



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΜΣ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ»
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**Η επίδραση διατροφικού συμπληρώματος σε δείκτες φλεγμονής
στον ορό ασθενών με ΙΦΝΕ**

Μεταπτυχιακή Διατριβή
Ιωάννης Δ. Δήμας
Ειδ/νος Γαστρεντερολόγος



Αθήνα 2017

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ανδριάννα Καλιώρα (Επιβλέπουσα)
Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Δεδούσης
Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Παπανικολάου
Λέκτορας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ευχαριστίες

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

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα κα Ανδριάνα Καλιώρα, για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη συγκεκριμένη μεταπτυχιακή διατριβή πάνω σε ένα αντικείμενο που άπτεται της ιατρικής μου ειδικότητας, για τις πολύτιμες συμβουλές, την καθοδήγησή της καθώς και την ηθική συμπαράσταση που προσέφερε σε όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Εκφράζω επίσης ευχαριστίες στα Μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον καθηγητή κ. Γεώργιο Δεδούση και το λέκτορα του τμήματος Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου κ. Γεώργιο Παπανικολάου για την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξή τους.

Τις θερμότερες ευχαριστίες μου θα ήθελα να δώσω στη μεταδιδακτορική ερευνήτρια κα Αριστέα Γκιοζάρη και τις υποψήφιες διδάκτορες κα Ευσταθία Παπαδά και κα Χαρά Αμερικάνου για την αμέριστη συμπαράστασή τους, την εξαιρετική συνεργασία και τον επαγγελματισμό τους στο πλαίσιο της έρευνας που διεξήχθη, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές και το αμείωτο ενδιαφέρον τους στη διεκπεραίωση αυτής της μεταπτυχιακής διατριβής.

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

Τέλος ευχαριστώ τη σύζυγό μου που είναι πάντα δίπλα μου, με στηρίζει στις επιλογές μου, και συνεπικουρεί στην πρόοδο της ακαδημαϊκής και επαγγελματικής μου καριέρας.

Στη Μαρία.....

Ο Ιωάννης Δήμας του Δημητρίου-Παντελεήμονος

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	8
Περίληψη στα Αγγλικά.....	10
Συντμήσεις.....	13

ΜΕΡΟΣ Α΄: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ

1.1 Το μαστιχόδεντρο.....	15
1.2 Συγκομιδή μαστίχας.....	15
1.3 Φυσικές ιδιότητες.....	17
1.4 Χημικές ιδιότητες.....	17
1.5 Προϊόντα μαστίχας.....	19
1.6 Αντιφλεγμονώδης δράση.....	20
1.7 Αντιμικροβιακή δράση.....	21
1.8 Άλλες ευεργετικές χρήσεις μαστίχας.....	22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)

2.1 Εισαγωγή.....	23
2.2 Παθογένεια.....	24
2.3 Κλινική εικόνα.....	27
2.4 Παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά.....	27
2.4.1 Ενδοσκοπική εικόνα.....	27
2.4.2 Μικροσκοπική εικόνα.....	28
2.5 Διάγνωση.....	29
2.6 Θεραπεία.....	32
2.7 Διαιτητικοί χειρισμοί.....	33

2.8 Νόσος Crohn και φλεγμονή.....	35
2.8.1 Γενικά.....	35
2.8.2 Ανοσολογικοί μηχανισμοί στη νόσο Crohn.....	36
 ΜΕΡΟΣ Β΄: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	
3.1 Σκοπός της μελέτης.....	41
3.2 Πρωτόκολλο της μελέτης - Διάγραμμα ροής.....	41
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	
4.1 Εργαστηριακές αναλύσεις.....	45
4.2 Προσδιορισμός IL-6 και IL-10 ορού.....	46
4.2.1 Μέθοδος Sandwich ELISA.....	46
4.2.2 Αναλυτική πορεία.....	47
4.3 Στατιστική επεξεργασία.....	48
 ΜΕΡΟΣ Γ΄: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	52
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	59
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	67

Περίληψη

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελεί μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδη διαταραχή του γαστρεντερικού σωλήνα, τόσο με εντερικές όσο και εξωεντερικές εκδηλώσεις, και περιλαμβάνει την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Η ελκώδης κολίτιδα παρουσιάζει μακροσκοπικά βλάβες μόνο στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνο χιτώνα του παχέος εντέρου, εν αντιθέσει με τη νόσο Crohn που προσβάλλει σε βάθος το τοίχωμα του εντερικού σωλήνα, από το βλεννογόνο έως τον ορογόνο χιτώνα. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος, με λοιμώδεις, ανοσολογικούς, γενετικούς και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες να συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένειά της. Οι εξάρσεις και η διατήρηση της ύφεσης της νόσου απαιτούν αγωγή με αντιβιοτικά, κορτικοστεροειδή, αμινοσαλικυλικά, θειοπουρίνες, ανταγωνιστές φυλλικού οξέος και βιολογικούς παράγοντες. Ωστόσο η επιστημονική κοινότητα, λόγω των παρενεργειών και της δυσκολίας συμμόρφωσης των ασθενών στη χρόνια φαρμακευτική αγωγή καθώς και της αυξημένης συχνότητας υποτροπών της νόσου, αναζητά φυσικά προϊόντα με αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση στην προσπάθεια διατήρησης της νόσου σε ύφεση.

Η Μαστίχα Χίου (MX) είναι φυσική αρωματική ρητίνη που εκκρίνεται από τον κορμό και τα κλαδιά του μαστιχόδεντρου (*Pistacia lentiscus var Chia*). Είναι πλούσια σε τερπένια και πολυφαινόλες, που της προσδίδουν ευεργετικές ιδιότητες (αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις).

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ημερήσιας πρόσληψης 2.8g συμπληρώματος MX για χρονική διάρκεια τριών μηνών έναντι εικονικού φαρμάκου, σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn. Για την αξιολόγηση εκτιμήθηκαν η κλινική εικόνα των ασθενών, όπως αντικατοπτρίζεται από το δείκτη ενεργότητας της νόσου Harvey-Bradsaw, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ένα ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής, βιοχημικά ευρήματα, καθώς επίσης και οι δείκτες φλεγμονής IL-6 και IL-10 ορού.

Το πείραμα πραγματοποιήθηκε σε 38 ασθενείς με νόσο Crohn σε έξαρση. Κατόπιν τυχαιοποίησης σε δύο ομάδες, η Ομάδα Ελέγχου λάμβανε καθημερινά εικονικό φάρμακο και η Ομάδα Παρέμβασης καθημερινά 2.8g MX σε μορφή ταμπλέτας. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 3 μήνες. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη συμβατική φαρμακευτική του αγωγή για τη νόσο κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Κατόπιν αξιολόγησης προ της ενάρξεως και μετά το πέρας της μελέτης, τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά. Αν και δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας και της ποιότητας ζωής της Ομάδας Παρέμβασης σε σχέση με την Ομάδα Ελέγχου, ούτε του μοριακού δείκτη IL-6, ωστόσο ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του σιδήρου ορού (βελτίωση αναιμίας) και μείωση του ινωδογόνου (ως δείκτης φλεγμονής) στην Ομάδα Παρέμβασης με συνοδό πτώση της IL-10 (στατιστικά μη σημαντική).

Συμπερασματικά, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ημερήσια πρόσληψη ΜΧ ενδέχεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου Crohn, βελτιώνοντας τόσο τη φλεγμονή όσο και την εργαστηριακή (σίδηρος) και συνακόλουθα κλινική εικόνα (αναιμία) των ασθενών με ενεργή νόσο. Παρόλα αυτά, απαιτείται ανάλυση μεγαλύτερου αριθμού ασθενών για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου, Νόσος Crohn, Ελκώδης Κολίτιδα, IL-10, IL-6.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) refers to a chronic recurrent inflammatory disorder of the gastrointestinal tract, characterized by both intestinal and extraintestinal manifestations, including Ulcerative colitis and Crohn's disease. Ulcerative colitis presents macroscopic lesions only in the mucosa and submucosa of the colon, unlike Crohn's disease which significantly affects the whole wall of the intestinal tract, from mucosa to serosa. The etiology remains unknown. The disease is considered multifactorial, with infectious, immunological, genetic and psychosocial factors contributing to the pathogenesis. Flares and remission maintenance of the disease require treatment with antibiotics, corticosteroids, aminosalicylates, thiopurines, folic acid antagonists and biological agents. However the scientific community, because of the side effects and the difficulty of compliance on chronic medication and the increased frequency of relapses of the disease, searches out for natural products with antioxidant and anti-inflammatory effect for disease remission maintenance.

The Chios Mastic (MX) is the natural aromatic resin secreted from the trunk and branches of the mastic tree (*Pistacia lentiscus* var *Chia*). It is rich in terpenes and polyphenols, which provide beneficial properties (antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory).

The purpose of this thesis was to evaluate the effectiveness of daily intake of 2.8g MX supplement for a period of three months, versus placebo in adult patients with active Crohn's disease. For evaluation the clinical status of the patients was assessed, as reflected by the Harvey-Bradsaw activity index, anthropometric characteristics and a quality of life questionnaire, biochemical findings, as well as serum inflammatory markers IL-6 and IL-10.

The experiment was performed in 38 patients with Crohn's disease on flare. Following randomization into two groups, the Control Group received daily placebo and the Intervention Group 2.8g of mastic gum in tablets daily. The duration of the intervention was three months. No patients discontinued his conventional pharmaceutical treatment for the disease during the study.

After an evaluation before the beginning and after the end of the study, the results were encouraging. Although there was no statistically significant improvement of the clinical status and the quality of life of the Intervention Group compared to the Control Group, nor the molecular marker IL-6, a statistically significant increase of serum iron was detected (improvement of anemia) and a reduction of fibrinogen (as an inflammation marker) in the Intervention Group, as well as a reduction of IL-10 (statistically not significant).

In conclusion, there is evidence that a daily intake of mastic gum may have beneficial effects on the development of Crohn's disease, improving both inflammation, laboratory (iron) and subsequent clinical status (anemia) in patients with active disease. However, a larger number of patients is required for analysis to export safer conclusions.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, IL-10, IL-6.

Κατάλογος εικόνων

Εικ.1. Το μαστιχόδεντρο.....σελ.15	σελ.15
Εικ.2. Κέντημα.....σελ.16	σελ.16
Εικ.3. Καθαρισμός της μαστίχας.....σελ.16	σελ.16
Εικ.4. Τριτερπένια όξινου και ουδέτερου κλάσματος μαστίχας.....σελ.18	σελ.18
Εικ.5α. Συγκέντρωση CRP και IL-6 στο πλάσμα ασθενών με νόσο Crohn πριν και μετά θεραπεία με ΜΧ.....σελ.20	σελ.20
Εικ.5β. Συγκέντρωση TNF-α και MIF στο πλάσμα ασθενών με νόσο Crohn πριν και μετά θεραπεία με ΜΧ.....σελ.21	σελ.21
Εικ.6. Επίπτωση της ΙΦΝΕ στον κόσμο.....σελ.23	σελ.23
Εικ.7. Αιτιοπαθογένεια ΙΦΝΕ.....σελ.24	σελ.24
Εικ.8. Α: Crohn κολίτιδα, Β: Ελκώδης κολίτιδα.....σελ.28	σελ.28
Εικ.9. Δείκτης ενεργότητας Harvey-Bradshaw.....σελ.30	σελ.30
Εικ.10. Δείκτης ενεργότητας Mayo clinic.....σελ.31	σελ.31
Εικ.11. Δείκτης ενεργότητας Truelove & Witts.....σελ.32	σελ.32
Εικ.12. Ανοσολογικές κυτταρικές σειρές στη νόσο Crohn.....σελ.37	σελ.37
Εικ.13. Ανοσολογικός μηχανισμός στη νόσο Crohn (Th17/Treg).....σελ.39	σελ.39
Εικ.14. Διάγραμμα ροής μελέτης.....σελ.45	σελ.45
Εικ.15. Διάγραμμα ασθενών μελέτης.....σελ.45	σελ.45
Εικ.16. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας της sandwich ELISA.....σελ.47	σελ.47
Εικ. 17. Σχηματική απεικόνιση των έξι διαδοχικών αραιώσεων για τη δημιουργία διαλυμάτων της κυτταροκίνης.....σελ.48	σελ.48

Κατάλογος πινάκων

Πιν.1. Εξωεντερικές εκδηλώσεις νόσου Crohn.....σελ.27	σελ.27
Πιν.2. Σύνοψη πρωτοκόλλου μελέτης.....σελ.44	σελ.44
Πιν.3. Αποτελέσματα μετρήσεων σε χρόνο 0 και χρόνο 3.....σελ.52	σελ.52

Συντμήσεις

ASCA	αντισώματα έναντι του <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Anti- <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> Antibodies)
CDAI	δείκτης ενεργότητας νόσου Crohn (Crohn's Disease Activity Index)
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein)
HAEC's	Human Aortic Endothelial Cells
IFN-γ	ιντερφερόνη-γ (interferon- gamma)
IgA	ανοσοσφαιρίνη A (immunoglobulin A)
IL-	ιντερλευκίνη- (interleukin-)
LPS	λιποπολυσακχαρίτης (Lipopolysaccharides)
MIF	παράγοντας αναστολής της μετανάστευσης των μακροφάγων (Macrophage Migration Inhibitory Factor)
NF -κB	πυρηνικός παράγοντας κ-B (nuclear factor kappa beta)
NOD2	nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein
P-ANCA	περιπυρηνικά αντι-ουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα
PBMC	μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
ROS	ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species)
SOD	δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase)
TBNS	2,4,6-τρινιτροβενζολοσουλφονικό οξύ (Trinitrobenzene Sulfonic Acid)
TGF -b	αυξητικός παράγοντας όγκου-β (Transforming growth factor beta)
Th-	T-ρυθμιστικά κύτταρα (T helper cell)
TNF-α	παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor- alpha)

Μέρος Α': Θεωρητικό Μέρος

ΜΕΡΟΣ Α: Θεωρητικό Μέρος

Κεφάλαιο 1: Η Μαστίχα Χίου

1.1 Το μαστιχόδεντρο

Το μαστιχόδεντρο (ή σχίνος) *Pistacia Lentiscus var Chia* ανήκει στην οικογένεια Anacardiaceae, αποτελεί κύριο στοιχείο της βλάστησης των παραθαλάσσιων περιοχές της Μεσογείου, της Πορτογαλίας και της τροπικής Αφρικής, αλλά η ρητινώδης έκκρισή του (δάκρυα μαστίχας) παράγεται αποκλειστικά από τα φυτά στο νότιο τμήμα του νησιού της Χίου (Μαστιχοχώρια). Η παράδοση λέει ότι ο Θεός ευλόγησε το μαστιχόδεντρο να παράγει μαστίχα όταν το 250 μ.Χ. το σώμα του Αγίου Ισιδώρου που μαρτύρησε από τους Ρωμαίους σύρθηκε κάτω από τον σχίνο. Τότε ήταν που το δέντρο βλέποντας τα δάκρυα του Αγίου Ισιδώρου άρχισε κι αυτό να δακρύζει. Ο σχίνος είναι ανθεκτικός αειθαλής θάμνος με μέσο ύψος τα 2-3 μέτρα, φτάνει στην πλήρη ανάπτυξή του μετά από 40-50 χρόνια, ενώ τα ηλικιωμένα φυτά μπορεί να φτάνουν ακόμη και τα 5 μέτρα. Έχει διάρκεια ζωής πάνω από 100 χρόνια και η παραγωγή της μαστίχας αρχίζει μετά τον πέμπτο ή έκτο χρόνο φύτευσής του, με μέση ετήσια απόδοση ανά δέντρο τα 150-180γρ και φθίνουσα απόδοση μετά το 70^ο έτος. Ιδιαίτερη φροντίδα απαιτείται κατά τη διαδικασία επιφανειακού χαράγματος του σχίνου με αιχμηρά εργαλεία (κέντημα) για την παραγωγή της ρητίνης, αλλά και κατά τη συγκομιδή αυτής (www.gummastic.gr, www.pvaigaiou.gov.gr).



Εικόνα 1. Το μαστιχόδεντρο

1.2 Συγκομιδή μαστίχας

Η παραγωγή μαστίχας γίνεται τους μήνες Ιούνιο, Ιούλιο, Αύγουστο και Σεπτέμβριο, ενώ αν το επιτρέπουν οι συνθήκες συνεχίζει και τον Οκτώβριο (Σαββίδης, 2000). Πριν από το κέντημα και τη συλλογή μαστίχας προηγείται καθάρισμα, ισοπέδωση και χωμάτισμα, όπου το έδαφος καλύπτεται με ασπρόχωμα καλά κοσκινισμένο, ώστε οι σταγόνες μαστίχας που πιθανό να πέσουν στο έδαφος να είναι εύκολο να παραληφθούν. Οι σταγόνες ή τα δάκρυα μαστίχας πάνω στο ασπρόχωμα αποκτούν λαμπρότητα και στερεοποιούνται ευκολότερα. Το ασπρόχωμα αποτελείται από ανθρακικό ασβέστιο (CaCO_3), το οποίο είναι αδρανές υλικό και δεν επηρεάζει ούτε τις φυσικοχημικές ιδιότητες της μαστίχας, ούτε την καθαρότητα της.

Πρώτο κέντημα: Η μαστίχα προκύπτει από τραυματισμό του φλοιού του βλαστού με ειδικά εργαλεία με μικρές και ρηχές τομές, 10-15 χιλιοστά μήκος και 4-5 χιλιοστά βάθος. Οι τομές, «κεντήματα», επαναλαμβάνονται από τις αρχές Ιουλίου μέχρι το τέλος του Αυγούστου. Ο αριθμός των τομών είναι ανάλογος με το μέγεθος και την ηλικία του δένδρου. Το κέντημα γίνεται 2 φορές την εβδομάδα και διαρκεί 5-6 εβδομάδες. Η στερεοποίηση, δηλαδή το πήξιμο της μαστίχας διαρκεί 10 έως 15 ή ακόμη και 20 μέρες. Ο αέρας και η χαμηλή θερμοκρασία επιταχύνουν τη στερεοποίηση της. Η πρώτη συλλογή γίνεται μετά τις 15 Αυγούστου όταν έχουν συμπληρωθεί 6-10 κεντήματα. Αρχικά συλλέγεται η χοντρή μαστίχα, ενώ εν συνεχεία συλλέγεται και η μαστίχα που έχει πήξει στο κορμό του δένδρου (δάκρυα), καθώς και αυτή που κρέμεται από τα κλαριά. Στη συνέχεια, η μαστίχα τοποθετείται σε ξύλινα κιβώτια και αποθηκεύεται σε δροσερούς χώρους.



Εικόνα 2. Κέντημα



Εικόνα 3. Καθαρισμός της μαστίχας

Δεύτερο κέντημα: Το δεύτερο κέντημα διαρκεί 5-6 εβδομάδες και ακολουθούνται όλες οι προηγούμενες διεργασίες μέχρι την τελευταία συλλογή του φθινοπώρου. Ακολουθεί το δεύτερο μάζεμα μετά τις 15 Σεπτεμβρίου, οπότε και συλλέγεται η μαστίχα από τον κορμό και το έδαφος και η μέση απόδοση ανά δένδρο ποικίλλει μεταξύ 80-200g.

Μετά τη συλλογή πραγματοποιείται καθαρισμός της μαστίχας, πλένεται καλά με κρύο νερό και σαπούνι και απλώνεται σε σκierό μέρος για να στεγνώσει. Μετά το στέγνωμα οι κόκκοι της μαστίχας καθαρίζονται από τυχόν ξένα σώματα που παρέμειναν εγκλωβισμένα. Τέλος, περνά διαδοχικά από διάφορα κόσκινα για την τελική ταξινόμηση και αποστέλλεται στην ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου, όπου θα υποστεί μια τελική κατεργασία και θα παραληφθεί το τελικό προϊόν (Dimas και συν. 2012 ; www.gummastic.gr).

1.3 Φυσικές Ιδιότητες

Η ΜΧ είναι η φυσική, κρυσταλλική αρωματική ρητίνη με λευκό ή υποκίτρινο χρώμα, που εκκρίνεται από τον κορμό και τα μεγάλα κλαδιά του μαστιχόδεντρου σε ακανόνιστο μέγεθος και σχήμα. Αρχικά έχει πικρή γεύση, η οποία απομακρύνεται σταδιακά και αντικαθίσταται από μια μοναδική γεύση και ένα ιδιαίτερο άρωμα, χαρακτηριστικό του προϊόντος που το κάνει μοναδικό. Κατά τη διάρκεια έκκρισής της, η μαστίχα βρίσκεται υπό τη μορφή παχύρευστου, εξαιρετικά κολλώδους και διαυγούς ρευστού (Σαββίδης, 2000), που στη συνέχεια στερεοποιείται λόγω της μερικής εξάτμισης του αιθέριου ελαίου και του πολυμερισμού των συστατικών της. Ο πολυμερισμός επηρεάζεται από τη θερμοκρασία περιβάλλοντος, το χρόνο έκθεσης στη φύση, καθώς και από το μέγεθος που έχει το δάκρυ. Η πυκνότητα της μαστίχας είναι μεταξύ 0.96-1.08g/mL και ο βαθμός οξύτητάς της 50-75. Η μαστίχα είναι σχεδόν αδιάλυτη στο νερό, αλλά διαλυτή σε κοινούς οργανικούς διαλύτες, όπως ακετόνη, αιθυλική αλκοόλη, αιθέρας, χλωροφόρμιο, εξάνιο κ.α. Το σημείο τήξης κυμαίνεται μεταξύ 85-105oC (Dimas και συν. 2012; www.gummastic.com , www.masticha.gr , [www.mastic.gr/contents/el/Mastic Gum Technical Specifications 2013REV.pdf](http://www.mastic.gr/contents/el/Mastic%20Gum%20Technical%20Specifications%202013REV.pdf)).

1.4 Χημικές Ιδιότητες

Η χημική σύσταση της ρητίνης έχει μελετηθεί αρκετά και περιλαμβάνει μία μεγάλη ποικιλία οργανικών συστατικών, φυσικών πολυμερών, συστατικών όπως αιθέρια έλαια, τερπενικά οξέα και φυτοστερόλες, αντιοξειδωτικά όπως πολυφαινόλες, καθώς και ένα μεγάλο αριθμό ενεργών δευτερογενών μεταβολιτών (Sharifi και συν. 2012).

Ο διαχωρισμός της μαστίχας στα συστατικά της και η ταυτοποίηση αυτών γίνεται με τη μέθοδο της χρωματογραφίας, είτε υγρής είτε αέριας (Sharifi και συν. 2012). Κατόπιν κλασματοποίησης προκύπτει ένα κολλώδες και αδιάλυτο πολυμερές (πολύ-β-μυρσένιο), το οποίο αποτελεί περίπου το 25% της μαστίχας. Το υπόλοιπο μη πολυμερικό κλάσμα μπορεί να διαχωριστεί εκ νέου σε δύο κλάσματα, το όξινο και το ουδέτερο. Το όξινο κλάσμα περιλαμβάνει κυρίως τριτερπενικά καρβονυλικά οξέα όπως τα 24Z-μαστιχαδιενονικό οξύ, 24Z-ισομαστιχαδιενονικό οξύ, 24Z-μαστιχαδιενολικό οξύ και 24Z-ισομαστιχαδιενολικό οξύ, το ολεανονικό και το μορονικό οξύ. Το ουδέτερο κλάσμα περιλαμβάνει ουδέτερα καρβονυλικού τύπου πεντακυκλικά τερπενοειδή, όπως οι ολεανονική αλδεΐδη, τιρουκαλλόλη β-αμυρόνη, β-αμυρίνη και ισομαστιχαδιενολική αλδεΐδη. Τα τερπένια είναι υδρογονάνθρακες φυτικής προέλευσης με ανθρακικό σκελετό ισοπρενίου, ανοικτής αλύσου ή κυκλικό (μόνο- ή δικυκλικό), (Paraschos και συν. 2007).

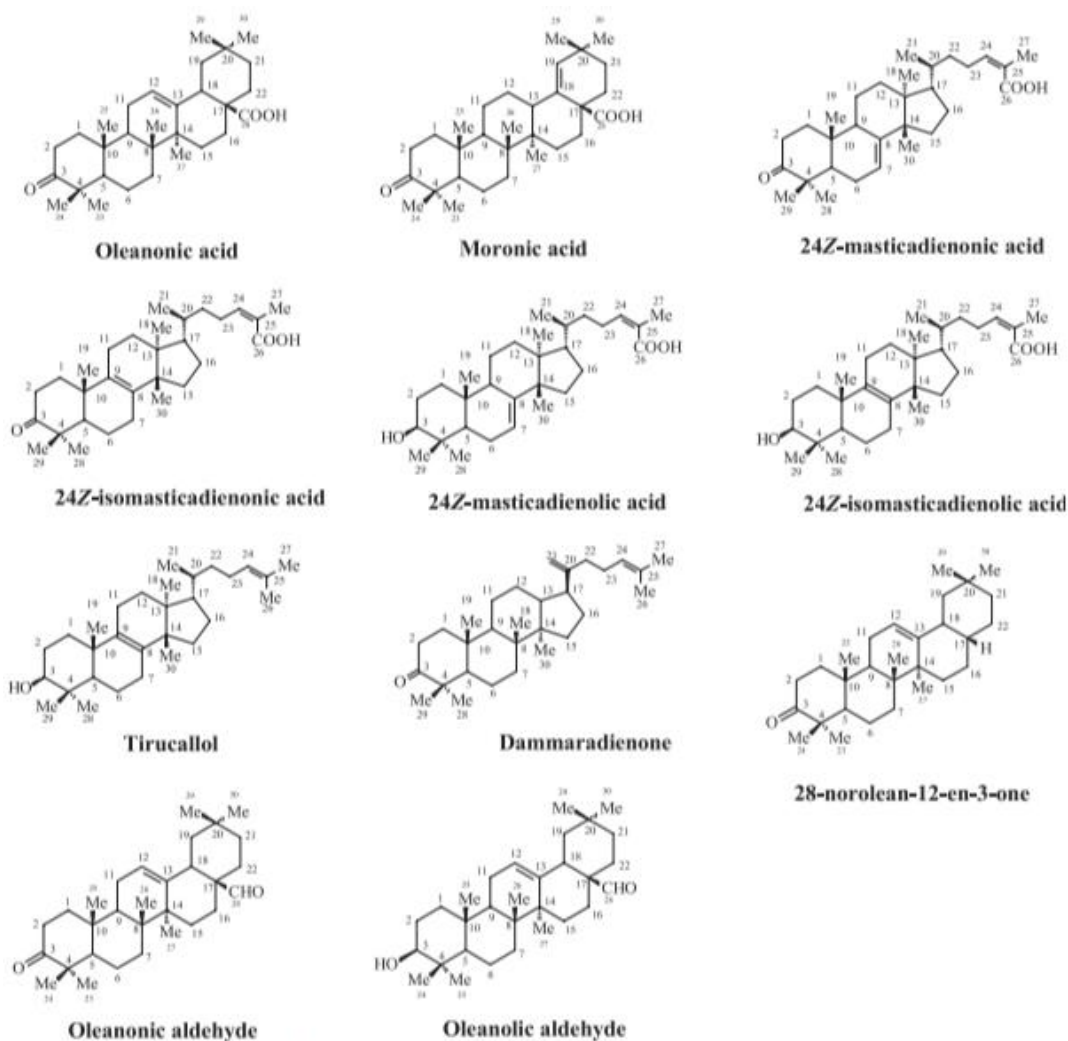


FIG. 2. Triterpenic compounds isolated from mastic acid and neutral fractions.

Οι πολυφαινόλες αποτελούν επίσης μια μεγάλη ομάδα ενώσεων φυτικής προέλευσης που ανιχνεύονται στη μαστίχα, με έναν ή περισσότερους αρωματικούς ετεροκυκλικούς δακτυλίους στους οποίους συνδέονται απευθείας ένα ή περισσότερα υδροξύλια, με δομή φαινομενικά απλή όπως τα φαινολικά οξέα, μέχρι εξαιρετικά σύνθετη και πολύπλοκη όπως οι τανίνες. Η στυφή και ενίοτε πικρή γεύση των τροφίμων και ποτών εξαρτάται από την περιεκτικότητά τους σε πολυφαινόλες, καθιστώντας αυτές υπεύθυνες εν μέρει για τις οργανοληπτικές και διατροφικές ιδιότητες τους. Ίχνη πολυφαινολών και πιο συγκεκριμένα τυροσόλης, p-υδροξυ-φαινυλοξικού, p-υδροξυ-βενζοϊκού, γαλλικού και βανιλλικού οξέως ανευρίσκονται στη ρητίνη. (Romani και συν. 2002, Kaliora και συν. 2004).

Τόσο στο μαστιχέλαιο όσο και αυτή καθ'αυτή τη μαστίχα έχουν αναγνωριστεί περισσότερα από 80 ευεργετικά συστατικά, που δικαιολογούν τη χρήση της όχι μόνο ως τρόφιμο αλλά και συστατικό προϊόντων στην ιατρική, φαρμακευτική και κοσμετολογία (Koutsoudaki και συν, 2005).

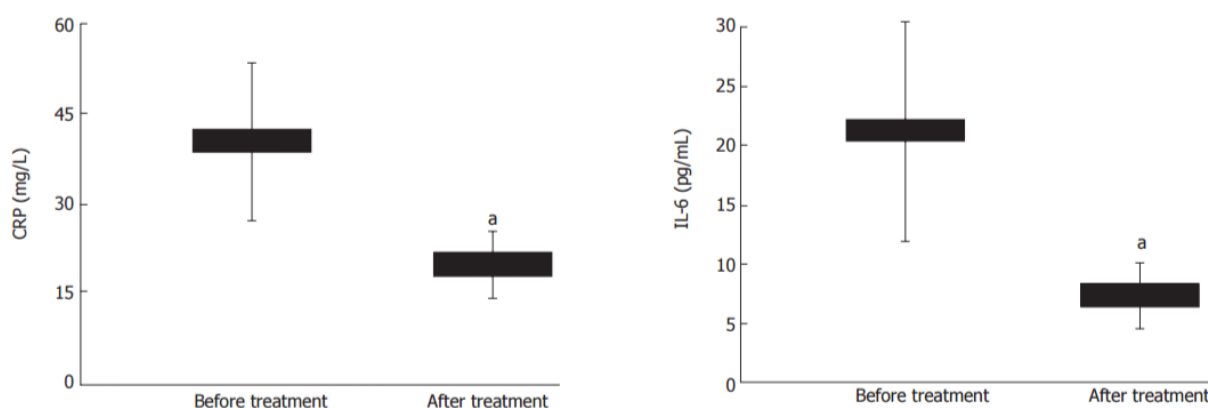
1.5 Προϊόντα μαστίχας

Η Μαστίχα Χίου χρησιμοποιείται ευρύτατα στην παραγωγή συμπληρωμάτων διατροφής, καλλυντικών και ειδών περιποίησης, στην αρωματοποιία και αρωματοθεραπεία, στη μαγειρική (κυρίως των χωρών της Αν. Μεσογείου), ζαχαροπλαστική και ποτοποιία, στη φαρμακευτική, τη σαπωνοποιία αλλά και την παρασκευή χρωμάτων και βερνικιών (www.masticha.gr). Πιο συγκεκριμένα, σήμερα η Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (ΕΜΧ) παράγει τη τσίχλα ΕΛΜΑ, η οποία περιέχει φυσική ρητίνη, μαλακτικές ουσίες και ζάχαρη ή τεχνητές γλυκαντικές ύλες. Αντίστοιχα το μαστιχόνερο που παραλαμβάνεται από τη μαστίχα μέσω απλής απόσταξης με ατμό, είναι φυσικά αρωματισμένο νερό το οποίο μεταφέρει το αυθεντικό άρωμα της μαστίχας και όλες τις ευεργετικές της ιδιότητες. Χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό, την ενυδάτωση και την περιποίηση του προσώπου, ενώ συνιστάται και για χρήση στη μαγειρική, την ζαχαροπλαστική, την αρτοποιία και την ποτοποιία (www.gummastic.gr). Μέσω απόσταξης λαμβάνεται και το αιθέριο έλαιο μαστιχέλαιο, το οποίο εταιρείες καλλυντικών και αρωμάτων χρησιμοποιούν ως άρωμα ή σταθεροποιητή αρώματος, ενώ η χρήση του στη μαγειρική, τη ζαχαροπλαστική και την παραγωγή συμπληρωμάτων διατροφής αυξάνει ολοένα και περισσότερο (Σαββίδης, 2000). Αξίζει να σημειωθεί ότι από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων έχει εγκριθεί σκεύασμα με μαστίχα ως ειδικό τρόφιμο και

χρησιμοποιείται για την υγιεινή του πεπτικού συστήματος, ενώ σκευάσματα με σκόνη μαστίχας αναμεμιγμένης με ινουλίνη κυκλοφορούν στο εμπόριο για φαρμακευτική χρήση με σκοπό την προαγωγή της υγείας (www.gummastic.gr). Τέλος το κολοφώνιο, η ρητινώδης ουσία που απομένει μετά την απομάκρυνση του αιθέριου ελαίου από την μαστίχα χρησιμοποιείται για την παρασκευή απορροφήσιμων χειρουργικών νημάτων (ράμματα), συνθετικού καουτσούκ, ελαστικών, πλαστικών, τεχνητών δερμάτων, βερνικιών, χρωμάτων κλπ. (Σαββίδης, 2000).

1.6 Αντιφλεγμονώδης δράση μαστίχας

Από το 2007, ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου κατέδειξε σε πιλοτική μελέτη 10 ενηλίκων με ενεργή νόσο του Crohn ήπιας προς μέτριας βαρύτητας, οι οποίοι λάμβαναν καθημερινά για ένα μήνα 2.2g MX σε μορφή κάψουλας, την αντιφλεγμονώδη δράση της. Όπως φαίνεται στην **Εικόνα 5α**, καταδεικνύεται στατιστικά σημαντική μείωση των παραγόντων φλεγμονής CRP, IL-6 και TNF-α στον ορό των ασθενών (Kaliora και συν, 2007a). Στην ίδια μελέτη, η MX φαίνεται να αναστέλλει την έκκριση του TNF-α και να επάγει την έκκριση του ανασταλτικού παράγοντα μετανάστευσης των μακροφάγων (Macrophage Migration Inhibitory Factor, MIF) επιδρώντας στα περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα αίματος (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC), (Kaliora και συν, 2007b), (**Εικόνα 5β**).

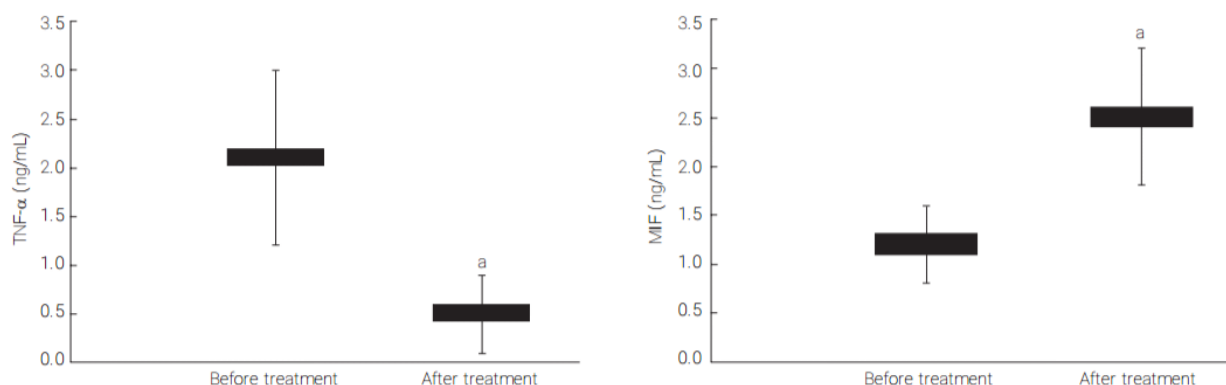


Εικόνα 5α. Συγκέντρωση CRP και IL-6 στο πλάσμα ασθενών με νόσο Crohn πριν και μετά θεραπεία με MX (Kaliora και συν, 2007a).

Η ίδια ομάδα τέσσερα χρόνια μετά επιβεβαίωσε την προστατευτική δράση της MX σε επίπεδο ιστού, με μείωση της εντερικής βλάβης σε μύες με TNBS (Trinitrobenzene sulfonic acid) -αιμορραγική κολίτιδα (Gioxari και συν, 2011).

Ήδη οι Loizou και συν, 2009, με τη χρήση MX είχαν παρεμποδίσει την προσκόλληση μακροφάγων στα ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπινης αορτής (Human Aortic Endothelial Cells,

HAECs) παρουσία TNF- α και είχαν μειώσει τη φωσφορυλίωση του πυρηνικού παράγοντα- κ B (Nuclear Factor- κ B, NF- κ B). Στην αντιφλεγμονώδη δράση της μαστίχας μέσω της απενεργοποίησης του NF- κ B κατέληξαν και οι Paralois και συν το 2012. Τέλος οι Braca και συν, 2011, κατάφεραν με τη χρήση MX να αναστείλουν την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (Nitric Oxide, NO) και προσταγλανδινών (Prostaglandin E2, PGE2) από ενεργά μακροφάγα, μελέτη που επιβεβαίωσε την αναστολή των εν λόγω παραγόντων και σε επίπεδο mRNA, προηγηθείσας μελέτης (Zhou και συν, 2009).



Εικόνα 5β. Συγκέντρωση TNF- α και MIF στο πλάσμα ασθενών με νόσο Crohn πριν και μετά θεραπεία με MX (Kaliora και συν, 2007b).

1.7 Αντιμικροβιακή δράση μαστίχας

Η αντιμικροβιακή δράση της μαστίχας στη γαστρεντερική οδό επιβεβαιώνεται από μεγάλο αριθμό μελετών. Αρχής γενομένης από τη στοματική κοιλότητα, η προστατευτική δράση της Μαστίχας Χίου επιβεβαιώνεται από τη μείωση στους πληθυσμούς των λακτοβακίλων και *Streptococcus mutans* έπειτα από μάσηση μαστίχας (Aksoy και συν, 2006, Aksoy και συν, 2007), οδηγώντας στη μείωση της πλάκας και τη βελτίωση της υγείας των ούλων (Takahashi και συν, 2003). Η αντισηψία του στόματος και το δυνάμωμα των ούλων που προκαλεί (Toritsoglou-Themeli και συν, 1984) αποτελεί τον κύριο λόγο χρήσης της ως συστατικό σε οδοντόκρεμες και τσίχλες. Η συστηματική μάσηση μαστίχας περιορίζει σημαντικά το σχηματισμό μικροβιακών πλακών, προλαμβάνοντας την τερηδόνα και τις περιοδοντικές παθήσεις (Sterer, 2006). Στην οδοντιατρική χρησιμοποιείται ως συστατικό σφραγίσματος δοντιών και εκμαγείων οδοντοστοιχιών (Σαββίδης, 2000), ενώ στην ορθοδοντική βοηθάει στη βελτίωση των ατελειών της οδοντοστοιχίας.

Ωστόσο, η πλειοψηφία των μελετών αφορά την αντιμικροβιακή δράση της μαστίχας ενάντια στο *Helicobacter pylori* (HP), ένα Gram αρνητικό αερόβιο βακτήριο, που ενοχοποιείται για την εμφάνιση γαστρίτιδας, γαστρικού και δωδεκαδακτυλικού έλκους, καρκίνου και

λεμφώματος στομάχου (Dimas και συν, 2012). Μελέτη των Paraschos και συν, 2007, συμπέρανε ότι ημερήσια πρόσληψη 0.75mg μαστίχας (όξινου κλάσματος- τριτερπενίων) για 3 μήνες μειώνει τις αποικίες του *Helicobacter pylori* σειράς SS1 στο στομάχο επιμολυσμένων μυών ($p=0.0024$), γεγονός που επιβεβαιώθηκε με ιστοπαθολογική εξέταση. Αντίθετα με την παραπάνω μελέτη, το 2009 οι Sharifi και συν, απέδειξαν ότι το πολυμερικό κλάσμα της μαστίχας είναι δραστικότερο ενάντια στο μικρόβιο. Το HP επάγει την παθογένεια στο γαστρικό βλεννογόνο μέσω απελευθέρωσης πρωτεϊνών ενεργοποίησης ουδετερόφιλων (neutrophil-activation protein, NAP). Σε μελέτη παρέμβασης, με χορήγηση MX για δύο μήνες σε άτομα HP(+) και σε υγιή άτομα, διαπιστώθηκε ότι πρωτεΐνες αραβινογαλακτάνης προερχόμενες από τη μαστίχα καταστέλλουν τη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων. Το παραπάνω συσχετίστηκε με τη σαφώς βελτιωμένη κλινική εικόνα ασθενών με δυσπεψία, επιγαστρική δυσφορία και κοιλιακή διάταση (Kottakis και συν, 2009). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Choli-Paradouroulou και συν το 2011, όπου απέδειξαν ότι οι πρωτεΐνες αραβινογαλακτάνης παρεμποδίζουν την προσκόλληση των ουδετερόφιλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η αντιβακτηριδιακή δράση της MX δεν περιορίζεται όμως μόνο στο HP. Το μαστιχέλαιο, εξαιτίας της υψηλής περιεκτικότητάς του σε μονοτερπένια, καταπολεμά *in vitro* βακτήρια που προσβάλλουν το πεπτικό σύστημα, όπως *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* και *Bacillus subtilis* (Magiatis και συν, 1999, Koutsoudaki και συν, 2005).

1.8 Άλλες ευεργετικές χρήσεις μαστίχας

Από τα αρχαία χρόνια η MX κατέχει σημαντική θέση στην παραδοσιακή ελληνική ιατρική, κυρίως στη θεραπεία γαστρεντερικών διαταραχών όπως το πεπτικό έλκος. Αρχαίοι Έλληνες ιατροί, όπως ο Διοσκουρίδης και ο Γαληνός, αναφερόμενοι στις ιδιότητές της, συνέστησαν τη χρήση της. Από τότε μέχρι σήμερα, πληθώρα μελετών έχουν δει το φως της δημοσιότητας στην προσπάθεια ανάδειξης της φαρμακευτικής δράσης της μαστίχας, μελέτες που οδήγησαν τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) να αναγνωρίσει το 2015 τη μαστίχα ως φυσικό φάρμακο (EMA/HMPC/46756/2015). Η MX έχει δράση επουλωτική, καταστέλλει την επαγόμενη εντερική βλάβη, δράση αντιμυκητιασική, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη, υπολιπιδαιμική, ενάντι της νόσου του Crohn, αντινεοπλασματική δράση έναντι του καρκίνου του προστάτη, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα και της λευχαιμίας, δρα κατά της αλλεργίας και της ηπατοξικότητας (Dimas και συν,

2012). Το σύνολο αυτών των ιδιοτήτων αποδίδεται στην πληθώρα των τριτερπενίων και των πολυφαινολών που περιέχονται στη σύστασή της.

Κεφάλαιο 2: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος Εντέρου (ΙΦΝΕ)

2.1 Εισαγωγή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης πάθηση του πεπτικού συστήματος. Περιλαμβάνει την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο Crohn (Ye και συν, 2015). Χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεως που εναλλάσσονται με περιόδους υφέσεως καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των ασθενών, με τους ασθενείς με διάγνωση σε νεαρή ηλικία να έχουν συνήθως χειρότερη πρόγνωση (εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου), (Harrison, 2005).



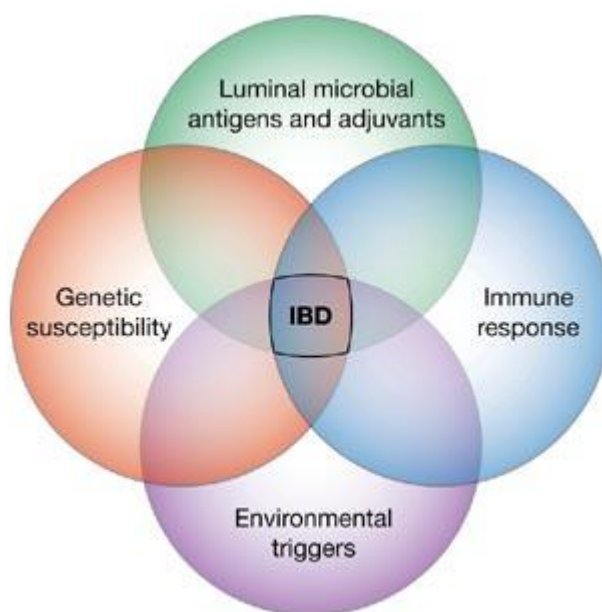
Εικόνα 6. Επίπτωση της ΙΦΝΕ στον κόσμο (Molodecky και συν, 2012)

Η επίπτωση των ΙΦΝΕ, δηλαδή ο αριθμός των ατόμων που θα νοσήσουν σε διάστημα ενός έτους, παρουσιάζει δυο ηλικιακές αιχμές. Η πρώτη είναι μεταξύ 15 και 30 ετών, ενώ η δεύτερη εμφανίζεται μεταξύ των 60 και 80 ετών. Η διάγνωση της ωστόσο γίνεται συνήθως μεταξύ της 3ης και 4ης δεκαετίας της ζωής, χωρίς να παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Περίπου το 20% των ασθενών με ΙΦΝΕ θα εμφανίσει συμπτώματα κατά την παιδική ηλικία, ενώ το 5% θα διαγνωστεί πριν την ηλικία των 10 ετών (Hendrickson και συν, 2002). Περίπου το 50% των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι κάτω των 40 ετών, με την ελκώδη κολίτιδα να είναι υψηλότερη στους άντρες, ενώ τη νόσο Crohn στις ενήλικες γυναίκες και στα παιδιά αρσενικού φύλου (Sheila, 2016). Η επίπτωση της νόσου ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική

περιοχή (**Εικόνα 6**). Η Βόρεια Αμερική και η Βόρεια και Δυτική Ευρώπη έχουν τη μεγαλύτερη επίπτωση (Lakatos, 2006, Loftus και συν, 2007) με την Αυστραλία, καθώς και τη Νότια και Κεντρική Ευρώπη να παρουσιάζουν λιγότερες περιπτώσεις, ενώ στην Ασία και στην Αφρική να είναι σπάνιες (Molodecky και συν, 2012). Συγκεκριμένα η επίπτωση των ΙΦΝΕ στην Ευρώπη βρέθηκε να είναι 24.3 ανά 10^5 για την ελκώδη κολίτιδα και 12.7 ανά 10^5 για την νόσο Crohn. Η συχνότητα των ΙΦΝΕ είναι υψηλότερη στις αστικές περιοχές από ότι στις αγροτικές και μεγαλύτερη στις πλουσιότερες τάξεις από ότι στις φτωχότερες (Karlinger και συν, 2000).

2.2 Παθογένεια

Η αιτιοπαθογένεια της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Θεωρείται αποτέλεσμα επηρεασμένης ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού σε ένα πλαίσιο αλληλεπίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων, γονιδιώματος και εντερικού μικροβιώματος, που οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου (Ye και συν, 2015), (**Εικόνα 7**).



Εικόνα 7. Αιτιοπαθογένεια ΙΦΝΕ (Sartor, 2006)

Όσον αφορά το γονιδίωμα, ο ρόλος του στην έναρξη αλλά και τη βαρύτητα της νόσου φαίνεται καθοριστικός. Τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και τη νόσο του Crohn η επίπτωση είναι υψηλότερη στους μονογονεείς διδύμους (Orholm και συν, 1991), ενώ και οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών παρουσιάζουν 10-15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Cecil, 2003). Ωστόσο η γενετική προδιάθεση φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο την εμφάνιση νόσου Crohn σε σχέση με την ελκώδη κολίτιδα. Η επίπτωση της ΕΚ μεταξύ μονογενών διδύμων είναι 6-14%, ενώ εκείνη της νόσου Crohn φτάνει ακόμη και 44-50%

(Farrell και Peppercorn, 2002). Το γεγονός ότι εμφάνιση της νόσου συνδέεται με ορισμένα γενετικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Turner, επιβεβαιώνει τη γενετική προδιάθεσή της (Harrison, 2005). Μεταλλάξεις του NOD2 γονιδίου θεωρούνται σήμερα υπεύθυνες για περίπου 20% των περιπτώσεων νόσου Crohn. Το NOD2 εκφράζεται στα μονοκύτταρα και ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα kappa-B (NF-κB). Πρόκειται για βασικό μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στην έναρξη φλεγμονωδών αντιδράσεων, ενεργοποιεί δηλαδή την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α, IL-1, IL-12 και IL-6, η οποία διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των T- και των B-κυττάρων, ενώ μεσολαβεί και στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ. Στην ελκώδη κολίτιδα υφίσταται ισχυρή συσχέτιση της νόσου με γονίδια της λευκοκυτταρικής αντιγονικής περιοχής, ενώ διαφαίνεται μια σχέση ευαισθησίας με περιοχές των χρωμοσωμάτων 3, 7 και 12. Όπως ήδη ελέγχθη, υφίστανται γονίδια που επηρεάζουν τη βαρύτητα της νόσου, όπως πολυμορφισμοί του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 σε ασθενείς με περιπυρηνικά αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα (pANCA), (Ardizzone και συν, 2002).

Ο αιτιοπαθολογικός συσχετισμός της διαταραγμένης φλεγμονώδους απάντησης στην ΙΦΝΕ σε σχέση με το μικροβίωμα έχει μελετηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια, στη σκέψη ότι η νόσος ενδεχομένως να έχει λοιμώδη αιτιολογία (Geier και συν, 2007). Τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα βρίσκονται σε συνεχή επαφή με υψηλές συγκεντρώσεις μικροοργανισμών στον εντερικό αυλό. Οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις μπορεί να είναι αμοιβαία ωφέλιμες ή να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις για τον οργανισμό. Το εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα διατηρεί μια ισορροπία μεταξύ της αύξησης των πληθυσμών παθογόνων μικροοργανισμών και εκείνων που αποτελούν τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα. Μια ανισορροπία μεταξύ τους ενεργοποιεί αμυντικούς μηχανισμούς μέσω ενεργοποίησης των κυττάρων της ειδικής και μη ειδικής ανοσίας και των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου. Προκαλείται με αυτό τον τρόπο αύξηση της έκκρισης κυτταροκινών και χυμοκινών, φαγοκυττάρωση, αυτοφαγία, και ενεργοποίηση των T- και B- κυττάρων. Η έκθεση σε παθογόνα, όπως *Salmonella*, *Shigella* sp., ή *Campylobacter* sp μπορεί να πυροδοτήσει μια μη ελεγχόμενη φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί τελικά στην έναρξη της νόσου (Harrison, 2005). Αν και φυσιολογικά το εντερικό επιθήλιο διαθέτει την ικανότητα ελέγχου ενεργοποίησης ανοσορυθμιστικών μηχανισμών, στους ασθενείς με ΙΦΝΕ χάνεται η παραπάνω ικανότητα και η έκκριση των παραγόντων φλεγμονής διαταράσσεται.

Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τόσο συνήθειες όπως το κάπνισμα, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, το στρες, ο ύπνος αλλά και η διατροφή φαίνεται να παίζουν ρόλο

στην εμφάνιση, αλλά και την πορεία των ΙΦΝΕ. Έρευνες αναφέρουν ότι δυσμενή γεγονότα, όπως ασθένειες, ο θάνατος αγαπημένου προσώπου, διαπροσωπικές διαμάχες ή άλλες σημαντικές απώλειες μπορούν να συμβάλουν στην υποτροπή της νόσου (Mawdsley και συν, 2006). Επίσης συσχετίζονται με επίταση των συμπτωμάτων, όπως κοιλιακό άλγος, δυσλειτουργία του εντέρου και αιμορραγία (Harrison, 2005). Ωστόσο, η συναισθηματική δυσλειτουργία θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα της χρόνιας νόσου, καθόσον υφίσταται η υπόθεση ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι πιο ευπρόσβλητοι στο συγκινησιακό στρες. Έτερος σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας είναι το κάπνισμα (Danese και συν, 2004). Αν και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Crohn, και με κλινική εικόνα πιο επιθετική στους καπνιστές από εκείνη στους μη καπνιστές, ωστόσο στην ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να δρα προστατευτικά, καθόσον ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου ανέρχεται στο 40% αυτού των μη καπνιστών (Cecil, 2003). Χαρακτηριστικό είναι ότι μερικοί ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα της νόσου αφού διακόψουν το κάπνισμα. Επίσης, το στρες έχει συσχετιστεί με αυξημένο ποσοστό υποτροπής τόσο της νόσου Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας (Bitton και συν, 2008, Gerbarg και συν, 2015). Το στρες ενεργοποιεί οδούς του αυτόνομου νευρικού συστήματος (συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα), οι οποίες συνδέονται με το εντερικό νευρικό σύστημα, και επιδρούν στην ενδοκρινή λειτουργία του εντερικού σωλήνα και τη γαστρεντερική κινητικότητα (Ye και συν, 2015). Τέλος, διαταραχές του ύπνου φαίνεται να έχουν ισχυρή συσχέτιση με την ΙΦΝΕ. Οι κυτταροκίνες που παράγονται λόγω της νόσου ρυθμίζουν τον ύπνο, επηρεάζοντάς τον αρνητικά (Dickstein and Moldofsky, 1999).

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου έχουν και οι διατροφικές συνήθειες. Έχει διαπιστωθεί ότι η υιοθέτηση του δυτικού προτύπου ζωής, η δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και ζάχαρη και ελλιπής σε φυτικές ίνες, η χαμηλή κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων και η αυξημένη κατανάλωση ω-6 (τα παράγωγα του οποίου έχουν ισχυρή προφλεγμονώδη δράση), αυξάνουν τον επιπολασμό της ΙΦΝΕ (Setiawan και συν, 2007, Yulan Ye και συν, 2015), λόγω των αλλαγών που προκαλούν στο εντερικό μικροβίωμα και στους Toll-like υποδοχείς των μακροφάγων (Abegunde και συν, 2016). Οι Hou και συν, 2011, είχαν τονίσει ότι η αυξημένη πρόσληψη κρέατος και ω-6 λιπαρών οξέων προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου, ενώ η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών, φρούτων και λαχανικών, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου του Crohn σε ποσοστό 78-80%. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Ananthakrishnan και συν, 2013. Η εξήγηση έγκειται στο ότι ο μεταβολισμός των ζυμώσιμων υδατανθράκων των

φυτικών ινών από την εντερική μικροχλωρίδα σε βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα, οδηγεί στην αναστολή μεταγραφής προφλεγμονώδων μεσολαβητών.

2.3 Κλινική εικόνα

Τα κλινικά συμπτώματα της ΙΦΝΕ λόγω της χρόνιας υποτροπιάζουσας πορείας της νόσου χαρακτηρίζονται από περιόδους υφέσεων και εξάρσεων. Διακρίνονται σε εντερικά και εξωεντερικά συμπτώματα. Η ελκώδης κολίτιδα συνήθως χαρακτηρίζεται από αιμορραγική διάρροια, με ή χωρίς συνοδό πρόσμιξη βλέννης στα κόπρανα και πόνο χαμηλά στην κοιλιακή χώρα. Στη νόσο Crohn οι ασθενείς παρουσιάζουν ποικιλία συμπτωμάτων, από διάρροια, απώλεια βάρους και πυρετό, μέχρι κοιλιακό άλγος και άλλες ενοχλήσεις από το γαστρεντερικό σύστημα. Συχνή είναι η δημιουργία συριγγίων είτε μεταξύ των ελίκων του εντέρου, είτε μεταξύ του εντέρου και του δέρματος ή οποιουδήποτε κοίλου σπλάχνου, ενώ δύναται να υφίσταται και περιπρωκτική προσβολή με αποστήματα και συρίγγια. (Hendrickson και συν, 2002). Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου Crohn αναγράφονται στον **Πίνακα 1**.

Εξωεντερική εκδήλωση	%
Στοματικές εξελκώσεις	20 – 30
Περιφερική πολυαρθρίτιδα	10 – 20
Οφθαλμικές εκδηλώσεις	2 – 13
Οζώδες ερύθημα	6 – 15
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	3 – 6
Γαγγραινώδες τυόδερμα	0,5 – 2
Νεφρολιθίαση (λίθοι ουρικού ή οξαλικού ασβεστίου)	30
Χολολιθίαση	25
Σκληρυντική χολαγγειίτιδα	4
Περιπρωκτικές φλεγμονές, ραγάδες, συρίγγια	15 – 35

Πίνακας 1. Εξωεντερικές εκδηλώσεις νόσου Crohn (Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease)

2.4 Παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά

2.4.1 Ενδοσκοπική εικόνα

Η ενδοσκοπική εικόνα της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου Crohn είναι χαρακτηριστική, και για έναν έμπειρο ενδοσκόπο σχεδόν παθογνωμονική. Συγκεκριμένα, η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζεται από την παρουσία εντοπισμένης φλεγμονής μόνο στο

βλεννογόνο του παχέος εντέρου, ενώ στη νόσο του Crohn η φλεγμονή είναι διατοιχωματική, προσβάλλοντας όλους τους χιτώνες του εντερικού σωλήνα, οδηγώντας σε βαθιές εξελκώσεις (**Εικόνα 8Α**), στενώσεις του εντερικού σωλήνα, αποστήματα και συρίγγια. Στην ελκώδη κολίτιδα η φλεγμονή ξεκινάει από το ορθό και συνεχίζει προς το τυφλό με συμμετρικό, περιμετρικό και συνεχή τρόπο (**Εικόνα 8Β**) (σπάνια προσβάλλει τον τελικό ειλεό, σε πανκολίτιδα-backwash ileitis). Αντίθετα, η νόσος του Crohn δύναται να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο της γαστρεντερικής οδού από τη στοματική κοιλότητα έως τον πρωκτό. Συνηθέστερα όμως εντοπίζεται στην περιοχή του τελικού ειλεού και το δεξιό κόλον. Υπάρχουν ωστόσο περιπτώσεις κατά τις οποίες προσβάλλεται μόνο το παχύ έντερο, με ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου Crohn, γεγονός που καθιστά αδύνατη τη διαφοροδιάγνωση (Sheila, 2016).



Εικόνα 8. Α: Crohn κολίτιδα, Β: Ελκώδης κολίτιδα

2.4.2 Μικροσκοπική εικόνα

Ιστολογικά, στην ελκώδη κολίτιδα ο βλεννογόνος είναι διηθημένος από ουδετερόφιλα και μονοπύρρηνα λευκοκύτταρα, έχει διάχυτη φλεγμονή και είναι εύθρυπτος (Cecil, 2003). Η παραμόρφωση του βλεννογόνου χιτώνα, καθώς και η εξάντληση των goblet κυττάρων είναι κάποια από τα πιθανά χαρακτηριστικά της νόσου, ενώ γύρω από τις εντερικές κρύπτες δύναται να παρατηρηθούν πολλαπλά μικροαποστήματα. Σε σοβαρές περιπτώσεις το παχύ έντερο μπορεί να παρουσιάσει μεγάλη διάταση και λέπτυνση των τοιχωμάτων του με αυξημένες πιθανότητες ρήξης, ένα φαινόμενο που ονομάζεται «τοξικό megacolon». (Sheila, 2016). Συν τω χρόνω στους ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα, λόγω υπερπλασίας του υποβλεννογόνιου χιτώνα παρατηρείται ως αποτέλεσμα βράχυνση του παχέος εντέρου και εξαφάνιση των κολικών κυψελών.

Στη νόσο Crohn η παθολογοανατομική εικόνα είναι παρόμοια. Η προσβολή ωστόσο του εντερικού τοιχώματος σε βάθος, από το βλεννογόνο έως και τον ορογόνο χιτώνα και η διήθησή του από ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και μακροφάγα οδηγεί στην παρουσία αφθωδών αλλά και βαθέων ασυνεχών ελκών, με σοβαρές αλλοιώσεις των κρυπτών και στο σχηματισμό κοκκιωμάτων (Cecil, 2003).

2.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στο συνδυασμό ιστορικού ασθένειας, ενδοσκοπικής εικόνας, εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής και φυσικά ιστολογικής επιβεβαίωσης. Όπως ήδη ελέγχθη οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζουν αιματηρή διάρροια, με ή χωρίς τεινεσμό και βλεννώδεις προσμίξεις, και ο πόνος εντοπίζεται συνήθως στο κάτω αριστερό τεταρτημόριο της κοιλιάς (σε περιφερική νόσο), με δυνατότητα επέκτασης σε ολόκληρη την κοιλιά (πανκολίτιδα). Σε ότι αφορά τη νόσο Crohn, λόγω της αδρής παρουσίας των συμπτωμάτων, η έναρξη της νόσου δεν είναι τόσο αιφνίδια όσο της ελκώδους κολίτιδας. Κοιλιακό άλγος, χρόνια διάρροια ή διάρροια κατά τη διάρκεια της νύχτας, αιμορραγία από το ορθό, απώλεια βάρους, πυρετός και κόπωση είναι κάποια από τα συμπτώματα της νόσου, χωρίς απαραίτητα να συνυπάρχουν, ενώ είναι ακαθόριστος και ο χρόνος έναρξής τους. Εάν συνυπάρχει ναυτία, επιγαστρικός πόνος, πρόωρος κορεσμός και δυσφαγία τίθεται υποψία δωδεκαδακτυλικής νόσου, ενώ συνύπαρξη νόσου του λεπτού εντέρου μπορεί να επιτείνει το κοιλιακό άλγος, την ανορεξία, τη διάρροια και την απώλεια βάρους (Hendrickson και συν, 2002).

Εργαστηριακά η νόσος παρουσιάζει κάποια τυπικά χαρακτηριστικά. Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ο αριθμός των λευκοκυττάρων (λευκά >20.000/mm³) και αιμοπεταλίων είναι αυξημένοι, και αποτελούν τους δείκτες φλεγμονής που πρέπει να ληφθούν υπόψη (Hendrickson και συν, 2002, Bùning and Lochs, 2006). Ταυτόχρονα με τη λευκοκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση παρατηρείται μικροκυτταρική αναιμία, ενώ συχνό εύρημα είναι η υποαλβουμιναιμία και η μείωση των επιπέδων σιδήρου ορού. Εργαστηριακά στη διάκριση μεταξύ των δύο νοσημάτων βοηθάει η μέτρηση συγκεκριμένων αντισωμάτων στον ορό των ασθενών: α) τα περιπυρηνικά αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα (pANCA) για την ΕΚ, β) τα αντισώματα έναντι του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) για τη νόσο Crohn (Hendrickson και συν, 2002).

Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση, την ενεργότητα αλλά και χαρτογράφηση της νόσου είναι η κολονοσκόπηση με βιοψίες. Η γαστροσκόπηση είναι απαραίτητη για τη σταδιοποίηση της νόσου Crohn σε περίπτωση προσβολής του ανωτέρου πεπτικού. Πέραν της ενδοσκόπησης όμως, η μαγνητική (MRI) και αξονική τομογραφία (CT) αποτελούν επίσης τεχνικές με βελτιωμένη απεικόνιση. Το υψηλό κόστος όμως και η έκθεση του ασθενούς σε ιοντίζουσα ακτινοβολία (στην CT) δεν τις καθιστούν εξετάσεις ρουτίνας. Έτερη μη επεμβατική μέθοδος είναι η μέτρηση καλπροτεκτίνης στα κόπρανα. Πρόκειται για πρωτεΐνη του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων. Σε ενεργή φλεγμονή, πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα μεταναστεύουν στον εντερικό βλεννογόνο μέσω της κυκλοφορίας και οποιαδήποτε αλλοίωση του βλεννογόνου μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή ουδετεροφίλων και απέκκριση της καλπροτεκτίνης στα κόπρανα (Walsham and Sherwood, 2016).

Για την ενεργότητα της νόσου πλέον υφίστανται εργαλεία-δείκτες, τα οποία με κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα ή/ και ενδοσκοπικά μας δίνουν αρκετά αξιόπιστα αποτελέσματα. Ο δείκτης ενεργότητας CDAI (Crohns Disease Activity Index) χρησιμοποιείται για τη νόσο Crohn και ο UDAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index) για την ελκώδη κολίτιδα. Λόγω της απαίτησης ωστόσο ενδοσκοπικών ευρημάτων δεν είναι εύχρηστοι στην καθημερινή πρακτική (Büning and Lochs, 2006). Στη νόσο Crohn χρησιμοποιείται ο δείκτης των Harvey–Bradshaw (Laass και συν, 2014), **(Εικόνα 9)** και στην ελκώδη κολίτιδα οι δείκτες των Truelove και Witts **(Εικόνα 11)** και της κλινικής Mayo. Αν και ο δείκτης ενεργότητας της κλινικής Mayo συνδυάζει κλινικά χαρακτηριστικά και ενδοσκοπικά ευρήματα, το βασικότερο του πλεονέκτημα είναι η δυνατότητα εκτίμησης ενεργότητας της νόσου και χωρίς το ενδοσκοπικό κριτήριο **(Εικόνα 10)**, (Conrad και συν, 2014).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN	
HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX	
1)	Αριθμός υδαρών κενώσεων ανά ημέρα
2)	Κοιλιακός πόνος (0=απουσία, 1= ήπιος, 2= μέτριος, 3=σοβαρός)
3)	Γενική κατάσταση υγείας (0= πολύ καλή, 1= καλή, 2= μέτρια, 3= κακή, 4= πολύ κακή)
4)	Κοιλιακή μάζα (0= απούσα, 1= αμφίβολη, 2= βέβαιη, 3= βέβαιη+ ευαίσθητη)
5)	Επιπλοκές (1 πόντος για κάθε μία): αρθραλγίας, στοματικά έλκη, ραγοειδίτιδα, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, πρωκτικό συρίγγιο, απόστημα)
Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος	
Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος	

Εικόνα 9. Δείκτης ενεργότητας Harvey-Bradshaw (Harvey και συν, 1980)

ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΜΑΥΟ

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

1) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή

1-2 πάνω από το κανονικό

3-4 πάνω από το κανονικό

>5 πάνω από το κανονικό

2) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα

Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις

Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις

Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

3) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος

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

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

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

4) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

Σοβαρή νόσος

Εικόνα 10. Δείκτης ενεργότητας Mayo clinic (Rutgeerts και συν, 2005)

ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ TRUELOVE & WITTS

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

Εικόνα 11. Δείκτης ενεργότητας Truelove & Witts (Dignas και συν, 2010)

2.6 Θεραπεία

Η θεραπεία της ΙΦΝΕ στοχεύει στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης αρχικά, και εν συνεχεία στην επούλωση του βλεννογόνου (Schoerfer και συν, 2012). Ωστόσο, όσο αποτελεσματικές και αν είναι οι μέχρι τώρα θεραπευτικές μέθοδοι, δυστυχώς δεν είναι απόλυτα ικανές να ελέγξουν τις πολύπλευρες αιτίες και συνέπειες της συγκεκριμένης νόσου (Sales-Campos, 2015).

Στη θεραπευτική φαρέτρα εντάσσονται αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά φάρμακα, θειοπουρίνες και ανταγωνιστές φυλλικού οξέος (Hendrickson και συν, 2002, Taylor and Irving, 2011). Φαρμακευτικά σκευάσματα 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (5-ASA) και βουδεσονίδη αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΙΦΝΕ ήπιας έως μέτριας βαρύτητας (Büning και Lochs, 2006). Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στη θεραπεία ή μέτριας προς σοβαρής νόσου, χορηγούνται συστηματικά κορτικοστεροειδή, είτε per os είτε ενδοφλεβίως (λόγω μειωμένης εντερικής απορρόφησης από τη φλεγμονή). Η μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών ενέχει κινδύνους για την υγεία των ασθενών (καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, οστεοπενία και οστεοπόρωση, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακά, καταρράκτης κ.α.) και η διάρκειά της πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό (ύφεση συμπτωμάτων, όπως κοιλιακά άλγη και αιμορραγική διάρροια), (Hendrickson και συν, 2002). Επιπρόσθετα, η αγωγή με αντιβιοτικά αποδεικνύεται θεραπευτική όταν υπάρχει κλινική υποψία λοιμώδους αιτιολογίας υποτροπής της νόσου, ιδίως μετρονιδαζόλη και σιπροφλοξασίνη που αποτελούν τα συνήθη αντιβιοτικά στη νόσο (Nitzan και συν, 2016). Σε ασθενείς που καθίστανται ανθεκτικοί στις θεραπείες πρώτης γραμμής ή έχουν ανάγκη

μακροχρόνιας χορήγησης κορτικοστεροειδών για να μείνουν ασυμπτωματικοί (κορτικοεξαρτώμενοι) έχουν θέση στη θεραπεία τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως η αζαθειοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη, η κυκλοσπορίνη και η μεθοτρεξάτη (Dignass και συν, 2010, Harrison, 2005, Hendrickson και συν, 2002). Η μη ανταποκρινόμενη στα ανοσοκατασταλτικά και συνάμα κορτικοεξαρτώμενη/ κορτικοανθεκτική νόσος απαιτεί θεραπεία με βιολογικό παράγοντα (Dignass και συν, 2012). Πλέον σήμερα υφίστανται αρκετοί βιολογικοί παράγοντες (golimumab, adalimumab, vedolizumab) για τη θεραπεία της νόσου με πιο γνωστό και ευρέως δοκιμασμένο το infliximab, ένα χιμερικό αντίσωμα έναντι του TNF-α (Büning και Lochs, 2006).

Τελευταία επιλογή για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή είναι η χειρουργική θεραπεία (Büning and Lochs, 2006). Άλλες ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία είναι η κεραυνοβόλος κλινική εικόνα, η τοξική κολίτιδα (τοξικό megacolon), η σοβαρού βαθμού επιθηλιακή δυσπλασία και ο καρκίνος (Cecil, 2003). Στην ελκώδη κολίτιδα η αφαίρεση ολόκληρου του παχέος εντέρου με συνακόλουθη ειλεοστομία ή ειλεοορθική αναστόμωση αποτελεί στην ουσία απαλλαγή από την εντερική μορφή της νόσου (Harrison, 2005). Στη νόσο Crohn όμως η χειρουργική παρέμβαση περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις που είναι απολύτως αναγκαία και σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και τη θέση της βλάβης. Αυτή η επιφύλαξη δικαιολογείται από το γεγονός ότι η νόσος Crohn υποτροπιάζει και στις περισσότερες περιπτώσεις μια νέα επέμβαση απαιτείται σε βάθος 5-10 χρόνων. Για την ακρίβεια πάνω από το 50% των ασθενών με νόσο Crohn χρειάζονται χειρουργική παρέμβαση μέσα στην πρώτη δεκαετία από τη διάγνωση, ενώ πάνω από το 20% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα θα χρειαστούν κολεκτομή στο ίδιο διάστημα (Clynen και συν, 2016).

2.7 Διαιτητικοί χειρισμοί

Οι διατροφικές διαταραχές στους ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα και ιδίως νόσο Crohn με εκτεταμένη προσβολή του λεπτού εντέρου ή ελκώδη κολίτιδα σε σοβαρού βαθμού έξαρση είναι συνήθεις. Λόγω της μειωμένης πρόσληψης τροφής, της ανορεξίας, της απώλειας βάρους εξαιτίας των βλαβών του γαστρεντερικού σωλήνα, της δυσασπορρόφησης θρεπτικών συστατικών (πρωτεϊνών, βιταμινών, ιχνοστοιχείων) και των αυξημένων αναγκών σε ενέργεια λόγω της φλεγμονής, οι ασθενείς υποφέρουν από δυσθρεψία και διατροφικές ανεπάρκειες. Σε εκτεταμένη ή χειρουργημένη νόσο του ειλεού παρατηρείται δυσασπορρόφηση βιταμίνης B12, ενώ σε νόσο της νήστιδας παρατηρείται ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών, σιδηροπενία,

έλλειψη φυλλικού οξέος και ψευδαργύρου (Cecil, 2003). Λόγω της αυξημένης απώλειας αίματος από τη νόσο η σιδηροπενία των ασθενών επιδεινώνεται (σιδηροπενική αναιμία). Και στη θεραπεία ωστόσο ελλοχεύουν κίνδυνοι. Η λήψη κορτικοστεροειδών επιφέρει οστεοπενία και σε μακροχρόνια χορήγηση οστεοπόρωση ενώ τα αμινοσαλικυλικά, όπως η σουλφασαλαζίνη αποτελούν ανταγωνιστές του φυλλικού οξέως, με πιθανή πρόκληση ανεπάρκειας αυτού. Για τη βελτίωση της θρέψης του ασθενούς κατά την ενεργή νόσο, αλλά και για την αποφυγή ενδεχόμενων μετεγχειρητικών επιπλοκών απαιτείται αναπλήρωση όλων των παραπάνω αναφερθέντων ιχνοστοιχείων και βιταμινών με τη χορήγηση από του στόματος διατροφικών συμπληρωμάτων πλούσιων σε αργινίνη και ω-3 λιπαρά (Büning and Lochs, 2006). Επιπρόσθετα, οι διαιτητικές συστάσεις περιλαμβάνουν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος λόγω της δυσασπορρόφησης αυτού και υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες για τη βελτίωση ή πρόληψη της υποαλβουμιναιμίας. Σημαντικό είναι σε περιόδους έξαρσης της νόσου να γίνεται μείωση της κατανάλωσης φυτικών ινών (στερεού υπολείμματος), ενώ όταν η αγωγή επιβάλλει τη λήψη κορτικοστεροειδών, να συνοδεύεται από συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (Hwang και συν, 2012).

Η σίτιση των ασθενών με ΙΦΝΕ μπορεί να γίνει είτε εντερικά είτε παρεντερικά. Στα παιδιά η εντερική σίτιση αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής, ωστόσο στους ενήλικες μπορεί να επιλεγεί ως μονοθεραπεία μόνο σε περίπτωση κορτικοανθεκτικής νόσου (Giannoti και συν, 2002). Εντερική σίτιση σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με στενώσεις του εντέρου είναι δυνατό να παρατείνει το διάστημα ύφεσης (Wilschanski και συν, 1996), βοηθώντας και στην επούλωση του βλεννογόνου με ενδοσκοπική και ιστολογική επιβεβαίωση. Η εντερική σίτιση μπορεί να είναι μερική ή αποκλειστική, με αμφότερες να έχουν καλά κλινικά αποτελέσματα αλλά τη δεύτερη να υπερέχει στην επαγωγή και τη διατήρηση της νόσου σε ύφεση. Η αποτελεσματικότητά αυτή οφείλεται στη μειωμένη αντιγονικότητά της αλλά και σε αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα (Lee και συν, 2015). Όπου απαιτείται η σίτιση γίνεται με τη χρήση ρινογαστρικού σωλήνα. Λόγω μη συμμόρφωσης των ασθενών όμως κρίνεται απαραίτητος ο σχεδιασμός καλύτερων τεχνικών (Yamamoto, 2013).

Όταν η εντερική σίτιση του ασθενούς δεν είναι δυνατή, επιλέγεται η σίτισή του παρεντερικά. Η ολική παρεντερική διατροφή συμβάλλει στην επαγωγή της νόσου σε ύφεση, παρέχοντας την απαιτούμενη ενέργεια και εξασφαλίζοντας τη θρέψη του ασθενούς. Ωστόσο η συνεισφορά της στη διατήρηση της ύφεσης είναι ελάχιστη. Η χρήση της θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν η εντερική διατροφή δεν είναι ανεκτή, κατά την περιεγχειρητική

περίοδο, όταν υπάρχει απόφραξη ή στένωση του πεπτικού σωλήνα, σχηματισμός συριγγίων και όταν ο ασθενής πάσχει από σύνδρομο βραχέος εντέρου. Σε αυτή την περίπτωση λόγω χειρουργικής εκτομής ο ασθενής διαθέτει λιγότερα από 150cm λεπτού εντέρου (Wedrychowicz και συν, 2016). Σε αντίθεση με τη νόσο Crohn, στην ενεργό ελκώδη κολίτιδα τόσο η στοιχειακή δίαιτα όσο και η ολική παρεντερική διατροφή είναι αναποτελεσματικές (Harrison, 2005).

Πέρα από την εντερική και παρεντερική σίτιση υφίστανται και άλλες διατροφικές προσεγγίσεις, όπως η χρήση προβιοτικών ή η δίαιτα φτωχή σε FODMAP (ζυμώσιμοι υδατάνθρακες). Δεν υπάρχει σοβαρή απόδειξη σχετικά με τη χρήση των προβιοτικών ότι βοηθά τους ασθενείς με νόσο Crohn, παρά το γεγονός ότι σε επιλεγμένους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έχει κάποια θετική επίδραση. Αντίστοιχα, και η δίαιτα φτωχή σε FODMAP φαίνεται να μειώνει τα συμπτώματα των ΙΦΝΕ, αλλά απαιτείται περισσότερη έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση (Wedrychowicz και συν, 2016, Rajendran και συν, 2010), δεδομένου ότι λόγω του αυστηρού περιοριστικού χαρακτήρα της οδηγεί σε έλλειψη σημαντικών θρεπτικών συστατικών, όπως βιταμίνης D (Ruemmele, 2016).

2.8 Νόσος Crohn και φλεγμονή

2.8.1 Γενικά

Φλεγμονή είναι το σύνολο των μηχανισμών που κινητοποιούνται ως απάντηση του οργανισμού στην ιστική βλάβη. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη αιματική ροή, αγγειακή διαπερατότητα, διήθηση κυττάρων του ανοσοποιητικού και συσσώρευση κυτταροκινών (Feghali και συν, 1997, Guyton and Hall, 2011). Συγκεκριμένα τα μακροφάγα, κύτταρα της φυσικής άμυνας του οργανισμού, συγκεντρώνονται πρώτα στον τραυματισμένο ιστό και ξεκινά η διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Η ενεργοποίηση αυτή των μακροφάγων και η ικανότητά τους να μετατρέπονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα βοηθά να αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας (T- και B- λεμφοκύτταρα). Παράλληλα συντελείται έκκριση πρωτεϊνών, οι οποίες με τη σειρά τους συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής και ονομάζονται κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες είναι πολυλειτουργικές γλυκοπρωτεΐνες που συμμετέχουν στη διακυτταρική επικοινωνία, στην επαγωγή της φλεγμονής αυτοκρινώς, παρακρινώς και ενδοκρινώς, ενώ ρυθμίζουν παράλληλα και άλλες σημαντικές βιολογικές διαδικασίες, όπως η ενεργοποίηση και ο πολλαπλασιασμός των λευκοκυττάρων, η ιστική επανόρθωση κ.α. (Roitt και συν, 1996). Σε αυτές ανήκουν οι ιντερλευκίνες (IL), οι ιντερφερόνες (INF α , β και γ) και οι παράγοντες νέκρωσης όγκων (TNF α

και β). Τα T-βοηθητικά και T- ρυθμιστικά κύτταρα ελέγχουν την παραγωγή των κυτταροκινών στους υγιείς οργανισμούς.

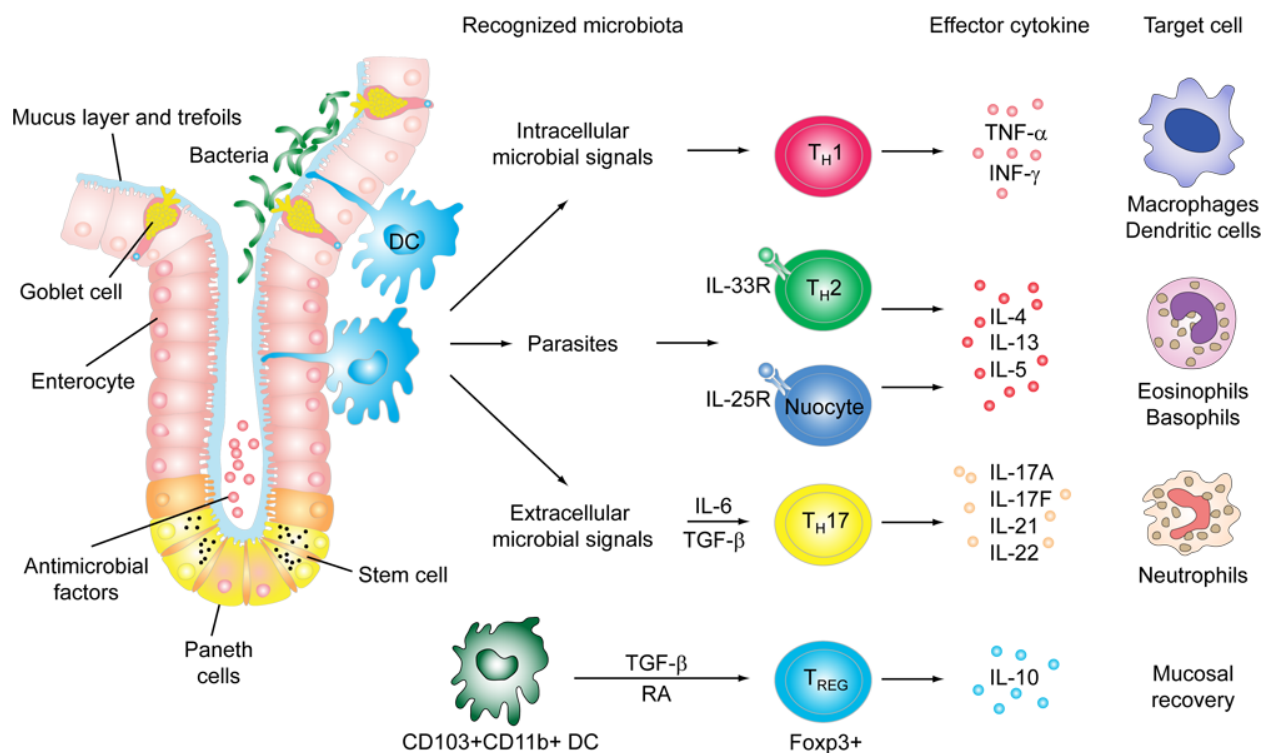
Οι κυτταροκίνες ανήκουν σε μια μεγάλη ομάδα ουσιών με πρωτεύοντα ρόλο στην οξεία και χρόνια φλεγμονή, τους χημικούς μεσολαβητές. Αυτοί μπορεί να είναι επίσης προϊόντα μεταβολισμού των λιπών, όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) και τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος (προσταλαγδίνες, λευκοτριένια), πρωτεάσες με προφλεγμονώδη δράση (κινίνες), και το νιτρικό οξείδιο (NO) που έχει αγγειοδιασταλτική δράση. Έχουν την ικανότητα να πυροδοτούν έναν καταρράκτη αντιδράσεων με αποτέλεσμα την έκφραση διακυτταρικών μορίων προσκόλλησης και τη χημειοταξία. Ενεργοποιούνται με αυτό τον τρόπο κύτταρα φλεγμονής τοπικά, όπως ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και ιστιοκύτταρα, και προκαλείται χημειοταξία απομακρυσμένων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα (Neuman, 2007).

2.8.2 Ανοσολογικοί μηχανισμοί στη νόσο Crohn

Τον κύριο ρόλο της ανοσολογικής αντίδρασης στην ΙΦΝΕ έχουν τα CD4+ T-βοηθητικά υποσύνολα, ρυθμίζοντας κύριες οδούς της ειδικής ανοσοαπόκρισης (Huang and Chen, 2016). Οι κύριες CD4+ T σειρές, η Th1 και η Th2, ταξινομούνται ανάλογα με την λειτουργία που επιτελούν και την ικανότητά τους να ρυθμίζουν την έκκριση συγκεκριμένων κυτταροκινών (**Εικόνα 12**). Τα ενεργοποιημένα βοηθητικά κύτταρα Th1 εκφράζουν τις IL-2, IL-10 τον TNF-β και την IFN-γ. Τα βοηθητικά κύτταρα Th2 εκκρίνουν τις IL-4, IL-5 IL-6 IL-9, IL-10 και IL-13. Οι παραπάνω κυτταροκίνες λειτουργούν γενικά ως προφλεγμονώδεις παράγοντες, δηλαδή επάγουν τη φλεγμονή με σκοπό τη χημειοταξία και διήθηση του φλεγμαίνοντος ιστού από λευκοκύτταρα. Στις παραπάνω κυτταρικές σειρές με την προφλεγμονώδη δράση προστίθενται τα CD4+ T-ρυθμιστικά κύτταρα, που κύρια δράση τους είναι η αναστολή της ανοσολογικής απάντησης όταν αυτό απαιτηθεί, εκκρίνοντας IL-10 και TGF-β.

Αυτά τα υποσύνολα έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν μέσω των παραγόμενων κυτταροκινών. Έτσι η ιντερφερόνη-γ των Th1 κυττάρων αναστέλλει την ανάπτυξη των Th2, ενώ οι ιντερλευκίνες των Th2 αναστέλλουν την ανοσολογική απάντηση των Th1 κυττάρων. Επίσης τα TGF-β εκκριτικά T-κύτταρα (ή Th3) αναστέλλουν την απόκριση των Th1 κυττάρων, ενώ η παραγωγή της IL-10, μιας κατεχοχήν αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης, επάγει περαιτέρω την έκφραση του TGF-β. Αντίστοιχα, φαίνεται ότι τα Th1 κύτταρα αναστέλλουν τα Th3, ενώ τα Th2

τα διεγείρουν. Γίνεται κατανοητό λοιπόν ότι μέσα από μια πολύπλοκη ισορροπία μεταξύ των T-βοηθητικών (προφλεγμονώδη) και των T-ρυθμιστικών κυττάρων (αντιφλεγμονώδη) ρυθμίζεται η φλεγμονώδης αντίδραση στους υγιείς ιστούς. Όταν διαταράσσεται αυτή η ισορροπία, η φλεγμονή γίνεται ανεξέλεγκτη. Η νόσος Crohn σχετίζεται με τη δράση των Th1 κυτταροκινών, ενώ η ελκώδης κολίτιδα αν και δεν είναι ξεκάθαρο, μάλλον με την Th2 απόκριση (Ardizzone and Porro, 2002).



Εικόνα 12. Ανοσολογικές κυτταρικές σειρές στη νόσο Crohn (www.massgeneral.org/csibd/about/mission.aspx)

Δύο μηχανισμοί ρυθμίζουν τη δράση των ενεργοποιημένων T-κυτταρικών σειρών στον υγιή εντερικό βλεννογόνο σε περίπτωση φλεγμονής. Ο πρώτος αφορά την απόκριση των κυττάρων που επάγουν τη φλεγμονή και την ενεργοποίηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων που μπορούν να την καταστείλουν. Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει την λήξη της ανοσολογικής απάντησης με την επαγωγή της απόπτωσης των ενεργοποιημένων T-κυττάρων, όταν η αιτία της φλεγμονής έχει αντιμετωπιστεί. Στη νόσο Crohn τα T-κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου είναι ανθεκτικά στην απόπτωση, οδηγώντας έτσι σε συσσώρευσή τους στην περιοχή της ιστικής βλάβης και σε επιμονή της φλεγμονώδους απόκρισης (Bouma και Strober, 2003).

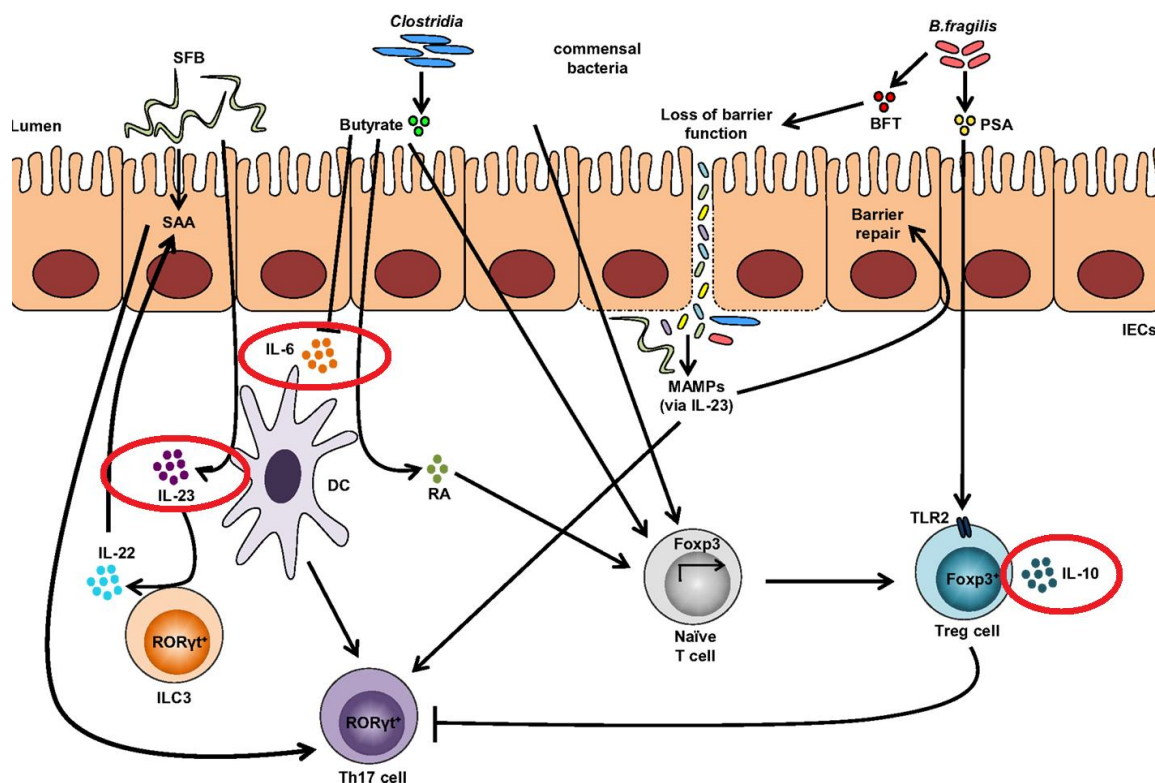
Σε ιστικό επίπεδο, πρώτη γραμμή άμυνας για τον οργανισμό ενάντια σε μικροοργανισμούς και άλλους βλαπτικούς παράγοντες του εντερικού αυλού είναι ο φραγμός των επιθηλιακών κυττάρων. Αλλοιώσεις σε αυτόν το φραγμό αποτελούν πρωταρχική αιτία

εμφάνισης ΙΦΝΕ σε πειραματόζωα. Συγκεκριμένα, τα επιθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν χημειοτακτικές ουσίες που προσελκύουν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος για επαγωγή της φλεγμονής. Τα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα ενεργοποιούνται σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μετά τη διαδικασία φαγοκυττάρωσης και επάγουν την ενεργοποίηση των Τ-κυτταρικών σειρών. Παθογενετικός μηχανισμός που οδηγεί στην φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ενδέχεται να είναι μια βλάβη σε αυτά καθ'αυτά τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ή στην αλληλεπίδρασή τους με τα Τ-λεμφοκύτταρα. Η αυξημένη έκφραση και έκκριση των προφλεγμονώδων κυτταροκινών IL-1 και TNF- α από μονοκύτταρα και μακροφάγα επάγει από εντερικά μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ινοβλάστες και κύτταρα λείων μυϊκών κυττάρων την παραγωγή προσταγλανδινών, πρωτεασών και άλλων διαλυτών μεσολαβητών φλεγμονής και χημειοτακτικών κυτταροκινών. Ο TNF- α προκαλεί την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων της εντερικής λάχνης και περαιτέρω έκκριση χημειοκινών από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Έχει καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό κοκκιωμάτων (χαρακτηριστικό της νόσου Crohn) και με τις IL-6 και IL-1 οδηγεί στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως (πχ. CRP), (Lukacs και συν, 1994, Sartor, 1994). Η έκφραση των πρωτεϊνών απόπτωσης Caspase-1 και η αναστολή έκφρασης των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl-2 στα επιθηλιακά εντερικά κύτταρα που επάγεται από τις πρωτεΐνες φλεγμονής των ανοσοκυττάρων του εντέρου, έχει ως αποτέλεσμα τη νέκρωσή τους και την αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου (Bouma and Strober, 2003). Σε αυτή την περίπτωση τα CD8⁺ κυτταροτοξικά Τ-κύτταρα, αν και γενικά δε φαίνεται να έχουν ουσιαστικό ρόλο στην ΙΦΝΕ, σε απώλεια των επιθηλιακών κυττάρων αναλαμβάνουν κυτταροτοξική δράση (Strober και συν, 2002). Ο ρόλος των Β-κυττάρων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Σε κυτταρικό επίπεδο, στην ΙΦΝΕ συγκεκριμένοι υποδοχείς αναγνώρισης (Pattern Recognition Receptors, PRRs) στην επιφάνεια των κυττάρων ανοσίας αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μοριακά μοτίβα (Pathogen-associated Molecular Patterns, PAMPs) στην επιφάνεια των παθογόνων και επάγουν την ενεργοποίηση του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα κ B (NF- κ B). Ο παράγοντας αυτός μεταφερόμενος στον πυρήνα του κυττάρου συνδέεται στο DNA σε συγκεκριμένες αλληλουχίες, με τη λειτουργία μεταγραφικού παράγοντα πολλών προφλεγμονωδών γονιδίων. Αύξηση της ενεργοποίησης του NF- κ B έχει παρατηρηθεί τόσο σε ζωικά μοντέλα κολίτιδας όσο και σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, γεγονός που κάνει την απενεργοποίησή του στόχο για τη θεραπεία της νόσου (Huang and Chen, 2016, Peng Sun και

συν, 2013). Ανάλογο τρόπο δράσης φαίνεται να έχουν και τα PPARs, επάγοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Fajas και συν, 1997). Πρόκειται για πυρηνικούς ορμονικούς υποδοχείς μεταγραφικών παραγόντων (Mangelsdorf και συν, 1995). Τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέως εντέρου εκφράζουν υψηλά ποσοστά των PPARs πρωτεϊνών.

Τέλος αξίζει να αναφερθεί η συμμετοχή στο μηχανισμό της φλεγμονής και των Th17 βοηθητικών κυττάρων. Παρουσία των IL-23, IL-6, και TGF- β επάγεται έκκριση των ιντερλευκινών IL-17, IL-21 και IL-22. Η προσδεσμένη στον υποδοχέα της IL-17 ενεργοποιεί τον NF- κ B, προωθώντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδων παραγόντων (Fujino και συν, 2003). Στην ΙΦΝΕ υφίσταται ανισορροπία μεταξύ των T-ρυθμιστικών (Treg) κυττάρων και των Th17 κυττάρων που οφείλεται στην αυξημένη μετατροπή των πρώτων στα παθογόνα δεύτερα παρουσία IL-6 ή/και IL-23 (Kitani and Xu, 2008, Elson και συν, 2007), (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Ανοσολογικός μηχανισμός στη νόσο Crohn (Th17/Treg) (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00639>)

Μέρος Β': Πειραματικό Μέρος - Υλικά και μέθοδοι

ΜΕΡΟΣ Β: Πειραματικό Μέρος- Υλικά και μέθοδοι

Κεφάλαιο 3: Πειραματική διαδικασία

3.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ημερήσιας πρόσληψης 2.8g συμπληρώματος Μαστίχας Χίου για χρονική διάρκεια τριών μηνών, έναντι εικονικού φαρμάκου, σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn (**Εικόνα 15**). Για την αξιολόγηση μετρήθηκαν τα εξής:

- ✓ κλινική εικόνα των ασθενών: δείκτης ενεργότητας της νόσου Harvey-Bradsaw, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής.
- ✓ Βιοχημικά ευρήματα
- ✓ φλεγμονή: IL-6 του ορού και IL-10

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

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

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

3.2 Πρωτόκολλο της μελέτης - Διάγραμμα ροής

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

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

Οι ασθενείς που συμμετέχουν στην μελέτη αποζημιώνονται για τον χρόνο τους με δωρεάν διατροφικές συμβουλές, ανθρωπομετρήσεις, εξετάσεις αίματος και αναλύσεις κοπράνων, αλλά δεν λαμβάνουν καμία χρηματική αποζημίωση για την συμμετοχή τους στη μελέτη.

I. Προκαταρκτικό στάδιο:

Στρατολόγηση:

Για τη μελέτη φάσης II στρατολογούνται ενήλικες ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα σε φάση ύφεσης και έξαρσης. Οι ασθενείς ενημερώνονται για τη μελέτη από σχετικές ανακοινώσεις σε νοσοκομεία, καθώς και στο διαδίκτυο στην επίσημη ιστοσελίδα των ατόμων με νόσο Crohn και Ελκώδη κολίτιδα <http://www.crohnhellas.gr>. Οι ενδιαφερόμενοι ασθενείς επικοινωνούν με την επιστημονική ομάδα διαμέσου τηλεφώνου ή ηλεκτρονικού ταχυδρομείου και έπειτα ορίζεται συνεδρία στη Μεταβολική Κουζίνα του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου για λεπτομερή ενημέρωση. Στην ενημέρωση αυτή, παρουσία ιατρού γαστρεντερολόγου της επιστημονικής ομάδας, ενημερώνονται αναλυτικά για το σκοπό της μελέτης, το είδος της (τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή), τη χρονική της διάρκεια, τα είδη των σκευασμάτων (Μαστίχα ή εικονικό φάρμακο), τον τρόπο λήψης των σκευασμάτων, τη λήψη βιολογικών δειγμάτων (αίματος και κοπράνων), καθώς και για τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού από την μελέτη (**Εικόνα 14**).

Κριτήρια επιλογής:

- Ηλικία: 18-65 ετών
- Διαγνωσμένη ΙΦΝΕ

Κριτήρια Αποκλεισμού:

- Εντερική ή παρεντερική διατροφή
- Κατάχρηση φαρμάκων ή αλκοόλ
- Χρήση κανναβινοειδών και μη ναρκωτικών ουσιών

- Λήψη συμπληρώματος αντιοξειδωτικών
- Χορτοφαγία ή μακροβιοτική διαίτα πριν και κατά την διάρκεια της μελέτης
- Ομοιοπαθητική
- Καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ιστορικό απόφραξης του μυοκαρδίου, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο
- Μη σταθερή φαρμακευτική αγωγή
- Ψυχιατρικές Διαταραχές
- Εγκυμοσύνη, Θηλασμός
- Πεπτικό έλκος ή καρκίνος του γαστρεντερικού

Όσοι από τους ασθενείς πληρούν τα κριτήρια ένταξης και επιθυμούν να συμμετέχουν υπογράφουν το δελτίο συγκατάθεσης και ενσωματώνονται στη μελέτη (βλέπε παράρτημα σελ. 74)

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

Η πρώτη επίσκεψη (χρόνος 0) περιελάμβανε έξι σκέλη: α) Οι ιατροί-γαστρεντερολόγοι της επιστημονικής ομάδας έλαβαν πλήρες ιατρικό ιστορικό (βλ. παράρτημα σελ. 63), το οποίο περιελάμβανε λεπτομερή δημογραφικά στοιχεία, σωματικές παραμέτρους, στοιχεία για κάπνισμα, αλκοόλ, αλλεργίες και ένα αναλυτικό ιστορικό της νόσου (ενεργότητα, εντόπιση, διάρκεια, ηλικία έναρξης συμπτωμάτων, ηλικία διάγνωσης, εξωεντερικές εκδηλώσεις, θεραπεία, χειρουργική επέμβαση). β) Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών των ασθενών με ψηφιακό πιεσόμετρο (Omron M6 HEM 7321). γ) Ακολούθησε αιμοληψία 25mL αίματος, από τα οποία πραγματοποιήθηκε απομόνωση ορού και πλάσματος, γενική εξέταση αίματος, βιοχημικές εξετάσεις και αξιολόγηση φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. δ) Λήψη διατροφικού ιστορικού από εκπαιδευμένους Διαιτολόγους-Διατροφολόγους με την χρήση ενός προσαρμοσμένου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (short FFQ) και μιας ανάκλησης εικοσιτετραώρου (βλ παράρτημα, σελ. 66). ε) Συμπλήρωση ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής και συγκεκριμένα του Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (βλ. παράρτημα σελ. 69). στ) Τέλος, δόθηκαν λεπτομερείς οδηγίες για τη λήψη των ταμπλετών (4 ταμπλέτες/ημέρα) για 3 μήνες (**Πίνακας 2**).

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

Πίνακας 2. Σύνοψη πρωτοκόλλου μελέτης

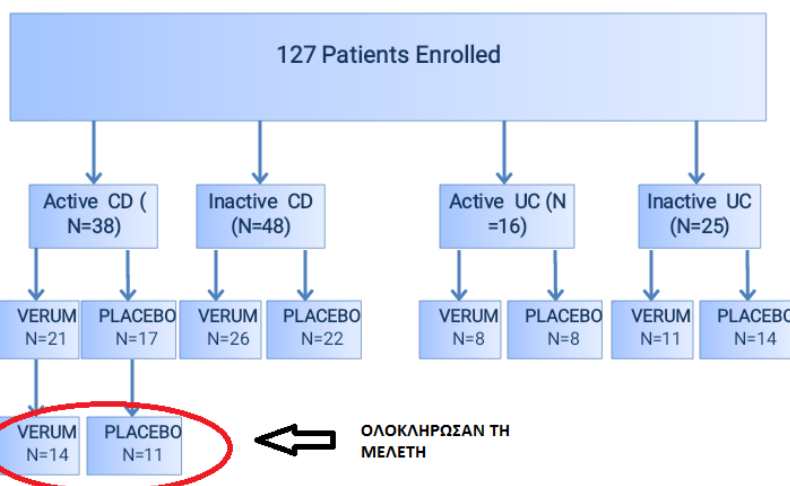
II. Στάδιο Παρέμβασης:

Η τυχαιοποίηση των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου ήταν ίση (1:1). Η κατάλληλη τυχαιοποίηση γίνεται για να μειώσει το σφάλμα επιλογής κατά την είσοδο στη δοκιμή και είναι κρίσιμη για την ποιότητα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής. Στην παρούσα οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν τυχαιοποιημένα, ακολουθώντας απλή διαδικασία τυχαιοποίησης σε μια από τις δύο ομάδες με τη μέθοδο των εσώκλειστων ταξινομήσεων σε διαδοχικά αριθμημένους αδιαφανείς φακέλους. Ο υπεύθυνος δεν είχε κλινική εμπλοκή στη δοκιμή και εξασφάλισε ότι οι φάκελοι ήταν αδιαφανείς, ενώ τους άνοιγε διαδοχικά και μόνο αφού το όνομα του συμμετέχοντα είχε γραφτεί στο φάκελο. Η μελέτη ήταν

διπλά τυφλή. Η τυφλοποίηση έγινε από “τρίτο φορέα” μετά από ανάθεση. Όλα τα σκευάσματα, συμπλήρωμα και εικονικό φάρμακο (placebo) παρασκευάζονταν από την Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου, τα οποία προμήθευε στη μελέτη με κωδική ονομασία. Τα δύο είδη ταμπλετών ήταν πανομοιότητα με ίδια εικόνα, ίδιο μέγεθος, άρωμα, ίδια υφή και ίδια γεύση. Η σύσταση των ταμπλετών placebo ήταν: 70% άμυλο, 14% μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, 8% άνυδρο διβασικό φωσφορικό ασβέστιο, 6% γλυκολικό νατρίουχο άμυλο, 2% στεατικό μαγνήσιο. Η ποσότητα Μαστίχας που αντιστοιχούσε στα τέσσερα δισκία ήταν 2.8g. Η λήψη των δισκίων γινόταν καθημερινά για ένα χρονικό διάστημα 3 μηνών. Σε αυτό το διάστημα υπήρχε εβδομαδιαία τηλεφωνική επαφή με τους ασθενείς, για να ελεγχθεί η καθημερινή κατανάλωση μαστίχας, οι πιθανές παρενέργειες, η γενική κατάσταση της υγείας τους, η πιθανή τροποποίηση της φαρμακευτικής τους αγωγής, καθώς και για να απαντηθούν ερωτήματα, απορίες και προβληματισμοί των ασθενών. Στο χρόνο 3 (τρεις μήνες) οι ασθενείς ήρθαν ξανά στις εγκαταστάσεις του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου για επανέλεγχο, όπου και επαναλήφθηκαν οι διαδικασίες του χρόνου 0 (Πίνακας 2).



Εικόνα 14. Διάγραμμα ροής μελέτης



Εικόνα 15. Διάγραμμα ασθενών μελέτης (στο κόκκινο πλαίσιο οι ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn που ολοκλήρωσαν τη μελέτη).

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία

4.1 Εργαστηριακές αναλύσεις

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

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

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

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

Μέτρηση επιπέδων IL-10 αίματος: Η αντιφλεγμονώδης IL-10 μετρήθηκε με τη μέθοδο ELISA.

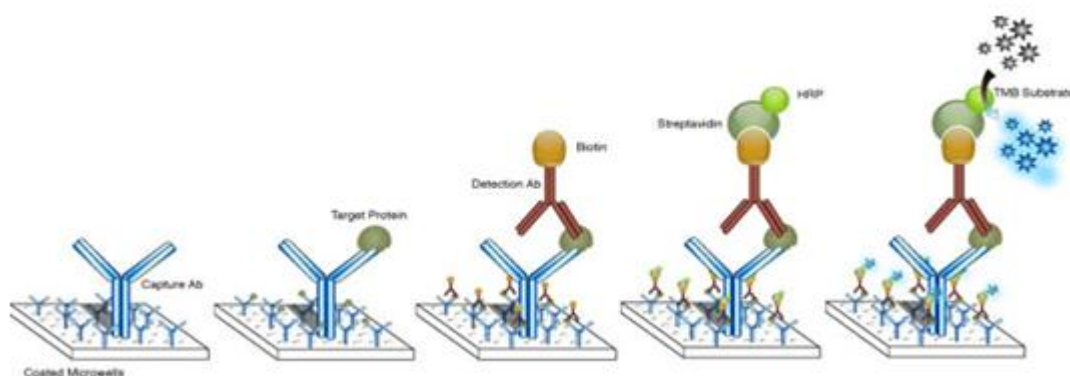
Διατροφική ανάλυση: Ανάλυση της διατροφής των ασθενών σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά έγινε με το πρόγραμμα Nutrient analysis.

4.2 Προσδιορισμός IL-6 και IL-10 ορού

4.2.1 Μέθοδος Sandwich ELISA

Η τεχνική της sandwich ELISA χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό αντιγόνων που δεσμεύονται μεταξύ δύο στρωμάτων αντισωμάτων, ειδικών για το συγκεκριμένο αντιγόνο (π.χ. αντίσωμα πρόσδεσης και ανίχνευσης). Το αντιγόνο που πρόκειται να μετρηθεί πρέπει να περιέχει τουλάχιστον δύο θέσεις σύνδεσης (αντιγονικά επιτόπια), στις οποίες μπορούν να προσδεθούν τα αντισώματα εφόσον για την εν λόγω τεχνική χρησιμοποιούνται δύο αντισώματα που δρουν ως "sandwich". Τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται για την πρόσδεση και την ανίχνευση των αντιγόνων μπορούν να είναι είτε μονοκλωνικά είτε πολυκλωνικά. Τα πολυκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται ως τα αντισώματα πρόσδεσης (capture antibody), με τα οποία είναι ήδη επιστρωμένες οι θέσεις των πλακών (coated plate wells). Τα μονοκλωνικά αντισώματα αναγνωρίζουν μία θέση σύνδεσης με το αντιγόνο και με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η επαρκής ανίχνευση (detection antibody) και ποσοτικοποίηση ακόμα και μικρών ποσοτήτων του αντιγόνου. Μετά τη δέσμευση του αντιγόνου από τα δύο αντισώματα που χρησιμοποιούνται ανάλογα με το προς μέτρηση αντιγόνο, ακολουθεί πλύση ώστε να απομακρυνθεί ό,τι δε δεσμεύθηκε από αυτά.

Ακολουθεί συνήθως η προσθήκη ενός ανιχνευτή (detector) για τη δημιουργία συμπλόκου αντίσωμα-αντιγόνο και ανιχνευτή. Επαναλαμβάνεται η διαδικασία πλυσίματος και προστίθεται κατάλληλο υπόστρωμα με το οποίο λαμβάνει χώρα χρωματομετρική αντίδραση. Η ένταση του χρωματισμένου προϊόντος που προκύπτει είναι ευθέως ανάλογη προς τη συγκέντρωση του πρωτεϊνικού μορίου που βρίσκεται στο δείγμα που μετρήθηκε και απορροφά συνήθως στα 450nm. Πλεονέκτημα της ανάλυσης αποτελεί το γεγονός ότι το προς ανάλυση δείγμα δεν απαιτείται να καθαριστεί προηγουμένως και η τεχνική παρουσιάζει υψηλού βαθμού ευαισθησία (**Εικόνα 16**).



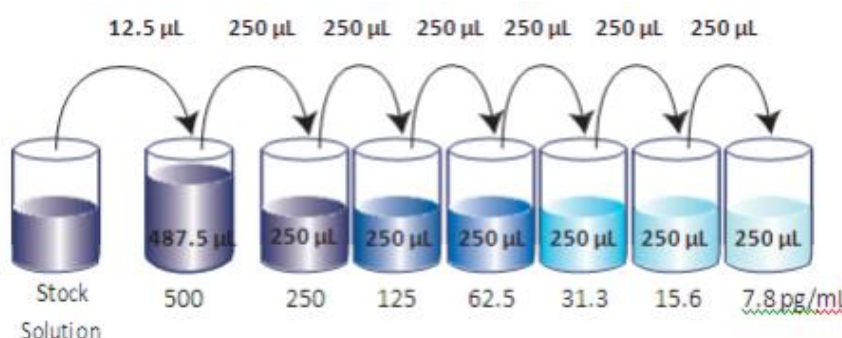
Εικόνα 16. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας της sandwich ELISA. (1) Οι θέσεις της πλάκας καλύπτονται με το αντίσωμα σύλληψης. (2) Προστίθεται το δείγμα και το υπάρχον αντιγόνο δεσμεύεται στο αντίσωμα σύλληψης. (3) Προστίθεται το αντίσωμα-ανιχνευτής και δεσμεύει το αντιγόνο. (4) Προστίθεται το δευτερογενές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

4.2.2 Αναλυτική πορεία

Υλικά: Φωτόμετρο ELISA, εξειδικευμένα ELISA kit για την κυτταροκίνη, αυτόματες πιπέτες και tips, απιονισμένο νερό, erpendorfs των 1.5 ml, πολυστυρενικό τρυβλίο των 96 βοθρίων, vortex (**Εικόνα 17**).

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

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



Εικόνα 17. Σχηματική απεικόνιση των έξι διαδοχικών αραιώσεων για τη δημιουργία διαλυμάτων της κυτταροκίνης με συγκεντρώσεις 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.3 pg/mL, 15.6 pg/mL, και 7.8 pg/mL αντίστοιχα.

4.3 Στατιστική επεξεργασία

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS (SPSS for Windows, version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Πραγματοποιήθηκε ο

στατιστικός έλεγχος της σύγκρισης των μέσων όρων δύο ανεξάρτητων μεταβλητών (Paired Samples T-tests) που παρουσίαζαν κανονική κατανομή, ώστε να συγκριθούν οι διαφορές των μέσων τιμών όλων των δεικτών που αξιολογήθηκαν. Η τιμή $p\text{-value} < 0.05$ καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Όλες τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές.

Μέρος Γ': Αποτελέσματα - Συζήτηση

Μέρος Γ': Αποτελέσματα – Συζήτηση

Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα

Μετά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη και πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής έγινε αξιολόγηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών τους, εκτίμηση της κλινικής εικόνας χρησιμοποιώντας το δείκτη ενεργότητας νόσου Harvey-Bradshaw καθώς και της ποιότητας ζωής με το ερωτηματολόγιο IBDQ. Επιπλέον, αξιολογήθηκαν βιοχημικά ευρήματα και μετρήθηκαν τα επίπεδα ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και ιντερλευκίνης 10 (IL-10) στον ορό αίματος. Συνολικά 38 ασθενείς με νόσο Crohn σε έξαρση εντάχθηκαν αρχικά στη μελέτη, ωστόσο 25 ασθενείς την ολοκλήρωσαν (N=25), (**Εικόνα 15**).

Στον **Πίνακα 3** φαίνονται τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών, ο δείκτης ενεργότητας νόσου, η ποιότητα ζωής και τα βιοχημικά ευρήματα σε χρόνο 0 και μετά το τέλος της παρέμβασης (3 μήνες), τόσο για την ομάδα παρέμβασης με MX (verum) όσο και την ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo). Η κατανάλωση 2.8g MX είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της IL-6 στους ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn από 23,02 pg/mL στο χρόνο 0 σε 24,05 pg/mL στο χρόνο 3, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο η IL-6 αυξήθηκε από 26,84 pg/mL σε 50,47 pg/mL. Αν και η αύξηση αυτή φαίνεται μεγάλη, ωστόσο δε καταγράφηκε σε καμία ομάδα στατιστικά σημαντική διαφορά. Αντίστοιχα για την IL-10, η κατανάλωση MX οδήγησε στη μείωση των επιπέδων της από 1,239 pg/mL σε 1,201 pg/mL, ενώ για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο η μείωση αυτή ήταν από 1,309 pg/mL στα 1,288 pg/mL, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά.

Όπως φαίνεται από τον **Πίνακα 3**, η ποιότητα ζωής των ασθενών εμφανίζει μια μικρή βελτίωση στο τέλος της παρέμβασης με MX, από 144 σε 153 (5.88%). Η ημερήσια πρόσληψη 2.8g MX έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της κλινικής εικόνας μέσω μείωση της ενεργότητας της νόσου Crohn στους ασθενείς με έξαρση από 8 στο CDAI σε 6. Από την άλλη, η κατανάλωση εικονικού φαρμάκου σημείωσε παρόμοιες μεταβολές στην ποιότητα ζωής και στην ενεργότητα της νόσου, χωρίς να υπάρχει μεταξύ τους στατιστικά σημαντική διαφορά.

Τέλος στον πίνακα φαίνονται και οι τιμές των διαφόρων βιοχημικών δεικτών που μετρήθηκαν και στις δύο ομάδες πριν και μετά την παρέμβαση. Στατιστικά σημαντική διαφορά ανιχνεύθηκε ($p<0.05$) στην ομάδα verum μεταξύ του baseline και follow-up στο ινωδογόνο και το σίδηρο.

	Verum		Placebo	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
Age (years)	35		49	
Body weight (kg)	71	72	65	65
Height (m)	1.74		1.66	
BMI (kg/m ²)	23.4	23.8	23.5	23.5
Harvey-Bradshaw Index	8	6	7	5
IBDQ	144	153	145	154
CRP (mg/l)	8.4	6.4	4.1	7.1
Σίδηρος ορού (μg/dl)	56	79	62	63
Ινωδογόνο πλάσματος (mg/dl)	296	252	296	289
Χολερυθρίνη ολική ορού (mg/dl)	0.33	0.30	0.32	0.31
Χολερυθρίνη άμεση ορού (mg/dl)	0.15	0.13	0.14	0.15
Αμυλάση (IU/L)	62	58	74	71
Σάκχαρο (mg/dl)	80	76	95	88
Ουρία (mg/dl)	29	26	29	27
Χοληστερόλη ολική (mg/dl)	181	185	177	164
Χοληστερόλη HDL (mg/dl)	54	57	49	50
Χοληστερόλη LDL ορού (mg/dl)	106	106	97	86
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	108	108	159	138
Λευκωματίνες (g/dl)	4.3	4.0	5.0	4.3
Οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT/AST) (IU/L)	15	19	20	21
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT/ALT) (IU/L)	19	20	22	15
Γ-γλουταμυλο-τρανσφεράση (γ-GT) (IU/L)	23	17	21	20
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (IU/L)	70	64	68	72
Γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) (IU/L)	142	163	151	180

Πίνακας 3. Αποτελέσματα μετρήσεων σε χρόνο 0 και χρόνο 3.

Κεφάλαιο 6: Συζήτηση

Σε πολλές μελέτες η κλινική κατάσταση των ασθενών αξιολογείται με δείκτες ενεργότητας και ποιότητας ζωής. Το IBDQ είναι έγκυρο αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ασθενών και χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές δοκιμές (Pallis και συν, 2004). Η εξάρτηση του αποτελέσματος όμως από την υποκειμενική κρίση του ασθενούς αποτελεί σημαντικό μειονέκτημά του, γιατί αυτή μπορεί να επηρεαστεί από συναισθηματικούς, κοινωνικούς και άλλους παράγοντες που δεν σχετίζονται με τη νόσο (Vlachonicolis και συν, 2003). Ενδεικτικά αναφέρεται μελέτη των Gavrilescu και συν, που αξιολόγησαν την ποιότητα ζωής ασθενών με νόσο Crohn με το ερωτηματολόγιο IBDQ συνεκτιμώντας τον δείκτη CDAI. Από τα αποτελέσματα φάνηκε συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών. Συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερος ήταν ο δείκτης CDAI τόσο μικρότερο ήταν το αποτέλεσμα του IBDQ, δηλαδή όσο πιο ενεργή ήταν η νόσος των ασθενών, τόσο χειρότερα αξιολογούσαν την ποιότητα ζωής τους (Gavrilescu και συν, 2015).

Όμως και ο δείκτης ενεργότητας νόσου Harvey-Bradshaw παρουσιάζει αδυναμίες. Δεν περιλαμβάνει κλινικοεργαστηριακές πληροφορίες, όπως το σωματικό βάρος, τον αιματοκρίτη, βιοχημικούς δείκτες και τον πυρετό, ενώ δεν αξιολογεί ούτε την παρουσία και τη συχνότητα τυχόν βλεννοαιματηρών κενώσεων. Ωστόσο χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη και σε μικρές ή πιλοτικές μελέτες, γιατί είναι οικονομικό, γρήγορο και εύχρηστο εργαλείο για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου, ακόμη και χωρίς την ενδοσκοπική εικόνα του εντέρου (Best και συν, 2006). Ως παράδειγμα αναφέρεται πιλοτική μελέτη των Kaliora και συν, όπου σε ασθενείς με νόσο Crohn αξιολογήθηκε η ενεργότητα της νόσου με τον δείκτη CDAI πριν και μετά την χορήγηση MX. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του CDAI μετά την παρέμβαση (Kaliora και συν, 2007).

Συγκρίνοντας τους μέσους όρους του δείκτη ενεργότητας νόσου Harvey-Bradshaw και του δείκτη ποιότητας ζωής του IBDQ δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την παρέμβαση, στην ομάδα Μαστίχας Χίου και την ομάδα εικονικού φαρμάκου (**Πίνακας 3**).

Η IL-6 είναι προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα κατά τη διάρκεια λοίμωξης, μετά από τραύμα, έγκαυμα ή άλλη ιστική βλάβη με σκοπό τη διέγερση ανοσολογικής απόκρισης (Dmitrieva και συν, 2016). Παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εξουδετέρωση των λοιμώξεων, καθώς έχει δειχθεί ότι σε ποντίκια απαιτείται η παρουσία της για την αντίσταση ενάντια στο βακτήριο *Streptococcus pneumoniae* (van der Poll και συν, 1997). Επάγει τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης στο ήπαρ, τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων, την ανάπτυξη και την διαφοροποίηση των T-κυττάρων και

την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων (Mitsuyama και συν, 1991), ενώ η συγκέντρωση της είναι αυξημένη στον ορό και στον εντερικό ιστό ασθενών με νόσο Crohn (Gross και συν, 1992). Αυτή καθ'αυτή η ενεργοποίηση της IL-6 φαίνεται να έχει κεντρική σημασία για τη διατήρηση της χρόνιας εντερικής φλεγμονής στις ΙΦΝΕ, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, γιατί ελέγχει την ισορροπία μεταξύ των προφλεγμονωδών T-κυτταρικών υποσυνόλων, όπως Th1 ή Th17, και των ανοσοκατασταλτικών T-ρυθμιστικών κυττάρων (Waldner και συν, 2014). Σε μελέτες έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό ασθενών με ενεργή νόσο Crohn, αυξημένα επίπεδα mRNA IL-6 σε φλεγμαίνοντα εντερικό βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΝΕ, καθώς και αυξημένα επίπεδα του υποδοχέα της IL-6 στον ορό ασθενών με ενεργή νόσο Crohn σε σύγκριση με ασθενείς σε ύφεση (Nielsen και συν, 2000). Προς αυτή την κατεύθυνση ο Ito H. το 2003 χορήγησε σε ζωικό πρότυπο ΙΦΝΕ αντίσωμα έναντι της IL-6, με αποτέλεσμα τη μείωση φλεγμονής λόγω αναστολής της έκφρασης των ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης (Ito, 2003). Το 2005 ο ίδιος παρατήρησε ότι αγωγή με αντίσωμα έναντι της IL-6 μειώνει σημαντικά τους δείκτες φλεγμονής στο 80% των ασθενών με νόσο Crohn, ενώ σε ποσοστό 20% η νόσος υποχωρεί σημαντικά (Ito, 2005).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω σε αρκετές μελέτες ασθενών με νόσο Crohn η IL-6 έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης φλεγμονής, με μέτρηση των επιπέδων της στον ορό αίματος. Στην προαναφερθείσα πιλοτική μελέτη των Kaliora και συν. φάνηκε ότι η χορήγηση ΜΧ για 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ενεργή νόσο Crohn οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της IL-6 στον ορό (Kaliora και συν, 2007). Ωστόσο η IL-6 δε μπορεί να αποτελέσει εξειδικευμένο δείκτη της νόσου (Karczewski και συν, 2015), λαμβάνοντας υπόψη τη μεγάλη τυπική απόκλιση των τιμών της στον ορό αίματος των ασθενών.

Η IL-10 είναι μια πολυδύναμη κυτταροκίνη. Θα μπορούσε να θεωρηθεί η κυτταροκίνη με την πιο σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση που συμμετέχει στο ανθρώπινο σύστημα ανοσολογικής απόκρισης. Παράγεται από διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων Β και Τ-λεμφοκυττάρων, μακροφάγων, μονοκυττάρων, δενδριτικών κυττάρων και ιστιοκυττάρων. Έχει την ικανότητα να επηρεάζει με διάφορους τρόπους τη λειτουργία των υποσυνόλων των ανοσοκυττάρων, έχοντας ευρεία επίδραση στην ανοσορρύθμιση και άμυνα του ξενιστή. Σε γενικές γραμμές, η IL-10 παρεμποδίζει την παραγωγή προφλεγμονωδών ενώ αυξάνει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών (de Moreno de Leblanc και συν, 2011).

Η IL-10 καταστέλλει τη φλεγμονή με διάφορους μηχανισμούς. Ήδη από το 1997 είχε φανεί να μειώνει *in vitro* τη δραστηριότητα των Th1 και Th2 κυττάρων (Pretolani και συν, 1997). Οδηγεί σε μείωση της έκφρασης του συμπλέγματος HLA τάξης II, μειώνει την έκκριση IL-2 των T κυττάρων και την παραγωγή IL-1α, IL-1β, παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF-α), και IL-8 από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα/μακροφάγα (Colombel J και συν, 2001). Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ανάπτυξη χρόνιας εντεροκολίτιδας που μοιάζει με νόσο του Crohn σε IL-10 νοκ άουτ ποντικούς, καθώς και η ενδοσκοπική βελτίωση οξείας χημικής κολίτιδας σε ζωικό μοντέλο μετά την ενσωμάτωση πλασμιδίου που φέρει το IL-10 cDNA (Nakase και συν, 2002).

Σε κυτταρικό επίπεδο, η IL-10 καταστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών μέσω δέσμευσης και αναστολής της λειτουργίας του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NF-κΒ). Έχει ήδη αναφερθεί ότι η “δυσλειτουργία” του NF-κΒ ενοχοποιείται στην παθογένεση χρόνιας φλεγμονώδους νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ΙΦΝΕ (βλ. §2.8.2), (Schottelius και συν, 1999). Επιπλέον, παρεμποδίζει την παραγωγή IFN-α και -γ και τη συνακόλουθη φωσφορυλίωση STAT1 και γονιδιακή μεταγραφή. Τέλος, παρεμποδίζει την έκφραση του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης II, περιορίζοντας έτσι την ενεργοποίηση και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC), (Thibodeau J και συν, 2008). Συνολικά, μέσω της απελευθέρωσης αντιφλεγμονωδών μορίων όπως ο ανταγωνιστής του υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 (IL-1RA), ο διαλυτός υποδοχέας TNF-α, και η ιντερλευκίνη 27 (IL-27) ή μέσω φυσικών αλληλεπιδράσεων με T λεμφοκύτταρα, η IL-10 μπορεί άμεσα ή έμμεσα να αναστείλει την ανάπτυξη κυττάρων, να καταστείλει αλλεργικές αντιδράσεις, και να ενισχύσει τη λειτουργία των ρυθμιστικών T κυττάρων (Sabat και συν, 2010).

Με βάση τα παραπάνω ανθρώπινη ανασυνδυασμένη IL-10 χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία σε ασθενείς με χειρουργημένη νόσο Crohn, με καλή ανοχή, χωρίς όμως ικανοποιητική ανταπόκριση (Colombel J και συν, 2001). Ωστόσο η μέτρηση του IL-10 mRNA στον ειλεό ασθενών με χειρουργημένη νόσο Crohn φαίνεται να είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης ενδοσκοπικής υποτροπής της νόσου από τη συγκέντρωση της IL-10 στον ορό αίματος (Meresse B και συν, 2002). Για τον ίδιο λόγο χρησιμοποιήθηκε από τους Gioixari και συν, η μέτρηση της IL-10 στον ορό ζωικού μοντέλου με χημική κολίτιδα (TBNS κολίτιδα, που προσομοιάζει στην Crohn κολίτιδα) μετά τη χορήγηση MX, χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Gioixari και συν, 2011).

Όσον αφορά τα επίπεδα της IL-10 στον ορό αίματος, υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Mitsuyama και συν, διαπίστωσαν ότι εφόσον η IL-10 είναι αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη, στον ορό αναμένονται υψηλά επίπεδα να είναι επιθυμητά και ευεργετικά για τους ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νόσο. Φαίνεται ότι χαμηλά επίπεδα IL-10 σχετίζονται με αυξημένης βαρύτητας νόσο Crohn σε αντίθεση με υψηλότερα επίπεδα της κυτταροκίνης (Mitsuyama και συν, 2006). Ωστόσο ήδη από το 1995 οι Kucharzik και συν, υποστήριξαν την αντίθετα άποψη. Συγκρίνοντας σε μελέτη τα επίπεδα IL-10 ασθενών με ΙΦΝΕ (ΕΚ και νόσο Crohn) με αυτά υγιών, παρατήρησαν ότι η ομάδα ασθενών είχε σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κυτταροκίνης στον ορό αίματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Υπήρχε μάλιστα σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της κυτταροκίνης και της ενεργότητας της νόσου, όπως αυτή αξιολογήθηκε με το δείκτη CDAI, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα IL-10 ορού δύνανται να αντικατοπτρίζουν την ενεργότητα της νόσου (Kucharzik και συν, 1995). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε ομάδα επιστημόνων από τη Νέα Ζηλανδία το 2011 όπου συγκρίνοντας τα επίπεδα της IL-10 ασθενών με ΙΦΝΕ και υγιών εθελοντών συμπέρανε ότι τα επίπεδα των πρώτων ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα των δεύτερων ($p < 0,0001$), (Wang και συν, 2011), ενώ πολύ πρόσφατη μελέτη από το Πανεπιστήμιο της Σόφια κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα IL-10 στον ορό ασθενών ΙΦΝΕ και υγιών εθελοντών κυμαινόταν στα ίδια επίπεδα (Velikova και συν, 2017). Τέλος αξίζει να αναφερθεί το αποτέλεσμα ισπανικής μελέτης του 2016, όπου σε ζωικό μοντέλο χημικής κολίτιδας χορηγήθηκε τερπενοειδές από φύκη με αντιφλεγμονώδη δράση. Σαν αποτέλεσμα παρεμποδίστηκε απώλεια βάρους και βράχυνση του εντέρου στα πειραματόζωα, περιορίστηκε η έκταση της εντερικής βλάβης, αυξήθηκε η παραγωγή βλέννης και μειώθηκε η δραστηριότητα της μυελοπεροξειδάσης (δείκτης αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας). Αξιοσημείωτο όμως ήταν ότι τα επίπεδα της IL-10 βρέθηκαν αρχικά αυξημένα στα μοντέλα χημικής κολίτιδας και μειώθηκαν αρκετά σε αυτά που έλαβαν υψηλή δόση τερπενοειδούς (Zbakh και συν, 2016).

Στην παρούσα μελέτη, μετά τη χορήγηση ΜΧ ελέγχεται μικρή αύξηση της προφλεγμονώδους IL-6 και αντίστοιχη μείωση της αντιφλεγμονώδους IL-10, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικές. Όσον αφορά την IL-6, η αύξηση που παρατηρήθηκε δεν είναι αξιοσημείωτη. Προαναφέρθηκε άλλωστε ότι η IL-6 συνακολουθεί τη φλεγμονή, ενδεχομένως να αποτελεί και παράγοντα διατήρησής της στην ΙΦΝΕ, ωστόσο δε μπορεί να αποτελέσει εξειδικευμένο δείκτη της νόσου (Karczewski και συν, 2015). Σοβαρός περιορισμός της παρούσας μελέτης αποτελούσε το μικρό δείγμα της, η μικρή διάρκεια της παρέμβασης, καθώς

και ότι για την εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών δεν χρησιμοποιήθηκαν ενδοσκοπικά κριτήρια, λόγω δυσκολίας των ασθενών και του ηθικού φραγμού για επεμβατικές μετρήσεις.

Όσον αφορά την IL-10 όμως τα αποτελέσματα είναι πιο ενθαρρυντικά. Λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω μελέτες επιβεβαιώθηκε μείωση των επιπέδων της κυτταροκίνης στους ασθενείς με νόσο Crohn σε έξαρση μετά την παρέμβαση με ΜΧ. Ο ρόλος της IL-10 ορού δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός, αλλά τα επίπεδά της στο αίμα είναι κρίσιμης σημασίας για τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού. Βασικά επίπεδα IL-10 φαίνεται να ρυθμίζουν την παραγωγή άλλων προφλεγμονωδών μεσολαβητών, και έτσι μικρές διαφορές σε αυτά τα επίπεδα επηρεάζουν τη σταθερότητα του συστήματος κυτταροκινών (Wang και συν, 2011). Χαρακτηριστικά οι Kucharzik και συν, είχαν παρατηρήσει αυξημένα επίπεδα IL-10 στον ορό των ασθενών με ΙΦΝΕ συγκρίνοντάς τους με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο μόνο ασθενείς με ενεργό νόσο παρουσίασαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα κυτταροκίνης, κάτι που δε συνέβη με τους ασθενείς σε ύφεση. Αυτή η απάντηση υποδεικνύει ότι ενδέχεται η ελαττωμένη παρουσία προφλεγμονωδών κυτταροκινών λόγω της θεραπείας (Μαστίχα Χίου ή τερπενοειδές άλγης) να μην ενεργοποιεί την παραγωγή IL-10 και επιβεβαιώνει την μικρότερη αντιδραστική ανοσιακή απάντηση (Zbakh και συν, 2016).

Ένα από τα χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου Crohn που αναφέρθηκε στην παράγραφο 2.5 (Διάγνωση) είναι η σιδηροπενία και η συνακόλουθη μικροκυτταρική αναιμία. Θεωρείται η πιο συχνή εξωεντερική εκδήλωση της ΙΦΝΕ, συνήθως περιπλέκοντας την πορεία τόσο της ΕΚ όσο και της νόσου του Crohn. Αυξάνει τη νοσηρότητα, τη διάρκεια νοσηλείας, τις ιατρικές δαπάνες και τους θανάτους. Ο επιπολασμός της αναιμίας σε ασθενείς ΙΦΝΕ ποικίλλει ευρέως (6-74%). Επηρεάζει πρωτίστως τους νοσηλευόμενους ασθενείς και εμφανίζεται πιο συχνά στη νόσο του Crohn από την ΕΚ. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων αντιπροσωπεύει ένα συνδυασμό χρόνιας ανεπάρκειας σιδήρου και αναιμίας χρόνιας νόσου. Τα διαγνωστικά κριτήρια για την ανεπάρκεια σιδήρου εξαρτώνται από το επίπεδο της φλεγμονής. Απαιτείται εργαστηριακή εξέταση με γενική αίματος, φερριτίνη ορού και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (ΕCCO-Αναιμία, Δήλωση 1B). Για τους ασθενείς σε ύφεση ή ήπια νόσο, οι μετρήσεις θα πρέπει να γίνονται κάθε 6-12 μήνες. Σε εξωτερικούς ασθενείς με ενεργό νόσο οι μετρήσεις πρέπει να εκτελούνται τουλάχιστον κάθε 3 μήνες (ΕCCO-Αναιμία, Δήλωση 1B). Σε ασθενείς χωρίς κλινική, ενδοσκοπική, ή εργαστηριακή ένδειξη ενεργού νόσου, η φερριτίνη ορού <30 μg/L αποτελεί κριτήριο ικανό για τη διάγνωση της. Με παρουσία φλεγμονής, φερριτίνη ορού έως

100μg/L μπορεί να συνυπάρχει με ανεπάρκεια σιδήρου (ECCO- Αναιμία Δήλωση 1D), καθόσον η φερριτίνη αποτελεί και πρωτεΐνη οξείας φάσης (δείκτης φλεγμονής) (Forbes και συν, 2017).

Πρωτεΐνη οξείας φάσης θεωρείται και το ινωδογόνο πλάσματος, το οποίο από το 1975 σε μελέτη παρατήρησης των Lam και συν, φάνηκε να αυξάνει σε ασθενείς με ενεργό ΙΦΝΕ (Lam και συν, 1975), ενώ 12 χρόνια μετά οι Edwards και συν. παρατήρησαν ότι τα επίπεδα του ινωδοπεπτιδίου Α (ινωδογόνο) φαίνεται να σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου και μπορούν ενδεχομένως να παρέχουν ένα χρήσιμο ποσοτικό μέτρο της φλεγμονώδους δραστηριότητας (Edwards και συν, 1987). Σε πολύ πρόσφατη μελέτη των Miranda-García και συν. έγινε προσπάθεια συσχέτισης της ενδοσκοπικής ενεργότητας της ΙΦΝΕ με διάφορους ορολογικούς βιοδείκτες. Αν και στην ΕΚ κανένας ορολογικός δείκτης δε σχετίστηκε με την ενδοσκοπική δραστηριότητα της νόσου, ωστόσο δε συνέβη το ίδιο με το ινωδογόνο και τον αριθμό των αιμοπεταλίων στη νόσο Crohn, με ικανοποιητική ακρίβεια (AUC: 0,80 έως 0,85), (Miranda-García και συν, 2016). Στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$) ήταν η μείωση του ινωδογόνου και σε έφηβους ασθενείς ηλικίας 15 ετών μετά από χορήγηση infliximab και επαναξιολόγηση σε διάστημα δύο εβδομάδων (Steiner και συν, 2008).

Στην παρούσα μελέτη ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$) στην ομάδα που έλαβε σκεύασμα ΜΧ μεταξύ του χρόνου 0 και 3 στο ινωδογόνο και το σίδηρο. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με νόσο Crohn σε έξαρση που έλαβαν ΜΧ για διάστημα 3 μηνών, παρουσίασαν βελτιωμένες τιμές σιδήρου και μειωμένες τιμές ινωδογόνου μετά την παρέμβαση, επιβεβαιώνοντας την ευεργετική δράση της ΜΧ.

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

Βιβλιογραφία

- Abegunde, A. T., Muhammad, B. H., Bhatti, O., & Ali, T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World Journal of Gastroenterology*, 2016; 22(27), 6296.
- Aksoy, A., Duran, N., & Koksai, F. In vitro and in vivo antimicrobial effects of mastic chewing gum against *Streptococcus mutans* and *mutans streptococci*. *Archives of Oral Biology*, 2006; 51(6), 476-481.
- Aksoy, A., Duran, N., Toroglu, S., & Koksai, F. Short-term effect of mastic gum on salivary concentrations of cariogenic bacteria in orthodontic patients. *The Angle orthodontist*, 2007; 77(1), 124-128.
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., De Silva, P., Korzenik, J. R., & Chan, A. T. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2013; 145(5), 970-977.
- Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *Journal of internal medicine*. 2002;252(6):475-96.
- Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(4):304-10.
- Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2003 Jul;3(7):521-33.
- Braca, A., Dal Piaz, F., Marzocco, S., Vassallo, A., & De Tommasi, N. Triterpene derivatives as inhibitors of protein involved in the inflammatory process: molecules interfering with phospholipase A2, cyclooxygenase, and lipoxygenase. *Current drug targets*, 2011; 12(3), 302-321.
- Buning C, Lochs H. Conventional therapy for Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(30):4794-806.
- Cecil. Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Στο: Παθολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 5η έκδοση, 2003: 420-25.
- Choli-Papadopoulou T, Kottakis F, Papadopoulos G, Pendas S. *Helicobacter pylori* neutrophil activating protein as target for new drugs against *H. pylori* inflammation. *World Journal of Gastroenterology*, 2011; 17(21), 2585-91.

Cleynen, I., Boucher, G., Jostins, L., Schumm, L. P., Zeissig, S., Ahmad, T., & Brant, S. R. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*, 2016; 387(10014), 156-167.

Colombel J, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut*. 2001;49(1):42-46.

Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):463-6.

Danese S., Sans M., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity Reviews*, 2004; 3: 394-400.

de Moreno de Leblanc A, Del Carmen S, Zurita-Turk M, Santos Rocha C, van de Guchte M, Azevedo V, Miyoshi A, Leblanc JG. Importance of IL-10 modulation by probiotic microorganisms in gastrointestinal inflammatory diseases. *ISRN Gastroenterology*, 2011;892971.

Dickstein, J. B., & Moldofsky, H. Sleep, cytokines and immune function. *Sleep medicine reviews*, 1999; 3(3), 219-228.

Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(10):965-90.

Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(10):991-1030.

Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):28-62.

Dimas KS, Pantazis P, Ramanujam R. Review: Chios mastic gum: a plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties. *In vivo*. 2012;26(5):777-85.

Dmitrieva OS, Shilovskiy IP, Khaitov MR, Grivennikov SI. Interleukins 1 and 6 as Main Mediators of Inflammation and Cancer. *Biochemistry Biokhimiia*. 2016;81(2):80-90.

Edwards RL, Levine JB, Green R, Duffy M, Mathews E, Brande W, Rickles FR. Activation of blood coagulation in Crohn's disease. Increased plasma fibrinopeptide A levels and enhanced generation of monocyte tissue factor activity. *Gastroenterology*. 1987;92(2):329-37.

Elson CO, Cong Y, Weaver CT, Schoeb TR, McClanahan TK, Fick RB and Kastelein RA. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2359-2370.

Fajas, L., Auboeuf, D., Raspé, E., Schoonjans, K., Lefebvre, A. M., Saladin, R., & Vidal-Puig, A. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR γ gene. *Journal of Biological Chemistry*, 1997; 272(30), 18779-18789.

Farrell R.J., Peppercorn M.A. Ulcerative colitis. *Lancet*, 2002; 359: 331–340.

Feghali C.A., Wright T.M. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci*, 1997; 2: 12-26.

Forbes A, Escher J, Hebutterne X, Kłekd S, Krznarice Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin A.E, Bischoff S.C. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, 2017;xxx: 1-27 (in Press).

Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T and Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2003; 52: 65-70.

Gavrilescu O, Dranga M, Mihai C, Prelipcean CC. Quality of Life in Crohn's Disease Patients. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2015;119(2):340-5.

Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *International Journal of Food Microbiology*, 2007; 115: 1-11.

Gerbarg, P. L., Jacob, V. E., Stevens, L., Bosworth, B. P., Chabouni, F., DeFilippis, E. M., & Harbus, M. D. The effect of breathing, movement, and meditation on psychological and physical symptoms and inflammatory biomarkers in inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Inflammatory bowel diseases*, 2015; 21(12), 2886-2896.

Gianotti, L., Braga, M., Nespoli, L., Radaelli, G., Beneduce, A., & Di Carlo, V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*, 2002; 122(7), 1763-1770.

Gioxari A, Kaliora AC, Papalois A, Agrogiannis G, Triantafillidis JK, Andrikopoulos NK. Pistacia lentiscus resin regulates intestinal damage and inflammation in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Journal of medicinal food*. 2011;14(11):1403-11.

Gross V, Andus T, Caesar I, et al. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1992; 102: 514-19.

Guyton and Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13ed. Elsevier.

Harrison: Εισαγωγή στο ανοσιακό σύστημα. Στο: Εσωτερική Παθολογία. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. 16η έκδοση. Ελληνική έκδοση 2005.

Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;315(8167):514.

Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical microbiology reviews*. 2002;15(1):79-94.

Hou, J. K., 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*, 2011; 106(4), 563-573.

Huang, Y., & Chen, Z. Infammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *American Journal of Translational Research*. 2016; 8(6), 2490–2497.

Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(10):1961-81.

Ito H. IL-6 and Crohn's disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2003; 2: 125-30.

Ito H. Treatment of Crohn's disease with anti-IL-6 receptor antibody. *J Gastroenterol*, 2005; 40:32-34.

Jewell, D., *Ulcerative colitis*. 6th (M Feldman, BF Scharschmint, MH Sleisenger, eds) ed. Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*,. 1998, Philadelphia.

Kaliora, A. C., Mylona, A., Chiou, A., Petsios, D. G., Andrikopoulos, N. K. Detection and identification of simple phenolics in Pistacia lentiscus resin. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 2004; 27(2), 289-300.

Kaliora AC, Stathopoulou MG, Triantafillidis JK, Dedoussis GV, Andrikopoulos NK. Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(5):748-53.

Karczewski J, Swora-Cwynar E, Rzymiski P, Poniedziałek B, Adamski Z. Selected biologic markers of inflammation and activity of Crohn's disease. *Autoimmunity*. 2015;48(5):318-27.

Karlinger K., Györke T., Makö E., et al. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*, 2000; 35: 154-67.

Kitani A and Xu L. Regulatory T cells and the induction of IL-17. *Mucosal Immunology*, 1 Suppl 2008; (1): S43-46.

- Kottakis, F., Kouzi-Koliakou, K., Pendas, S., Kountouras, J., & Choli-Papadopoulou, T. Effects of mastic gum *Pistacia lentiscus* var. *Chia* on innate cellular immune effectors. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2009; 21(2), 143-149.
- Koutsoudaki C, Krsek M, Rodger A. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* Var. *chia*. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005;53(20):7681-5.
- Kucharzik T, Stoll R, Lügering N, Domschke W. Circulating antiinflammatory cytokine IL-10 in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 100:452-456
- Lam A, Borda IT, Inwood MJ, Thomson S. Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1975;68(2):245-51.
- Loftus, E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004; 126(6), 1504-1517.
- Lukacs, N. W., Chensue, S. W., Strieter, R. M., Warmington, K., & Kunkel, S. L. Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF-alpha-inducible intercellular adhesion molecule-1. *The Journal of Immunology*, 1994; 152(12), 5883-5889.
- Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):467-71.
- Lakatos L.P. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 6102-08.
- Lee, D., Albenberg, L., Compher, C., Baldassano, R., Piccoli, D., Lewis, J. D., & Wu, G. D. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2015; 148(6), 1087-1106.
- Loizou S, Paraschos S, Mitakou S, Chrousos GP, Lekakis I, Moutsatsou P. Chios mastic gum extract and isolated phytosterol tirucallol exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Experimental biology and medicine*. 2009;234(5):553-61.
- Magiatis P, Melliou E, Skaltsounis AL, Chinou IB and Mitaku S: Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus* var. *chia*. *Planta Medica* 1999; 65: 749-752.
- Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., & Evans, R. M. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 1999; 83(6), 835-839.
- Mawdsley J.E., Rampton D.S. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease. *Neuroimmunomodulation*, 2006; 13: 327-36.

Meresse B, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Low ileal interleukin 10 concentrations are predictive of endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2002;50(1):25-28.

Miranda-García P, Chaparro M, Gisbert JP. Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(8):508-15.

Mitsuyama K, Sata M, Tanikawa K. Significance of interleukin-6 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia Japonica*. 1991;26(1):20-8.

Mitsuyama K, Tomiyasu N, Takaki K, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takeda T, Kitazaki S, Tsuruta O, Sata M. Interleukin-10 in the pathophysiology of inflammatory bowel disease: Increased serum concentrations during the recovery phase. *Mediators of Inflammation* 2006; 2006: 26875

Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW and Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54, e42; quiz e30.

Nakase H, Okazaki K, Tabata Y, Ozeki M, Watanabe N, Ohana M, Uose S, Uchida K, Nishi T, Mastuura M, Tamaki H, Itoh T, Kawanami C, Chiba T. New cytokine delivery system using gelatin microspheres containing interleukin-10 for experimental inflammatory bowel disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002 Apr; 301(1):59-65.

Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2007;149(4):173-86.

Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(2):359-67.

Nitzan, Orna et al. Role of Antibiotics for Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 1078–1087.

Orhlom M., Munkholm P., Langholz E., et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 1991; 324: 84-88.

Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(3):261-9.

Papalois, A., Gioxari, A., Kaliora, A. C., Lymperopoulou, A., Agrogiannis, G., Papada, E., & Andrikopoulos, N. K. Chios mastic fractions in experimental colitis: implication of the nuclear factor κ B pathway in cultured HT29 cells. *Journal of medicinal food*, 2012; 15(11), 974-983.

Paraschos S, Magiatis P, Mitakou S, Petraki K, Kalliaropoulos A, Maragkoudakis P, et al. In vitro and in vivo activities of Chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(2):551-9.

Pretolani M, Goldman M. IL-10: a potential therapy for allergic inflammation. *Immunology Today* 1997;18:277–80.

Rajendran N, Kumar D. Role of diet in the management of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(12):1442-8.

Romani A., Pinelli P., Galardi C., et al. Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia lentiscus* L. *Phytochemical Analysis*, 2002; 13: 79-86.

Roitt, I., J. Brostoff, and D. Male. *Immunology*, ed. Mosby. 1996

Ruemmele, F. M. Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2016; 68(Suppl. 1), 33-41.

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.

Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, Geginat J Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010; 21(5):331-44

Sales-Campos, H., Basso, P. J., Alves, V. B. F., Fonseca, M. T. C., Bonfá, G., Nardini, V., & Cardoso, C. R. B. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2015; 48(2), 96-107.

Sartor, R. B. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology*, 1994; 106(2), 533-539.

Schoepfer, A. M., Vavricka, S., Zahnd-Straumann, N., Straumann, A., & Beglinger, C. Monitoring inflammatory bowel disease activity: clinical activity is judged to be more relevant than endoscopic severity or biomarkers. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2012; 6(4), 412-418.

Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin AS Jr. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of κ B kinase activity and nuclear factor κ B DNA binding. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274(45):31868-74.

Setiawan, T., Metwali, A., Blum, A. M., Ince, M. N., Urban, J. F., Elliott, D. E., & Weinstock, J. V. *Heligmosomoides polygyrus* promotes regulatory T-cell cytokine production in the murine normal distal intestine. *Infection and immunity*, 2007; 75(9), 4655-4663.

Sharif Sharifi, M., & Hazell, S. L. Fractionation of mastic gum in relation to antimicrobial activity. *Pharmaceuticals*, 2009; 2(1), 2-10.

Sharifi, M. S., & Hazell, S. L. Isolation, analysis and antimicrobial activity of the acidic fractions of Mastic, Kurdica, Mutica and Cabolica gums from genus *Pistacia*. *Global journal of health science*, 2012; 4(1), 217.

Steiner SJ, Pfefferkorn MD, Fitzgerald JF, Denne SC. Effects of infliximab and parenteral nutrition on albumin and fibrinogen synthesis rates in pediatric Crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;47(5):579-84.

Strober W., Fuss I.J., Blumberg R.S. The immunology of mucosal models of inflammation. *Annual Review of Immunology*, 2002; 20: 495-99.

Sun, P., Zhou, K., Wang, S., Li, P., Chen, S., Lin, G., & Wang, T. Involvement of MAPK/NF- κ B signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation. *PLoS One*, 2013; 8(8), e69424.

Takahashi, K., Fukazawa, M., Motohira, H., Ochiai, K., Nishikawa, H., & Miyata, T. A pilot study on antiplaque effects of mastic chewing gum in the oral cavity. *Journal of periodontology*, 2003; 74(4), 501-505.

Thibodeau J, Bourgeois-Daigneault MC, Huppé G, Tremblay J, Aumont A, Houde M, Bartee E, Brunet A, Gauvreau ME, de Gassart A, Gatti E, Baril M, Cloutier M, Bontron S, Früh K, Lamarre D, Steimle V. Interleukin-10-induced MARCH1 mediates intracellular sequestration of MHC class II in monocytes. *European Journal of Immunology*, 2008; 38(5):1225-30

Topitsoglou-Themeli V., Dagalis P., Lambrou D.A. Chios mastiche chewing gum and oral hygiene. I. The possibility of reducing or preventing microbial plaque formation. *Hell Stomatol Crohn*, 1984; 28: 166-70.

van der Poll T, Keogh CV, Guirao X, Buurman WA, Kopf M, Lowry SF. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*, 1997; 176 (2): 439–44.

Velikova T, Kyurkchiev D, Spassova Z, Karakolev I, Ivanova-Todorova E, Altankova I, Stanilova S. Alterations in cytokine gene expression profile in colon mucosa of Inflammatory Bowel Disease patients on different therapeutic regimens. *Cytokine*, 2017; 92:12–19.

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

Waldner MJ, Neurath MF. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development. *Seminars in Immunology*, 2014; 26(1):75-9

Walsham, N. E., & Sherwood, R. A. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology*, 2016; 9, 21.

Wang AH, Lam WJ, Han DY, Ding Y, Hu R, Fraser AG, Ferguson LR, Morgan AR. The effect of IL-10 genetic variation and interleukin 10 serum levels on Crohn's disease susceptibility in a New Zealand population. *Human Immunology* 2011; 72: 431-435.

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

Wilschanski, M., Sherman, P., Pencharz, P., Davis, L., Corey, M., & Griffiths, A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut*, 1996; 38(4): 543-548.

Yamamoto, T., Nutrition and diet in inflammatory bowel disease. *Current Opinion of Gastroenterology*, 2013. 29(2): p. 216-21. 32

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

Zbakh H, Talero E, Avila J, Alcaide A, de los Reyes C, Zubía E, Motilva V. The Algal Meroterpene 11-Hydroxy-11-O-Methylamentadione Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. *Marine Drugs*. 2016;149(14)

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

Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου. [Τεχνικά Χαρακτηριστικά] http://www.mastic.gr/contents/el/Mastic_Gum_Technical_Specificatons_2013REV.pdf.

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

Περιφέρεια Βορείου Αιγαίου. www.pvaigaiou.gov.gr

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

Παράρτημα

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A.1. Κωδικός ασθενούς

A.2. Όνομα:

Επώνυμο:

A.3. Τηλέφωνο οικίας:

Κινητό:

A.4. Έτος γέννησης:

A.5. Οικογενειακή κατάσταση:

Παντρεμένος

ανύπαντρος

διαζευγμένος

χήρος

Έτη εκπαίδευσης:

Ένα έως εννέα χρόνια (1-9) εκπαίδευσης

Δέκα έως δώδεκα (10-12) χρόνια εκπαίδευσης

Πάνω από δώδεκα (>12) χρόνια εκπαίδευσης

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ύψος

Βάρος

ΔΜΣ

Ποσοστό σωματικού λίπους

Ποσοστό μυϊκής μάζας

ΝΟΣΟΣ

Ελκώδης κολίτιδα ...

Νόσος Crohn ...

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

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΙΦΕΝ

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

Αποστήματα Καρκίνος	
------------------------	--

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΤΩΡΙΝΗ ΑΓΩΓΗ)

5-ASA			
Κορτικοειδή			
Αζαθειοπρίνη			
Μετρονιδαζόλη			
Σιπροφλοξασίνη			
Στοιχειακή διαίτα			
MODULEN IBD			
T. P. N.			
Βιολογικοί παράγοντες			
Άλλη			

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΝΑΙ ΟΧΙ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΩΔΙΚΟΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

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

Τρόφιμα	Συχνότητα κατανάλωσης	Μέγεθος μερίδας
Δημητριακά ολικής αλέσεως ψωμί ζυμαρικά ρύζι δημητριακά προηνοού φρυγανιές		
Πατάτες βραστές ψητές τηγανιές		
Φρούτα και χυμοί φρέσκα φρούτα αποξηραμένα φρούτα χυμοί		
Λαχανικά και σαλάτες ωμά βρασμένα		
Όσπρια		
Ψάρι και σούπες ψητό βραστό τηγανητό		
Κόκκινο κρέας και προϊόντα του κρέας αλλαντικά		
Πουλερικά κρέας αλλαντικά		
Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά γάλα γιαούρτι λευκά τυριά κίτρινα τυριά		
Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική		
Αλκοολούχα ποτά κρασί μπύρα άλλο		
Αναψυκτικά		Coca-cola ☐ NAI ☐ OXI Sprite ☐ NAI ☐ OXI Ανθρακούχοι χυμοί ☐ NAI ☐ OXI Χωρίς ζάχαρη ☐ NAI ☐ OXI
Καφέ καθημερινά τύπος καφέ		☐ NAI ☐ OXI ☐ Ελληνικός ☐ Νεζ / cappuccino ☐ Φύτρου
φλιτζάνια/ημέρα		☐ 0-1(60 gr καφεΐνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+
Τσάι καθημερινά φλιτζάνια/ημέρα		☐ NAI ☐ OXI ☐ 0-1(60 gr τσίνης) ☐ 1-2 ☐ 3-5 ☐ 5+

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

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24 ΩΡΟΥ

ΓΕΥΜΑ	ΤΡΟΦΙΜΟ (...../...../.....)	ΤΡΟΦΙΜΟ (...../...../.....)	ΤΡΟΦΙΜΟ (...../...../.....)
ΠΡΩΙΝΟ			
ΔΕΚΑΤΙΑΝΟ			
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ			
ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΟ			
ΒΡΑΔΙΝΟ			
ΠΡΟ ΥΠΝΟΥ			

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

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

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

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

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

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

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

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

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

Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

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

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

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

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

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

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

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

3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε γενική αδιαθεσία;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

1. Περισσότερη δυσκολία από ποτέ άλλοτε.
2. Εξαιρετική δυσκολία.
3. Μεγάλη δυσκολία.
4. Μέτρια δυσκολία.

5. Ελαφρά δυσκολία.
6. Ελάχιστη δυσκολία.
7. Καθόλου δυσκολία.

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

Πόσο συχνά τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε κατάθλιψη ή αποθάρρυνση;

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

1. Όλο το διάστημα.
2. Εξαιρετικά συχνά.
3. Πολύ συχνά.
4. Μερικές φορές.

5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές.
7. Καθόλου.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

7. Καθόλου.

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

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

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

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

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

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

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

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

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

- 1. Πλήρης περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.
- 2. Εξαιρετικά μεγάλος περιορισμός της σεξουαλικής ζωής.
- 3. Μεγάλος περιορισμός.
- 4. Μέτριος περιορισμός.

- 5. Ελαφρός περιορισμός.
- 6. Ελάχιστος περιορισμός.
- 7. Καθόλου περιορισμός.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε τάση προς εμετό;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ευέξαπτοι;

- 1. Όλο το διάστημα.
- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 5. Λίγες φορές.
- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

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

- 1. Όλο το διάστημα.

- 5. Λίγες φορές.

α2

- 2. Εξαιρετικά συχνά.
- 3. Πολύ συχνά.
- 4. Μερικές φορές.

- 6. Ελάχιστες φορές.
- 7. Καθόλου.

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

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



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

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

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

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

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

8. Συλλέξω και παραδώσω προς εργαστηριακό έλεγχο δείγμα κοπράνων στην αρχή και λήξη της μελέτης.

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

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

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

Ονοματεπώνυμο Εθελοντή _____

Διεύθυνση _____ ☐ _____

Τηλ. ☎

Fax

E-mail

Ημερομηνία ____/____/____

Υπογραφή Εθελοντή
