 1	Επίσκεψη 2	Εβδομαδιαία Παρακολούθηση (τηλεφωνική)												Επίσκεψη 3
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 0	1 1	1 2	
Ενημέρωση	•														
Συγκατάθεση εθελοντή	•														
Δημογραφικά στοιχεία		•													
Ιατρικό Ιστορικό		•													•
Φαρμακευτικ ή αγωγή		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Κάπνισμα		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Ανάκληση 24ώρου		•													•
FFQ		•													•
Ανθρωπομετρ ήσεις		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Διατροφικές συμβουλές		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Αιματολογικό ς έλεγχος		•													•
Βιοχημικός έλεγχος		•													•
Δείγμα κοπράνων		•													•
IBD-Q		•													•
Ταμπλέτες MX / placebo		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Παρενέργειες			•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Συμμόρφωση			•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

7.1 C-ΑΝΤΙΑΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (CRP) ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

7.1.1 Γενικά στοιχεία

Η CRP (C-Reactive Protein) είναι μία πρωτεΐνη του ορού η οποία συγκαταλέγεται στην ομάδα των καλούμενων «πρωτεϊνών οξείας φάσης». Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης χαρακτηρίζονται από αύξηση της συγκέντρωσής τους στον ορό σε ποσοστό μεγαλύτερο του 25%, ως απάντηση στην ιστική βλάβη, στη φλεγμονή, στη λοίμωξη. Πρόκειται για μία β-σφαιρίνη με δισκοειδή μορφή, αποτελούμενη από 5 ίδιες υπομονάδες με συμμετρική διάταξη γύρω απ' τον κεντρικό άξονα.

Το έναυσμα για την παραγωγή της από το ήπαρ δίδεται από προφλεγμονώδεις παραγόντες πχ οι IL-1 και IL-6, ο TNF-α, η ινσουλίνη και ο αυξητικός παράγοντας. Ανιχνεύεται στον ορό εντός 6-10 ωρών από την απόκριση του οργανισμού στη φλεγμονή, ενώ τα επίπεδα της μειώνονται γρήγορα όταν πάψει η επίδραση του ερεθίσματος παραγωγής, καθιστώντας την ένα σπουδαίο δείκτη παρακολούθησης της πορείας της φλεγμονής.

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

Η φυσιολογική τιμή CRP στον ορό είναι 0-1.0 mg/dL.

7.1.2 CRP και ΙΦΝΕ

Η CRP αποτελεί σημαντικό δείκτη για τις ΙΦΝΕ με χρησιμότητα τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την κλινική παρακολούθησή τους. Μάλιστα συμβάλλει και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ CD και UC, καθώς μελέτες έχουν δείξει πολύ υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με CD σε κάθε επίπεδο βαρύτητας της νόσου [Fagan et al, 1982]. Φαίνεται τελικά πως τα επίπεδα της CRP δε συσχετίζονται τόσο με την ενεργότητα της UC, σε αντίθεση με τα ευρήματα επί CD [Vermeire et al, 2006].

7.2 Η ΧΥΜΟΚΙΝΗ CXCL8/IL-8 ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ (ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 8 – IL-8)

7.2.1 Γενικά στοιχεία

Η CXCL8/IL-8 παράγεται από τα λευκοκύτταρα και ανήκει στους μεσολαβητές της φλεγμονής. Η κύρια δράση της είναι χημειοτακτική, διεγείροντας ουδετερόφιλα και T-λεμφοκύτταρα να κατευθυνθούν σε φλεγμονώδεις ή τραυματισμένους ιστούς. Η CXCL8/IL-8 που προέρχεται από

τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος δομικά είναι ένα πεπτίδιο με τουλάχιστον τέσσερις ισομορφές (μέγεθος 69,70,72,77 αμινοξέα), η οποίες προκύπτουν μετά από αποκοπή ~20 αμινοξέων της αλληλουχίας σήματος του πρόδρομου μορίου και στα διαλύματα τείνει να σχηματίζει διμερή. Οι υποδοχείς της είναι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες [Baggiolini & Clark-Lewis, 1992].

Η βιολογική δραστηριότητα της CXCL8/IL-8 οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στις δύο γέφυρες κυστεΐνης που φέρει στο μόριό της. Μεταξύ των συζευγμένων κυστεϊνών στην CXCL8/IL-8 μεσολαβεί αμινοξύ, χαρακτηριστικό που την κατατάσσει στις CXC χυμοκίνες. Η έκκρισή της επάγεται από τη δράση εξωγενών ερεθισμάτων, όπως η ενδοτοξίνη λιποπολυσακχαρίδιο (lipopolysaccharide-LPS), η IL-1, ο TNF-α και ο TNF-β σε ποικίλους τύπους κυττάρων, όπως ενδοθηλιακά και επιθηλιακά, ουδετερόφιλα, T-λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, μονοπύρρηνα περιφερικού αίματος, ηπατοκύτταρα, αρθρικά κύτταρα κ.α. [Goldsby et al, 2000]. Έχει συνδεθεί με διάφορα αυτοάνοσα και μη νοσήματα.

Η χυμοκίνη CXCL8/IL-8 ονομαζόταν IL-8, αλλά μετονομάστηκε, διότι κρίθηκε ότι οι ιδιότητές της προσομοιάζουν περισσότερο σε αυτές της χυμοκίνης, παρά σε αυτές της ιντερλευκίνης.

7.2.2 CXCL8/IL-8 και ΙΦΝΕ

Η έκφραση της CXCL8/IL8 έχει βρεθεί αυξημένη σε σημαντικό βαθμό σε βιοψίες από το κόλον και στους δύο τύπους ΙΦΝΕ, παρουσιάζοντας μάλιστα αναλογικότητα με το βαθμό της ιστικής βλάβης σε ενεργή ΙΦΝΕ. Η δε έκφραση αυτή ακολουθεί το μοτίβο κάθε τύπου, κι έτσι στη CD αυξημένη έκφραση CXCL8/IL8 διαπιστώνεται εστιακά στις βλάβες, ενώ στην UC αφορά σε όλο το βλεννογόνο του κόλου [Mazzucchelli et al, 1994]. Ο τρόπος με τον οποίο η CXCL8/IL8 συμβάλλει στο μηχανισμό εγκατάστασης ΙΦΝΕ φαίνεται να είναι η συσχέτισή της με τη φλεγμονή και τα αποστήματα των κρυπτών [Daig et al, 1996]. Επιπρόσθετα in vitro στοιχεία υποδεικνύουν συσχέτιση της αυξημένης έκφρασης CXCL8/IL8 με τον καρκίνο του κόλου, με τη CXCL8/IL8 να δρα ως αυτοκρινής αυξητικός παράγοντας [Brew et al, 2000]. Οι Jones et al (1993) διαπίστωσαν μείωση των επιπέδων της στον ορό αίματος μετά από διατροφική παρέμβαση.

7.3 ΚΑΛΠΡΟΤΕΚΤΙΝΗ ΚΟΠΡΑΝΩΝ

7.3.1 Γενικά στοιχεία

Η καλπροτεκτίνη είναι μία πρωτεΐνη της οικογένειας S100 αποτελούμενη από μία ελαφριά και δύο βαριές πολυπεπτιδικές αλυσίδες και έχει μοριακό βάρος 36.5 kDa. Αφθονεί στα

ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα και εμφανίζει βακτηριοστατικές και μυκοστατικές ιδιότητες που προσομοιάζουν των αντιβιοτικών, γεγονότα που υποδεικνύουν πως κατέχει σπουδαίο ρόλο στον αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού. Μικρότερες ποσότητες έχουν ανιχνευθεί και σε μονοκύτταρα και ενεργοποιημένα μακροφάγα.

Η παρουσία της καλπροτεκτίνης έχει διαπιστωθεί στα κόπρανα, στον ορό, στο σάλιο, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στα ούρα. Μεγάλη κλινική χρησιμότητα έχει αποδοθεί στον προσδιορισμό της στα κόπρανα, με σκοπό τη διερεύνηση ύπαρξης εντερικής φλεγμονής, καθώς, όταν λαμβάνει χώρα φλεγμονώδης διαδικασία στο έντερο, η προκληθείσα βλεννογονική βλάβη επιφέρει απελευθέρωση καλπροτεκτίνης από τα κοκκία των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων κι έτσι η καλπροτεκτίνη καθίσταται ανιχνεύσιμη στα κόπρανα [Erbayrak et al,2009].

Φυσιολογικά επίπεδα: <50mg/Kg / <100mg/Kg/ <200mg/Kg ανάλογα με τη μελέτη και το εργαστήριο.

7.3.2 Καλπροτεκτίνη και ΙΦΝΕ

Το τεστ καλπροτεκτίνης κοπράνων είναι ένα χρήσιμο μη επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο, προκειμένου να επιτευχθεί διάκριση μεταξύ οργανικών και λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών. Εν γένει στους ασθενείς με ΙΦΝΕ ανευρίσκονται πολύ υψηλές τιμές. Μάλιστα συμβάλλει και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΙΦΝΕ και συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, αφού στο τελευταίο εμφανίζονται χαμηλότερες τιμές, συχνά λίγο υψηλότερες των φυσιολογικών. Ο προσδιορισμός της τιμής της στα κόπρανα είναι ενδεικτικός του βαθμού σοβαρότητας της εντερικής φλεγμονής, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Οι δε επαναλήψεις της μέτρησης ανά τακτά χρονικά διαστήματα συμβάλλουν στην παρακολούθηση της κλινικής πορείας και στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών. Ωστόσο, η απόδοσή της στην παρακολούθηση της UC είναι πολύ ανώτερη συγκριτικά με την παρακολούθηση της CD [Vermeire et al, 2006].

7.4 ΛΥΣΟΖΥΜΗ ΚΟΠΡΑΝΩΝ

7.4.1 Γενικά στοιχεία

Πρόκειται για ένα ένζυμο το οποίο παράγεται από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Έχει τη δυνατότητα να υδρολύει τους β 1-4 γλυκοσιδικούς δεσμούς μεταξύ N-ακετυλ-γλυκοζαμίνης και N-ακετυλμουραμικού οξέος, προκαλώντας λύση του κυτταρικού τοιχώματος κι έτσι εμφανίζει αντιβακτηριδιακή δράση ενάντια στα Gram (+) μικρόβια [Klass & Neale, 1978].

7.4.2 Λυσοζύμη και ΙΦΝΕ

Η λυσοζύμη βρίσκεται πολύ αυξημένη στα κόπρανα των ασθενών με ΙΦΝΕ, ωστόσο τα επίπεδά της συνδέονται περισσότερο με τη διάγνωση και την ενεργότητα της ΙΦΝΕ στο κόλον [van der Sluys Veer et al, 1998]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8:

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Με εξαίρεση τη CRP, η οποία προσδιορίστηκε σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή, οι υπόλοιποι εργαστηριακοί δείκτες προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο “sandwich ELISA”.

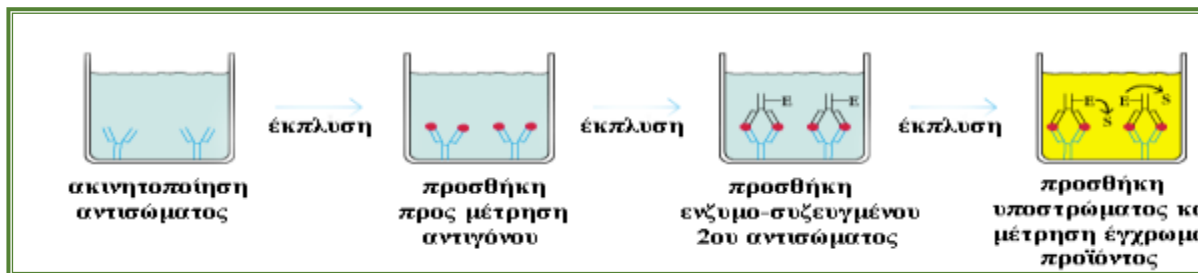
8.1 Η ΜΕΘΟΔΟΣ “SANDWICH ELISA”

Η μέθοδος ELISA (Enzyme Linked Immunesorbent Assay- Ενζυμοσυνδεδεμένη Ανοσοπροσροφητική Δοκιμασία ή Ενζυμική Ανοσοδοκιμασία ELISA) αποτελεί μία μέθοδο βιοχημικών προσδιορισμών με μεγάλη ευαισθησία. Χρησιμοποιείται ευρέως στην ανοσολογία με σκοπό την ανίχνευση της παρουσίας ενός αντισώματος ή ενός αντιγόνου είτε σε υγρά συστατικά του οργανισμού (πχ ορός αίματος) είτε στο υπερκείμενο καλλιιεργειών.

Συγκεκριμένα, σε μία επιφάνεια συνήθως από πολυστυρένιο («πλάκα μικροτιτλοποίησης») προσδένεται άγνωστη ποσότητα αντιγόνου μη ειδικά μέσω προσρόφησης στην επιφάνεια (έμμεση ELISA) ή ειδικά μέσω της χρήσης ενός ακόμα αντισώματος (sandwich ELISA), όπως στο συγκεκριμένο πείραμα. Το προς μελέτη αντίσωμα προστίθεται αφού ακινητοποιηθεί το αντιγόνο, καταλήγοντας στο σχηματισμό συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος με άμεση ομοιοπολική σύνδεση μεταξύ τους. Στην περίπτωση στην οποία ο σχηματισμός του συμπλόκου δε συμβαίνει, χρησιμοποιείται ένα επιπλέον αντίσωμα συνδεδεμένο με υπεροξειδάση (bioconjugation). Το επιπλέον αντίσωμα δύναται να ανιχνεύσει το βασικό αντίσωμα και να συνδεθεί ομοιοπολικά με αυτό, αναγνωρίζοντας την ενεργή περιοχή του (Fc region). Η διαδικασία ολοκληρώνεται με την προσθήκη του ενζυμικού υποστρώματος, οπότε και παράγεται οπτικό σήμα, το οποίο αντιστοιχεί στην ποσότητα του αντιγόνου σε κάθε δείγμα. Στην ELISA, όπως και σε άλλες μεθόδους με αντισώματα, προηγείται blocking, ώστε να αποφευχθούν μη ειδικές συνδέσεις, προτού προστεθεί το πρώτο αντίσωμα. Μέρος της διαδικασίας αποτελούν και οι εκπλύσεις με ελαφρύ απορρυπαντικό μεταξύ όλων των προαναφερθέντων βημάτων, οι οποίες στοχεύουν στην απαλλαγή του δείγματος από αντισώματα και πρωτεΐνες που τυχόν έχουν συνδεθεί μη ειδικά. Για να επιτευχθεί η οπτικοποίηση της ποσότητας του αντιγόνου στην ELISA, χρησιμοποιούνται χρωμογόνες ουσίες αναφοράς και υποστρώματα. Η χρήση φωτόμετρων και οι αριθμητικές –άρα και συγκρίσιμες- τιμές που προκύπτουν από αυτά, αποτελούν αναγκαίο βήμα, ώστε να ακολουθήσει η ανίχνευση, η καταγραφή και η ποσοτικοποίηση της οπτικοποιημένης ποσότητας του αντιγόνου. Η συγκέντρωση της προσδιοριζόμενης ουσίας είναι ανάλογη της τελικής χρωματικής έντασης.

Στη sandwich ELISA το προσδιοριζόμενο αντιγόνο θα πρέπει να φέρει τουλάχιστον δύο θέσεις

σύνδεσης, ώστε να προσδεθούν τα δύο αντισώματα που απαιτούνται για τον σχηματισμό μορφολογίας sandwich. Η sandwich ELISA αποτελεί μέθοδο εκλογής για τον ποσοτικό προσδιορισμό κυτταροκινών.



Εικόνα 10: Σχηματική απεικόνιση sandwich ELISA (Προσαρμογή από Goldsby et al, 2000).

8.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ CXCL8/IL8 ΣΤΟΝ ΟΡΟ

8.2.1 Αντιδραστήρια – Όργανα

- Εξειδικευμένο ELISA kit της Millipore
- Φωτόμετρο ELISA
- Αυτόματες πιπέτες (1-10μL, 10-100μL, 100-1000μL) και tips
- Απιονισμένο νερό
- Eppendorfs
- Κυλινδρικά φιαλίδια 50mL για αποθήκευση του Wash Buffer

8.2.2 Αρχή της μεθόδου

Η CXCL8/IL8 αρχικά προσδένεται σε μονοκλωνικό αντίσωμα anti- CXCL8/IL8 και στη συνέχεια προστίθεται πολυκλωνικό αντίσωμα ανιχνευτής της προσδεδεμένης CXCL8/IL8 στο μονοκλωνικό αντίσωμα. Τέλος προστίθεται το υπόστρωμα και λαμβάνει χώρα χρωματομετρική αντίδραση. Το προϊόν της αντίδρασης απορροφά στα 450nm.

8.2.3 Αναλυτική πορεία

Στο παρόν πείραμα η συγκέντρωση της CXCL8/IL8 στον ορό ασθενών με CD σε φάση έξαρσης προσδιορίζεται με εξειδικευμένο ELISA kit σύμφωνα με τα βήματα που συστήνει ο κατασκευαστής ως εξής:

1^ο βήμα: Προετοιμασία όλων των αντιδραστηρίων, των standard, των control και των δειγμάτων και αφαίρεση από τη βάση πολυστυρενίου των θέσεων που δε θα χρησιμοποιηθούν.

2^ο βήμα: Ετοιμασία των standard διαλυμάτων για την πρότυπη καμπύλη με διαδοχικές

αραιώσεις. Πρώτα ετοιμάζεται διάλυμα 500μL συγκέντρωσης 1000pg/mL διαλύοντας 25μL από το στοκ standard διάλυμα σε 475μL του Buffer A του kit σε ένα eppendorf. Ακολουθούν 6 διαδοχικές αραιώσεις διά του 2 σε διαφορετικά eppendorfs. Οπότε προκύπτουν στα eppendorfs standard διαλύματα ανθρώπινης CXCL8/IL8 εις διπλούν με τις εξής 8 συγκεντρώσεις: 1000pg/mL, 500pg/mL, 250pg/mL, 125pg/mL, 62,5pg/mL, 31,3pg/mL και 15,6pg/mL ενώ η συγκέντρωση 0 pg/mL αντιπροσωπεύεται από 500μL του Buffer A.

3^ο βήμα: Έκπλυση της βάσης πολυστυρενίου 4 φορές χρησιμοποιώντας τουλάχιστον 300μL Wash Buffer σε κάθε θέση. Απαλλασσόμαστε από τα υπολείμματα του Wash Buffer χτυπώντας δυνατά τη βάση γυρισμένη ανάποδα σε απορροφητικό χαρτί. Όλες οι ακόλουθες εκπλύσεις γίνονται κατά τον ίδιο τρόπο.

4^ο βήμα: α) Προσθήκη 50μL των standard διαλυμάτων ή των δειγμάτων στις κατάλληλες θέσεις και καταγραφή στο έντυπο του πρωτοκόλλου, β) προσθήκη 50μL του αντιδραστηρίου Matrix A σε κάθε θέση που περιέχει standard διάλυμα και γ) προσθήκη 50μL σε κάθε θέση που περιέχει δείγμα

5^ο βήμα: Σφράγιση της βάσης με το ειδικό κάλυμμα και επώασή της σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες, ανακινούμενη στις 200 στροφές/λεπτό.

6^ο βήμα: Άδειασμα του περιεχομένου της βάσης και έκπλυσή της όπως στο βήμα 3.

7^ο βήμα: Προσθήκη 50μL του διαλύματος με το αντίσωμα – ανιχνευτής ανθρώπινης CXCL8/IL8 σε όλες τις θέσεις, σφράγιση της βάσης και επώασή της σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα, ανακινούμενη στις 200 στροφές/λεπτό.

8^ο βήμα: Άδειασμα του περιεχομένου της βάσης και έκπλυσή της όπως στο βήμα 3.

9^ο βήμα: Προσθήκη 100μL διαλύματος Avidin-HRP σε κάθε θέση, σφράγιση της βάσης και επώασή της σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά, ανακινούμενη στις 200 στροφές/λεπτό.

10^ο βήμα: Άδειασμα του περιεχομένου της βάσης και έκπλυσή της όπως στο βήμα 3, αλλά 5 φορές αντί για 4. Επίσης ενδιάμεσα των επαναλήψεων συστήνεται να παραμένει το Wash Buffer για 30-60'', προκειμένου να δράσει αποτελεσματικότερα.

11^ο βήμα: Προσθήκη 100μL διαλύματος Substrate F (υπόστρωμα) σε κάθε θέση και επώαση της βάσης στο σκοτάδι για 15 λεπτά. Οι θέσεις που περιέχουν CXCL8/IL8 αποκτούν μπλε χρώμα σε ένταση ανάλογη της περιεκτικότητας σε CXCL8/IL8.

12^ο βήμα: Διακοπή της αντίδρασης με την προσθήκη 100μL του διαλύματος Stop σε κάθε θέση. Το μπλε χρώμα μετατρέπεται σε κίτρινο.

13^ο βήμα: Τοποθέτηση της βάσης σε φωτόμετρο ELISA και καταγραφή της απορρόφησης στα 450nm.

14^ο βήμα: Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε pg/mL σύμφωνα με την καμπύλη αναφοράς.

8.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΑΛΠΡΟΤΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΛΥΣΟΖΥΜΗΣ ΣΤΑ ΚΟΠΡΑΝΑ

Οι προσδιορισμοί καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης περιγράφονται μαζί διότι εκτελέστηκαν με το ίδιο ELISA kit και ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία.

8.3.1 Αντιδραστήρια – Όργανα

- Εξειδικευμένο ELISA kit της Immunodiagnostics
- Φωτόμετρο ELISA
- Αυτόματες πιπέτες (1-10μL, 10-100μL, 100-1000μL) και tips
- Απιονισμένο νερό
- Eppendorfs
- Κυλινδρικά φιαλίδια 50mL για αποθήκευση του Wash Buffer

8.3.2 Αρχή της μεθόδου

Η αρχικά προσδένεται σε μονοκλωνικό αντίσωμα anti-καλπροτεκτίνης/λυσοζύμης και στη συνέχεια προστίθεται πολυκλωνικό αντίσωμα ανιχνευτής της προσδεδεμένης καλπροτεκτίνης/λυσοζύμης στο μονοκλωνικό αντίσωμα. Τέλος προστίθεται το υπόστρωμα και λαμβάνει χώρα χρωματομετρική αντίδραση. Το προϊόν της αντίδρασης απορροφά στα 450nm.

8.3.3 Αναλυτική πορεία

Στο παρόν πείραμα η συγκέντρωση της καλπροτεκτίνης/λυσοζύμης στον ορό ασθενών με CD σε φάση έξαρσης προσδιορίζεται με εξειδικευμένο ELISA kit σύμφωνα με τα βήματα που συστήνει ο κατασκευαστής ως εξής:

1^ο βήμα: Προετοιμασία όλων των αντιδραστηρίων, των standard, των control και των δειγμάτων και αφαίρεση από τη βάση πολυστυρενίου των θέσεων που δε θα χρησιμοποιηθούν.

2^ο βήμα: Προσθήκη 100μL των standard διαλυμάτων, των control ή των δειγμάτων στις κατάλληλες θέσεις και καταγραφή στο έντυπο του πρωτοκόλλου,

3^ο βήμα: Σφράγιση της βάσης και επώασή της σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά.

4^ο βήμα: Άδειασμα του περιεχομένου της βάσης και έκπλυσή της 5 φορές χρησιμοποιώντας 250μL Wash Buffer σε κάθε θέση.

5^ο βήμα: Προσθήκη 100μL του διαλύματος CONJ σε κάθε θέση

6^ο βήμα: Σφράγιση της βάσης και επώασή της σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά.

7^ο βήμα: Άδειασμα του περιεχομένου της βάσης και έκπλυσή της 5 φορές χρησιμοποιώντας 250μL Wash Buffer σε κάθε θέση. Μετά τη τελευταία πλύση απαλλασσόμαστε από τα

υπολείμματα του Wash Buffer χτυπώντας δυνατά τη βάση γυρισμένη ανάποδα σε απορροφητικό χαρτί.

8^ο βήμα: Προσθήκη 100μL του διαλύματος SUB (υπόστρωμα) σε όλες τις θέσεις.

9^ο βήμα: Σφράγιση της βάσης και επώασή της σε θερμοκρασία δωματίου στο σκοτάδι για 10-20 λεπτά.

10^ο βήμα: Διακοπή της αντίδρασης με την προσθήκη 100μL του διαλύματος Stop σε κάθε θέση. Παρατηρείται παρουσία κίτρινου χρώματος στις θέσεις που ανιχνεύεται η καλπροτεκτίνη/λυσοζύμη.

11^ο βήμα: Τοποθέτηση της βάσης σε φωτόμετρο ELISA και καταγραφή της απορρόφησης στα 450nm.

8.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη μέσω του στατιστικού πακέτου SPSS Statistics, version 19.0 (SPSS Inc, Chicago IL). Εφαρμόστηκε σύγκριση independent t test και paired t test και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p=0.05$.

ΜΕΡΟΣ Γ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ & ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ 0

Πίνακας 15: ΒΑΣΙΚΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ 0	
Παράμετρος	Πληθυσμός (N)
Φύλο	12 γυναίκες / 8 άνδρες
Κάπνισμα	10 Ναι / 10 Όχι
Θεραπεία με Βιολογικό Παράγοντα	10 Ναι / 10 Όχι

- Στον πίνακα 15 παρατηρούμε μία σχεδόν ομοιόμορφη κατανομή των συμμετεχόντων όσον αφορά στο φύλο (12 γυναίκες / 8 άνδρες).
- Ομοιόμορφη κατανομή διαπιστώνεται όσον αφορά στο κάπνισμα (10 ναι / 10 όχι) και στη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα (10 ναι / 10 όχι), συνεπώς διακρίνονται ικανοποιητικά χαρακτηριστικά στο δείγμα.

Πίνακας 16: ΒΑΣΙΚΑ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		
Παράμετρος	Mean	S.E.
Ηλικία (χρόνια)	43.10	15.70
Ύψος (m)	1.69	0.10
Βάρος (kg)	66.53	12.40
BMI (kg/m ²)	23.70	4.80

Στον πίνακα 16 καταγράφονται οι μέσες τιμές και το τυπικό σφάλμα του δείγματος όσον αφορά στην ηλικία, το ύψος, το βάρος και το δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index - BMI).

- Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων είναι 43.71 ± 15.7 (27-59 ετών).
- Το μέσο ύψος υπολογίζεται σε 1,69 m (1,59-1,79 m).
- Το μέσο βάρος σώματος προσδιορίζεται σε $66.53 \text{ Kg} \pm 12,4$ (54-79 Kg).
- Παρατηρούμε πως η μέση τιμή του BMI είναι εντός φυσιολογικών ορίων και συγκεκριμένα $23.7 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ ($18.9 - 28.5 \text{ kg/m}^2$).

Πίνακας 17: ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΙΔΙΚΟΙ ΓΙΑ ΙΦΝΕ		
Παράμετρος	Mean	S.E.
IBD-Q	146.24	27.40
Harvey-Bradshaw	6.95	1.70
CRP (mg/mL)	8.37	3.89
CXCL8/IL-8 (pg/mL)	n.d.	n.d.
CALPROTECTIN (μg/g)	725.82	572.05
LYSOZYME (μg/g)	11.78	9.55
n.d. = not detected (δεν ανιχνεύθηκε)		

Βάσει των στοιχείων του πίνακα 17 προκύπτουν τα εξής:

- IBD-Q: Πρόκειται για αναγνωρισμένο ειδικό ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ. Περιλαμβάνει 32 ερωτήσεις που αφορούν σε α) συμπτώματα πεπτικού, β) γενικά συμπτώματα, γ) συναισθηματικές λειτουργίες και δ) κοινωνικές λειτουργίες με διακύμανση σκορ 32-224 βαθμούς [Pallis et al, 2004]. Οι συμμετέχοντες φαίνεται να βαθμολογούν ως μέτρια την ποιότητα ζωής τους βάσει του IBD-Q, με μέση τιμή βαθμολογίας 146.24 ± 27.4 (119-174), δηλαδή η μέση τιμή προσεγγίζει το 59,5% του μέγιστου σκορ.
- Harvey-Bradshaw: Πρόκειται για δείκτη ενεργότητας της CD, του οποίου τα αποτελέσματα συσχετίζονται με του έτερου συχνά χρησιμοποιούμενου δείκτη, του CDAI. Ωστόσο ο Harvey-Bradshaw θεωρείται πιο εύχρηστος για εφαρμογή σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές και φαίνεται να διευκολύνει τον προσδιορισμό της ενεργότητας της νόσου στα πλαίσια πολυκεντρικών μελετών, με σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών κέντρων. Το σκορ κυμαίνεται μεταξύ 0-18 συν τον αριθμό των υδαρών κενώσεων ανά ημέρα. Σκορ >4 υποδηλώνει ενεργή νόσο και

σκορ >12 υποδηλώνει σοβαρή νόσο [Vermeire, 2010]. Στο δείγμα μας η μέση τιμή στο χρόνο 0m προσδιορίστηκε στα $6,95 \pm 1,70$ βαθμούς (5-9 βαθμοί), υποδεικνύοντας πως όντως όλοι οι συμμετέχοντες βρίσκονταν σε έξαρση.

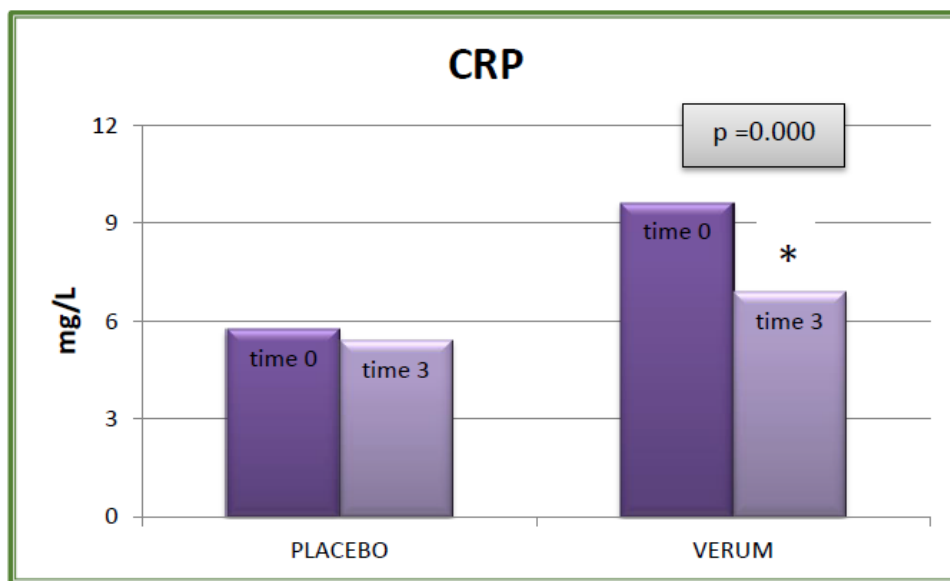
- CRP ορού: Η μέγιστη φυσιολογική τιμή κυμαίνεται ανάλογα με το εργαστήριο σε 0,8 ως 1. Η καταγραφόμενη μέση τιμή $8,37 \pm 3,89$ mg/mL (12,26-4,48 mg/mL) είναι ενδεικτική της εντερικής φλεγμονής των ασθενών με ΙΦΝΕ σε έξαρση.
- CXCL8/IL-8: Δεν ανιχνεύθηκε.
- Καλπροτεκτίνη: Με φυσιολογικά επίπεδα στη περίπτωση μας <200μg/g, διαπιστώνεται υψηλή μέση τιμή καλπροτεκτίνης κοπράνων στους ασθενείς στο χρόνο 0 της τάξης του 725.82 ± 572.05 μg/g, παρουσιάζοντας μεγάλη διακύμανση (154-1298 μg/g).
- Λυσοζύμη: Είναι νέος δείκτης και δεν έχουν οριστεί φυσιολογικά όρια, οπότε χρήσιμα στοιχεία πιθανά θα αποκομίσουμε με τη σύγκριση με τις τιμές στο τέλος της παρέμβασης. Η μέση τιμή υπολογίστηκε σε 11.78 ± 9.55 μg/g (21,33-2.23μg/g).

9.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

9.2.1 Αποτελέσματα σε εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής

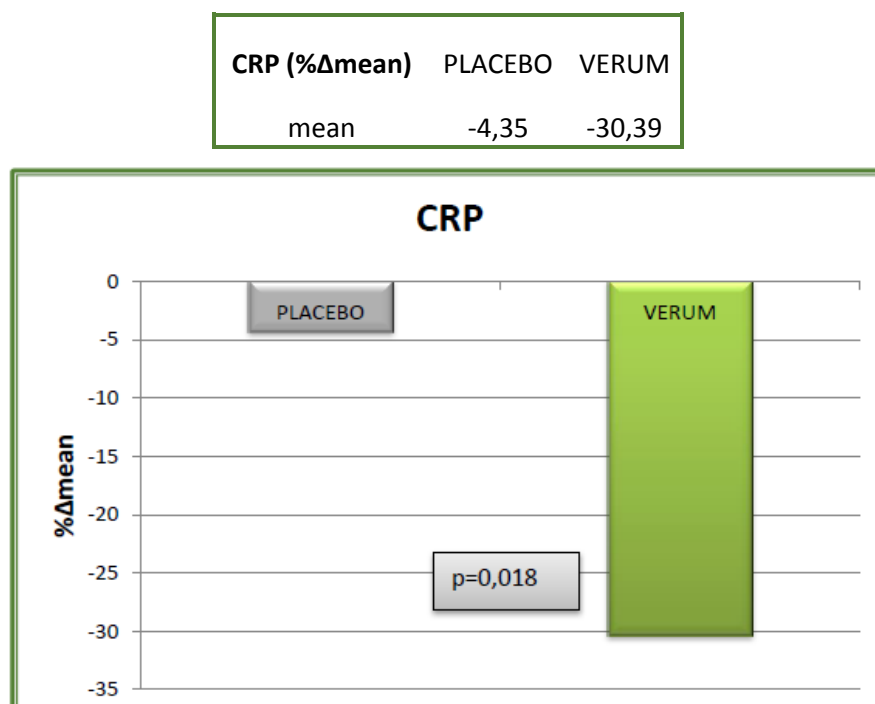
- CRP ορού αίματος

CRP (mg/mL)	PLACEBO	VERUM
time 0	5,74	9,62
time 3	5,40	6,88



Διάγραμμα 3: Επίπεδα CRP στον ορό για placebo και verum στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης (σε χρόνο 0m και σε χρόνο 3m).

Στο διάγραμμα 3 διακρίνεται στατιστικά σημαντική ($p=0,000$) ελάττωση της μέσης τιμής της CRP στον ορό στην ομάδα μαστίχας και συγκεκριμένα από μέση τιμή 9,62 mg/L στο χρόνο 0m, έφτασε σε επίπεδα 6,88 mg/L στο χρόνο 3m, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι η μαστίχα Χίου παρουσίασε στατιστικά σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση στους ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn. Στη δε ομάδα εικονικού σκευάσματος η μέση τιμή της CRP στον ορό μειώθηκε μόλις κατά 0,34 mg/L (5,74 mg/L στο χρόνο 0m, 5,40 mg/L στο χρόνο 3m), διαφορά χωρίς στατιστική σημαντικότητα.



Διάγραμμα 4: σύγκριση της % διαφοράς στα επίπεδα της CRP ορού, [(concentration at 3m - concentration at 0m)/concentration at 0m]*100% μεταξύ placebo και verum.

Στο διάγραμμα 4 καταγράφεται στατιστικά σημαντική ($p=0,018$) % διαφορά όσον αφορά στη σύγκριση των επιπέδων της CRP στο τέλος της παρέμβασης μεταξύ placebo και verum, με μέση τιμή διαφοράς στην ομάδα παρέμβασης 30,39%, ενώ στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή ανέρχεται μόλις σε 4,35%, διαφορά μη σημαντική στατιστικά. Τα παραπάνω ευρήματα καταδεικνύουν την σαφή υπεροχή του σκευάσματος φυσικής μαστίχας έναντι του placebo, όσον αφορά στην προαγωγή της ελάττωσης των επιπέδων της CRP στον ορό, επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα της αντιφλεγμονώδους δράσης της.

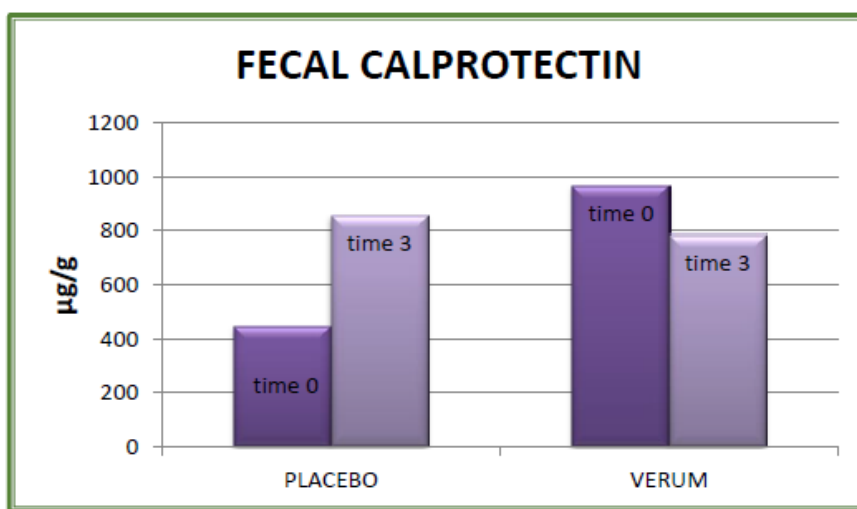
■ χυμοκίνη CXCL8/IL-8 ορού αίματος

Η χυμοκίνη CXCL8/IL-8 δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί στον ορό μέσω ELISA. Μη

ανίχνευση της CXCL8/IL-8 στον ορό και στα κόπρανα μέσω ELISA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ διαφόρου βαθμού ενεργότητας αναφέρεται και σε άλλες μελέτες [Jones, 1993]. Επιπροσθέτως η μη ανίχνευση της CXCL8/IL-8 δύναται να αποδοθεί και στο μικρό αριθμό συμμετεχόντων.

■ καλπροτεκτίνη κοπράνων

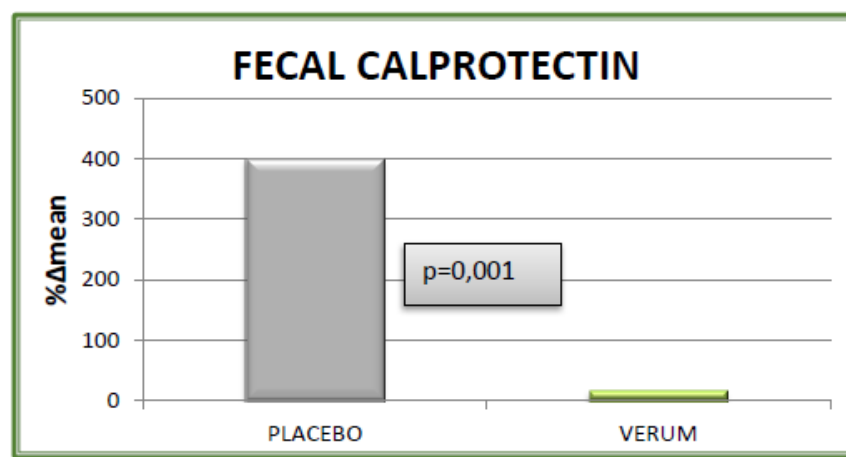
<u>CALPROTECTIN</u>		
<u>(pg/g)</u>	<u>PLACEBO</u>	<u>VERUM</u>
time 0	444,88	966,62
time 3	854,66	784,85



Διάγραμμα 5: Επίπεδα καλπροτεκτίνης στα κόπρανα για placebo και verum στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης (σε χρόνο 0 και σε χρόνο 3m).

Στο διάγραμμα 5 παρατηρούμε ελάττωση της μέσης τιμής της καλπροτεκτίνης στα κόπρανα στην ομάδα μαστίχας και συγκεκριμένα από μέση τιμή 966,62 μg/g στο χρόνο 0, έφτασε σε επίπεδα 784,85 στο χρόνο 3m. Στη δε ομάδα εικονικού σκευάσματος η μέση τιμή της καλπροτεκτίνης κοπράνων σχεδόν διπλασιάστηκε (444,88 μg/g στο χρόνο 0m, 854,66 μg/g στο χρόνο 3m). Αν και η διαφορά είναι στατιστικά μη σημαντική, είναι ιδιαίτερης βαρύτητας, καθώς η καλπροτεκτίνη είναι ίσως ο σημαντικότερος βιοδείκτης ενεργότητας της νόσου.

CALPROTECTIN (%Δmean)	PLACEBO	VERUM
mean	398,54	14,75

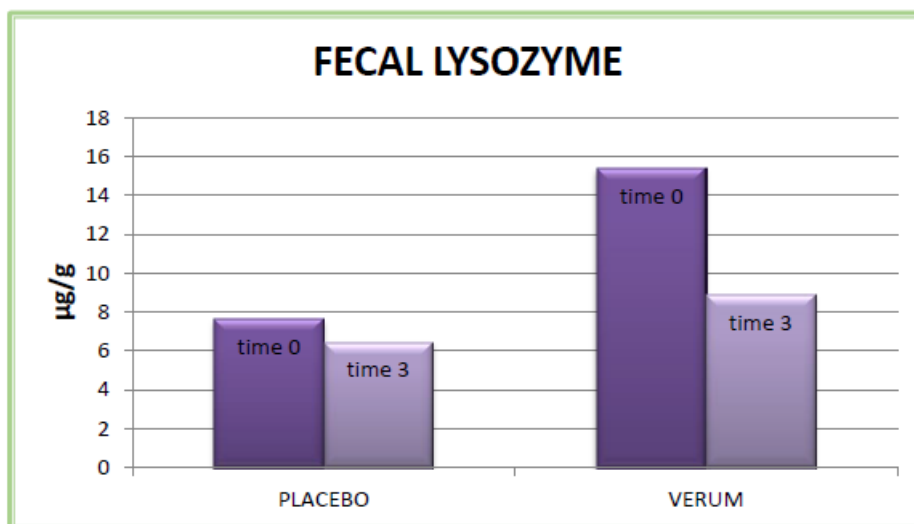


Διάγραμμα 6: σύγκριση της % διαφοράς στα επίπεδα της καλπροτεκτίνης κοπράνων, $[(\text{concentration at 3m} - \text{concentration at 0m}) / \text{concentration at 0m}] * 100\%$ μεταξύ placebo και verum.

Μέσω του διαγράμματος 6 γίνεται αντιληπτή στατιστικά σημαντική ($p=0,001$) % διαφορά όσον αφορά στην αύξηση των επιπέδων της καλπροτεκτίνης κοπράνων στο τέλος της παρέμβασης στην ομάδα του εικονικού σκευάσματος, με μέση τιμή 398,54%. Καταδεικνύεται λοιπόν πως, επί απουσίας της δράσης της μαστίχας, η εντερική φλεγμονή στους ασθενείς παρουσιάζει στατιστικά σημαντική επιδείνωση, γεγονός που συνηγορεί στην αποτελεσματικότητα της ευεργετικής δράσης της μαστίχας στη CD.

■ λυσοζύμη κοπράνων

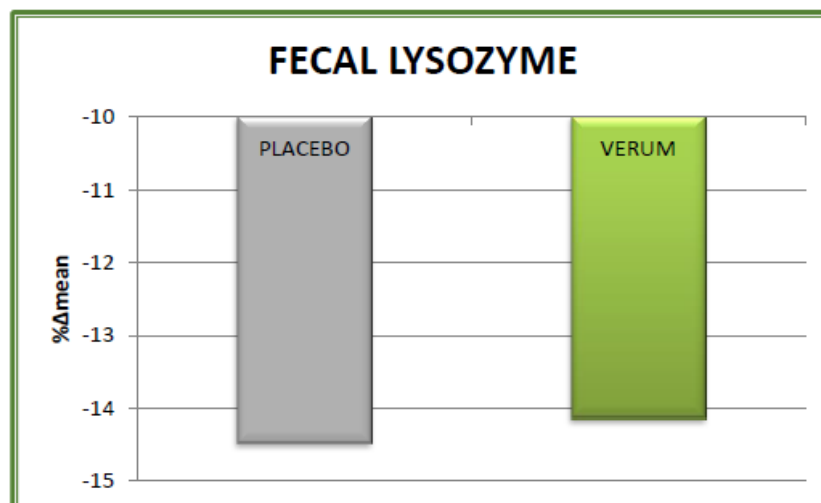
LYZOZYME (pg/g)	PLACEBO	VERUM
time 0	7,59	15,35
time 3	6,40	8,83



Διάγραμμα 7: Επίπεδα λυσοζύμης στα κόπρανα για placebo και verum στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης (σε χρόνο 0 και σε χρόνο 3m).

Δεδομένου ότι η λυσοζύμη κοπράνων είναι νέος δείκτης και δεν έχει οριστικοποιηθεί το εύρος των φυσιολογικών τιμών, η αξιολόγηση γίνεται βάσει των απόλυτων τιμών πριν και μετά την παρέμβαση. Βάσει του διαγράμματος 7 προκύπτει μεγαλύτερη μείωση της λυσοζύμης στα κόπρανα στην ομάδα μαστίχας (15,35 μg/g στο χρόνο 0m, έναντι 8,83 μg/g στο χρόνο 3m) συγκριτικά με την ομάδα εικονικού σκευάσματος (7,59 μg/g στο χρόνο 0m, έναντι 6,40 μg/g στο χρόνο 3m), ευρήματα όμως μη στατιστικά σημαντικά. Πιθανά με τη χρήση μεγαλύτερου δείγματος ασθενών να καταδεικνύονταν διαφορές στατιστικά σημαντικές.

LYSOZYME (%Δmean)	PLACEBO	VERUM
mean	-14,49	-14,14



Διάγραμμα 8: σύγκριση της % διαφοράς στα επίπεδα της λυσοζύμης κοπράνων, $[(\text{concentration at 3m} - \text{concentration at 0m}) / \text{concentration at 0m}] * 100\%$ μεταξύ placebo και verum.

Στο διαγράμμα 8 εμφανίζεται μη στατιστικά σημαντική % διαφορά όσον αφορά στην ελάττωση των επιπέδων της λυσοζύμης κοπράνων στο τέλος της παρέμβασης μεταξύ των δύο ομάδων. Συγκεκριμένα η μέση τιμή της % μείωσης της λυσοζύμης ανευρίσκεται -14,14% στην ομάδα μαστίχας και -14,49% στην ομάδα εικονικού σκευάσματος. Η επανάληψη της ανάλυσης σε μεγαλύτερο δείγμα πιθανά θα προσφέρει στοιχεία με στατιστική σημαντικότητα.

9.2.1 Αποτελέσματα σε δείκτες αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των ασθενών

Πίνακας 18: Κλινική εικόνα ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση με ΜΧ ή εικονικό φάρμακο										
Παράμετρος	Μαστίχα Χίου					Εικονικό φάρμακο				
Χρόνος	Χρόνος 0		Χρόνος 3			Χρόνος 0		Χρόνος 3		
	Mean	S.E	Mean	S.E	P-value	Mean	S.E	Mean	S.E	P-value
BMI (kg/m ²)	22.94	4.43	23.53	4.80	0.07	24.56	5.35	24.67	5.45	0.63
Harvey-Bradshaw	7.20	1.60	5.70	5.30	0.37	6.70	1.80	5.60	3.34	0.25
IBD-Q	142.67	27.90	147	61.19	0.52	150.25	28.18	159.20	33.70	0.34

■ Δείκτης μάζας σώματος (BMI)

Όσον αφορά στο BMI, στον πίνακα 18 καταγράφεται στατιστικά σημαντική ($p=0.07$) διαφορά στην ομάδα μαστίχας, με μέση τιμή η οποία από $22,94 \pm 4,43 \text{ kg/m}^2$ στο χρόνο 0m, ανέρχεται σε $23,53 \pm 4,80 \text{ kg/m}^2$ στο χρόνο 3m. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών με ενεργή νόσο Crohn, οι οποίοι συχνά παρουσιάζουν ανορεξία, δυσπεψία, δυσασπορρόφηση και αυξημένες απώλειες (διάρροιες, εμέτους) λόγω της καθαντού νόσου, αλλά και ως παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Ως επακόλουθο παρατηρείται συχνά σε αυτούς τους ασθενείς πρωτεϊνοενεργειακή δυσθρεψία και ανεπάρκειες βιταμινών και μετάλλων. [Hartman et al, 2009; Massironi et al, 2013]. Εικάζεται πως η λήψη του συμπληρώματος μαστίχας επέδρασε ευεργετικά μειώνοντας την εντερική φλεγμονή, με αποτέλεσμα την αύξηση της απορρόφησης θρεπτικών συστατικών και τη μείωση των απωλειών. Στην ομάδα εικονικού σκευάσματος ο BMI παρουσιάζει οριακή αύξηση χωρίς στατιστική σημαντικότητα ($24,56 \pm 5,35 \text{ kg/m}^2$ στο χρόνο 0m και $24,67 \pm 5,45 \text{ kg/m}^2$ στο χρόνο 3m).

■ Δείκτης ενεργότητας της νόσου Harvey – Bradshaw (H-B)

Από τα στοιχεία που παρατίθενται στον πίνακα 18 προκύπτουν διαφορές στο σκορ του δείκτη H-B και στις δύο ομάδες, που αν και μη στατιστικά σημαντικές, καταδεικνύουν ότι η ομάδα της μαστίχας εμφανίζει μεγαλύτερου βαθμού μείωση της ενεργότητας της νόσου. Η ομάδα εικονικού σκευάσματος έχει ως μέση τιμή στην αρχή της παρέμβασης 6.70 ± 1.80 βαθμούς και στο τέλος της παρέμβασης 5.60 ± 3.34 βαθμούς. Η δε ομάδα μαστίχας έχει μέση τιμή στην αρχή

της παρέμβασης 7.20 ± 1.60 βαθμούς και στο τέλος της παρέμβασης 5.70 ± 5.30 βαθμούς. Με την αύξηση του δείγματος πιθανά να προκύψουν στατιστικά σημαντικά στοιχεία.

■ Σκορ ποιότητας ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ (IBD-Q)

Βάσει της στατιστικής ανάλυσης των μετρήσεων, η ομάδα εικονικού φαρμάκου έχει ως μέση τιμή στο χρόνο 0m $150,25 \pm 28,18$ βαθμούς και στο χρόνο 3m $159,20 \pm 32,70$ βαθμούς. Η ομάδα παρέμβασης έχει ως μέση τιμή στο χρόνο 0m $142,67 \pm 27,90$ βαθμούς και στο χρόνο 3m $147 \pm 61,19$ βαθμούς. Συνεπώς παρουσιάζεται μικρού βαθμού βελτίωση της ποιότητας ζωής και στις δύο ομάδες. Ίσως προκύψουν στατιστικά σημαντικά στοιχεία με αντίστοιχη μελέτη σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΙΦΝΕ με τις δύο κύριες κλινικές μορφές της, τη CD και την UC, φαίνεται να εμφανίζεται σε άτομα με γενετική προδιάθεση κατόπιν πυροδότησης παθολογικής ανοσολογικής απόκρισης από περιβαλλοντολογικούς παράγοντες. Η ΙΦΝΕ έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και η βιβλιογραφία επί του θέματος εμπλουτίζεται με ταχείς ρυθμούς για πολλούς λόγους, με κυριότερους τους εξής:

- η αυξανόμενη επίπτωση,
- η νεαρή ηλικία διάγνωσης,
- η ελλιπής κατανόηση του παθογενετικού μηχανισμού της,
- η εναλλαγή περιόδων ύφεσης και έξαρσης,
- η χρονιότητα,
- η ετερογένεια της κλινικής εικόνας ακόμα και στον ίδιο ασθενή,
- η αυξημένη νοσηρότητα,
- η συσχέτιση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου,
- η απουσία ουσιαστικής θεραπείας,
- το κόστος,
- η χαμηλού βαθμού προσκόλληση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή και η τάση τους να επιζητούν εναλλακτικές λύσεις [Barker et al, 2013; Bernstein et al, 2015; Cervený et al, 2007; Cosnes et al, 2011; Harrison, 2005; Kane et al, 2001].

Πολλά φυσικά συστατικά έχουν ερευνηθεί με σκοπό τον έλεγχο της χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας που συνεπάγεται η ΙΦΝΕ. Η μαστίχα Χίου, το αρωματικό ρητινώδες «δάκρυ» του μαστιχόδενδρου, είναι ένα απ' αυτά, με ως τώρα πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Πλήθος μελετών έχουν αναδείξει τις αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντινεοπλασματικές δράσεις των τερπενίων και των φαινολικών συστατικών που περιέχονται στη μαστίχα [Choi et al, 2000; Ding et al, 2009; Giaginis & Theoharis, 2011; Grassmann, 2005; Moulos et al, 2009; Mutai et al, 2009; Ovaskainen et al, 2008; Schwarz et al, 1996; Senthil et al, 2007; Somova et al, 2003; Tabopda et al, 2009; Vitor et al, 2009]. Αυτές οι δράσεις φαίνεται τελικά να αποδίδονται στο συνδυασμό των συστατικών της μαστίχας κι όχι σε επιμέρους συστατικά της [Andrikopoulos et al, 2003; Balan et al, 2005; Balan et al, 2007; Dedousis et al, 2004; Dimas et al, 2009; Koutsoudaki et al, 2005; Loizou et al, 2009; Paraschos et al, 2007; Triantafyllou et al, 2011; Vallianou et al, 2011].

Βάσει των παραπάνω, το 2007 η ερευνητική ομάδα των Kaliora et al ξεκίνησε να διερευνά το ενδεχόμενο της άσκησης ευεργετικής δράσης της μαστίχας επί ΙΦΝΕ. Σε πιλοτική μελέτη της εν λόγω ερευνητικής ομάδας το 2007, μετά από τη χορήγηση 2,2g μαστίχας σε μορφή κάψουλας για 4 εβδομάδες σε ασθενείς με CD, διαπιστώθηκε βελτίωση της κλινικής κατάστασης ασθενών, μείωση της ενεργότητας της νόσου (μέσω του δείκτη ενεργότητας CDAI, της CRP, της IL-6, του TNF-α και του ολικού αντιοξειδωτικού δυναμικού πλάσματος-TAP), καθώς και βελτίωση της κατάστασης θρέψης των ασθενών (μείωση NRI). Σε μελέτη απομονωμένων PBMC κυττάρων των ίδιων ασθενών, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση του TNF-α και αύξηση του MIF, εύρημα που συνηγορεί στην άσκηση αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης της μαστίχας στην ΙΦΝΕ [Kaliora et al, 2007b]. Η ίδια ερευνητική ομάδα το 2011 δημοσιεύει στοιχεία στα οποία καταγράφεται βελτίωση στις ιστικές βλάβες του εντερικού σωλήνα επίμυων με TNBS-κολίτιδα (n=8), μέσω της μείωσης των επιπέδων προφλεγμονωδών παραγόντων (IL-6, IL-8, ICAM-1, TNF-α), και των επιπέδων MDA [Gioxari et al, 2011]. Σε μελέτη του 2012, η οποία διεξήχθη σε καλλιέργεια ανθρώπινων εντερικών κυττάρων, αναδείχθηκε πως οι ευεργετικές δράσεις της μαστίχας οφείλονται στην αναστολή του NF-κΒ [Papalois et al, 2012].

Στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής εργασίας μελετήθηκε η επίδραση συμπληρώματος 2,8g φυσικής μαστίχας Χίου σε υποσύνολο 20 ασθενών με ενεργή CD, οι οποίοι έχουν μέχρι τώρα ολοκληρώσει την παρέμβαση όσον αφορά σε:

A) σε εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής: 1) CRP ορού αίματος, 2) χυμοκίνη CXCL8/IL-8 (ιντερλευκίνη-8) ορού αίματος και 3) καλπροτεκτίνη και λυσοζύμη κοπράνων

B) σε δείκτες αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των ασθενών: 1) δείκτης μάζας σώματος, 2) δείκτης ενεργότητας της νόσου Harvey – Bradshaw και 3) σκορ ειδικού ερωτηματολογίου εκτίμησης της ποιότητας ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ (IBD-Q).

Τα χαρακτηριστικά του δείγματος ήταν ικανοποιητικά, αφορώντας 12 γυναίκες και 8 άνδρες, 10 καπνίζοντες και 10 μη καπνίζοντες, καθώς και 10 ασθενείς υπό θεραπεία με βιολογικό παράγοντα και 10 υπό άλλη αγωγή. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 43.71 ± 15.7 (27-59 ετών), το μέσο ύψος $1,69 \text{ m} \pm 0,10$ (1,59-1,79 m), το μέσο βάρος σώματος $66.53 \text{ Kg} \pm 12,4$ (54-79 Kg) και η μέση τιμή του BMI $23.7 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ (18.9 – 28.5 kg/m^2), δηλαδή εντός φυσιολογικών ορίων.

Οι δείκτες που αφορούν την κλινική κατάσταση των ασθενών του δείγματος ήταν ενδεικτικοί ασθενών με ενεργή νόσο. Συγκεκριμένα στο ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής IBD-Q οι εθελοντές βαθμολόγησαν ως μέτρια την ποιότητα ζωής τους, με μέση τιμή βαθμολογίας 146.24 ± 27.4 (119-174). Ο δείκτης ενεργότητας H-B είχε μέση τιμή $6,95 \pm 1,70$ βαθμούς (5-9 βαθμοί),

υποδεικνύοντας ενεργή CD σε όλους τους συμμετέχοντες. Η CRP ορού βρέθηκε αυξημένη, όπως αναμενόταν, με μέση τιμή $8,37 \pm 3.89$ mg/mL ($12,26-4,48$ mg/mL), ενδεικτική της ενεργής εντερικής φλεγμονής. Οι τιμές της καλπροτεκτίνης κοπράνων, ο σπουδαιότερος βιοδείκτης ΙΦΝΕ, ανιχνεύθηκαν επίσης αυξημένες, αναδεικνύοντας και πάλι την ενεργότητα της εντερικής φλεγμονής των συμμετεχόντων στη μελέτη, με μέση τιμή 725.82 ± 572.05 μg/g, ($154-1298$ μg/g). Η δε μέση τιμή της λυσοζύμης κοπράνων υπολογίστηκε σε 11.78 ± 9.55 μg/g ($21,33-2,23$ μg/g). Λόγω της απουσίας φυσιολογικών τιμών, αποκτά σημασία η σύγκριση με τη μέση τιμή της λυσοζύμης μετά την παρέμβαση.

Στα αποτελέσματα μετά την παρέμβαση αναδείχθηκαν πολύ ενδιαφέροντα στοιχεία, τα οποία και φαίνεται να συνεισφέρουν στην τεκμηρίωση της υπόθεσης της άσκησης ευεργετικής δράσης της μαστίχας στην ΙΦΝΕ. Πιο αναλυτικά:

- Όσον αφορά στους εργαστηριακούς δείκτες, αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0,000$) η μείωση της μέσης τιμής της CRP στην ομάδα μαστίχας, από $9,62$ mg/L στο χρόνο 0m, σε $6,88$ mg/L στο χρόνο 3m. Στην ομάδα εικονικού σκευάσματος η μέση τιμή της μειώθηκε μόλις κατά $0,34$ mg/L ($5,74$ mg/L στο χρόνο 0m, $5,40$ mg/L στο χρόνο 3m), διαφορά χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Ενθαρρυντικά για την αντιφλεγμονώδη δράση της μαστίχας είναι και τα συμπεράσματα από την % διαφορά όσον αφορά στη σύγκριση των επιπέδων της CRP στο τέλος της παρέμβασης μεταξύ εικονικού σκευάσματος και μαστίχας, με μέση τιμή διαφοράς στην ομάδα παρέμβασης $30,39\%$, (διαφορά στατιστικά σημαντική - $p=0,018$). Στη δε ομάδα ελέγχου η μέση τιμή ανέρχεται μόλις σε $4,35\%$ (μη σημαντικό στατιστικά).

Όσον αφορά στο σημαντικό δείκτη της καλπροτεκτίνης κοπράνων, στην ομάδα της μαστίχας παρατηρούμε μείωση της μέσης τιμής από $966,62$ μg/g στο χρόνο 0m, σε επίπεδα $784,85$ μg/g στο χρόνο 3m. Αν και τα ευρήματα αυτά δεν έχουν στατιστική σημαντικότητα, αξίζει να υπογραμμιστεί πως αφενός το δείγμα είναι μικρό και αφετέρου η ομάδα εικονικού σκευάσματος παρουσίασε σχεδόν διπλασιασμό της μέσης τιμής στο χρόνο 3m ($444,88$ μg/g στο χρόνο 0m, $854,66$ μg/g στο χρόνο 3m). Η ευεργετική δράση της μαστίχας στα επίπεδα της καλπροτεκτίνης κοπράνων καταγράφεται και στη σύγκριση της % διαφοράς όσον αφορά στην αύξηση των επιπέδων της στο τέλος της παρέμβασης στην ομάδα εικονικού σκευάσματος, με μέση τιμή $398,54\%$, υποδεικνύοντας και πάλι ότι η πρόσληψη του συμπληρώματος μαστίχας μετριάζει τη φλεγμονώδη διαδικασία στον πεπτικό σωλήνα των ασθενών με ενεργή CD.

Μελετώντας την επίδραση της μαστίχας στη λυσοζύμη κοπράνων, παρατηρείται μεγαλύτερου βαθμού μείωση στην ομάδα μαστίχας ($15,35$ μg/g στο χρόνο 0m, έναντι

8,83 $\mu\text{g/g}$ στο χρόνο 3m), σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού σκευάσματος (7,59 $\mu\text{g/g}$ στο χρόνο 0m, έναντι 6,40 $\mu\text{g/g}$ στο χρόνο 3m). Όσον αφορά στην % διαφορά στην ελάττωση των επιπέδων της λυσοζύμης κοπράνων στο τέλος της παρέμβασης μεταξύ των δύο ομάδων, δεν καταγράφεται διαφορά μεταξύ ομάδας μαστίχας και ομάδας εικονικού σκευάσματος. Ακόμα κι αν τα στοιχεία για την ελάττωση της λυσοζύμης δεν έχουν στατιστική σημαντικότητα, φανερώνουν μία τάση, που πιθανά θα επιβεβαιωθεί από αντίστοιχο έλεγχο σε μεγαλύτερο δείγμα.

Η CXCL8/IL-8 δε κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί στους ασθενείς με μέση ενεργότητα της νόσου, σε συμφωνία και με προηγούμενες μελέτες [Jones et al,1993].

- Όσον αφορά στα αποτελέσματα σε δείκτες αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των ασθενών διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0.07$) διαφορά στο BMI στην ομάδα της μαστίχας, με μέση τιμή $22,94 \pm 4,43 \text{ kg/m}^2$ στο χρόνο 0m, και $23,53 \pm 4,80 \text{ kg/m}^2$ στο χρόνο 3m, στοιχείο το οποίο υποδηλώνει βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών με ενεργή νόσο Crohn, μέσω ευεργετικής δράσης της μαστίχας στη συμπτωματολογία τους και στην εντερική φλεγμονή, με αποτέλεσμα αύξηση της όρεξης, αύξηση της θερμιδικής και πρωτεϊνικής πρόσληψης, αύξηση της απορρόφησης θρεπτικών συστατικών και μείωση των απωλειών. Στην ομάδα ελέγχου ο BMI βρέθηκε οριακά αυξημένος (μη στατιστικά σημαντικό), με τιμές $24,56 \pm 5,35 \text{ kg/m}^2$ στο χρόνο 0m και $24,67 \pm 5,45 \text{ kg/m}^2$ στο χρόνο 3m.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ευρήματα από το σκορ του δείκτη H-B. Η ομάδα εικονικού σκευάσματος έχει ως μέση τιμή στην αρχή της παρέμβασης 6.70 ± 1.80 βαθμούς και στο τέλος της παρέμβασης 5.60 ± 3.34 βαθμούς. Στη δε ομάδα μαστίχας παρουσιάζεται μεγαλύτερου βαθμού μείωση της ενεργότητας της νόσου στο χρόνο 3m, με μέση τιμή 5.70 ± 5.30 βαθμούς, η οποία ήταν 7.20 ± 1.60 βαθμούς στην αρχή της παρέμβασης. Με μεγαλύτερο δείγμα η διαφαινόμενη αυτή τάση πιθανά θα αποκτήσει στατιστική σημαντικότητα.

Σχετικά με την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων βάσει του ερωτηματολογίου για την ποιότητα ζωής IBD-Q, δε διακρίνεται διαφορά μεταξύ των ομάδων. Η ομάδα εικονικού σκευάσματος έχει ως μέση τιμή στο χρόνο 0m $150,25 \pm 28,18$ βαθμούς και στο χρόνο 3m $159,20 \pm 32,70$ βαθμούς. Η ομάδα μαστίχας έχει ως μέση τιμή στο χρόνο 0m $142,67 \pm 27,90$ βαθμούς και στο χρόνο 3m $147 \pm 61,19$ βαθμούς. Συνεπώς η βελτίωση της ποιότητας ζωής και στις δύο ομάδες είναι μικρού βαθμού. Αντίστοιχη μελέτη σε μεγαλύτερο δείγμα πιθανά να διακρίνει μεγαλύτερες διαφορές.

Συμπερασματικά τα ευρήματα στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής εργασίας έρχονται σε συμφωνία με την πιλοτική μελέτη των Kaliora et al (2007), οι οποίοι παρατήρησαν μείωση της ενεργότητας της νόσου και βελτίωση της κλινικής κατάστασης και της κατάστασης θρέψης των ασθενών με CD, μέσω προσδιορισμού των CDAI, IL-6, CRP, TAP και NRI στο πλάσμα ασθενών με ήπια έως μέτρια CD, μετά τη καθημερινή λήψη 2,2g μαστίχας για 4 εβδομάδες. Τα παρόντα ευρήματα συμφωνούν επιπροσθέτως με εκείνα των Gioixari et al (2011), οι οποίοι διαπίστωσαν πως η χορήγηση 100mg/Kg σωματικού βάρους μαστίχας για 3 ημέρες σε επίμυες με TNBS κολίτιδα επέφερε ελάττωση των επιπέδων των TNF-α, IL-6, IL-8, ICAM-1 και MDA.

Στο παρόν πείραμα η ευεργετική δράση της μαστίχας στη CD μέσω της άσκησης αντιφλεγμονώδους δράσης κατέστη εμφανής σε μετρήσεις τόσο μέσω των εργαστηριακών δεικτών, δηλαδή CRP ορού, καθώς και καλπροτεκτίνης και λυσοζύμης κοπράνων (με εξαίρεση την CXCL8/IL-8 που δεν ανιχνεύθηκε), όσο και μέσω των δεικτών που σχετίζονται με την κλινική κατάσταση των ασθενών, δηλαδή BMI και δείκτη ενεργότητας H-B. (Η επίδραση της μαστίχας στην ποιότητα ζωής, όπως φαίνεται από το IBD-Q σκορ, βρέθηκε παρόμοια και στις δύο ομάδες, και αυτό πιθανά να οφείλεται στο λεγόμενο “placebo effect”).

Βάσει των παραπάνω διαπιστώνεται σαφής υπεροχή του συμπληρώματος φυσικής μαστίχας έναντι του εικονικού σκευάσματος, επιβεβαιώνοντας άλλη μια φορά την αντιφλεγμονώδη δράση της. Αυτά και παρόμοια στοιχεία που πιθανά προκύψουν στο μέλλον, θέτουν τα θεμέλια για την ελκυστική προοπτική η πρόσληψη συμπληρώματος μαστίχας Χίου ταυτόχρονα με τη συμβατική φαρμακοθεραπεία, να μειώσει την ανάγκη για φαρμακευτικά σκευάσματα ή να επιφέρει τη δυνατότητα μείωσης της δοσολογίας, με σημαντικότερα αποτελέσματα όσον αφορά στις παρενέργειες των φαρμάκων, αλλά και στη ψυχολογία του ασθενή.

- Aksoy A, Duranb N, Torogluc S, Koksai F, Short-term Effect of Mastic Gum on Salivary Concentrations of Cariogenic Bacteria in Orthodontic Patients, *Angle Orthodontist*, Vol 77, No 1, 2007
- Al-Habbal MJ, Al-Habbal Z, Huwez FU. A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1984; 11: 541–4.
- Al-Said MS, Ageel AM, Parmar NS et al. Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *J Ethnopharmacol* 1986; 15:271-8
- Amani R, Hajiani E, Hejazi E & Vaziri N. Comparison of serum levels of vitamins E and C and dietary antioxidants intakes between patients with inflammatory bowel disease and healthy subjects. *Int J Endocrinol Metab* 2009;3: 187-192
- Amre DK, D’Souza S, Morgan K et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn’s disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2016–2025
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 12 205-217 2015. doi:10.1038/nrgastro.2015.34
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut*,63(5), 776–784.
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti, G et al. A Prospective Study of Long-term Intake of Dietary Fiber and of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2013 November ; 145(5): 970–977. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.050
- Andrikopoulos NK, Kaliora AC, Assimopoulou A & Papapeorgiou VP. Biological Activity of Some Naturally Occurring Resins, Gums and Pigments Against In Vitro LDL Oxidation. *Phytother. Res.* 17, 501–507 (2003, DOI: 10.1002/ptr.1185
- Anderson JL, Edney RJ & Whelan K. Systematic review: Faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503-516
- Asakura H, Suzuki H , Kitahora T & Morizane T. Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn’s disease and ulcerative colitis? *Journal of*

- Baggiolini M & Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory Cytokine. 1992 FEBS Lett. 307 (1): 97-101
- Bailey HH, Attia S, Love RR, et al. Phase II trial of daily oral perillyl alcohol (NSC 641066) in treatment-refractory metastatic breast cancer. *Chemother Pharmacol*, 2008; 62: 149-57.
- Balan KV, Prince J, Han Z et al. Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated in vitro with constituents of a product derived from *Pistacia lentiscus* var. *chia*. *Phytomedicine*, 2007; 14: 263-72.
- Balan KV, Demetzos C, Prince J, et al. Induction of apoptosis in human colon cancer HCT116 cells treated with an extract of the plant product, Chios mastic gum. *In Vivo*. 2005; 19: 93-102.
- Barthelman M, Chen W, Gensler HL. Inhibitory effects of perillyl alcohol on UVB-induced murine skin cancer and AP-1 transactivation. *Cancer Research*, 1998, Vol. 58, pp. 711-16
- Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F. New Concepts in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:895-904.
- Barker D, Arnott I, Bloom S et al. Standards for the Healthcare of People who have Inflammatory Bowel Disease (IBD). The IBD Standards Group, 2013 Update
- Barthelman M, Chen W, Gensler HL et al. Inhibitory effects of perillyl alcohol on UVB-induced murine skin cancer and AP-1 transactivation. *Cancer Res*, 1998; 58: 711-16.
- Bebb JR, Bailey-Flitter N, Ala'Aldeen D, Atherton JC. Mastic gum has no effect on *Helicobacter pylori* load in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 52, 522–523 DOI: 10.1093/jac/dkg366
- Bernstein C, Eliakim A, Fedail S. et al. Inflammatory bowel disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Update 2015
- Blain A, Cattan S, Beaugerie L et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr*. 2002 Feb;21(1):51-7.
- Bortoli A, Pedersen N, Duricova D et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003–2006. (Ομάδα μελέτης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού της CD και UC (European Crohn-Colitis Organisation -ECCO) της Επιτροπής Επιδημιολογίας (Epidemiologic Committee -EpiCom) *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 724–734, doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04794.x

- Bona Serafino G, Letizia Bono, Laura Daghetta et al. Bactericidal activity of Pistacia lentiscus gum mastic against Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol, 2001, Vol.96, 9, p.S49.
- Brant SR, Panhuysen CIM, Nicolae D et al. MDR1 Ala893 Polymorphism Is Associated with Inflammatory Bowel Disease. Am. J. Hum. Genet. 73:1282–1292, 2003
- Brew R, Erikson JS, West DC, Kinsella AR, Slavin J, Christmas SE, Interleukin-8 as an autocrine growth factor for human colon carcinoma cells in vitro. Cytokine. 2000 Jan;12(1):78-85.
- Bridger S, Lee JCW, Bjarnason I, Lennard Jones JE Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. Gut 2002;51:21–25
- Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease Nutrients 2012, 4, 1095-1119;
- Buchman AL. Etiology and Initial Management of Short Bowel Syndrome, Gastroenterology 2006;130:S5–S15
- Büning C, Lochs H. Conventional therapy for Crohn's disease, World J Gastroenterol. 2006 Aug 14;12(30):4794-806.
- Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard JP. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. Aliment Pharmacol Ther 2001 DEC;15(12):1989–9
- Carter MG , Lobo AJ, Travis SPL (on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004;53(Suppl V):v1–v16. doi: 10.1136/gut.2004.043372
- Cecil. Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Στο: Παθολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 5η έκδοση, 2003: 420-2
- Cervený P, Bortlik M, Kubena A, Vlcek J, Lakatos PL, Lukas M. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. Inflamm Bowel Dis. 2007;13:1244–9
- Chan SSM, Luben R, van Schaik F et al. Carbohydrate Intake in the Etiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis Volume 20, Number 11, November 2014
- Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 2011. 140(6): p. 1704-12.
- Choi HS, Song HS, Ukeda H et al. Radical-scavenging activities of citrus essential oils

and their components: Detection using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl. *J Agric Food Chem*, 2000; 48(9): 4156-61.

■ Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2394-2400

■ Correia LM, Bonilha DQ, Ramos JD, Ambrogini O, Miszputen SJ. Treatment of inflammatory bowel disease and pregnancy: a review of the literature. *Arq. Gastroenterol*. vol.47 no.2 São Paulo Apr./June 2010

■ Cosnes J., et al., Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011. 140(6): p. 1785-94.

■ Dabos KJ, Sfika E, Vlatia LJ, Frantzi D, Amygdalos GI, Giannikopoulos G. Is Chios mastic gum effective in the treatment of functional dyspepsia? A prospective randomised double-blind placebo controlled trial. *J Ethnopharmacol*. 2010 Feb 3;127(2):205-9.

■ Daig R, Andus T, Aschenbrenner E et al. Increased interleukin-8 expression in the colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 38(2):216-22 · March 1996

■ Dedoussis GVZ, Kaliora AC, Psarras S et al. Antiatherogenic effect of *Pistacia lentiscus* via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression *Atherosclerosis* 174 (2004) 293–303

■ De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691–6.

■ Dimas K, Hatziantoniou S, Wyche JH, Pantazis P. A Mastic Gum Extract Induces Suppression of Growth of Human Colorectal Tumor Xenografts in Immunodeficient Mice in vivo. 23: 63-68 (2009)

■ Ding Y, Nguyen HT, Kim SI et al. The regulation of inflammatory cytokine secretion in macrophage cell line by the chemical constituents of *Rhus sylvestris*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009; 19: 3607-10.

■ Elegbede JA, Maltzman TH, Elson CE et al. Effects of anticarcinogenic monoterpenes on phase II hepatic metabolizing enzymes. *Carcinogenesis*, 1993; 14: 1221-25. 576-80.

■ Erbayrak M, Turkay C, Eraslan E et al. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases. *Clinics* 2009;64(5):421-5

- Fagan EA, Dyck RF, Maton PN et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. (1982) European Journal of Clinical Investigation, Volume 12, Issue 4, p 351–359
- Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. Lancet, 2002; 359: 331–340
- Frank DN, Robertson CE, Hamm CM et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2011 January ; 17(1): . doi:10.1002/ibd.21339
- FSRH - Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (Clinical Effectiveness Unit). Sexual and Reproductive Health for Individuals with Inflammatory Bowel Disease. 2009, Update 2014
- Furtado RA, Rodrigues EP, Araújo FR et al. Ursolic acid and oleanolic acid suppress preneoplastic lesions induced by 1,2-dimethylhydrazine in rat colon. Toxicol Pathol, 2008; 36:
- Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. Journal of human nutrition and dietetics. 2011, 24, 313–326.
- Giaginis C & Theocharis S. Current Evidence on the Anticancer Potential of Chios Mastic Gum. Nutrition and Cancer, 2011, 63:8, 1174-1184
- Gioxari A, Kaliora AC, Papalois A, Agrogiannis G, Triantafillidis JK, Andrikopoulos NK. Pistacia lentiscus Resin Regulates Intestinal Damage and Inflammation in Trinitrobenzene Sulfonic Acid–Induced Colitis. J Med Food 14 (0) 2011, 1–9, DOI: 10.1089/jmf.2010.0240
- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Kuby Immunology. 4th edition, New York: WH Freeman Comp 2000
- Grassmann J. Terpenoids as plant antioxidants. Vit Horm, 2005; 72: 505-35.
- Grivennikov SI. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. Semin Immunopathol. 2013 March ; 35(2): 229–244. doi:10.1007/s00281-012-0352-6.
- Haag JD, Gould MN. Mammary carcinoma regression induced by perillyl alcohol, a hydroxylated analog of limonene. Cancer Chemother Pharmacol, 1994; 34: 477-83.
- Harrison: Εισαγωγή στο ανοσιακό σύστημα. Στο: Εσωτερική Παθολογία. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. 16η έκδοση. Ελληνική έκδοση 2005.
- Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2009; 15: 2570-2578
- He M-L, Yuan HQ, Jiang A-L et al. Gum Mastic Inhibits the Expression and Function of

the Androgen Receptor in Prostate Cancer Cells. *Cancer* June 15, 2006 / Volume 106 / Number 12, 2547-2545

■ He M-L, Chen W-W, Zhang P-Z et al. Gum mastic increases maspin expression in prostate cancer cells. *Acta Pharmacol Sin* 2007 Apr; 28 (4): 567–572

■ He M-L, Li A, Xu C-X et al. Mechanisms of antiprostata cancer by gum mastic: NF- κ B signal as target. *Acta Pharmacol Sin* 2007 Mar; 28 (3): 446–452

■ Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002 Jan;15(1):79-94

■ Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *The American Journal of Gastroenterology* 106, 563-573 (April 2011) | doi:10.1038/ajg.2011.44

■ Huwez FU, Al-Habbal MJ. Mastic in treatment of benign gastric ulcers. *Gastroenterol Jpn* 1986; 21: 273–4.

■ Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A et al. Mastic Gum Kills *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med*. 1998; 24: 339:1946.

■ Im-hwan Roh, Seung-woo Nam, Na-Myung et al. Effects of Mastic Gum on *Helicobacter pylori* Gastritis. *South Korea Society of Gastroenterology* (2003)

■ Jharap B, Seinen ML, de Boer NK et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: Analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:1541-1549.

■ Jones SC, Evans SW, Lobo AJ, Ceska M, Axon AT, Whicher JT. Serum interleukin-8 in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993 Nov-Dec;8(6):508-12

■ Jostins L, Ripke S, Weersma RK et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012. 491(7422): p. 119-124.

■ Jurjus A, Eid A, Al Kattar S et al. Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: The links. *BBA Clinical* 5 (2016) 16-24

■ Kaliora AC, Stathopoulou MG, Triantafillidis JK, Dedoussis GVZ & Andrikopoulos NK. (a) Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2007 February 7; 13(5): 748-753

■ Kaliora AC, Stathopoulou MG, Triantafillidis JK, Dedoussis GVZ, Andrikopoulos NK. (b). Alterations in the function of circulating mononuclear cells derived from patients with

Crohn's disease treated with Mastic. *World J Gastroenterol* 2007 December 7; 13(45): 6031-6036

■ Kaliora AC, Mylona A, Chiou A et al. Detection and identification of simple phenols in *Pistacia lentiscus* resin. *Lig Chromatogr R T*, 2004; 27: 289-300.

■ Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Aug;16(8):1509-17.

■ Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2929–33

■ Kang JS, Wanibuchi H, Salim EI, Kinoshita A, Fukushima S. Evaluation of the toxicity of mastic gum with 13 weeks dietary administration to F344 rats. *Food and Chemical Toxicology* 45 (2007) 494–501

■ Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A & Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol.* 2000 Sep;35(3):154-67.

■ Ke F, Yadav PK, Ju LZ. Herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18(1):3–10.

■ Klass HJ, Neale G. Serum and faecal lysozyme in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1978 Mar;19(3):233-9.

■ Knight-Sepulveda K, Kais S, Santaolalla R, Abreu MT. Diet and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 11, Issue 8 August 2015, p 511-520

■ Korzenic JR. Past and Current Theories of Etiology of IBD: Toothpaste, Worms, and Refrigerators. *J Clin Gastroenterol*, Volume 39, Supp. 2, April 2005

■ Koutsoudaki C, Krsek M & Rodger A. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* Var. *chia*. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 7681-7685

■ Lakatos PL & Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol.* 2008; 14:3937–3947.

■ Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Ther Adv Gastroenterol* (2010) 3(2) 7786 DOI: 10.1177/ 1756283X10361304

■ Le Leu RK, Young GP, Hu Y, Winter J & Conlon MA. Dietary red meat aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice whereas resistant starch attenuates inflammation.

Dig Dis Sci. 2013;58(12):3475-3482.

- Levine JS & Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* (N Y). 2011 Apr; 7(4): 235–241.
- Loftus EV Jr. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences *Gastroenterology* 2004;126:1504–1517
- Loizou S, Parashos S, Mitakou S et al. Chios Mastic Gum Extract and Isolated Phytosterol Tirucallol Exhibit Anti-Inflammatory Activity in Human Aortic Endothelial Cells. *Exp Biol Med* (Maywood). 2009 May;234(5):553-61. doi: 10.3181/0811-RM-338
- Loh G, Blaut M. Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. *Gut Microbes*, 2012. 3(6): p. 544-55.
- Loughlin MF, Ala'Aldeen DA & Jenks PJ. Monotherapy with mastic does not eradicate *Helicobacter pylori* infection from mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 51, 367–371, DOI: 10.1093/jac/dkg057
- Loutrari H, Magkouta S, Pyriochou A et al. Mastic oil from *Pistacia lentiscus* var. chia inhibits growth and survival of human K562 leukemia cells and attenuates angiogenesis. *Nutr Cancer*. 2006;55(1):86-93.
- Lucendo AJ & De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009 May 7; 15(17): 2081-2088, doi:10.3748/wjg.15.2081
- Maltzman TH, Christou M, Gould MN et al. Effects of monoterpenoids on in vivo DMBA-DNA adduct formation and on phase I hepatic metabolizing enzymes. *Carcinogenesis*, 1991; 12: 2081-90.
- Marone P, Bono L, Leone E et al. Bacterial activity of *Pistacia lentiscus* mastic gum against *Helicobacter pylori*. *J Chemother*, 2001; 13: 611-14.
- Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA et al. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr*. 2013 Dec;32(6):904-10. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.020. Epub 2013 Apr 6.
- Matos JM, Schmidt CM, Thomas HJ et al. A pilot study of perillyl alcohol in pancreatic cancer. *J Surg Res*, 2008; 147: 194-99.
- Mawdsley J.E & Rampton D.S, Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications, *Gut* 2005;54:1481–1491. doi: 10.1136/gut.2005.064261
- Maunder RG, Levenstein S. The Role of Stress in the Development and Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiological Evidence. *Current Molecular Medicine* 2008,

- Mazzucchelli L, Hauser C, Zraggen K et al. Expression of interleukin-8 gene in inflammatory bowel disease is related to the histological grade of active inflammation Am J Pathol 1994; 144:997-1007. (PMID 8178948)
- Mills JJ, Chari RS, Boyer IJ et al. Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol. Cancer Res, 1995; 55: 979-83.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology, 2012 Jan;142(1):46-54
- Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & Hepatology Volume 6, Issue 5 May 2010
- Morad SAF, Schmidt C, Buchele B et al. (8R)-3 β ,8-Dihydroxypolypoda-13E,17E,21-triene Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Treatment-Resistant Prostate Cancer Cells. |J. Nat. Prod. 2011, 74, 1731–1736, dx.doi.org/10.1021/np200161a
- Moulos P, Papadodima O, Chatziioannou A et al. A transcriptomic computational analysis of mastic oil-treated Lewis lung carcinomas reveals molecular mechanisms targeting tumor cell growth and survival. BMC Medical Genomics 2009, 2:68 doi:10.1186/1755-8794-2-68
- Mowat C, Cole A, Ahmad T et al, (για το τμήμα ΙΦΝΕ της Βρετανικής Κοινότητας Γαστρεντερολογίας). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults Gut 2011;60:5 571-607
- Mutai C, Bii C, Vagias C et al. Antimicrobial activity of Acacia mellifera extracts and lupane triterpenes. J Ethnopharmacol, 2009; 123: 143-8.
- N.C.G.C.-National Clinical Guideline Centre (Ανάθεση από το Εθνικό Ινστιτούτο για την Υγεία και την Κλινική Αριστεία του Ηνωμένου Βασιλείου-National Institute for Health and Clinical Excellence), Crohn's disease Management in adults, children and young people. Clinical Guideline 152 Methods, evidence and recommendations, London, 10 October 2012
- Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. Cell. 2015 Jan 29;160(3):447-60. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.002.
- Novak EA, Mollen KP. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease.

- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411:603-606
- Orhlom M, Munkholm P, Langholz E et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 1991; 324: 84-88.
- O'Sullivan M. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease' Nutrition in Crohn's disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2009, 68, pp 127-134. doi:10.1017/S0029665109001025.
- O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 561-573, DOI: 10.1016/j.bpg.2006.03.001
- Ovaskainen ML, Törrönen R, Koponen JM et al. Dietary intake and major food sources of polyphenols in Finnish adults. *J Nutr.* 2008 Mar;138(3):562-6.
- Palant A, Koschack J, Rassmann S et Al. "And then you start to loose it because you think about Nutella": The significance of food for people with inflammatory bowel disease - a qualitative study. *BMC Gastroenterology* 2015;15:93 DOI: 10.1186/s12876-015-0322-2
- Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 May;10(3):261-9.
- Papalois A, Gioxari A, Kaliora AC et al, Chios Mastic Fractions in Experimental Colitis: Implication of the Nuclear Factor κ B Pathway in Cultured HT29 Cells. *J Med Food* 15 (11) 2012, 974–983, DOI: 10.1089/jmf.2012.0018
- Paraschos S, Magiatis P, Mitakou S et al. In Vitro and In Vivo Activities of Chios Mastic Gum Extracts and Constituents against *Helicobacter pylori*, Antimicrobial Agents & chemotherapy. Feb. 2007, p. 551–559 Vol. 51, No. 20066-4804/07/\$08.00_0 doi:10.1128/AAC.00642-06
- Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*, 2007. 39(7): p. 830-2.
- Pastorelli L, De Salvo C, Mercado JR, Vecchi M, Pizarro TT. Central Role of the Gut Epithelial Barrier in the Pathogenesis of Chronic Intestinal Inflammation: Lessons Learned from Animal Models and Human Genetics. *Front Immunol*, 2013. 4: p. 280.

- Peek RM Jr, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol*, 2006; 208: 233-48.
- Rajendran N, Kumar D. Role of diet in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 28;16(12):1442-8.
- Reddy BS, Wang CX, Samaha H et al. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary perillyl alcohol. *Cancer Res*, 1997; 57: 420-25.
- Richman E & Rhodes JM. Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38: 1156–1171. doi: 10.1111/apt.12500
- Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*, 2007. 39(5): p. 596-604.
- Rubin DC, Shaker A, Levin MS. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front Immunol*. 2012; 3: 107.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Comparison of Scheduled and Episodic Treatment Strategies of Infliximab in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2004;126:402–413
- Sakamoto N, Kono S, Wakai K et al (Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan). Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Feb;11(2):154-63.
- Seinen ML, van Asseldonk DP, Mulder CJ, de Boer NK. Dosing 6-thioguanine in inflammatory bowel disease: expert-based guidelines for daily practice. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 291-294
- Schepens MA, Vink C, Schonewille AJ et al. Dietary heme adversely affects experimental colitis in rats, despite heat-shock protein induction. *Nutrition*. 2011;27(5):590-597.
- Senthil S, Sridevi M, Pugalendi KV. Cardioprotective effect of oleanolic acid on isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats. *Toxicol Pathol*, 2007; 35: 418-23.
- Somova LO, Nadar A, Rammanan P et al. Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension. *Phytomedicine*, 2003;10:115-21.
- Stayrook KR, McKinzie JH, Burke YD et al. Induction of the apoptosis-promoting protein Bak by perillyl alcohol in pancreatic ductal adenocarcinoma relative to untransformed ductal epithelial cells. *Carcinogenesis*, 1997; 18: 1655-58

- Sterer N. Antimicrobial effect of mastic gum methanolic extract against *Porphyromonas gingivalis*. *J Med Food*, 2006; 9: 290-92.
- Stratton SP, Saboda KL, Myrdal PB et al. Phase 1 study of topical perillyl alcohol cream for chemoprevention of skin cancer. *Nutr Cancer*, 2008; 60(3): 325-30
- Strober W, Fuss IJ. Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of IBD. *Gastroenterology*. 2011 May ; 140(6): 1756–1767. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.016
- Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie WD and the Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice Parameters for the Surgical Management of Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*, November 2007, Vol. 50 No. 11, 1735-1746
- Schwarz K, Ernst H, Ternes W. Evaluation of antioxidant constituents of thyme. *J Sci Food Agric*, 1996; 70:217–23.
- Tabopda TK, Ngoupayo J, Khan Tanoli SA et al. Antimicrobial pentacyclic triterpenoids from *Terminalia superba*. *Planta Med*, 2009; 75: 522-7.
- Thomas A, Lodhia N. Advanced Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Guide for the Primary Care Physician. *JABFM* May–June 2014 Vol. 27 No. 3, p.411-420
- Thomson D, Pepys MB & Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*, vol. 7, no. 2, pp. 169–177, 1999
- Tiede I, Fritz G, Strand S et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of aziothioprine in primary human CD4⁺ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;111:1133–45.
- Topitsoglou-Themeli V, Dagalis P, Lambrou DA. Chios mastiche chewing gum and oral hygiene. I. The possibility of reducing or preventing microbial plaque formation. *Hell Stomatol Crohn*, 1984; 28: 166-70. REVIEW *Annals of Gastroenterology* (2015) 28, 210-220
- Triantafyllidi A, Xanthos T, Papalois A, Triantafyllidis J. Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease (Review). *Annals of Gastroenterology* (2015) 28, 210-220
- Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Design, Development and Therapy* 2011;5, p.185-210
- Triantafyllou A, Chaviaras N, Sergeantanis TN, Protopapa E, Tsaknis J. Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population. *J Ethnopharmacol*, 2007; 111: 43-9.
- Triantafyllou A, Bikineyeva A, Dikalova A et al. Anti-inflammatory activity of Chios

mastic gum is associated with inhibition of TNF-alpha induced oxidative stress. *Nutrition Journal* 2011, 10:64

■ Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2012, 18, 105-118.

■ Turner D, Shah PS, Steinhart H, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of Remission in Inflammatory Bowel Disease Using Omega-3 Fatty Acids (Fish Oil): A Systematic Review and Meta-analyses. *Cochrane Systematic Review, Inflamm Bowel Dis* 2011;17:336–345

■ Vallianou I, Peroulis N, Pantazis P, Hadzopoulou-Cladaras M (2011) Camphene, a Plant-Derived Monoterpene, Reduces Plasma Cholesterol and Triglycerides in Hyperlipidemic Rats Independently of HMG-CoA Reductase Activity. *PLoS ONE* 6(11): e20516. doi:10.1371/journal.pone.0020516

■ van der Sluis Veer A, Brouwer J, Biemond I et al. Fecal lysozyme in assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1998 Mar;43(3):590-5.

■ Vavricka S, Schoepfer A, Scharl M et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. August 2015 - Volume 21 - Issue 8 - p 1982–1992, doi: 10.1097/MIB.0000000000000392

■ Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*, 2013. 145(2): p. 293-308.

■ Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C & Rutgeerts P. Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. *Clinical Gastroenterology & hepatology*, 2010;8:357–363

■ Vermeire S, Van Assche G & Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426–431. doi: 10.1136/gut.2005.069476

■ Vitor CE, Figueiredo CP, Hara DB et al. Therapeutic action and underlying mechanisms of a combination of two pentacyclic triterpenes, alpha- and beta-amyrin, in a mouse model of colitis. *Br J Pharmacol*. 2009; 157: 1034-44.

■ Wędrychowicz A, Zając A & Tomasik P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. *World J Gastroenterol* 2016; 22(3): 1045-1066, DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1045>

■ Weinstock JV, Elliott DE. Translatability of helminth therapy in inflammatory bowel

diseases. *Int J of Parasitology* 43, 2013, 245-251

■ Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007; 447:661–78.

■ Williams C, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol* (2011) 4(4) 237-248 DOI: 10.1177/ 1756283X11405250

■ Wu GD, Bushman FD, Lewis JD. Diet, the human gut microbiota, and IBD. *Anaerobe*, 2013.

■ Yadav Rita, Yadav Raj, Goyal A. Chemistry of terpenoids, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 27(2), July – August 2014; Article No. 45, Pages: 272-278

■ Yamai H, Sawada N, Yoshida T et al. Triterpenes augment the inhibitory effects of anticancer drugs on growth of human esophageal carcinoma cells in vitro and suppress experimental metastasis in vivo. *Int J Cancer*, 2009; 125: 952-60.

■ Δεδούσης Γ. Γενετικοί Παράγοντες στο: «Ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος. Ελκώδης κολίτις και νόσος Crohn». 3^η έκδοση, του Ιωάννη Τριανταφυλλίδη, Ελληνική ομάδα μελέτης των ΙΦΝΕ, Αθήνα 2006

■ Μουζάς ΙΑ & Κρητικός ΗΔ. «Παθογένεια & θεραπεία των ρευματικών εκδηλώσεων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες». *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2000, 17(1):18-25

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

■ Σταματάκη Α. Διαιτητικοί Παράγοντες στο: «Ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος. Ελκώδης κολίτις και νόσος Crohn», 3^η έκδοση, Ι. Τριανταφυλλίδη, Ελληνική ομάδα μελέτης των ΙΦΝΕ, Αθήνα 2006

■ Τριανταφυλλίδης Ι. «Ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος. Ελκώδης κολίτις και νόσος Crohn». 3^η έκδοση, Ελληνική ομάδα μελέτης των ΙΦΝΕ, Αθήνα 2006

■ Επίσημη ιστοσελίδα της Ένωσης Μαστιχοπαραγωγών Χίου (EMX) (www.gummastic.gr)