



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΗΣ

**«Επίδραση διατροφικού συμπληρώματος σε αυτοαντισώματα ασθενών με
ΙΦΝΕ»**

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Άννα Βεσέλη

Αθήνα, 2018



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΜΣ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μαρία Σκουρολιάκου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ανδριάννα Καλιώρα

Επίκουρη καθηγήτρια
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Δεδούσης

Καθηγητής
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Άννα Βεσέλη

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- ◆ 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.
- ◆ 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.

***Αφιερώνω την παρούσα διπλωματική εργασία στους γονείς μου
οι οποίοι στηρίζουν κάθε μου βήμα.***

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα διπλωματική μελέτη ολοκληρώνεται η φοίτησή μου στο τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ. Σκουρολιάκου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια του τμήματος, για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετάσχω ενεργά στη παρούσα μελέτη καθώς επίσης και για τις γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσε κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Στη συνέχεια θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κ. Καλιώρα Ανδριάννα για όλες τις γνώσεις και συμβουλές της καθως και στη μεταδιδακτορική ερευνήτρια κ. Γκιοζάρη Αριστέα, και στην υποψήφια διδάκτορα κ. Παπαδά Ευσταθία για την εξαιρετική συνεργασία και καθοδήγηση σε θεωρητικό και πρακτικό επίπεδο κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους εθελοντές για τη συμμετοχή τους στη διερεύνηση μιας τόσο σημαντικής νόσου.

Πίνακας Περιεχομένων

Περιεχόμενα.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ABSTRACT.....	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	12
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	12
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	12
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	13

ΜΕΡΟΣ Α' ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

1.1. Εισαγωγή.....	14
1.2. Επιδημιολογία.....	15
1.3. Παθογένεια.....	16
1.3.1. Γενετικοί παράγοντες.....	17
1.3.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	17
1.4. Κλινικά χαρακτηριστικά.....	19
1.4.1. Γενικές εκδηλώσεις CD.....	19
1.4.2. Εντερικές εκδηλώσεις ΙΦΝΕ.....	19
1.4.3. Εξωεντερικές εκδηλώσεις.....	20
1.5. Διάγνωση.....	20
1.6. Κοινωνικοοικονομική επίδραση.....	21
1.7. Θεραπεία.....	22
1.8. Φαρμακευτική θεραπεία.....	22
1.9. Χειρουργική αντιμετώπιση.....	23

Κεφάλαιο 2: Ανάπτυξη φλεγμονής στην ΙΦΝΕ και οξειδωτικό στρες

2.1. Ανάπτυξη φλεγμονής στην ΙΦΝΕ.....	24
2.2. Οξειδωτικό στρες και ΙΦΝΕ.....	24

Κεφάλαιο 3: Η Μαστίχα Χίου

3.1. Γενικά στοιχεία.....	26
3.2 Το Μαστιχόδεντρο.....	26

3.3. Συγκομιδή της ριτίνης.....	27
3.4. Ιδιότητες της μαστίχας.....	28
3.5. Χημική σύσταση.....	28
3.6. Ευεργετικές ιδιότητες της μαστίχας.....	28

ΜΕΡΟΣ Β' ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4: Πειραματική διαδικασία μελέτης

4.1. Σκοπός της μελέτης.....	30
4.2. Πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής.....	30
4.3. Διάγραμμα ροής της παρούσας κλινικής δοκιμής.....	32
4.4. Στάδιο της παρέμβασης.....	33
4.5. Εργαστηριακές αναλύσεις.....	34

Κεφάλαιο 5: Μεθοδολογία

5.1. Προσδιορισμός επιπέδων IgA_ASCA ορού.....	36
5.2. Στατιστική επεξεργασία.....	38

Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα

6.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά εθελοντών πριν την έναρξη της παρέμβασης	39
6.2. Επίπεδα IgA (ASCA) εθελοντών πριν την έναρξη της παρέμβασης	39
6.3. Επίδραση φυσικού συμπληρώματος με Μαστίχα Χίου στα επίπεδα IgA των εθελοντών έπειτα απο 6 μήνες παρέμβασης.....	40

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	42
----------------------	-----------

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	44
---------------------------	-----------

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	48
-----------------------	-----------

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ανασκόπηση: Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) συνίσταται από τη Νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, δύο νοσολογικές οντότητες οι οποίες εμφανίζουν τόσο ομοιότητες όσο και διαφορές. Πρόκειται για χρόνιες, υποτροπιάζουσες, φλεγμονώδεις νόσοι του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίες χαρακτηρίζονται από απρόβλεπτα επεισόδια φλεγμονής του εντέρου εμφανίζοντας εναλλαγές περιόδων ύφεσης και έξαρσης. Σε ό,τι αφορά την παθογένεια της ΙΦΝΕ, οι μελέτες υποστηρίζουν πως εμπλέκονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η αύξηση στον επιπολασμό της ΙΦΝΕ αποτέλεσε κινητήρια δύναμη για τους ερευνητές της μαστίχας Χίου ώστε να διερευνήσουν την ενδεχόμενη ευεργετική δράση του φυσικού αυτού προϊόντος στη συγκεκριμένη νόσο. Η Μαστίχα Χίου είναι η αρωματική ρητινώδης έκκριση του μαστιχόδεντρου (*Pistacia Lentiscus* var *Chia*) και παράγεται αποκλειστικά στο νότιο τμήμα της Χίου. Οι ποικίλες ευεργετικές δράσεις της (αντιμικροβιακή, αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδης και αντινεοπλασματική) έχουν αναδειχθεί από πλήθος μελετών και αποδίδονται στα πλούσια συστατικά της (τερπένια και φαινολικά συστατικά).

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

Μεθοδολογία: Ασθενείς με νόσο Crohn τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες:

Α) Στην ομάδα ελέγχου που λάμβανε το εικονικό σκεύασμα
Β) Στην ομάδα παρέμβασης που λάμβανε καθημερινά 2,8g Μαστίχας Χίου σε μορφή ταμπλέτες. Η παρέμβαση είχε διάρκεια 6 μηνών. Προκειμένου να γίνει αξιολόγηση της επίδρασης της παρέμβασης συμπληρώθηκαν και μετρήθηκαν (τόσο πριν όσο και μετά την παρέμβαση):

- Ερωτηματολόγια αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των ασθενών (Harvey-Bradshaw activity index), έγινε καταγραφή ανθρωμετρικών χαρακτηριστικών και συμπλήρωση ερωτηματολογίου αξιολόγησης της ποιότητας ζωής των ασθενών.
- Επίπεδα IgA του ορού των ασθενών

Αποτελέσματα: Ιδιαίτερα ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την

παρούσα κλινική μελέτη. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με νόσο Crohn στους οποίους πραγματοποιήθηκε η παρέμβαση παρουσίασαν μείωση των επιπέδων IgA (ASCA).

Συμπεράσματα: Η ημερίσια πρόσληψη 2,8g Μαστίχας Χίου σε ασθενείς με νόσο Crohn φαίνεται να επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα στην κλινική εικόνα ασθενών με νόσο Crohn έπειτα από 6 μήνες παρέμβασης. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων IgA επιφέροντας προστατευτική επίδραση στην εξέλιξη της φλεγμονής.

Λέξεις – κλειδιά: Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, Νόσος Crohn, Μαστίχα Χίου, δείκτες φλεγμονής, IgA - ASCA

ABSTRACT

Background: The inflammatory bowel diseases (IBD) include both Crohn's Disease and Ulcerative colitis, that exhibit both similarities and differences. IBDs are chronic, relapsing, inflammatory diseases of the gastrointestinal tract characterized by unpredictable bowel inflammation episodes. Studies indicate that the pathogenesis of IBD is associated with both genetic and environmental factors. The increase in the prevalence of IBD has been a driving force for researchers to investigate the possible beneficial effects of this natural product in IBD. Mastiha is the aromatic resinous secretion of *Pistacia Lentiscus* var *Chia* which is produced exclusively in the southern part of the island. The various beneficial effects of mastiha (antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor) have been emerged through numerous studies, and these beneficial properties are due to terpenes and phenolic compounds of mastiha.

Purpose: The purpose of this study was to investigate the effect of Mastiha, versus placebo intake, on the clinical course of adult patients with Crohn's disease, especially when they receive 2.8g of Mastiha in form of tablets daily .

Methods: Patients with Crohn's disease were randomized into two groups:

- A) Placebo group, who received placebo tablets daily.
- B) Intervention group who received 2.8g of Mastiha in form of tablets daily. The intervention lasted 6 months. In order to evaluate the clinical course before and after the intervention was based on:
 - clinical course of patients: Harvey-Bradshaw activity index, anthropometric characteristics and questionnaire for the quality of life.
 - Makers: IgA (ASCA – Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody).

Results: The results of the present study were encouraging. Patients who received Mastic experienced a significant decrease in the level of IgA (ASCA). In addition, Mastic intake seemed to improve quality of life.

Conclusion: Daily intake of 2,8g of Chios Mastic for 6 months appears to have a beneficial effect on the clinical course of Crohn's disease, highlighting its potential role in managing the disease along with medication.

Key words: Inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, Mastiha, inflammatory biomarkers, fecal calprotectin, IgA - ASCA

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ. 1: Διαφορές στον εντοπισμό της εντερικής φλεγμονής μεταξύ νόσου Crohn (Crohn's disease) και ελκώδους κολίτιδας (Ulcerative colitis)

Εικ. 2: Παγκόσμια επίπτωση της ΙΦΝΕ

Εικ. 3: Το μαστιχόδεντρο

Εικ. 4: Η ριτίνη του Μαστιχόδεντρου

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν. 1: Εξετάσεις διάγνωσης της ΙΦΝΕ

Πίν. 2: Περιγραφικά χαρακτηριστικά εθελοντών

Πίν. 3: Επίπεδα IgA – ASCA

Πίν. 4: Χαρακτηριστικά ασθενών με CD που μπήκαν στην παρέμβαση

Πίν. 5: Αξιολόγηση επιπέδων IgA στο χρόνο 0 και στο χρόνο 6 στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχ. 1: Αναλυτικό σχήμα των τεσσάρων σταδίων

Σχ. 2: Διαφορά % των επιπέδων IgA μεταξύ Verum και Placebo

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ASCA	Αντισώματα έναντι του <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Antibodies)
CDAI	Δείκτη ενημερότητας νόσου Crohn (Crohn's Disease Activity Index)
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein)
GSH	Γλουταθειόνη (glutathione)
HAEC	Ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής (Human Aortic Endothelial Cells)
IFN-γ	Ιντερφερόνη -γ (interferon- gamma)
IgA	Ανοσοσφαιρίνη A (immunoglobulin A)
IL-	Ιντερλευκίνη- (interleukin-)
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein)
LPS	Λιποπολυσακχαρίτης (Lipopolysaccharides)
MDA	Μεθυλενοδιϋαμφεταμίνη (Methylenedioxyamphetamine)
MIF	Παράγοντας αναστολής της μετανάστευσης των μακροφάγων (Macrophage Migration Inhibitory Factor)
NF -κB	Πυρηνικός παράγοντας κ-B (nuclear factor kappa beta)
NK	Φονικά κύτταρα (Natural killer cells)
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein
P-ANCA	Περιπυρηνικά αντι- ουδετεροφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα
PBMC	Μonoπύρηννα κύτταρα περιφερικού αίματος (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
ROS	Ελεύθερες ρίζες (reactive oxygen species)
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)
IΦNE	Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

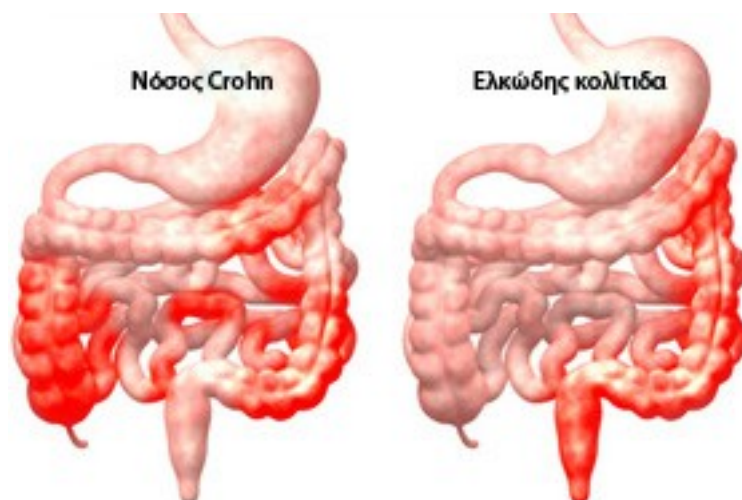
Κεφάλαιο 1: Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

1.1 Εισαγωγή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) συνίσταται από τη Νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, δύο νοσολογικές οντότητες οι οποίες εμφανίζουν τόσο ομοιότητες όσο και διαφορές. Πρόκειται για χρόνιες, υποτροπιάζουσες, φλεγμονώδεις νόσους του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίες χαρακτηρίζονται από απρόβλεπτα επεισόδια φλεγμονής του εντέρου εμφανίζοντας εναλλαγές περιόδων ύφεσης και έξαρσης.

Πιο συγκεκριμένα, στη νόσο του Crohn η φλεγμονή εντοπίζεται συχνότερα στην περιοχή του τελικού ειλεού και στο εγγύς κόλον παρά το γεγονός ότι είναι πιθανόν να προσβληθεί οποιοδήποτε σημείο από την στοματική κοιλότητα έως και το κόλον. Αντίθετα στην ελκώδη κολίτιδα η παρουσία φλεγμονής εντοπίζεται μόνο στο βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο χιτώνα του παχέος εντέρου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου προσβάλλεται μόνο το παχύ έντερο, η διαφοροδιάγνωση καθίσταται δύσκολη καθώς μπορεί να παρατηρηθούν χαρακτηριστικά της νόσου Crohn αλλά και της ελκώδους κολίτιδας (Langholz et al., 1994; Lapidus et al., 1998)



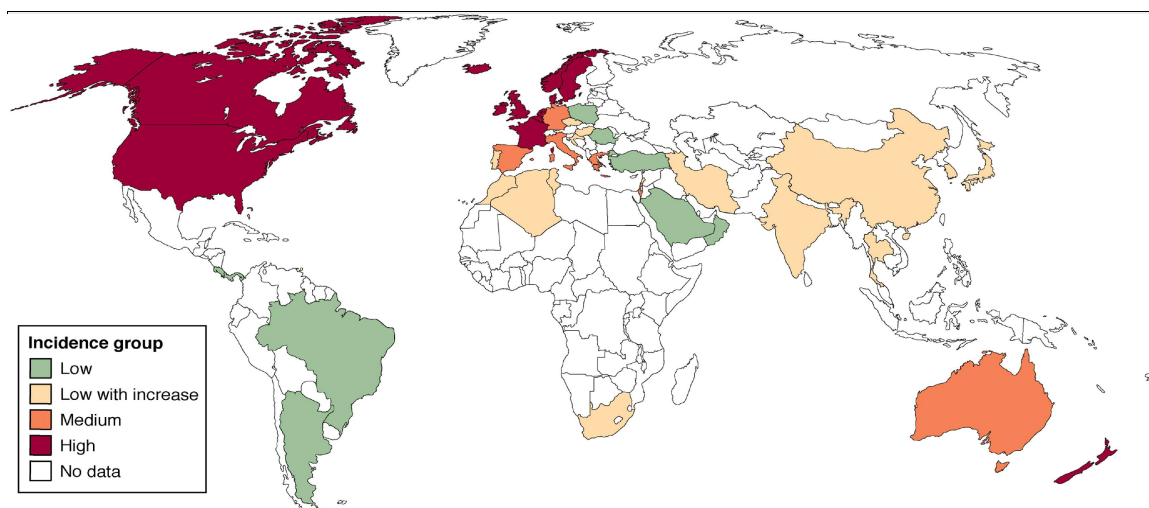
Εικόνα 1: Διαφορές στον εντοπισμό της εντερικής φλεγμονής μεταξύ νόσου Crohn (Crohn's disease) και ελκώδους κολίτιδας (Ulcerative colitis)

1.2 Επιδημιολογία

Η υψηλή εμφάνιση της ΙΦΝΕ βρέθηκε ότι είναι ένα σχετικά νέο φαινόμενο. Η παρατηρούμενη αύξηση είναι απίθανο να είναι αποτέλεσμα που προκύπτει, για παράδειγμα, από την καλύτερη καταγραφή. Η μελέτη των Hammer T. και συν., (2016) έδειξε μια πραγματική και αυξανόμενη επιβάρυνση ασθένειας που προκύπτει από μεταβαλλόμενες και έως τώρα άγνωστες εκθέσεις.

Ο υψηλότερος επιπολασμός τόσο της ελκώδους κολίτιδας όσο και της νόσου Crohn εμφανίζεται στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη (εκτινάχθηκε το 2ο μισό του 20ου αιώνα), συμπεριλαμβανομένης της Σκανδιναβίας και του Ηνωμένου Βασιλείου, ενώ οι ασθένειες αυτές παραμένουν σπάνιες στην Ανατολική Ευρώπη (Burisch J., 2014; Ananthakrishnan AN., 2015; Loftus EV., 2004). Ο επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας στην Ευρώπη είναι 505 ανά 100.000 άτομα το χρόνο ενώ της νόσου Crohn είναι 322 ανά 100.000 άτομα το χρόνο. Πολύ χαμηλότερη επικράτηση παρατηρείται σε άλλες περιοχές του κόσμου.

Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της ΙΦΝΕ στον κόσμο βρέθηκε στις Νήσους Φερόες από τη μελέτη της Ευρωπαϊκής Επιδημιολογικής Επιτροπής του Οργανισμού Crohn & Colitis. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν 83 ανά 100.000 ανθρωποέτη στον Ευρωπαϊκό Τυποποιημένο Πληθυσμό. Επί του παρόντος, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης της νόσου Crohn είναι υψηλότερη στη Βόρεια Αμερική (20,2 ανά 100,000 ανά άτομο), ενώ η ετήσια συχνότητα εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδας είναι υψηλότερη στην Ευρώπη (24,3 ανά 100.000 ανά άτομο). Ωστόσο, η ΙΦΝΕ εμφανίζεται και σε περιοχές όπως η Λαϊκή Δημοκρατία της Κίνας, η Νότια Κορέα, η Ινδία, ο Λίβανος, το Ιράν, η Ταϊλάνδη, οι γαλλικές Δυτικές Ινδίες και η Βόρεια Αφρική, που συσχετίζεται με την εκβιομηχάνιση και τη δυτικοποίηση των περιοχών αυτών. Η «Δυτικοποίηση» και η «Βιομηχανοποίηση» διαφόρων χωρών επιδρά αρχικά μόνο στην επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας, ενώ η αύξηση της επίπτωσης της νόσου Crohn αναδύεται συν το χρόνο (Ponder and Long, 2013; Loftus, 2004).



Η επίπτωση της ΙΦΝΕ είναι μεγαλύτερη σε άτομα ηλικίας 15 έως 30 ετών. Σε ότι αφορά μεγαλύτερες ηλικίες (60 - 80 ετών) η επίπτωση της νόσου είναι μεν αυξημένη αλλά σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με τις μικρότερες ηλικίες. Υπολογίζεται ότι τα επόμενα δέκα χρόνια πάνω από ένα εκατομμύριο κάτοικοι των ΗΠΑ και πάνω από δύομιση εκατομμύρια Ευρωπαίοι θα νοσήσουν από ΙΦΝΕ, γεγονός το οποίο θα επιβαρύνει ιδιαίτερα το σύστημα της υγειονομικής περίθαλψης (Ananthakrishnan AN., 2015).

1.3 Παθογένεια

Η αιτιολογία των ΙΦΝΕ δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως. Φαίνεται να γίνεται πιο ξεκάθαρη τα τελευταία χρόνια με τη συμβολή της γενετικής επιστήμης η οποία προσδιορίζει ολοένα και περισσότερα γονίδια που επιδρούν στην αιτιολογία αυτή. Πέραν όμως των γενετικών παραγόντων, σπουδαίο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είτε ως αιτιολογικοί είτε ως παράγοντες οι οποίοι αποτελούν έναυσμα εκδήλωσης της νόσου (Langholz, 2010). Οι περισσότερες απόψεις συγκλίνουν στο συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων. Οι Tsianos et al. (2012), υποστηρίζουν ότι ως παράγοντας ενεργοποίησης της Νόσου Crohn έχει προταθεί ο συνδυασμός γενετικής προδιάθεσης με προϋπάρχουσα ανοσολογική δυσλειτουργία και περιβαλλοντικών παραγόντων οι οποίοι ενισχύουν την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης. Σύμφωνα με τους Novak & Mollen (2015), φαίνεται ότι ο συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων επιφέρει καταστροφή του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας αυτού και τελικά τη μεταφορά των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στον εντερικό αυλό.

Υποτροπή καθώς και επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου μπορούν να εκδηλωθούν και από ψυχοκοινωνικά αίτια κατατάσσοντάς τα και αυτά στους αιτιολογικούς παράγοντες. Τέλος, οι διατροφικές συνήθειες οι οποίες κατατάσσονται στους περιβαλλοντικούς παράγοντες φαίνεται να εμφανίζουν και αυτές ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της νόσου (Yamamoto T., 2013).

1.3.1 Γενετικοί παράγοντες

Εδώ και πολλά χρόνια, πολλές είναι οι μελέτες οι οποίες έχουν διερευνήσει την επίδραση γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία της ΙΦΝΕ. Μελέτες οικογενειών και διδύμων συνέβαλαν στην συσχέτιση της γενετικής με την παθογένεση της ΙΦΝΕ. Σε ό,τι αφορά τη νόσο Crohn, τα ποσοστά πιθανότητας δύο άνθρωποι με κοινά γονίδια να αναπτύξουν την ίδια οργανική νόσο, στα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι 20-50% ενώ σε ποσοστό συμφωνίας 10% ανέρχεται για τα διζυγωτικά δίδυμα. Για την ελκώδη κολίτιδα τα μεγέθη είναι χαμηλότερα και συγκεκριμένα υπολογίζονται σε ποσοστό 16% για τα μονοζυγωτικά δίδυμα και 4% για τα διζυγωτικά, υποδηλώνοντας έτσι μια ασθενέστερη κληρονομική συνιστώσα για την ελκώδη κολίτιδα (Orholm et al, 1991). Σε επιπλέον μελέτες μονοζυγωτικών διδύμων εμφανίζεται εντονότερη συσχέτιση μεταξύ γενετικού υποβάθρου και εκδήλωσης της νόσου του Crohn σε ποσοστό 44 – 50% ενώ η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας φτάνει μόλις το ποσοστό του 6 – 14% (Cecil, 2003; Farrell & Peppercorn, 2002).

Πιο πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιούν ζωικά πρότυπα στα οποία προκαλούν ελκώδη κολίτιδα και πραγματοποιούν γενετικές αναλύσεις GWAS μέσω των οποίων έχουν συσχετιστεί 163 γενετικοί τόποι για την ΙΦΝΕ (30 για τη νόσο του Crohn, 23 για την ελκώδη κολίτιδα και 110 και για τους δύο τύπους). Οι γενετικοί αυτοί τόποι είχαν προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας αρχικά μελέτες γενετικής σύνδεσης, καταλήγοντας στη συσχέτιση με ένα γενετικό τόπο στο χρωμόσωμα 16. Στη συνέχεια η θέση αυτή χαρακτηρίστηκε ως γενετικός τόπος NOD2, γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία περιγράφηκε ως ενδοκυτταρικός υποδοχέας που αναγνωρίζει το MDP (muramyl dipeptide – μουράμυλ-διπεπτίδιο). Το γονίδιο NOD2 είναι το γονίδιο το οποίο θεωρείται υπεύθυνο για τη νόσο του Crohn με το ποσοστό των περιστατικών να ανέρχεται στο 20%. Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού καθώς και του γονιδίου IL23R φαίνεται να σχετίζονται με τη νόσο Crohn. Μέσα από τη σύνδεση του MDP με διμερισμένο NOD2 ενεργοποιείται ο πυρηνικός παράγοντας NF-κΒ, ο οποίος αποτελεί μέρος ενός κεντρικού μονοπατιού σηματοδότησης της μεταγραφής πολλαπλών γονιδίων, που κωδικοποιούν προφλεγμονώδη αλλά και προστατευτικά μόρια. Ο NF-κΒ εμφανίζεται αυξημένος στη νόσο Crohn, όπως και πολλές φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Τα γονίδια στις χρωμοσωμικές περιοχές 2q37, 3p21, 5p13, 5q33, 10q21, 10q24 και 18p11 φαίνεται επίσης να σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου (Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007) όπως και τα γονίδια ATG16L1 και το IRGM τα οποία συμμετέχουν στον έλεγχο μηχανισμού της αυτοφαγίας (Rioux

et al, 2007).

1.3.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Λοιμώδεις παράγοντες: Στην παθογένεια της ΙΦΝΕ πιθανόν συμβάλλουν και λοιμώδεις παράγοντες. Παρά το γεγονός ότι η απάντηση σε ένα αντιγόνο καθορίζεται από το γενετικό υπόστρωμα, ενδέχεται η έκθεση σε παθογόνα όπως είναι το *Campylobacter* sp., η *Salmonella* κ.α να προκαλέσει μη ελεγχόμενη φλεγμονώδη αντίδραση.

Διατροφή: Τα επιδημιολογικά στοιχεία των τελευταίων δεκαετιών υποστηρίζουν πως ο δυτικός τρόπος ζωής φαίνεται να συμμετέχει στη πυροδότηση της ΙΦΝΕ. Είναι γνωστό πώς η δίαιτα εξακολουθεί να επιδρά στο μικροβίωμα καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής, παρά το γεγονός ότι ο αποικισμός του εντέρου ολοκληρώνεται στα τέσσερα πρώτα έτη της ζωής. Επομένως, η υιοθέτηση δυτικού προτύπου διαίτας, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή κατανάλωση φρούτων/λαχανικών και υψηλή κατανάλωση κρεάτων/λιπαρών σχετίζεται με αύξηση κινδύνου ελκώδους κολίτιδας και νόσο του Crohn. Τα πολυακόρεστα (PUFAs) καθώς και τα μονοακόρεστα (MUFAs) λιπαρά οξέα έχουν ενοχοποιηθεί για ΙΦΝΕ καθώς πληθώρα μελετών υποστηρίζουν ότι υψηλή κατανάλωση αυτών συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ΙΦΝΕ (Sakamoto et al, 2005). Σε ό,τι αφορά την κατανάλωση υδατανθράκων, αξίζει να αναφέρουμε ότι δεν έχει βρεθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ αυτής και της ΙΦΝΕ ενώ τα γλυκίσματα φαίνεται να σχετίζονται θετικά με την ΙΦΝΕ χωρίς όμως να έχουν προσδιοριστεί τα συστατικά των γλυκισμάτων τα οποία ευθύνονται για αυτή τη συσχέτιση (Chan et al, 2014; Molodecky, 2010). Ο Hou et al., (2011) υποστηρίζουν ότι η υψηλή κατανάλωση φρούτων/λαχανικών μειώνει τον κίνδυνο για νόσο του Crohn σε ποσοστό 73-80%. Αυτό οφείλεται τόσο στην υψηλή περιεκτικότητα φυτικών ινών σε αυτή την κατηγορία τροφίμων όσο και στο αυξημένο αίσθημα κορεσμού που προκαλούν μειώνοντας έτσι την κατανάλωση κρεάτων και λιπαρών. Οι φυτικές ίνες, κυρίως οι διαλυτές, φαίνεται να δρουν προστατευτικά, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης της ΙΦΝΕ. Πέραν των φυτικών ινών, προστατευτική δράση φαίνεται να δείχνει και η βιταμίνη D καθώς σε μελέτες παρατηρείται έλλειψη αυτής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (Ye et al., 2015), σε αντίθεση με τη βιταμίνη E η οποία σε υψηλές δόσεις φαίνεται να σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου Crohn (Sakamoto et al, 2005).

Κάπνισμα: Σύμφωνα με τα επιστημονικά δεδομένα, το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για τη νόσο Crohn με τις γυναίκες να επηρεάζονται σε υψηλότερο βαθμό. Σε ό,τι αφορά την UC, φαίνεται ότι το κάπνισμα δρά προστατευτικά καθώς έχει φανεί ότι άτομα εκδήλωσαν UC μετά

από τη διακοπή του καπνίσματος (Bridger et al, 2002; Cecil, 2003)

Ψυχολογικοί παράγοντες: Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι ψυχολογικοί παράγοντες, η επίδραση αυτών όμως δεν σχετίζεται με την πρόκληση της νόσου αλλά με την εκδήλωση αυτής σε άτομα με υπάρχουσα γενετική προδιάθεση. Επιπλέον, οι ψυχολογικοί παράγοντες όπως το άγχος, η κατάθλιψη, οι διαταραχές ύπνου, κ.α μπορούν να επιδράσουν στη μετάβαση της νόσου από τη φάση της ύφεσης στη φάση της έξαρσης καθώς και να επιδεινώσουν τα συμπτώματα των ασθενών (Ananthakrishnan, 2015; Maunder & Levenstein, 2008).

1.4. Κλινικά χαρακτηριστικά

Η κλινική εικόνα στην ΙΦΝΕ δεν είναι ιδιαίτερα βοηθητική για τη διάγνωση καθώς παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια των συμπτωμάτων τόσο μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από τον ίδιο τύπο όσο και στον ίδιο ασθενή μεταξύ των φάσεων ύφεσης και έξαρσης. Επιπλέον, η CD σε αντίθεση με την UC, δεν δίνει άμεσα συμπτωματολογία και δύναται να παραμείνει ασυμπτωματική για μεγάλο διάστημα. Οι ασθενείς με νόσο του Crohn (CD) παρουσιάζουν καθυστερημένη διάγνωση ενώ στην ελκώδη κολίτιδα (UC) το βασικό σύμπτωμα είναι η αιμορραγική διάρροια. Στη συμπτωματολογία της ΙΦΝΕ συνδυάζονται εκδηλώσεις οι οποίες διαφέρουν και στο είδος τους και στη βαρύτητά τους (Hendrickson et al, 2002).

1.4.1. Γενικές εκδηλώσεις CD

Τα συμπτώματα τα οποία εμφανίζουν οι ασθενείς συνήθως οφείλονται στην ειλεοτυφλική φλεγμονή. Αυτά παρουσιάζονται ως εξής:

- Απώλεια βάρους η οποία ενδεχομένως οφείλεται στη δυσασπορρόφηση
- Παρτεταμένη διάρροια
- Πυρετικά επεισόδια σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών(40%), αίσθημα κόπωσης
- Καθυστερημένη ανάπτυξη και σεξουαλική ωρίμανση κατά την παιδική ηλικία (Bernstein et al., 2015)

1.4.2. Εντερικές εκδηλώσεις ΙΦΝΕ

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ συχνά παρουσιάζουν:

- Διάρροια (με παρουσία βλέννας ή αίματος)
- Συχνές κενώσεις
- Αιμορραγία ή πόνο από τον ορθό
- Κοιλιακός πόνος και κράμπες
- Ναυτία και εμετός
- Σε ορισμένες περιπτώσεις: Πυρετός

1.4.3. Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Τόσο στη CD όσο και στη UC εμφανίζονται και εξωεντερικές εκδηλώσεις (δερματικά, ρευματολογικές, οφθαλμολογικές, αιματολογικές και ηπατοχολικές διαταραχές).

Δερματικά: γαγγραινώδες πυόδερμα, οζώδες ερύθημα

Ρευματολογικές: πληκτροδακτυλία, αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα

Οφθαλμολογικές: επισκληρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, ραγοειδίτιδα

Αιματολογικές: αναιμία(σιδηροπενική, αιμολυτική μεγαλοβλαστική)

Ηπατοχολικές διαταραχές: αυτοάνοση ηπατίτιδα, χολολιθίαση, παγκρεατίτιδα, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

1.5. Διάγνωση

Για τη συγκεκριμένη νόσο η κλινική εικόνα δεν είναι ειδική και επομένως η διάγνωσή της απαιτεί περαιτέρω έλεγχο. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η λήψη ιστορικού, δίνοντας έμφαση στην έναρξη καθώς επίσης και στη διάρκεια και ένταση των ενοχλημάτων. Επιπλέον, απαιτείται και εργαστηριακός έλεγχος. Τα αντισώματα τα οποία είναι ειδικά για τη συγκεκριμένη νόσο είναι τα περιπυρηνικά αντι-ουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αντισώματα (P-ANCA) και τα αντισώματα έναντι του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Οι ενδοσκοπήσεις και η λήψη βιοψιών χρησιμεύουν στη διερεύνηση ύπαρξης παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών των δύο τύπων της ΙΦΝΕ καθώς και στον προσδιορισμό της σταδιοποίησης της νόσου, αποτελώντας έτσι το βασικότερο εργαλείο διάγνωσης της παρούσας νόσου (Bernstein et al, 2015).

Πίνακας 1: Εξετάσεις διάγνωσης της ΙΦΝΕ

Εξετάσεις	Ευρήματα
Πλήρες αιμοδιάγραμμα	Μικροκυτταρική αναιμία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση
Δείκτες φλεγμονής	Αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
Βιοχημικές εξετάσεις	Χαμηλός σίδηρος ορού, χαμηλή φεριτίνη, υποαλβουμιναιμία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, χαμηλή κοβαλαμίνη ορού
Ενδοσκόπηση με λήψη βιοψιών	
Παρασιτολογικές εξετάσεις	Βακτηριακά παθογόνα, ωάρια και παράσιτα, Λανθάνουσα αιμορραγία, Λευκοκύτταρα κοπράνων
Ενδοσκοπικές και ακτινολογικές εξετάσεις	Γαστροσκόπηση & Κολonosκόπηση με βιοψία Παρακολούθηση ανώτερου ΓΕΣ μέσω λεπτού εντέρου, Εντεροκλυση, Κλύσμα βαρίου

Η ενδοσκόπηση καθώς και οι εξετάσεις δειγμάτων βιοψιών αποτελούν τις καλύτερες μεθόδους ανίχνευσης της νόσου. Ωστόσο, οι τεχνικές αυτές είναι αρκετά ακριβείς και επηρεάζουν ιδιαίτερα την ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς επαναλαμβάνονται συχνά.

1.6. Κοινωνικοοικονομική επίδραση

Η ΙΦΝΕ είναι μία χρόνια νόσος η οποία εκτός των άλλων επιδράσεων, επηρεάζει τους ασθενείς σε κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο. Τα συμπτώματα της παρούσας νόσου όπως για παράδειγμα η συχνότητα κενώσεων, οι κολεοστόμοι, οι διάρροιες καθώς και οι διατροφικοί αποκλεισμοί προκαλούν στους ασθενείς αρνητικά συναισθήματα όπως ντροπή, αμηχανία καθώς και μειωμένο αίσθημα αυτοπεποίθησης. Όλα αυτά επηρεάζουν έντονα την ψυχολογική κατάσταση του ατόμου με αποτέλεσμα να επιδρούν αρνητικά στην κοινωνική τους ζωή, στις διαπροσωπικές σχέσεις ακόμα και στη σεξουαλική τους ζωή (FSRH, 2014). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ συναντούν μεγάλες δυσκολίες κατά την προσπάθεια

εύρεσης εργασίας καθώς και ότι το επίπεδο εκπαίδευσης τους είναι χαμηλότερο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (Carter et al, 2004).

Σε ό,τι αφορά το οικονομικό κόστος της ΙΦΝΕ αυτό είναι ιδιαίτερα υψηλό καθώς η διάγνωση πραγματοποιείται σε νεαρή ηλικία και η νοσηρότητα εξακολουθεί να υπάρχει καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου (Carter et al, 2004). Όπως υποστηρίζεται από τους Barker et al., (2013) η φροντίδα των ασθενών με ΙΦΝΕ απαιτεί υψηλό οικονομικό κόστος αντίστοιχο με αυτό άλλων χρόνιων νοσημάτων όπως είναι ο διαβήτης και ο καρκίνος.

1.7. Θεραπεία

Η ΙΦΝΕ είναι μία χρόνια, υποτροπιάζουσα νόσος. Επομένως, η θεραπευτική αντιμετώπιση στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Πιο αναλυτικά, η θεραπεία στοχεύει στα εξής:

- Την αντιμετώπιση οξείας έξαρσης
- Τη μετάβαση στη φάση ύφεσης και την επιμήκυνση της φάσης αυτής
- Την αποφυγή της μετάβασης στη φάση έξαρσης
- Την αντιμετώπιση των εξωεντερικών εκδηλώσεων και επιπλοκών
- Τον έλεγχο της έντασης των συμπτωμάτων κατά την επιθετική μορφή
- Την επαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών
- Τη διασφάλιση της ψυχολογικής υγείας

Οι βαριές περιπτώσεις των ΙΦΝΕ απαιτούν την εισαγωγή στο νοσοκομείο ενώ οι ήπιες ή μέτριες περιπτώσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν εκτός νοσοκομείου. Η φαρμακοθεραπεία, η χειρουργική αντιμετώπιση καθώς και η διατροφική υποστήριξη αποτελούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΙΦΝΕ σε κλινικό επίπεδο.

(Triantafillidis et al, 2011; Weinstock & Elliott, 2012)

1.8. Φαρμακευτική θεραπεία

Οι κυριότερες κατηγορίες φαρμάκων οι οποίες χρησιμοποιούνται κατά τη φαρμακευτική αγωγή είναι:

- **Αντιφλεγμονώδη:** η σουλφασαλαζίνη και η μεσαλαζίνη ενδείκνυνται για τη θεραπεία της νόσου στην ελαφριά ή μέτρια μορφή της. Είναι ασφαλή, ανεκτά αλλά και αποτελεσματικά φάρμακα. Φαίνεται να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό T – λεμφοκυττάρων, δρουν αναστέλλοντας την παραγωγή αντισωμάτων από τα B – λεμφοκύτταρα. Επιπλέον, ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της μείωσης των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών που λαμβάνουν μέρος στον παθογενετικό μηχανισμό (Williams et al, 2011).
Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται σε φάσης έξαρσης της CD ή της UC . Η δράση αυτών στόχο έχει την καταστολή της μεταγραφής ιντερλευκίνης, την επαγωγή της IkB κινάσης, την καταστολή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος καθώς επίσης και τη διέγερση της απόπτωσης λεμφοκυττάρων εντερικού επιθηλιακού ιστού. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να εκτιμώνται οι παρενέργειες που προκύπτουν από τη χρήση των φαρμάκων αυτών (Carter et al, 2004).
- **Αντιβιοτικά:** Για την αντιμετώπιση των εξάρσεων της CD (συμμετοχή παχέος εντέρου – περιτρωκτικής χώρας) χρησιμοποιείται η μετρονιδαζόλη και σιπροφλοξασίνη. Τα αναερόβια βακτήρια που συμμετέχουν στην παθογένεση επιδεικνύουν ευαισθησία στο αντιβιοτικό αυτό καθιστώντας το ιδιαίτερα δραστικό (Triantafillidis et al., 2011).
- **Ανοσοκατασταλτικά:** Η αζαθειοπρίνη, η β-μερκαπτοπουρίνη καθώς και η κυκλοσπορίνη ανήκουν σε αυτή την κατηγορία και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά τόσο στην επαγωγή της ύφεσης όσο και στη διατήρηση αυτής (Triantafillidis et al, 2011).
- **Βιολογικοί παράγοντες:** Πρόκειται για χημικά αντισώματα τα οποία δρουν ενάντια σε κυττοκίνες όπως ο παράγοντας TNF-α. Η ινφλιξιμάμπη ασκεί ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση οδηγώντας σε απόπτωση των φλεγμονωδών κυττάρων. Στόχος αυτής η επαγωγή της ύφεσης μέτριας ή υψηλής βαρύτητας (Büning & Lochs, 2006).

1.9. Χειρουργική αντιμετώπιση

Το 55-75% των ατόμων που πάχουν από CD συνήθως χειρουργούνται δέκα χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου. Ο θεράπων θα πρέπει να δώσει ιδιαίτερη έμφαση στον εντοπισμό της φλεγμονής καθώς και στον τύπο της αλλοίωσης. Οι τμηματικές εκτομές αποτελούν συνήθη

χειρουργεία.

Σε ό,τι αφορά τη UC εκτιμάται ότι τελικά το 30% των ατόμων που πάχουν από τη νόσο θα χρειαστεί να χειρουργηθούν. Τα συνήθη χειρουργεία που πραγματοποιούνται για τη συγκεκριμένη νόσο είναι η κολεοκτομή καθώς και η ειλεοπρωκτική με λήκυθο ανοστόμωση (Mowat et al, 2011).

2.1 Ανάπτυξη φλεγμονής στην ΙΦΝΕ

Ως φλεγμονή χαρακτηρίζεται η απόκριση του οργανισμού σε βλαπτικούς παράγοντες. Τα συμπτώματα τα οποία εκδηλώνονται κατά την ανάπτυξη φλεγμονής είναι ερυθρότητα, οίδημα, θερμότητα, πόνος και λύση των οστών.

Ο μηχανισμός ο οποίος προκαλεί την χρόνια και ανεξέλεγκτη φλεγμονή του εντέρου που παρατηρείται στην ΙΦΝΕ δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Ωστόσο, εικάζεται ότι η ανεξέλεγκτη αυτή φλεγμονή οφείλεται στην απορρύθμιση της προστατευτικής δράσης των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου λόγω διαφόρων επιβαρυντικών παραγόντων όπως είναι το κάπνισμα, η δίαιτα, η δυσβίωση, σε άτομα με υπάρχουσα γενετική προδιάθεση (Pastorelli et al., 2013). Ένας πιθανός μηχανισμός ο οποίος εξηγεί την παθολογική ανοσολογική απόκριση και τη χρόνια φλεγμονή αποδίδεται στα μονοπάτια κυτταρικής διαφοροποίησης των ανώριμων Τ-κυττάρων. Στους υγιείς οργανισμούς ο ρόλος των Τ- βοηθητικών και των Τ- ρυθμιστικών κυττάρων είναι ο έλεγχος της παραγωγής κυτοκινών. Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ παρατηρείται διαταραγμένη ισορροπία μεταξύ αυτών των κυττάρων. Ως εκ τούτου τα Τ – ρυθμιστικά κύτταρα εμφανίζουν ελλιπή έκκριση ενώ τα Τ – βοηθητικά κύτταρα υπέρμετρη διέγερση. Στα Τ – βοηθητικά περιλαμβάνονται τα TH1 κύτταρα εκ των οποίων εκφράζονται οι IL-1, IL-6 , IL-12, IL-18 και η IFN-γ, ενώ τα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα περιλαμβάνουν τα TH2 εκ των οποίων εκκρίνονται οι IL-4, IL-5 και IL-13. Η αύξηση της διήθησης των λευκοκυττάρων των παραπάνω κυτοκινών προάγει την φλεγμονή.

Στόχος, σε φυσιολογικές συνθήκες, είναι η επίτευξη της ομοιόστασης μέσω δημιουργίας φραγμού ενάντια στην έκθεση του βλεννογόνου σε μικροοργανισμούς. Αλλοίωση του φραγμού αυτού έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση χημοκινών και τη διήθηση λευκοκυττάρων. Επιπλέον, η αλλοίωση αυτή οδηγεί σε επαγωγή της φλεγμονής γεγονός το οποίο ενδεχομένως αποτελεί αρχικό αίτιο εμφάνισης της ΙΦΝΕ (Pastorelli et al., 2013) .

2.2. Οξειδωτικό στρες και ΙΦΝΕ

Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των αντι-οξειδωτικών και προ-οξειδωτικών παραγόντων. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) αποτελούν βασικές προοξειδωτικές ουσίες. Ο ανθρώπινος οργανισμός μετατρέπει το 1-3 % του οξυγόνου

αναπνευστικής αλυσίδας σε υπεροξειδία ή ελεύθερες ρίζες. Ως ελεύθερες ρίζες ορίζονται μόρια ή άτομα τα οποία εμφανίζουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στοιβάδα. Δρούν προοξειδωτικά βλάπτοντας το DNA, λιπίδια και πρωτεΐνες. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες (GSH, SOD και καταλάσες) αντιδρούν με τις ελεύθερες ρίζες σταθεροποιώντας και μετατρέποντάς τις σε ανενεργές ρίζες. Ένας υγιής οργανισμός οδηγείται σε αύξηση της αντιοξειδωτικής του ικανότητας ακόμα και σε ποσοστό 25% όταν βρίσκεται σε αυξημένο οξειδωτικό στρες. Ως εκ τούτου το ποσοστό των ελεύθερων ριζών που απομένει από αυτή την αντίδραση είναι πολύ μικρό ώστε να βλάψει άλλα μόρια. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών μέσω της δίαιτας δύναται να ενισχύσει την αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού. Υψηλές ποσότητες αντιοξειδωτικών περιέχονται στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης (Grassmann, 2005).

Στη νόσο Crohn παρατηρείται έκθεση του οργανισμού σε οξειδωτικό στρες καθώς ο οργανισμός αδυνατεί να εξουδετερώσει τις ελεύθερες ρίζες στο βλεννογόνο του εντέρου λόγω της ύπαρξης φλεγμονής στο έντερο. Αναπόφευκτα λοιπόν, το εντερικό τοίχωμα θα υποστεί βλάβες. Σύμφωνα με τους Head και συν. (2003), διατυπώθηκε η υπόθεση ότι οι ελεύθερες ρίζες ενεργοποιούν τον NF-kB ο οποίος ενισχύει την παραγωγή του TNF – α με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος.

3.1. Γενικά στοιχεία

Το νότιο τμήμα της Χίου είναι το μοναδικό μέρος στο οποίο ευδοκίμει το μαστιχόδεντρο, τόσο λόγω του κλίματός του όσο και λόγω των εδαφολογικών χαρακτηριστικών της περιοχής. Ως εκ τούτου, κάθε προσπάθεια καλλιέργειας μαστιχόδεντρων σε άλλες περιοχές δεν επέφερε καρπούς και έτσι από το 1997 η Μαστίχα Χίου (το αρωματικό ρητινώδες δάκρυ το οποίο εκρέει από το μαστιχόδεντρο) χαρακτηρίστηκε προϊόν ΠΟΠ (Προστατευόμενης Ονομασίας Προέλευσης). Αξιοσημείωτο, θεωρείται το γεγονός ότι οι ευεργετικές και θεραπευτικές δράσεις της Μαστίχας Χίου αναφέρονται ήδη από τον 5ο αιώνα π.Χ κάνοντας γνωστή τη συμβολή της στην καταπολέμιση δυσθρεψίας, εντερικών παθήσεων, καρκίνου κ.α.(Σαββίδης, 2000).

3.2. Το Μαστιχόδεντρο

Το Μαστιχόδεντρο της Χίου, η επιστημονική ονομασία του οποίου είναι *Pistacia Lentiscus* var *Chia*, ανήκει στην οικογένεια *Anacardiaceae* του γένους *Pistaccia*. Στο γένος αυτό ανήκουν και άλλα θαμνώδη φυτά τα οποία ευδοκίμουν σε διάφορα μέρη άνα τον κόσμο όμως δεν εκκρίνουν την πολύτιμη ρητίνη την οποία εκκρίνει το μαστιχόδεντρο της νότιας Χίου.

Πιο συγκεκριμένα, το μαστιχόδεντρο είναι αειθαλής θάμνος ο οποίος αναπτύσσεται και φτάνει τα 2-4 μέτρα, σε ορισμένες περιπτώσεις φτάνει τα 5 μέτρα. Ο ρυθμός ανάπτυξης αυτού είναι αργός με αποτέλεσμα στα 40 με 50 έτη να φτάνει το μέγιστο μέγεθός του. Η ανάπτυξή του ολοκληρώνεται σε 50 με 60 χρόνια και η διάρκεια ζωής του είναι πάνω από 100 χρόνια. Το 5ο – 6ο έτος ζωής ξεκινά η παραγωγή της μαστίχας η οποία κορυφώνεται το 12ο με 15ο έτος ενώ φθίνει μετά τα 70 έτη. Σε ότι αφορά την απόδοση μαστίχας ανά δέντρο, παρατηρούνται μεγάλες διακυμάνσεις με τη μέση τιμή να κυμαίνεται μεταξύ 150 – 180 γρ. Περισσότερη αλλά και ποιοτικότερη μαστίχα παράγουν τα άρρενα δηλαδή τα αρσενικά άτομα του μαστιχόδεντρου (Σαββίδης, 2000).



Εικόνα 3: Το μαστιχόδεντρο

3.3. Συγκομιδή της ρητίνης

Η συγκομιδή καθώς και η εξαγωγή της ρητίνης γίνεται από τον Ιούλιο έως και τον Οκτώβριο ώστε να επιτυγχάνεται ομοιόμορφη πήξη της ρητίνης. Το κολλώδες και ημιδιαφανές υγρό το οποίο στάζει από το πλήρως αναπτυγμένο δέντρο, χρειάζεται 15 με 20 μέρες ώστε να στερεοποιηθεί σε ακανόνιστα σχήματα. Στη συνέχεια εμφανίζει μια κρυσταλλική μορφή ενώ υποχωρεί η πικρή γεύση του αφήνοντας ένα διακριτικό άρωμα. Η ποσότητα ρητίνης η οποία παράγεται σε ετήσια βάση από ένα πλήρως αναπτυγμένο δέντρο είναι του ενός κιλού.

Η διαδικασία η οποία ακολουθεί έπειτα από τη συλλογή της ρητίνης είναι η πλήση με νερό προκειμένου να απομακρυνθούν οι ακαθαρσίες και η ταξινόμηση και βαθμολόγηση της μαστίχας ανάλογα με το χρώμα καθώς και το μέγεθος του κόκκου (Dabos et al., 2010).

Η Μαστίχα της Χίου έχει καταχωρηθεί στον κατάλογο των προϊόντων προστατευόμενης ονομασίας προέλευσης (ΠΟΠ) της Ευρωπαϊκής Ένωσης.



Εικόνα 4: Η ρητίνη του Μαστιχόδεντρου

3.4. Ιδιότητες της μαστίχας

Η μαστίχα εμφανίζεται ως δάκρυα με διάμετρο περίπου 3 mm, ελαφρά οσμή και γεύση. Το μέγεθος του δακρύου που εκκρίνεται, ο χρόνος έκθεσης της μαστίχας στη φύση καθώς και η θερμοκρασία καθορίζουν το πόσο σκληρή θα είναι η μαστίχα. Στον νερό είναι αδιάλυτη, ενώ σε οργανικούς διαλύτες είναι διαλυτή (Σαββίδης, 2000).

3.5. Χημική σύσταση

Η χημική σύσταση της μαστίχας μελετάται συνεχώς με αποτέλεσμα να ανακαλύπτονται νέες ενώσεις στην πολύτιμη αυτή ρητίνη. Ποικιλία οργανικών συστατικών φαίνεται να αποτελούν τη ρητίνη συμπεριλαμβανομένου και του φυσικού πολυμερούς που συνιστά το μαστιχέλαιο. Η περιεκτικότητα σε μαστιχέλαιο υπολογίζεται να είναι 17 – 20% όμως σταδιακά παρατηρείται απώλεια η οποία μετριάζεται κατά την αποθήκευση σε σκιερό χώρο (Σαββίδης, 2000).

3.6. Ευεργετικές ιδιότητες της μαστίχας

Ήδη από την αρχαιότητα η μαστίχα Χίου διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ελληνική ιατρική έχοντας χρήση θεραπευτικού μέσου. Οι ευεργετικές δράσεις της παρατηρούνται κυρίως στα γαστρεντερικά προβλήματα όπως το πεπτικό έλκος, η γαστροραγία. Έναυσμα αποτέλεσαν οι ευεργετικές αυτές δράσεις για την επιστημονική κοινότητα στοχεύοντας στην περαιτέρω διερεύνηση του φυσικού αυτού προϊόντος ώστε να αναδειχθούν οι διατροφοαρμακευτικές δράσεις του σε πολλά νοσήματα. Ο μεγάλος αριθμός των μελετών οδηγεί σήμερα στην αναγνώριση πληθώρας βιολογικών δράσεων της μαστίχας. Έχει φανεί ότι η μαστίχα Χίου χάρη στο σύνολο των ευεργετικών συστατικών της παρουσιάζει αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιμικροβιακή, αντινεοπλασματική και καρδιοπροστατευτική δράση (Vallianou et al., 2011).

Αναλυτικότερα, σε ό,τι αφορά την αντιοξειδωτική της δράση οι Andrikopoulos και συν. (2003) υποστηρίζουν εμπεριστατομένα την προστατευτική δράση της μαστίχας κατά της οξείδωσης της LDL-λιποπρωτεΐνης. Την άποψη αυτή υποστηρίζουν οι Assimakopoulou και συν. (2011) έπειτα από *in vitro* μελέτη της αντιοξειδωτικής ικανότητας της μαστίχας. Η αντιφλεγμονώδης δράση της μαστίχας έχει αποδειχθεί από αρκετές μελέτες του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου. Αρχικά, οι Kaliora και συν. (2007) πραγματοποίησαν πιλοτική μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 5 άνδρες και 5 γυναίκες με ενεργή νόσο του Crohn. Οι ασθενείς λάμβαναν 2.2g MX σε καθημερινή βάση σε μορφή κάψουλας, συνεχίζοντας παράλληλα τη συμβατική

τους θεραπείας. Στα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται σημαντική μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων (CRP, IL-6, TNF-α). Στη συνέχεια η ίδια μελέτη υποστηρίζει τη συμβολή της μαστίχας στη ρύθμιση της φλεγμονής στα περιφερειακά μονοκύτταρα του αίματος μέσω της αναστολής της έκκρισης TNF-α και της επαγωγή της έκκρισης MIF (Kaliora et al., 2007b).

Κεφάλαιο 4: Πειραματική διαδικασία μελέτης

4.1. Σκοπός της μελέτης

Σκοπό της παρούσας διπλωματικής μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση και η αξιολόγηση της επίδρασης φυσικού διατροφικού συμπληρώματος και συγκεκριμένα της ημερήσιας πρόσληψης 2.8g συμπληρώματος Μαστίχας Χίου σε χρονικό διάστημα 6 μηνών, έναντι εικονικού σκευάσματος, στην κλινική εικόνα ενήλικων ασθενών με Νόσο Crohn. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του φυσικού συμπληρώματος προσδιορίστηκαν οι ακόλουθοι δείκτες:

- Μέτρηση της συγκέντρωσης IgA σε δείγμα ορού των εθελοντών ώστε να εκτιμηθούν τα επίπεδα αντισωμάτων.
- Εκτίμηση της κλινικής εικόνας των εθελοντών - ασθενών μέσω της χρήσης βιοχημικών εξετάσεων, δεικτών ενεργότητας της νόσου (Truelove & Witts και Mayo Score Activity Index - partial version), συμπλήρωση ερωτηματολογίων ώστε να εκτιμηθεί η διατροφή και η ποιότητα ζωής ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ).

Η παρούσα μελέτη ξεκίνησε έχοντας ως υπόθεση τη βελτίωση της κλινικής εικόνας και των κλινικών δεικτών των ασθενών με νόσο Crohn κατά την πρόσληψη φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου σε συνδυασμό με την φαρμακευτική αγωγή του εκάστοτε ασθενούς

4.2. Πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής

Αντικείμενο μελέτης της παρούσας διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής (double-blind randomized placebo controlled clinical trial) αποτελεί η επίδραση διατροφικού συμπληρώματος με φυσική Μαστίχα Χίου σε φυσικούς δείκτες εθελοντών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο (ελκώδης κολίτιδα και νόσος Crohn) έναντι εικονικού σκευάσματος. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Η τυφλοποίηση ανατέθηκε σε ανεξάρτητη αρχή. Η EMX ανέλαβε την παραγωγή τόσο του συμπληρώματος όσο και του εικονικού σκευάσματος.

Με τη χρήση του δείκτη ενεργότητας της νόσου Crohn Harvey-Bradshaw και της ελκώδους

κολίτιδας Trulove & Witts, επιλέχθηκαν άνδρες και γυναίκες οι οποίοι είχαν ήπια έως μέτρια έξαρση νόσου, καθώς και εθελοντές οι οποίοι βρίσκονταν σε ύφεση προκειμένου να εκτιμηθεί ο ρυθμός υποτροπής της νόσου.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα στην ομάδα παρέμβασης η οποία λάμβανε το συμπλήρωμα Μαστίχας Χίου σε δοσολογία των 2.8g ημερησίως και στην ομάδα ελέγχου η οποία λάμβανε το εικονικό σκεύασμα ημερησίως.

Η διάρκεια η οποία είχε η παρέμβαση με ταμπλέτες Μαστίχας Χίου 6 μήνες. Σημανικό είναι να αναφερθεί το γεγονός ότι η πρόσληψή της ήταν καθημερινή. Η ομάδα ελέγχου λάμβανε εικονικό σκεύασμα. Επιπλέον, η αγωγή δεν διακόπηκε από τους ασθενείς και των δύο ομάδων.

Κριτήρια ένταξης αποτέλεσαν τα ακόλουθα:

- Ηλικία εθελοντών: 18-67 ετών,
- Διάγνωση της νόσου με κολονοσκόπηση,
- Δραστικότητα της νόσου: νόσο Crohn >4
4<ελκώδη κολίτιδα<11,
- Καλπροτεκτίνη κοπράνων >200μg/g,
- Εθελοντές στην αναπαραγωγική ηλικία,
- Σταθερή θεραπεία με
στεροειδή για διάστημα >= 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της δοκιμής,
μεσαλαμίνη για διάστημα 4 εβδομάδων
ανοσοκατασταλτικά για διάστημα 8 εβδομάδων
- Κατά τη διάρκεια της μελέτης: σταθερή φαρμακευτική αγωγή

Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν τα ακόλουθα:

- Καρδιαγγειακά ή καρκίνος οποιασδήποτε μορφής,
- Ιατρικό ιστορικό τελευταίων 12 μηνών: Έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, ή εγκεφαλικό επεισόδιο
- Ψυχιατρικές νόσοι, κύηση, θηλασμός,
- Χειρουργείο στο έντερο σε διάστημα <= 3 μηνών πριν την μελέτη,
- Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση ή νοσηλεία κατά τη διάρκεια της μελέτης,

- Σύνδρομο βραχέως εντέρου,
- Παρουσία ενός ενδόκοιλιακού αποστήματος ή συριγγίου βάση κλινικών ή ακτινολογικών ενδείξεων,
- Ειλεοστομία, Κολοστομία.

Εν συνεχεία της αναλυτικής ενημέρωσης, συμπληρώθηκε γραπτή συγκατάθεση των εθελοντών για τη συμμετοχή τους καθώς και τη συμμόρφωσή τους στο πρωτόκολλο.

Πέραν της συμπλήρωσης της συγκατάθεσης, έγινε λήψη ιατρικού ιστορικού, δημογραφικών στοιχείων, διατροφικού ιστορικού (ανάκληση 24-ώρου, MedDiet score), ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και λήψη αίματος όπς επίσης τη συμπλήρωση του **Inflammatory Bowel Disease score**.

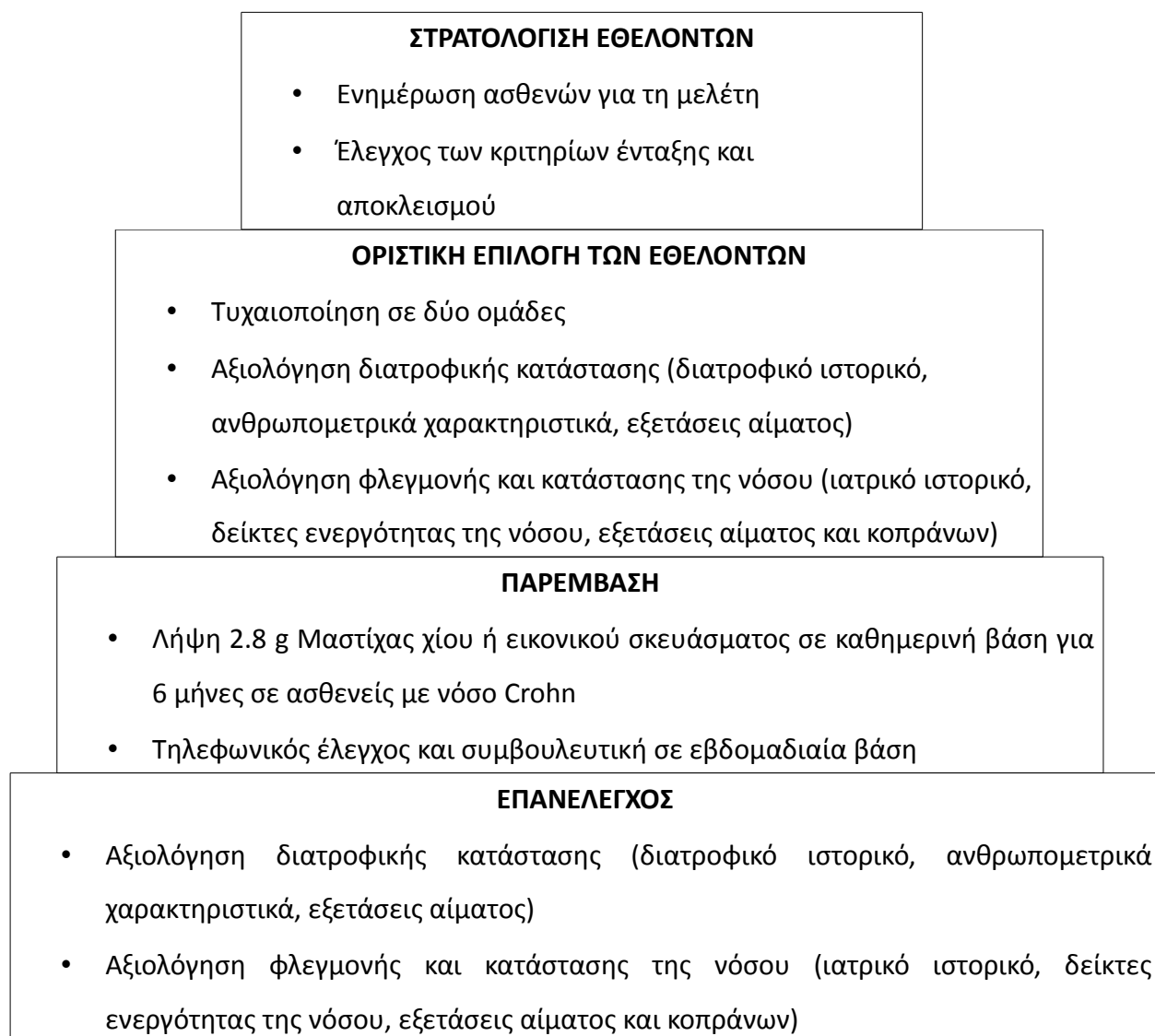
4.3. Διάγραμμα ροής της παρούσας κλινικής δοκιμής

Τέσσερα βασικά στάδια αποτέλεσαν μέρος της κλινικής δοκιμής.

Το στάδιο:

- Στρατολόγηση εθελοντών
- Οριστική επιλογή εθελοντών
- Παρέμβαση
- Επανελέγχος

Σχήμα 1: Αναλυτικό σχήμα των τεσσάρων σταδίων



4.4. Στάδιο της παρέμβασης

Κάθε εθελοντής της παρούσας κλινικής μελέτης εντάσσεται τυχαία στην ομάδα παρέμβασης ή στην ομάδα ελέγχου καθώς όπως έχει αναφερθεί και νωρίτερα η μελέτη αυτή είναι τυχαιοποιημένη και <<διπλά τυφλή>>. Η κατάλληλη τυχαιοποίηση είναι επιθυμητή ώστε να μειωθεί το σφάλμα επιλογής κατά την είσοδο των ασθενών στην κλινική δοκιμή. Ο τρόπος με τον οποίο πραγματοποιήθηκε η τυχαιοποίηση ήταν με τη χρήση εσώκλειστων αριθμημένων και ταξινομημένων αδιαφανών φακέλων με ίση (1:1) κατάταξη των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Η τυφλοποίηση ανατέθηκε σε τρίτο φορέα, διασφαλίζοντας έτσι την έγκυρη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της κάθε

θεραπευτικής παρέμβασης.

Τα σκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνταν στη μελέτη -συμπλήρωμα Μαστίχας Χίου/εικονικό φάρμακο- παρασκευάζονταν από την Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου. Τα δύο είδη ταμπλετών είχαν ίδιο σχήμα, ίδιο μέγεθος, ίδια γεύση, ίδιο άρωμα και ίδια υφή. Η σύστασή τους διέφερε. Η ταμπλέτα placebo είχε την εξής σύσταση: 70% άμυλο, 14% μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, 8% άνυδρο διβασικό φωσφορικό ασβέστιο, 6% γλυκολικό νατρίουχο άμυλο και 2% στεατικό μαγνήσιο. Κάθε ασθενής λάμβανε τις τέσσερις ταμπλέτες ημερησίως σε χρονικό διάστημα έξι μηνών. Κατά το χρονικό διάστημα της παρέμβασης πραγματοποιήθηκε τακτική τηλεφωνική επικοινωνία των ερευνητών με τους εθελοντές προκειμένου να γίνει καταγραφή πληροφοριών σχετικά με την κατάσταση της υγείας αυτών, την καθημερινή λήψη των ταμπλετών, τυχόν παρενέργειες ή αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή των συμμετεχόντων. Επιπλέον, οι ερευνητές παρείχαν διατροφικές συμβουλές και συμμετείχαν στην επίλυση τυχόν αποριών και προβληματισμών. Επανελέγχος των συμμετεχόντων (follow up) πραγματοποιήθηκε μετά τη λήξει τού ορισμένου χρόνου παρέμβασης (6 μήνες) κατά τον οποίο έλαβαν χώρα οι ίδιες διαδικασίες που είχαν πραγματοποιηθεί στην έναρξη της μελέτης (χρόνος 0).

4.5. Εργαστηριακές αναλύσεις

1. Απομόνωση ορού και πλάσματος

Συλλογή των δειγμάτων αίματος έγινε σε vacutainer παρουσία και απουσία αντιπηκτικού παράγοντα, ώστε να γίνει απομόνωση πλάσματος και ορού αντίστοιχα. Τα vacutainer παρέμειναν σε θερμοκρασία δωματίου για διάστημα 30 λεπτών. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε φυγοκέντρηση για 10 λεπτά στις 3.000 στροφές (rpm), σε θερμοκρασία δωματίου. Από το υπερκείμενο παραλήφθηκε ο ορός και το πλάσμα με πιπέτα και τοποθετήθηκαν σε erpendorfs των 1,5 mL (6 μερίσματα). Τέλος, έγινε αποθήκευση σε βαθιά κατάψυξη (-80°C) μέχρι να γίνει εκτέλεση των προκαθορισμένων εργαστηριακών αναλύσεων.

2. Γενική εξέταση αίματος και βιοχημικός έλεγχος

Σε βιοχημικό αναλυτή (BS 200E, MINDRAY) έγινε ανάλυση των δειγμάτων ορού και πλάσματος.

3. Μέτρηση επιπέδων IgA_ASCA

Τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι του σαγχαρομύκητα μετρήθηκαν με την μέθοδο

"Sandwich ELISA".

4. Διατροφική ανάλυση

Το πρόγραμμα Nutritionist Pro αποτέλεσε το εργαλείο ανάλυσης της διατροφής των ασθενών τόσο σε μακροθρεπτικά όσο και σε μικροθρεπτικά συστατικά.

5.1. Προσδιορισμός επιπέδων IgA_ASCA ορού

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της ανοσοσφαιρίνης A (IgA) στα δείγματα ορού των συμμετεχόντων στη μελέτη διενεργήθηκε με τη μέθοδο "Sandwich ELISA". Η τεχνική αυτή (Enzyme – Linked Immunosorbent Assay – Ενζυμικός Ανοσοπροσροφητικός Προσδιορισμός) αποτελεί μια μέθοδος υψηλής ευαισθησίας και εξειδίκευσης και χρησιμοποιείται για βιοχημικούς προσδιορισμούς καθώς επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό αντιγόνων, αντισωμάτων, κυτταροκινών, ορμονών, και χημικών ουσιών σε βιολογικά δείγματα.

Αντιδραστήρια – Όργανα

1. Φωτόμετρο ELISA
2. Εξειδικευμένο Elisa Kit για ανοσοσφαιρίνη A (IgA)
3. Αυτόματες πιπέτες και tips (1-10 μ L, 10-100 μ L, 100-1000 μ L)
4. Τρυβλίο 96 βοθρίων
5. Eppendorfs των 1.5 mL και 2 mL
6. Απιονισμένο νερό
7. Φυγόκεντρος
8. Falcons των 50 mL
9. Vortex

Αρχή της μεθόδου Sandwich ELISA

Η ELISA είναι μία μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται κυρίως στην ανοσολογία στοχεύοντας στην ανίχνευση αντισώματος ή αντιγόνου σε ένα δείγμα. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό αντιγόνων που δεσμεύονται μεταξύ δύο αντισωμάτων, ειδικών για το συγκεκριμένο αντιγόνο. Βασίζεται στην ειδική αλληλεπίδραση μεταξύ αντιγόνου και αντισώματος. Το αντιγόνο το οποίο πρόκειται να μετρηθεί πρέπει να περιέχει τουλάχιστον δύο θέσεις σύνδεσης (αντιγονικά επιτόπια) στις οποίες μπορούν να προσδεθούν τα αντισώματα, καθώς τα δύο διαφορετικά αντισώματα αναγνωρίζουν διαφορετικούς επιτόπους του

αντιγόνου. Τα αντισώματα τα οποία χρησιμοποιούνται κατά την πρόσδεση και την ανίχνευση των αντιγόνων είναι είτε μονοκλωνικά είτε πολυκλωνικά. Τα μονοκλωνικά αντισώματα επιτυγχάνουν επαρκής ανίχνευση καθώς και ποσοτικοποίηση ιδιαίτερα μικρών ποσοτήτων αντιγόνου καθώς αναγνωρίζουν μία θέση σύνδεσης με το αντιγόνο. Από την άλλη, ως αντισώματα πρόσδεσης χρησιμοποιούνται τα πολυκλωνικά αντισώματα. Το πρώτο αντίσωμα είναι ακινητοποιημένο σε στερεή αδρανή επιφάνεια. Η προσθήκη του εξεταζόμενου δείγματος οδηγεί στη δέσμευση του προς ανίχνευση αντιγόνου, άγνωστης συγκέντρωσης, στο πρώτο αντίσωμα. Στη συνέχεια, αφού πραγματοποιηθεί αντίδραση του πρώτου αντισώματος με το εξεταζόμενο αντιγόνο, λαμβάνει χώρα έκπλυση ώστε να απομακρυνθεί ό,τι δεν δεσμεύτηκε. Έπειτα, διάλυμα δεύτερου αντισώματος προστίθεται έναντι του αντιγόνου. Το δεύτερο αυτό αντίσωμα είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με ένζυμο, το οποίο μπορεί να αντιδράσει με ένα άχρωμο υπόστρωμα και να δώσει έγχρωμο προϊόν. Μετά τη δέσμευση του αντιγόνου από τα δύο αντισώματα ακολουθεί έκπλυση, ώστε να απομακρυνθεί ό,τι δε δεσμεύθηκε από αυτά. Εν συνεχεία, προστίθεται ανιχνευτής για τη δημιουργία συμπλόκου αντισώματος-αντιγόνου και ανιχνευτή. Επαναλαμβάνεται η διαδικασία πλύσης και προστίθεται ειδικό υπόστρωμα και ακολουθεί χρωματομετρική αντίδραση. Η ένταση του χρώματος του παραγόμενου προϊόντος είναι ανάλογη της ποσότητας του προς προσδιορισμού αντιγόνου στο αρχικό δείγμα. Το προϊόν της αντίδρασης απορροφά στα 450 nm. Η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς το προς ανάλυση δείγμα δεν χρειάζεται να καθαριστεί προηγουμένως και επιπλέον η τεχνική παρουσιάζει υψηλού βαθμού ευαισθησία.

Αναλυτική πορεία

Τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης A (ASCA) των ασθενών με νόσο Crohn, προσδιορίστηκαν με εξειδικευμένο ELISA Kit. Το πρωτόκολλο της πειραματικής διαδικασίας, όπως καθορίζεται από την κατασκευαστική εταιρεία, έχει ως εξής:

1. Τα αντιδραστήρια, τα πρότυπα και τα δείγματα των εθελοντών προετοιμάζονται σύμφωνα με τις οδηγίες του πρωτοκόλλου.
2. Έπειτα, 100 μL από τα δείγματα των ασθενών προστίθενται στα βοθρία του τρυβλίου, τα οποία είναι επιστρωμένα με το αντίσωμα IgA.
3. Το τρυβλίο καλύπτεται και αφήνεται να επωαστεί για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
4. Μετά το πέρας των 30 λεπτών, το περιεχόμενο απομακρύνεται και το τρυβλίο

ξεπλένεται 3 φορές, χρησιμοποιώντας 300 μ L Wash Buffer (διάλυμα πλύσης) σε κάθε βοθρίο.

5. Στη συνέχεια, 100 μ L από το ένζυμο προστίθεται σε κάθε βοθρίο.
6. Το τρυβλίο καλύπτεται και αφήνεται να επωαστεί για άλλα 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
7. Το περιεχόμενο απομακρύνεται και το τρυβλίο ξεπλένεται 3 φορές, χρησιμοποιώντας 300 μ L Wash Buffer (διάλυμα πλύσης) σε κάθε βοθρίο. Μετά την τελευταία έκπλυση τα υπολείμματα του Wash Buffer απομακρύνονται χτυπώντας δυνατά τη βάση γυρισμένη ανάποδα σε απορροφητικό χαρτί.
8. Στη συνέχεια προστίθενται 100 μ L υποστρώματος (Substrate) τετραμεθυλοβενζιδίνης σε κάθε βοθρίο.
9. Το τρυβλίο καλύπτεται και ακολουθεί επώαση για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
10. Προστίθενται 100 μ L όξινου διαλύματος τερματισμού (Stop solution) σε κάθε βοθρίο, σηματοδοτώντας τη διακοπή της αντίδρασης.
11. Το τρυβλίο καλύπτεται και αφήνεται να επωαστεί για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το χρώμα μετατρέπεται από μπλε σε κίτρινο, με την ένταση να είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του αντισώματος στο δείγμα.
12. Τέλος, τοποθετείται το τρυβλίο στο φωτόμετρο ELISA και μετράται η απορρόφηση στα 450 nm. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σύμφωνα με την πρότυπη καμπύλη.

5.2. Στατιστική επεξεργασία

Το στατιστικού πακέτου SPSS (version 21) αποτέλεσε το εργαλείο της στατιστική ανάλυση η οποία πραγματοποιήθηκε για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων. Όλες οι τιμές δίδονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση (Mean $\pm$ SD). Εφαρμόστηκε σύγκριση ANOVA και Paired Samples T test. Τέλος, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p=0.05$.

Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα

6.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Πριν την έναρξη της παρούσας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, έγινε καταγραφή των χαρακτηριστικών του πληθυσμού που στρατολογήθηκε. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη (N=107) φαίνονται στον Πίνακα 4. Στο χρόνο 0, δηλαδή στο χρόνο πριν την παρέμβαση, όλοι οι ασθενείς ήταν νορμοβαρείς.

Πίνακας 2: Περιγραφικά χαρακτηριστικά εθελοντών

Χαρακτηριστικό	Ομάδα ελέγχου	UC	CD
Φύλο (Α/Γ)	45%/ 55%	50%/50%	67%/33%
Ηλικία (έτη)	24,8±3,7	35,2±3,5	36,5±11.9
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	24,0±4,9	23,2±5,1	25,25±4,4

6.2. Επίπεδα IgA (ASCA) εθελοντών πριν την έναρξη της παρέμβασης

Προκειμένου να γίνει σωστή εκτίμηση των συμμετεχόντων στην παρέμβαση πραγματοποιήθηκε ανάλυση των επιπέδων IgA (ASCA) σε δείγματα ορού των ασθενών. Τα ευρήματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Επίπεδα IgA – ASCA

IgA – ASCA (U/ml)	MO±SO
Control (n=19)	225.7±455,4
UC (n=21)	370,9±359,4
CD (n=67)	1902,2±2444,9

Παρατηρείται επομένως ότι η ασθενείς με νόσο Crohn εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα IgA (ASCA) σε σύγκριση με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα καθώς και με την ομάδα ελέγχου, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία. Επομένως, επιλέχθηκε να γίνει

παρέμβαση στους ασθενείς με νόσο Crohn ώστε να διερευνηθεί αν και κατά πόσο θα μειωθούν τα επίπεδα IgA με την καθημερινή πρόσληψη Μαστίχας Χίου.

Στον Πίνακα παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο Crohn που συμμετείχαν στην παρέμβαση.

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά ασθενών με CD που μπήκαν στην παρέμβαση

Χαρακτηριστικό	Mastiha (N=8)	Mastic (N=9)
Φύλο (Α/Γ)	77%/23%	57%/43%
Ηλικία (έτη)	34,6±10,6	38,4±13,2
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	24,2±3,4	26,3±5,4

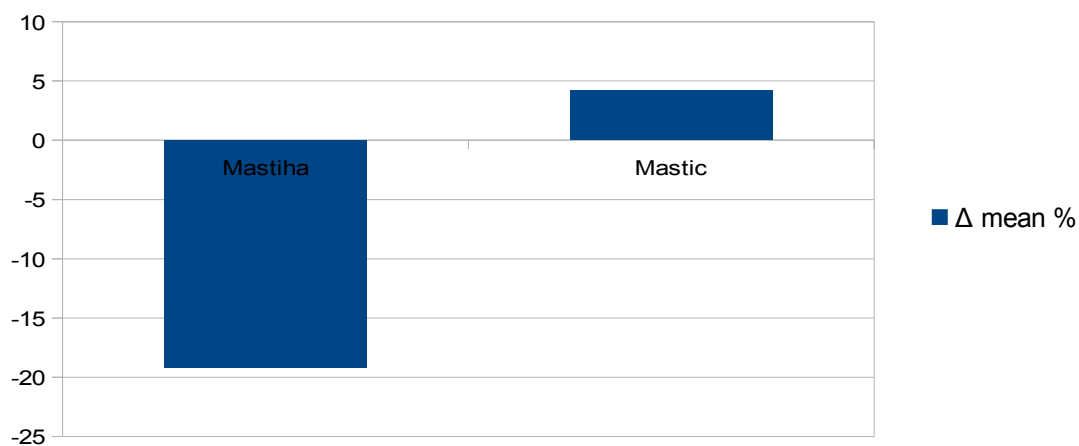
6.3. Επίδραση φυσικού συμπληρώματος με Μαστίχα Χίου στα επίπεδα IgA των εθελοντών έπειτα από 6 μήνες παρέμβασης.

Τα αποτελέσματα τα οποία προκύπτουν μετά την παρέμβαση παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να επισημανθεί το γεγονός ότι παρατηρείται μείωση των επιπέδων IgA στους ασθενείς με CD οι οποίοι λάμβαναν καθημερινά MX για χρονικό διάστημα 6 μηνών. Ενώ αντίθετα οι ασθενείς με CD οι οποίοι λάμβαναν το εικονικό σκεύασμα παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων IgA.

Πίνακας 5: Αξιολόγηση επιπέδων IgA στο χρόνο 0 και στο χρόνο 6 στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου

	Mastiha(n=8)			Mastic(n=9)		
	MO±SD			MO±SD		
	Time 0	Time 6	P	Time 0	Time 6	P
IgA_ASCA(U/ml)	1234,5±2395	997,2±1541	0,47	527,8±373,7	549,8±574,9	0,28

Στο σχήμα 2 που ακολουθεί παρουσιάζεται το ποσοστό μείωσης των επιπέδων IgA στους ασθενείς με CD που λάμβαναν MX, καθώς και το ποσοστό αύξηση των επιπέδων IgA στους ασθενείς με CD οι οποίοι λάμβαναν το εικονικό σκεύασμα.



Σχήμα 2: Διαφορά % των επιπέδων IgA μεταξύ Verum και Placebo

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου χαρακτηρίζονται από χρόνια γαστρεντερική φλεγμονώδη διαταραχή επηρεάζοντας κάθε πτυχή της ζωής του ασθενούς σε καθημερινή βάση. Πέραν αυτού, η συγκεκριμένη νόσος συνεπάγεται σημαντικό κόστος επιβαρύνοντας οικονομικά το σύστημα υγείας και την κοινωνία. Η ΙΦΝΕ συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια καθώς η επίπτωση και ο επιπολασμός της νόσου συνεχώς αυξάνονται. Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι στην Ευρώπη προσβάλλονται από τη νόσο 2,5 - 3 εκατομμύρια άνθρωποι, το κόστος υγειονομικής περίθαλψης του οποίου ανέρχεται σε 4,6 - 5,6 δις ευρώ/έτος (Burisch και συν, 2013). Το γεγονός αυτό καθιστά αναγκαία την αναζήτηση εναλλακτικών μέσων ώστε να δράσουν υποστηρικτικά της φαρμακευτικής αγωγής συμβάλλοντας στη διαχείριση της νόσου.

Για τον λόγο αυτό έχουν εξεταστεί πολλά φυσικά προϊόντα. Ένα από αυτά είναι η Μαστίχα Χίου, η αρωματική ρητίνη του μαστιχόδεντρου. Οι έως σήμερα έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί εξετάζοντας την επίδραση του φυσικού αυτού προϊόντος στην ΙΦΝΕ παραθέτουν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Πολλές είναι οι κλινικές δοκιμές οι οποίες έχουν αναδείξει τις αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις και αντινεοπλασματικές δράσεις της Μαστίχας Χίου, γεγονός το οποίο αποδίδεται στα φυτοχημικά συστατικά (τα τερπέπια και τις φαινολικές ενώσεις) που περιέχονται στο φυσικό αυτό προϊόν. Οι ευεργετικές αυτές δράσεις πιθανότερο να αποδίδονται στο συνδυασμό των συστατικών αυτών, παρά στα επιμέρους συστατικά της ΜΧ.

Η Μαστίχα Χίου αποτέλεσε ερευνητικό ενδιαφέρον και στην παρούσα διπλωματική μελέτη στα πλαίσια της οποίας διερευνήθηκε η επίδραση της ημερήσιας πρόσληψης 2.8g φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου, έναντι εικονικού σκευάσματος, στην κλινική εικόνα ενήλικων ασθενών με νόσο Crohn. Το χρονικό διάστημα χορήγησης του συμπληρώματος ορίστηκε σε έξι μήνες. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της Μαστίχας Χίου βασίστηκε στην κλινική εικόνα των ασθενών καθώς και στα επίπεδα αντισώματος IgA (ASCA).

Τα αποτελέσματα τα οποία προκύπτουν από την παρούσα κλινικής δοκιμής είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Φαίνεται ότι η κατανάλωση φυσικού συμπληρώματος Μαστίχας Χίου έχει ευεργετική επίδραση τόσο στην κλινική εικόνα των ασθενών όσο και στην ποιότητα ζωής αυτών. Συγκεκριμένα, αποδεικνύεται ότι η ημερήσια κατανάλωση 2.8 g Μαστίχας πιθανόν να έχει προστατευτική επίδραση στην εξέλιξη της φλεγμονής καθώς οδήγησε σε μείωση των επιπέδων IgA (ASCA) στους ασθενείς που έλαβαν το συμπλήρωμα.

Όπως σε κάθε μελέτη, έτσι και στη παρούσα υπήρχαν κάποιοι περιορισμοί. Πάρα ταύτα η μελέτη διαθέτει αναμφισβήτητα πολλά πλεονεκτήματα. Έτσι επομένως, η βιβλιογραφία αποδεικνύει την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν παρά το γεγονός ότι τα εργαλεία αυτά (IBDQ, δείκτες ενεργότητας, short FFQ, ανάκληση 24ωρου) είναι αυτοδηλώμενα - και ενδεχομένος να υπεισέρχεται ο παράγοντας της υποκειμενικότητας. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι το μικρό μέγεθος πληθυσμού της έρευνας αποτέλεσε περιορισμό της μελέτης, τα αποτελέσματα όμως είναι εθαρρυντικά και αποτελούν σημαντικό έναυσμα για την οργάνωση και υλοποίηση μιας μεγαλύτερης κλινικής δοκιμής χορήγησης Μαστίχας Χίου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, η οποία θα εξετάσει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα την επίδραση του φυσικού αυτού προϊόντος και θα καταλήξει σε ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Ανακεφαλαιώνοντας, μέσω των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης θέτονται οι βάσεις για τη διερεύνηση του ρόλου που διαδραματίζει η Μαστίχα Χίου στη διαχείριση των ΙΦΝΕ, επικουρικά της φαρμακευτικής αγωγής. Περαιτέρω έρευνες αναμένεται να διεξαχθούν προκειμένου να εξετάσουν εκτενέστερα την βελτίωση της κλινικής εικόνας και των επιπέδων φλεγμονής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έπειτα από πρόσληψη του φυσικού αυτού προϊόντος πλούσιου σε ευεργετικά συστατικά, παράλληλα με τη συμβατική φαρμακοθεραπεία τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ananthakrishnan AN. *Epidemiology and risk factors for IBD*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 12 205-217 2015. doi:10.1038/nrgastro.2015.34
- Andrikopoulos NK, Kaliora AC, Assimopoulou AN, Papapeorgiou VP. *Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against in vitro LDL oxidation*. Phytotherapy research : PTR. 2003;17(5):501-7. Epub 2003/05/16.
- Assimopoulou, A.N.; Zlatanov, S.N.; Papageorgiou, V.P. *Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrates*. Food Chemistry.
- Büning C, Lochs H. *Conventional therapy for Crohn's disease*, World J Gastroenterol. 2006 Aug 14;12(30):4794-806.
- Barker D, Arnott I, Bloom S et al. *Standards for the Healthcare of People who have Inflammatory Bowel Disease (IBD)*. The IBD Standards Group, 2013 Update
- Bernstein C, Eliakim A, Fedail S. et al. *Inflammatory bowel disease*. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Update 2015
- Bridger S, Lee JCW, Bjarnason I, Lennard Jones JE Macpherson AJ. *In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis*. Gut 2002;51:21–25
- Carter MG , Lobo AJ, Travis SPL (on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology). *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. Gut 2004;53(Suppl V):v1–v16. doi: 10.1136/gut.2004.043372
- Cecil. *Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου*. Στο: Παθολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 5η έκδοση, 2003: 420-2
- Chan SSM, Luben R, van Schaik F et al. *Carbohydrate Intake in the Etiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. *Inflamm Bowel Dis* Volume 20, Number 11, November 2014
- Dabos, K.J., et al., *Is Chios mastic gum effective in the treatment of functional dyspepsia? A prospective randomised double-blind placebo controlled trial*. J Ethnopharmacol, 2010.127(2): p. 205-9.
- Farrell RJ, Peppercorn MA. *Ulcerative colitis*. Lancet, 2002; 359: 331–340
- FSRH - Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (Clinical Effectiveness Unit). *Sexual*

and Reproductive Health for Individuals with Inflammatory Bowel Disease. 2009, Update 2014

- Grassmann J. *Terpenoids as plant antioxidants*. Vit Horm, 2005; 72: 505-35.
- Harvey RF, Bradshaw JM. *A simple index of Crohn's-disease activity*. Lancet. 1980;315(8167):514.
- Head, K.A. and J.S. Jurenka, *Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis--pathophysiology and conventional and alternative treatment options*. Altern Med Rev, 2003. 8(3): p. 247-83.
- Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. *Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease*. Clin Microbiol Rev 2002 Jan;15(1):79-94
- Hou JK, Abraham B, El-Serag H. *Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature*. The American Journal of Gastroenterology 106, 563-573 (April 2011) | doi:10.1038/ajg.2011.44
- Kaliora AC, Stathopoulou MG, Triantafillidis JK, Dedoussis GV, Andrikopoulos NK. *Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease*. World journal of gastroenterology. 2007;13(5):748-53. Epub 2007/02/06.
- Langholz E. *Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history*. Ther Adv Gastroenterol (2010) 3(2) 7786 DOI: 10.1177/ 1756283X10361304
- Lapidus, A., et al., *Clinical course of colorectal Crohn disease: a 35-year follow-up study of 507 patients*. Gastroenterology, 1998. 114(6): p. 1151-60.
- Maunder RG, Levenstein S. *The Role of Stress in the Development and Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiological Evidence*. Current Molecular Medicine 2008, 8, 247-252
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. *Increasing incidence and prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with time, based on systematic review*. Gastroenterology, 2012 Jan;142(1):46-54
- Mowat C, Cole A, Ahmad T et al, (για το τμήμα ΙΦΝΕ της Βρετανικής Κοινότητας Γαστρεντερολογίας). *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults Gut* .2011;60:5 571-607
- Novak EA, Mollen KP. *Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease*. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2015 Volume 3 Article 62

- Loftus EV Jr. *Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences*. Gastroenterology 2004;126:1504–1517
- Orhlom M, Munkholm P, Langholz E et al. *Familial occurrence of inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 1991; 324: 84-88.
- Pastorelli L, De Salvo C, Mercado JR, Vecchi M, Pizarro TT. *Central Role of the Gut Epithelial Barrier in the Pathogenesis of Chronic Intestinal Inflammation: Lessons Learned from Animal Models and Human Genetics*. Front Immunol, 2013. 4: p. 280.
- Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD et al. *Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis*. Nat Genet, 2007. 39(5): p. 596-604.
- Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. *Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease*. World journal of gastroenterology. 2012, 18, 105-118
- Sakamoto N, Kono S, Wakai K et al *Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan*. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflamm Bowel Dis. 2005 Feb;11(2):154-63.
- Vallianou, I., et al., *Camphene, a plant-derived monoterpene, reduces plasma cholesterol and triglycerides in hyperlipidemic rats independently of HMGCoA reductase activity*. PLoS One, 2011. 6(11): p. e20516.
- Weinstock JV, Elliott DE. *Translatability of helminth therapy in inflammatory bowel diseases*. Int J of Parasitology 43, 2013, 245-251
- Williams C, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. *Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease*. Ther Adv Gastroenterol (2011) 4(4) 237248 DOI: 10.1177/ 1756283X11405250.
- Yamamoto T., 2013, *Nutrition and diet in inflammatory bowel disease*. Curr Opin Gastroenterol, 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. Epub 2016/02/18
- Δεδούσης Γ. Γενετικοί Παράγοντες στο: «Ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος. Ελκώδης κολίτις και νόσος Crohn». 3η έκδοση, του Ιωάννη Τριανταφυλλίδη, Ελληνική ομάδα μελέτης των ΙΦΝΕ, Αθήνα 2006

- Σαββίδης Θ. *Το μαστιχόδενδρο της Χίου (Pistacia lentiscus var. Chia)*. ISBN: 960-343-528-7, Εκδοτικός οίκος Αδελφών Κυριακίδη Α.Ε., 2000.
- Τριανταφυλλίδης Ι. «*Ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος. Ελκώδης κολίτις και νόσος Crohn*». 3η έκδοση, Ελληνική ομάδα μελέτης των ΙΦΝΕ, Αθήνα 2006

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A.1. Κωδικός ασθενούς

A.2. Όνομα: Επώνυμο:

A.3. Τηλέφωνο οικίας: Κινητό:

A.4. Έτος γέννησης:

A.5. Οικογενειακή κατάσταση:

Παντρεμένος ανύπαντρος διαζευγμένος χήρος

Έτη εκπαίδευσης:

Ένα έως εννέα χρόνια (1-9) εκπαίδευσης

Δέκα έως δώδεκα (10-12) χρόνια εκπαίδευσης

Πάνω από δώδεκα (>12) χρόνια εκπαίδευσης

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ύψος:

Βάρος:

ΔΜΣ:

ΝΟΣΟΣ

Ελκώδης κολίτιδα

Νόσος Crohn

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

HARVEY & BRADSHAW ACTIVITY INDEX

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

Συνολικό σκορ> 4 ενεργός νόσος

Συνολικό σκορ> 12 σοβαρή νόσος

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

PARTIAL MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC

(ύφεση= μέχρι 1, ήπια= 2-4, μέτρια=5-6, σοβαρή= 7-9)

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) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

Σοβαρή νόσος



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 αναγκασία για την περίπτωση 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
