



Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής

Θέμα: Επίπεδα μυελοϋπεροξειδάσης (ΜΡΟ) στον ορό ασθενών με ΙΦΝΕ

Πτυχιακή Εργασία

Ευαγγελία Μέντσιου-Νικολάου



Εικόνα 1. ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ.

Αθήνα , 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

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

Νικόλαος Καλογερόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής , Χημείας Τροφίμων και Περιβάλλοντος,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κωνσταντίνος Τσίγκος
Ενδοκρινολόγος - Καθηγητής Ενδοκρινολογίας,
Διατροφής και Μεταβολισμού, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Εγώ, η Ευαγγελία Μέντσιου-Νικολάου

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.

Ευχαριστίες:

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα επίκουρη καθηγήτρια κ. Ανδριάννα Καλιώρα που μου έδωσε την δυνατότητα να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα και για τη βοήθεια της στην διόρθωση της τρέχουσας εργασίας όσο και για τις γενικές γνώσεις που μου μετέδωσε τόσο κατά την εκπόνηση αυτής της εργασίας, όσο και κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την διδακτορική φοιτήτρια, Χαραλαμπία Αμερικάνου που συνέδραμε τόσο στην εκπόνηση του πειραματικού μέρους της εργασίας, όσο και σε θεωρητικό επίπεδο. Επίσης, υπήρξε συνεχής συμπαράσταση και καθοδήγηση.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους δικούς μου ανθρώπους, που με στηρίζουν σε κάθε βήμα και κατά την διάρκεια αυτής της μελέτης.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:.....	7
ABSTRACT:.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ:	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ:	11
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	12
<i>ΜΕΡΟΣ Α΄ : ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ</i>	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	18
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ:	18
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ:.....	18
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ:.....	20
1.3.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ:.....	20
1.3.2 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ:.....	22
1.3.3 ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ:	23
1.4 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:.....	25
1.4.1 ΚΑΠΝΙΣΜΑ:	25
1.4.2 ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ:	25
1.4.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ:	26
1.4.4 ΥΠΝΟΣ, ΑΓΧΟΣ, ΑΣΚΗΣΗ:	27
1.5 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ:	27
1.5.1 ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ:	27
1.5.2 ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN:	28
1.5.3 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ:	29
1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ:	32
1.6.1 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ:	32
1.6.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ:	32
1.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ:.....	37
1.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ:	39
1.8.1 ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ:.....	39
1.8.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:.....	41

1.8.3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ:.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ & ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗ.....	46
2.1 ΓΕΝΙΚΑ:	46
2.1.1 ROS & ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ:	46
2.1.2 ROS & ΡΟΛΟΣ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ:.....	48
2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ROS ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:.....	49
2.3 ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ:.....	49
2.4 Η ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗ (ΜΡΟ):.....	51
ΜΕΡΟΣ Β΄: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	57
3.1 ΣΚΟΠΟΣ:	57
3.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:	57
3.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ/ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ:.....	57
3.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ:	58
3.5 ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ELISA:.....	59
3.6 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ELISA:	61
3.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ:.....	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	64
4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:	64
4.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ:.....	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:	81

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, Νόσος του Crohn και Ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζονται είτε από διαλειμματική είτε από συνεχόμενη φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα αντίστοιχα και δεν είναι πλήρως κατανοητός ο μηχανισμός της παθογένειας τους. Είναι γνωστό, πως συνδυασμός γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων συμβάλλει συνεργιστικά στη διαμόρφωση τους. Επιπλέον, η υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών είναι δεδομένη μεταξύ ασθενών με τη νόσο. Η μυελοϋπεροξειδάση είναι μια λυσοσωματική πρωτεΐνη που εκκρίνεται με σκοπό την παραγωγή ελεύθερων ριζών, ώστε να επάγει την εξουδετέρωση μικροβιακών παραγόντων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση των επιπέδων της μυελοϋπεροξειδάσης ορού ασθενών με CD, UC σε ύφεση και έξαρση καθώς και η συσχέτιση αυτών με άλλους βιοχημικούς δείκτες, δείκτες φλεγμονής, κοπράνων κ.α.

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 129 ασθενείς με ΙΦΝΕ, εκ των οποίων 52 ήταν σε έξαρση και 58 σε ύφεση και 24 υγιή άτομα. Από αυτούς, 69 είχαν τη CD και 41 την UC. Έγινε αξιολόγησή τους με λήψη ιστορικού, ανθρωπομετρικών παραμέτρων, δημογραφικών στοιχείων, αξιολόγηση ενεργότητας της νόσου μέσω ειδικών εργαλείων και λήψη αίματος για βιοχημικό έλεγχο. Επίσης, εφαρμόστηκε η μέθοδος sandwich ELISA για την μέτρηση των επιπέδων της MPO ορού των ατόμων του δείγματος.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων φάνηκε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της MPO ορού με τη λακτοφερίνη στο σύνολο των ασθενών με ΙΦΝΕ. Σε ασθενείς με CD, υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της MPO και της CRP - πρωτεΐνης και σε ασθενείς με UC με τη λακτοφερίνη, όπου όμως δεν παρέμειναν σημαντικές όταν εφαρμόστηκαν μοντέλα παλινδρόμησης.

Ο μέσος όρος των επιπέδων της MPO ορού έχει διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς, σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου και με τη λακτοφερίνη ορού. Είναι φανερό πως η MPO έχει βασικό ρόλο στην φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού σε βακτηριακούς παράγοντες, εκκρίνοντας ελεύθερες ρίζες για την εξουδετέρωσή τους. Απαραίτητη θεωρείται η περαιτέρω διερεύνησή της όσον αφορά την συσχέτιση με τις ΙΦΝΕ και την κατανόηση ακριβώς του μηχανισμού δράσης της στη νόσο.

Λέξεις Κλειδιά : Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, Ελεύθερες ρίζες, Οξειδωτικό στρές, Μυελοϋπεροξειδάση (MPO), βιοδείκτες.

ABSTRACT:

Idiopathic inflammatory bowel diseases, Crohn's disease and ulcerative colitis are characterized by either intermittent or continuous inflammation of the gastrointestinal tract respectively and the mechanism of their pathogenesis is not fully understood. It is well known that a combination of genetic, immunological and environmental factors contributes synergistically to their formation. In addition, free radical overproduction is widespread among patients with the disease. Myeloperoxidase is a lysosomal protein secreted for the production of free radicals to induce neutralization of microbial agents.

The purpose of this study was to evaluate MPO serum levels in CD and in UC in remission or in collapse and in healthy subjects. Then to also correlate them with other biochemical markers, inflammatory markers, fecal markers and more.

The present study involved 129 patients with IBD, of whom 52 were in collapse and 58 in remission and 24 healthy subjects. Of these, 69 had the CD and 41 had the UC. They were evaluated by taking historical, anthropometric parameters, demographics, disease activity on special tools, and taking blood for evaluation of biochemical tests. Sandwich ELISA method was applied to measure the serum MPO levels of the people in the sample.

The results indicated a correlation between serum MPO levels with lactoferrin in all IBD patients. In CD patients, there was a correlation between MPO and CRP-protein and in UC patients with lactoferrin. That however were insignificant when different regression models were applied.

In conclusion, the mean serum MPO levels differ between patients with IBD and healthy people, and is correlated with disease activity and serum lactoferrin. It is clear that MPO plays a key role in the body's inflammatory response to bacterial agents by secreting free radicals to neutralize them. It is necessary to further investigate its association with IBD and to understand precisely the mechanism.

Keywords: Idiopathic inflammatory bowel disease, Free radicals, Oxidative stress, Myeloperoxidase (MPO), biomarkers.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ:

ΕΙΚΟΝΑ 1. ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	1
ΕΙΚΟΝΑ 2. Ο ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ ΤΟ 2015 (KAPLAN G.G., 2015).....	19
ΕΙΚΟΝΑ 3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (ANANTHAKRISHNAN ET AL., 2015).	20
ΕΙΚΟΝΑ 4. ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ [(10) DE LANGE K.M. ET AL., 2015].....	22
ΕΙΚΟΝΑ 5. (WALLACE ET AL., 2014).	23
ΕΙΚΟΝΑ 6. (YAMAMOTO-FURUSHO ET AL., 2017).	28
ΕΙΚΟΝΑ 7. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ MONTREAL ΓΙΑ ΤΗΝ CD (BAUMGART ET AL., 2013).	29
ΕΙΚΟΝΑ 8. ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ (BAUMGART ET AL., 2013).	31
ΕΙΚΟΝΑ 9. ΚΟΚΚΙΩΜΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN (FEUERSTEIN ET AL., 2017).	35
ΕΙΚΟΝΑ 10. ΜΕΤΑΠΛΑΣΙΑ ΚΥΤΤΑΡΩΝ PANETH ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (FEAKINS, 2013).	35
ΕΙΚΟΝΑ 11. ΨΕΥΔΟΠΟΛΥΠΩΔΕΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN (TOH ET AL., 2016).	36
ΕΙΚΟΝΑ 12. ΤΥΠΙΚΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ UC (LEE ET AL., 2016).	36
ΕΙΚΟΝΑ 13. ΤΥΠΙΚΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ CD (LEE ET AL., 2016).	37
ΕΙΚΟΝΑ 14. ΠΡΩΚΤΟΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΜΕ ΕΙΛΕΟΚΟΛΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ ΚΑΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΘΥΛΑΚΑ ΣΤΗΝ UC. (ORDAS ET AL., 2012).	42
ΕΙΚΟΝΑ 15. ESPEN GUIDELINES ON DEFINITIONS AND TERMINOLOGY OF CLINICAL NUTRITION 2016.....	43
ΕΙΚΟΝΑ 16. ΡΟΛΟΣ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΩΓΕΝΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ (KURUTAS, 2016).	47
ΕΙΚΟΝΑ 17. ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ (KURUTAS, 2016).	48
ΕΙΚΟΝΑ 18. ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΜΡΟ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (FIEDLER ET AL., 2000).	51
ΕΙΚΟΝΑ 19. ΚΥΚΛΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΡΟ & ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΚΥΚΛΙΚΩΝ ΝΙΤΡΟΞΕΙΔΙΩΝ (CHAMI ET AL., 2018).	53
ΕΙΚΟΝΑ 20. ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ELISA (AYDIN S., 2015).	60
ΕΙΚΟΝΑ 21. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΔΙΑΡΡΥΘΜΙΣΗΣ ΚΕΝΩΝ, ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΚΑΙ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΤΙΣ ΛΩΡΙΔΕΣ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΒΟΘΡΙΩΝ.	62
ΕΙΚΟΝΑ 22. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ.	64
ΕΙΚΟΝΑ 23. ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΡΟ ΟΡΟΥ (PG/ML) ΥΓΙΩΝ (CONTROL), ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ UC ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ CD.	71

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ:

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΙΦΝΕ (BAUMGART ET AL., 2013).	29
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΤΗΝ UC ΚΑΙ ΣΤΗ CD (YU ET AL., 2017, BERNSTEIN ET AL., 2010).	30
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ CD ΚΑΙ UC (GEBOES, 2003, GEBOES ET AL., 1998, GAJENDRAN ET AL, 2019).	34
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ CD, UC (FEUERSTEIN ET AL., 2017, BAUMGART ET AL., 2013, GAJENDRAN ET AL, 2019, FEAKINS, 2013).	36
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. MAYO SCORE INDEX ΓΙΑ ΤΗΝ UC (STURM ET AL., 2019).	37
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. CDAI ΓΙΑ ΤΗΝ CD (SOSTEGNI ET AL., 2003).	38
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. SIMPLIFIED CD ACTIVITY INDEX ΑΠΟ ΤΟΥΣ HARVEY - BRADSHAW (SOSTEGNI ET AL., 2003).	39
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ.	65
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ, ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ CD.	67
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ, ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ UC.	69
ΠΙΝΑΚΑΣ 11. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΥΓΙΩΝ.	71
ΠΙΝΑΚΑΣ 12. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ ΜΕΤΑΞΥ ΥΓΙΩΝ, ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ UC ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ CD.	71
ΠΙΝΑΚΑΣ 13. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ CD ΚΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ UC ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ.	72
ΠΙΝΑΚΑΣ 14. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ.	72
ΠΙΝΑΚΑΣ 15. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ (PG/ML) ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ IBDQ, HB, MAYO ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ.	73
ΠΙΝΑΚΑΣ 16. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ (PG/ML) ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ, ΤΟ ΔΜΣ ΚΑΙ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ.	73
ΠΙΝΑΚΑΣ 17. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ (PG/ML) ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΟΠΡΑΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ.	73
ΠΙΝΑΚΑΣ 18. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ (PG/ML) ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ.	74
ΠΙΝΑΚΑΣ 19. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ (PG/ML) ΜΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ.	75
ΠΙΝΑΚΑΣ 20. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΜΡΟ ΟΡΟΥ (PG/ML) ΜΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΜΕΜΟΝΟΜΕΝΑ ΣΤΗ CD ΚΑΙ ΣΤΗ UC.	75
ΠΙΝΑΚΑΣ 21. ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΗΣ ΜΡΟ ΟΡΟΥ (PG/ML) ΜΕ ΤΗ ΛΑΚΤΟΦΕΡΙΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ.	76
ΠΙΝΑΚΑΣ 22. ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΗΣ ΜΡΟ ΟΡΟΥ ΜΕ ΤΗΝ CRP-ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΑΚΤΟΦΕΡΙΝΗ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ CD ΚΑΙ UC ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ.	77

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΙΦΝΕ ή IBD	Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου
CD	Νόσος του Crohn
UC	Ελκώδης Κολίτιδα
NOD2	Περιοχή ολιγομερισμού που δεσμεύεται με νουκλεοτίδιο και περιέχει την πρωτεΐνη 2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2)
Nf-kB	Πυρηνικός παράγοντας κάπα Β
ATG16L1	Autophagy Related 16 Like 1
ATG5, 12	Αυτοφαγικές πρωτεΐνες
IRGM	Immunity-related GTPase family M protein
AIEC	Διεισδυτικός φαινότυπος του Escherichia coli
EPK	Εξωκυτταρική σηματοδοτική κινάση
MEKK4	Μιτογόνο- ενεργοποιημένη κινάση
DCs	Δενδριτικά κύτταρα
ILCs	Πρώιμα λεμφικά κύτταρα
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
COX	Κυκλοοξυγενάση
NO₂	Διοξείδιο του αζώτου

LC3	Αυτοφαγική πρωτεΐνη
E.coli	Escherichia coli
Th	Βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα
Tregs	Ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα
NK κύτταρα	Κύτταρα φονιάδες (Natural Killers)
TLRs	Toll-like υποδοχείς
TKE	Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών
IL	Ιντερλευκίνη
LPS	Λιποπολυσακχαρίδια τοιχώματος βακτηρίων
IFN-γ	Ιντερφερόνη γ
CXCL8	Γονίδιο που κωδικοποιεί την IL8
TGF-β	Παράγοντας πήξης μετασχηματισμού Β
ASCA	Αντισώματα αντί-Saccharomyces cerevisiae
ANCA	Αντιουδετεροφιλικά αντισώματα
ELISA	Ενζυμικός ανοσοπροσροφητικός προσδιορισμός (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
CT	Αξονική τομογραφία
MRI	Μαγνητική τομογραφία
5-ASA	5-αμινοσαλικυλικό οξύ

AZA	Αζαθειοπρίνη
MP	Μερκαπτοπουρίνη
TNF-α	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α
ΓΣ	Γαστρεντερικός σωλήνας
PSC	Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
CRP	C αντιδρώσα πρωτεΐνη
PUFAs	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
CHO	Υδατάνθρακες
FODMAPs	Ζυμώσιμοι Ολιγοσακχαρίτες, Δισακχαρίτες, Μονοσακχαρίτες και Πολυόλες (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols)
ΕΔ	Εντερική Διατροφή
ΠΔ	Παρεντερική Διατροφή
ROS	Δραστικές μορφές οξυγόνου
RNS	Δραστικές μορφές αζώτου
GSH	Γλουταθειόνη (ανηγμένη μορφή)
SOD	Υπεροξειδική δισμουτάση
NOX	Μεμβρανοδεσμευτική NADPH οξειδάση
DUOX	Συγγενική διπλή οξειδάση
O2	Οξυγόνο

H2O2	Υπεροξείδιο του υδρογόνου
HOCL	Υποχλωριώδες οξύ
8OHdG	8-οξο-7,8 διϋδρο-2-δεοξυγουανοσίνη
TAC	Αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος
OH-	Υδροξυλική ρίζα
O3	Μοριακό όζον
HOBR	Υποβρωμιώδες οξύ
HOI	Υποϊώδες οξύ
HOSCN	Υποθειοκυανικό οξύ
HOCL	Υποχλωριώδες οξύ
Fe	Σίδηρος Ορού
IBDQ	Ερωτηματολόγιο για τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
HB	Harvey-Bradshaw
CAL	Καλπροτεκτίνη
DEF	Ντεφενσίνη
OXLDL	Οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
MPO	Μυελοϋπεροξειδάση

SGOT	Οξαλοξική τρανσαμινάση
SGPT	Γλουταμινική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού
GGT	γ-Γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση

ΜΕΡΟΣ Α΄ : ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ:

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου ή ΙΦΝΕ αποτελούνται από δύο τύπους χρόνιων εντερικών διαταραχών: τη νόσο του Crohn και την Ελκώδη κολίτιδα, που είναι χρόνιες, αναπτυσσόμενες, ανοσολογικά μετρούμενες παθήσεις και χαρακτηρίζονται από ύφεση και έξαρση. Τα ΙΦΝΕ έχουν προοδευτικό και καταστρεπτικό χαρακτήρα και συνεπώς μπορεί να προκαλέσουν διάφορες επιπλοκές, όπως στένωση, αποστήματα, συρίγγια, εξωεντερικές εκδηλώσεις και νεοπλασίες (Neurath, 2017). Αν και ο ακριβής μηχανισμός της παθογένειας της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητός, είναι γνωστό πως γενετικοί παράγοντες σε συνεργιστική δράση με το εξωτερικό αλλά και το εσωτερικό περιβάλλον του ανθρώπινου οργανισμού, δηλαδή το μικροβίωμα και την ανοσολογική απόκριση, παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωσή της. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν αυξάνει μόνο την πολυπλοκότητα της παθογένειας της νόσου, αλλά προσφέρει επίσης αρκετούς τρόπους παρέμβασης και βελτίωσης της κατάστασης των ασθενών (Ananthakrishnan, 2015).

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ:

Η συχνότητα των ΙΦΝΕ είναι πάνω από 200 περιστατικά σε 100.000 κατοίκους στη Δύση και παίζουν μείζονα ρόλο στους πόρους υγείας. Η μεγαλύτερη συχνότητα περιστατικών αναφέρεται στην Βόρεια Ευρώπη, το Ηνωμένο Βασίλειο και την Βόρεια Αμερική. Σε αυτές τις περιοχές, η τόσο μεγάλη συχνότητα εμφάνισης κρουσμάτων μπορεί να οφείλεται σε κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες. Η εμφάνιση της Ελκώδους κολίτιδας είναι μεγαλύτερη από αυτήν της νόσου Crohn, εκτός από την περιοχή του Καναδά και κάποιες περιοχές της Ευρώπης, αν και αυτό έχει αλλάξει τα τελευταία 20 χρόνια (Cosnes et al., 2011). Συγκεκριμένα, η νόσος του Crohn έχει επίπτωση 3 έως 20 περιστατικά στα 100.000 ανθρωποχρόνια, ενώ η ελκώδης κολίτιδα 7,6 - 245 περιστατικά σε 100.000 ανθρωποχρόνια (Gajendran et al., 2019, Feuerstein et al., 2017). Επιπλέον είναι αλήθεια πως οι ΙΦΝΕ έχουν προκύψει πλέον και σε χώρες που σπάνια είχε αναφερθεί όπως η Νότια Κορέα, η Κίνα, η Ινδία, το Ιράν κ.α. (Cosnes et al., 2011).

Η επίπτωση των ΙΦΝΕ έχει αυξηθεί σε χώρες που έχουν υιοθετήσει ένα βιομηχανοποιημένο τρόπο ζωής, που φαίνεται να δείχνει ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να είναι κρίσιμοι στην εμφάνιση της νόσου. Η νόσος έχει ένα πρότυπο εμφάνισης, στην ηλικία των 15 και 30 χρονών και ένα μικρότερο στις ηλικίες 50 και 70 ετών. Μελέτες έχουν σημειώσει είτε καμία διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα, είτε ένα μικρό προβάδισμα στους άντρες (Ordás et al., 2012).

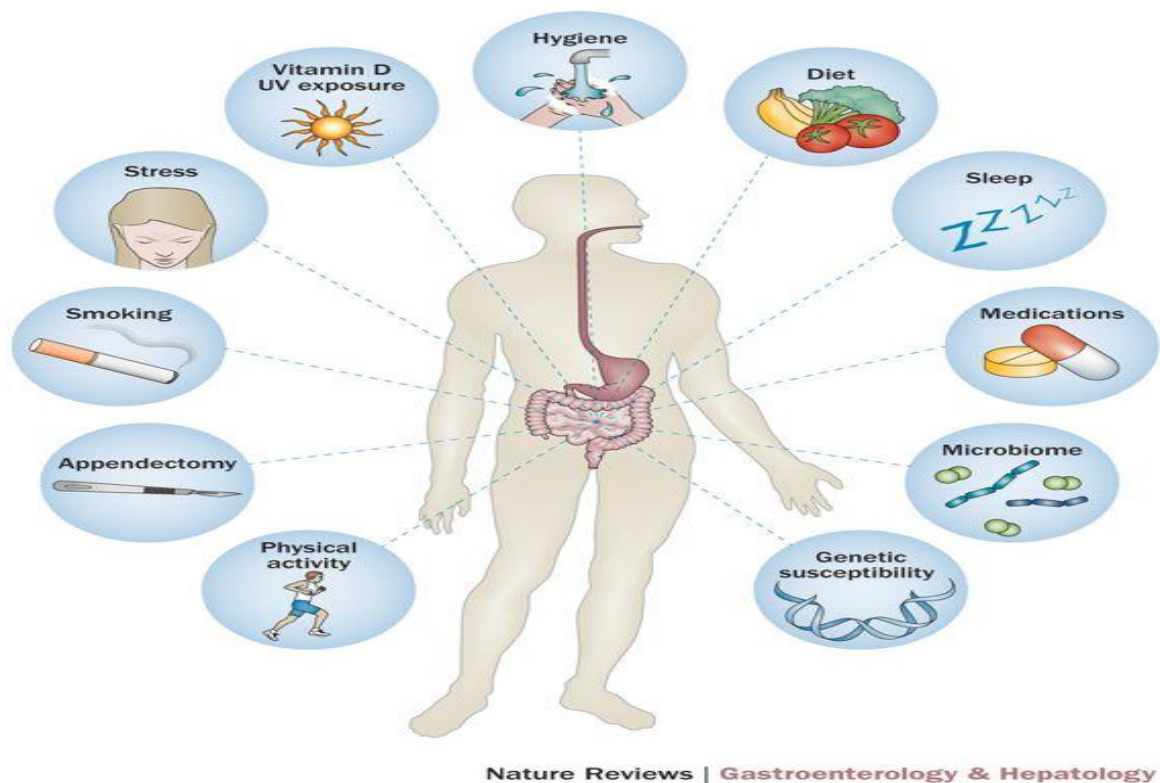
Συστηματική ανασκόπηση με δεδομένα άνω των 200 πληθυσμιακών μελετών που αξιολογούν τη συχνότητα εμφάνισης ή την επίπτωση των ΙΦΝΕ έχει καθορίσει πλέον το παγκόσμιο επιδημιολογικό πλαίσιο των ΙΦΝΕ. Αν και πολλά έθνη στον Δυτικό κόσμο δεν έχουν συμπεριληφθεί, πολλά γεωγραφικά πρότυπα μπορούν να εξαχθούν από τα υπάρχοντα δεδομένα.



Εικόνα 2. Ο παγκόσμιος επιπολασμός των ΙΦΝΕ το 2015 (Karlan G.G., 2015).

Παρόλο που οι ΙΦΝΕ μπορούν να διαγνωστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, η πλειοψηφία των νέων διαγνώσεων είναι στην εφηβεία και στην πρώιμη ενηλικίωση. Έτσι, κάθε χρόνο, νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς τείνουν να επεκτείνουν τον αριθμό των επικρατούντων περιπτώσεων. Δημιουργείται λοιπόν ένα επιδημιολογικό φαινόμενο που ονομάζεται επικαλυπτικός επιπολασμός και εκφράζει τον αριθμό ασθενών με μια τέτοια ασθένεια που αναπτύσσεται εκθετικά. Συνεπώς, ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ αναμένεται να αυξηθεί την επόμενη δεκαετία και ιδιαίτερα στη Δύση. Αυτό αποτελεί μια πολύ σημαντική παράμετρο για τα συστήματα υγείας, καθώς ενδέχεται το εκάστοτε κράτος και αντίστοιχο σύστημα περίθαλψης να μην είναι προετοιμασμένο για την εντυπωσιακή αύξηση των κρουσμάτων με ΙΦΝΕ (Karlan, 2015).

1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ:



Εικόνα 3. Αιτιολογικοί παράγοντες της παθοφυσιολογίας της νόσου (Ananthakrishnan et al., 2015).

1.3.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ:

Οι ΙΦΝΕ φαίνεται να εκδηλώνονται σε άτομα γενετικά προδιατεθειμένα που δημιουργούν μια ασυνήθιστη απάντηση στο ανοσοποιητικό σύστημα ως προς τα εντεροβακτήρια, μετά από έκθεση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Μέχρι σήμερα, 163 γονιδιακές θέσεις είναι γνωστό πως προσδίδουν ευαισθησία στην Ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. 44 γονίδια εμπλέκονται στην ανοσολογική απάντηση σε μικρόβια, όπως η έμφυτη ανίχνευση βακτηρίων (NOD2) (επίσης γνωστό ως CARD15), η ανοσολογική απάντηση σε μικρόβια (IL23R) και η αυτοφαγία (ATG16L1) και (IRGM) (Kaplan, 2015).

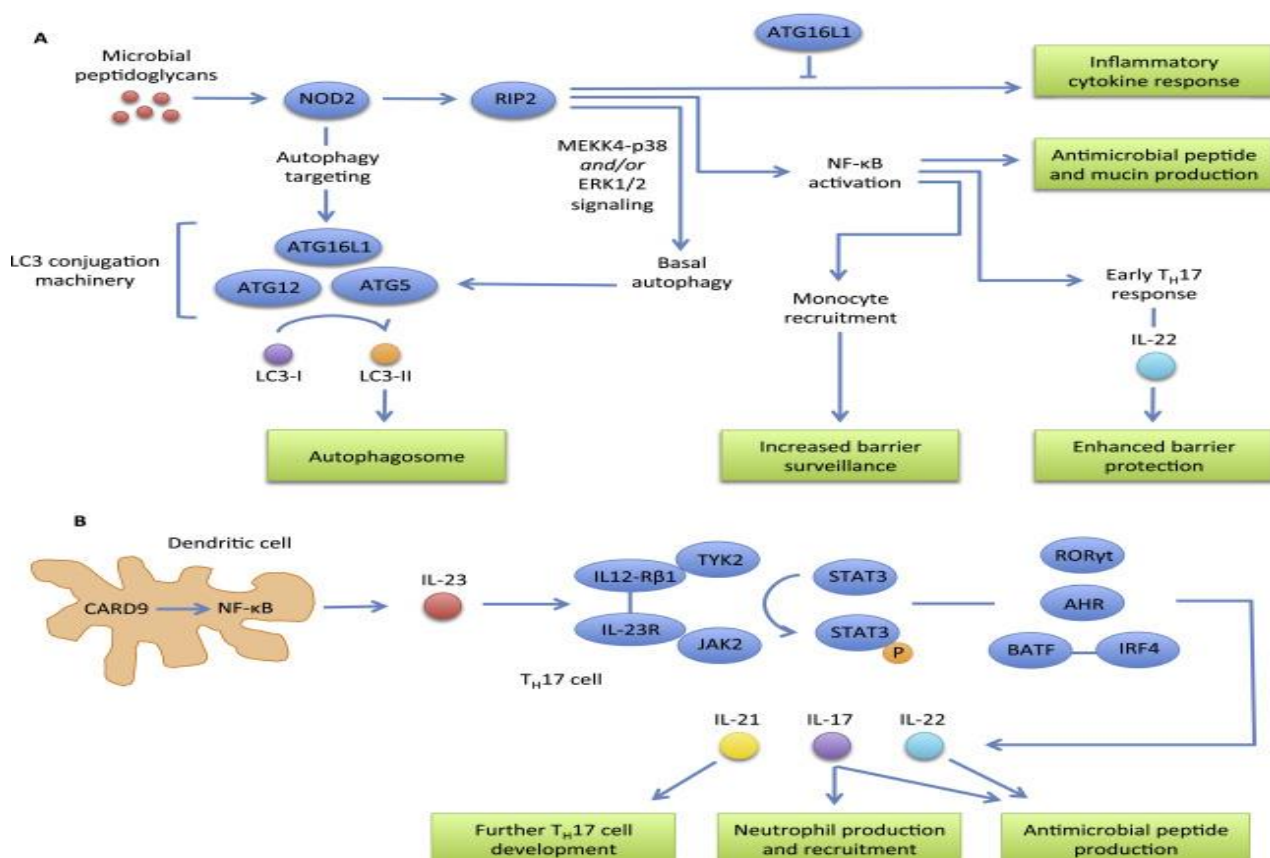
Το γονίδιο NOD2 κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες υποδοχείς NOD1, NOD2 οι οποίες αναγνωρίζουν το διπεπτίδιο MDP, που υπάρχει στην πεπτιδογλυκάνη των gram+ και των gram- βακτηρίων. Μεταλλάξεις στο γονίδιο NOD2, καθώς και σε άλλα πρότυπα πρωτεΐνων αναγνώρισης μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος στο βλεννογόνο να εντοπίζει τους μικροοργανισμούς και έτσι να υπάρξει ελαττωματική αντιμικροβιακή άμυνα, επίμονη αντιγονική

διέγερση και να οδηγήσει σε απώλεια ρυθμιστικού ελέγχου και σε ανεξέλεγκτη έκκριση των προφλεγμονώδων παραγόντων (Wallace et al., 2014).

Η αυτοφαγία εμπλέκεται στην ενδοκυτταρική ομοιόσταση, συμβάλλοντας στη μείωση και ανακύκλωση των κυτοσολίων και των οργανιδίων, καθώς και στην άμυνα κατά της προσβολής του οργανισμού και στην απομάκρυνση των ενδοκυτταρικών μικροβίων. Το γονίδιο ATG16L1 κωδικοποιεί πρωτεΐνες απαραίτητες για την αυτοφαγία και η μετάλλαξη T300A είναι συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου του Crohn.

Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο IRGM που σχετίζονται με τη νόσο του Crohn οδηγούν σε μειωμένη έκφραση πρωτεϊνών. Τα επιθηλιακά και δενδριτικά κύτταρα, που έχουν μεταλλάξεις στα γονίδια ATG16L1 και NOD2, παρουσιάζουν ελαττώματα στην αντιβακτηριακή αυτοφαγία (Zhang et al., 2014).

Η περιοχή IL23R, κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη υποδοχέα, την IL23, που ενσωματώνεται στην κυτταρική μεμβράνη πολλών διαφορετικών τύπων ανοσοκυττάρων και ξεκινά ένα σηματοδοτικό μονοπάτι που επάγει τη φλεγμονή και επακολούθως προάγει μια προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση (De Lange et al., 2015, Kaplan, 2015).



Εικόνα 4. Βιολογικά μονοπάτια στις ΙΦΝΕ [(10) De Lange K.M. et al., 2015]

Εδώ φαίνονται τα κυριότερα βιολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στις Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, επισημαίνοντας του ρόλους από κάποια σημαντικά γονίδια. Α) Οι διαδρομές σηματοδότησης μέσω των οποίων το γονίδιο NOD2 αποκρίνεται σε μικροβιακά ερεθίσματα πεπτιδογλυκάνης για να προάγει την εγγενή άμυνα του βλεννογόνου και μια αυτοφαγική απόκριση (από Philpott et al., 2014). Β) Το μονοπάτι σηματοδότησης που προάγει το γονίδιο IL23R ενεργοποιεί την ανοσολογική απόκριση, και το μονοπάτι κυτταρικής διαφοροποίησης TH17. ATG5, αυτοφαγική πρωτεΐνη, ATG12: αυτοφαγικά συνδεδεμένη πρωτεΐνη, ATG16L1: αυτοφαγικά συνδεδεμένη πρωτεΐνη, EPK: εξωκυτταρική σηματοδοτική κινάση, IL-22: ιντερλευκίνη 22, LC3: ουβικιτινο-μιμική πρωτεΐνη, MEKK4: μιτογονο-ενεργοποιημένη κινάση/ERK κινάση, NF-kB: πυρηνικός παράγοντας, NOD2: πρωτεΐνη που συμμετέχει στον ολιγομερισμό των νουκλεοτιδίων, RIP2: πρωτεΐνη-υποδοχέας.

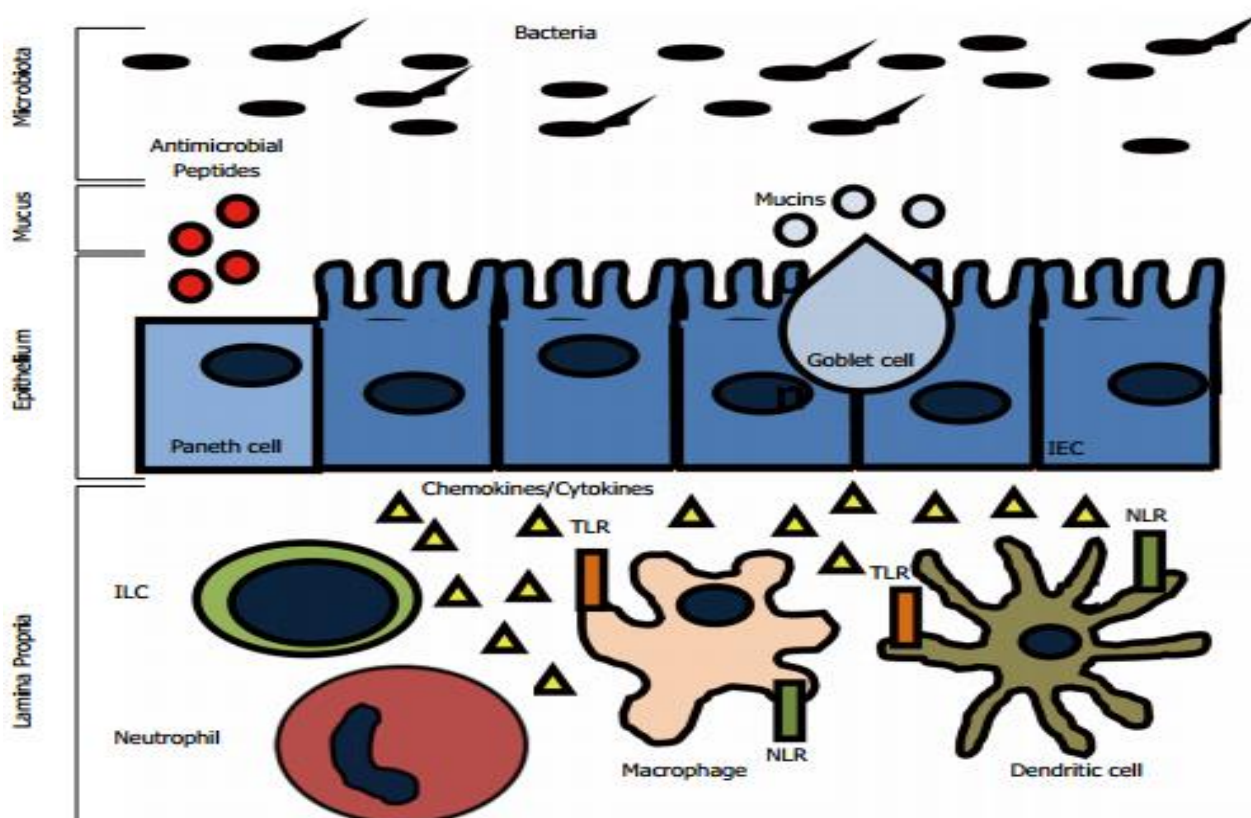
Τελικά φαίνεται πως η ουσιαστική κληρονομικότητα των ΙΦΝΕ εξηγείται από τη συσσωρευτική συμβολή εκατοντάδων γενετικών μεταβλητών μικρής επίδρασης. Η αλληλεπικάλυψη των γενετικών θέσεων κινδύνου μεταξύ της νόσου του Crohn και της Ελκώδους Κολίτιδας υπογραμμίζουν τις κοινές τους πορείες και σημειώνουν μια μοριακή ταξινόμηση των ΙΦΝΕ που μπορεί να αντιπροσωπεύεται μόνο εν μέρει από τους τρέχοντες κλινικούς ορισμούς (De Lange et al., 2015).

1.3.2 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ:

Το ανοσολογικό σύστημα του ανθρώπου αποτελείται από τη φυσική και την επίκτητη ανοσία. Η φυσική ανοσία αποτελείται από τον επιθηλιακό φραγμό, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK). Τα παραπάνω δρούν συνεργιστικά για να ξεκινήσουν τη φλεγμονώδη απάντηση εκκρίνοντας κυτταροκίνες, χυμοκίνες και αντιμικροβιακούς παράγοντες. Αυτό οδηγεί σε φαγοκυττάρωση των προσβεβλημένων κυττάρων και μικροοργανισμών παρουσία αντιγόνων και ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το σηματοδοτικό μονοπάτι μέσω των TLR υποδοχέων οδηγεί σε ανοχή στο μικροβίωμα του εντέρου μέσω καταστολής των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων και προάγει την επούλωση του βλεννογόνου. Όμως, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ η καταστροφή του μονοπατιού μέσω των TLR οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου και καταστροφή του (Kim et al., 2017).

Η επίκτητη ανοσία αποτελείται από τα Τ και Β λεμφοκύτταρα τα οποία αφότου ενεργοποιηθούν παράγουν κυτταροκίνες και αντισώματα. Πιστεύεται πως η επίκτητη ανοσία παίζει ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ, είτε μέσω αύξησης προφλεγμονώδων κυτταροκινών που εκκρίνονται από τα Τ βοηθητικά κύτταρα (Th) είτε τα Τ ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs). Τα πρώιμα Τ βοηθητικά κύτταρα (Th0) μετά την ενεργοποίησή τους μπορούν να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα Th1, Th2 ή Th17.

Συγκεκριμένα, τα κύτταρα Th1 έχουν θεωρηθεί ότι οδηγούν σε παθογένεση της νόσου του Crohn, ενώ τα Th2 οδηγούν αντίστοιχα σε παθογένεση της Ελκώδους Κολίτιδας. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως και άλλα κύτταρα, όπως τα ILCs και τα Th17 κύτταρα, συμβάλλουν σημαντικά στην παθογένεση των ΙΦΝΕ (Wallace *et al.*, 2014). Έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκκριση IFN- γ (ιντερφερόνη γ) από τα κύτταρα Th1, και κυτταροκίνες όπως IL-17A/F, IL-21, IL-22, και CXCL8, στον γαστρεντερικό σωλήνα ασθενών με νόσο του Crohn, και αυξημένη έκκριση κυτταροκινών τύπου IL-5 και IL-13 από κύτταρα Th2, σε ασθενείς με Ελκώδη κολίτιδα (Kim *et al.*, 2017).



Εικόνα 5. (Wallace *et al.*, 2014).

Στην παραπάνω εικόνα απεικονίζεται ο προστατευτικός μηχανισμός του βλεννογόνου του εντέρου από εισβολείς. Τα κύτταρα Goblet, Paneth και τα εντεροκύτταρα εκκρίνουν μουκίνες και αντιμικροβιακά πεπτίδια που απαρτίζουν το στρώμα βλέννας. Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας όπως μακροφάγα και δενδριτικά μπορούν μέσω ειδικών υποδοχέων (Toll, NOD μιμητικούς υποδοχείς ; TRLs, NLRs) να ανιχνεύσουν εισβολείς και να προάγουν την ανοσολογική άμυνα. Τα κύτταρα ILCs (πρώιμα λεμφικά κύτταρα) επίσης βρίσκονται στον βλεννογόνο του εντέρου και συμβάλλουν στην παραγωγή κυτοκινών και καταστροφή φλεγμονωδών κυττάρων.

1.3.3 ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ:

Το εντερικό μικροβίωμα συνυπάρχει με τον ξενιστή του σε διάφορες συγκεντρώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα, φτάνοντας ένα ανώτατο όριο στην περιοχή του κόλου της τάξης των 10^{11} ή 10^{12} μικροβιακά κύτταρα / γραμμάριο του περιεχομένου του αυλού. Προσδίδει στον ξενιστή μια ποικιλία χρήσιμων λειτουργιών μεταξύ της πέψης ουσιών που το ανθρώπινο σώμα δεν μπορεί να

μεταβολίσει, της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και της καταστολής της ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών. Συγκεκριμένοι παράγοντες μπορούν να παρέμβουν στη μικροβιακή συγκέντρωση στον γαστρεντερικό σωλήνα όπως τα γονίδια, η διατροφή, η ηλικία, η φαρμακοθεραπεία, το κάπνισμα κ.α.

Μικροβίωμα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ:

Διερευνώντας τον εντερικό αυλό, έρευνες έχουν παρατηρήσει διαφορές στα μικρόβια που είναι προσκολλημένα στη στιβάδα βλέννας που σχηματίζεται. Η στιβάδα βλέννας αποτελείται από μουκίνες (γλυκοπρωτεΐνες), τριφυλικά πεπτίδια (TFF peptides), την εκκριτική ανοσοσφαιρίνη Α και αντιμικροβιακούς παράγοντες όπως ντεφενσίνες και RegIII- g (πρωτεΐνη, εκκρίνεται από τα κύτταρα Paneth), και καθιστά έτσι περιορισμένη την πρόσβαση του επιθηλίου από τους μικροοργανισμούς. Το Enterobacteriaceae υπάρχει σε σχετική αφθονία σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και αυτή η αύξηση μπορεί να αναδεικνύει την προτίμησή του για διαβίωση σε φλεγμονώδες περιβάλλον. Η προσκολλητική- επεμβατική Escherichia coli (AIEC) έχει απομονωθεί τόσο από τον ειλεό ασθενών με CD, όσο και από ασθενείς με UC. Επιπλέον, το συγκεκριμένο βακτήριο μπορεί να διαπεράσει τη στιβάδα βλέννας και να προσβάλλει τα επιθηλιακά κύτταρα ανεξάρτητα από την ύπαρξη μακροφάγων και να δημιουργήσει κοκκιώματα in vitro. Ένα δεύτερο γκρουπ προσκολλητικού και επεμβατικού βακτηρίου είναι το Fusobacteria, το οποίο φαίνεται να έχει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση ΙΦΝΕ στον ξενιστή, υποδηλώνοντας πως μπορεί να επηρεάζει την παθοφυσιολογία της νόσου. Αντιθέτως, αρκετοί μικροβιακοί υποπληθυσμοί μπορεί να δρουν προστατευτικά για τον ξενιστή από τη φλεγμονή του βλενογόνου, όπως για παράδειγμα τα Bifidobacterium, Lactobacillus, και Faecalibacterium prausnitzii. Το Faecalibacterium prausnitzii είναι σε χαμηλή συγκέντρωση στο βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΝΕ, και αυτό έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής της CD μετά από χειρουργική επέμβαση. Βακτήρια που παράγουν SCFA, που είναι η πρώτη πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου στην περιοχή του κόλου, όπως τα Faecalibacterium, Phascolarctobacterium και Roseburia είναι μειωμένα σε ασθενείς με CD και τα Odoribacter και Leuconostocaceae είναι μειωμένα σε ασθενείς με UC (Kostic et al., 2014).

1.4 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:

1.4.1 ΚΑΠΝΙΣΜΑ:

Το κάπνισμα είναι ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που επηρεάζει τις ΙΦΝΕ. Μια πρόσφατη μετανάλυση 33 μελετών, έδειξε πως συγκρίνοντας του καπνιστές με τους μη καπνιστές, οι πρώτοι είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες ανάπτυξης της ασθένειας. Ωστόσο, οι πιθανότητες για υποτροπή της νόσου σε πρώην καπνιστές, ήταν παρόμοιες με των μη καπνιστών. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων ανάμεσα σε πρώην και μη καπνιστές επιβεβαιώθηκε επίσης από πρόσφατη προοπτική μελέτη όπου μόνο οι νυν και όχι οι πρώην συνδέθηκαν με αυξημένη ενεργότητα της νόσου (*Burke et al., 2017*). Οι καπνιστές είναι πιο πιθανό να απαιτούν ανοσοκαταστολή και χειρουργική επέμβαση κι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής μετά από εκτομή του ειλεού. Στην UC όμως, η διακοπή του καπνίσματος συχνά δίνει το έναυσμα για υποτροπή της νόσου μέσα στον πρώτο χρόνο, ενώ οι καπνιστές έχουν μια ηπιότερη κλινική εικόνα, λιγότερες χειρουργικές επεμβάσεις και λιγότερη ανάγκη για ανοσοκαταστολή (*Ananthakrishnan et al., 2015*). Στη διαγεγνωσμένη νόσο του Crohn, το κάπνισμα είναι άμεσα συνυφασμένο με μεγαλύτερη ενεργότητα της νόσου, αυξημένη ανάγκη για ανοσοκατασταλτικά και με μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών (*Burke et al., 2017*). Το κάπνισμα θα μπορούσε επίσης να σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες και συγκεκριμένα, ο *Bergeron et al.* βρήκαν πως τα μονοπύρρηνα κύτταρα καπνιστών με CD και όχι με UC, ανταποκρίνονταν λιγότερο στην αντιφλεγμονώδη προστασία του οργανισμού έναντι οξειδωτικών ελεύθερων ριζών (*Ananthakrishnan et al., 2015*).

1.4.2 ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ:

Η σκωληκοειδεκτομή μάλλον σχετίζεται με την αύξηση του κινδύνου για τη CD και τη UC, αλλά η προληπτική εφαρμογή της συσχετίζεται αρνητικά με την ανάπτυξη της τελευταίας (*Burke et al., 2017*). Δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της CD και της σκωληκοειδεκτομής και τα αποτελέσματα ερευνών είναι αντικρουόμενα, με κάποιες να υποστηρίζουν πως είναι παράγοντας κινδύνου και άλλες όχι. Σε μια μετα-ανάλυση φάνηκε αύξηση του κινδύνου για CD μετά από σκωληκοειδεκτομή, αν και αυτός ο κίνδυνος μειώθηκε μετά από πέντε χρόνια. Βρέθηκε πως η σκωληκοειδεκτομή είναι αρνητικά συσχετισμένη με την εμφάνιση UC, αν και ο ακριβής προστατευτικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Μια μελέτη έδειξε πως οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τέτοιου είδους εγχείρηση, είχαν μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης UC σε σχέση

με αυτούς που δεν υποβλήθηκαν, αλλά αυτό ίσχυε μόνο για ασθενείς που έκαναν την εγχείρηση λόγω σκωληκοειδίτιδας ή μεσεντέριας λεμφαδενίτιδας και όχι για απροσδιόριστο κοιλιακό πόνο. Επιπλέον, η προστατευτική αυτή σχέση που περιγράφηκε φαίνεται να ισχύει μόνο όταν οι επεμβάσεις γίνονται σε άτομα κάτω των 20 ετών (Abegunde et al., 2016).

1.4.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ:

Η διατροφή μπορεί να δημιουργήσει φλεγμονή μέσω μεταβολής του εντερικού μικροβιώματος, τροποποίησης της γαστρεντερικής βλέννας και μέσω των ίδιων των θρεπτικών συστατικών που δρουν κατά συνθήκες ως αντιγόνα. Σε μετα-ανάλυση φάνηκε πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης κατανάλωσης λίπους, και συγκεκριμένα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων, και του κινδύνου ανάπτυξης των ΙΦΝΕ. Η αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών και ειδικά φρούτων και λαχανικών και όχι προϊόντων ολικής άλεσης, φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της CD αλλά όχι της UC. Η προστατευτική δράση των φυτικών ινών ήταν στατιστικώς σημαντική σε αυτούς που κατανάλωναν πάνω από 22.1 g / ημέρα, σε άλλη μελέτη. Η πρόσληψη υδατανθράκων δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΙΦΝΕ το οποίο φάνηκε ακόμα και σε έρευνες που η πρόσληψη αυτών ήταν διπλάσια της προτεινόμενης ημερησίως. Η σχέση μεταξύ της πρόσληψης κρέατος και των ΙΦΝΕ είναι απροσδιόριστη, αλλά πλήθος ερευνών υποστηρίζει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της συνολικής κατανάλωσης πρωτεϊνών και κινδύνου ανάπτυξης ΙΦΝΕ (87 έως 148% αυξημένος κίνδυνος), αν και η συσχέτιση συγκεκριμένα της κατανάλωσης κρέατος με τον κίνδυνο, ήταν στατιστικά σημαντική σε μόνο 2 μελέτες (Abegunde et al., 2016). Πλήθος δεδομένων υποστηρίζει πως η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να έχει ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ, και είναι συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο εγχειρήσεων, νοσηλείας και προσβολής από το βακτήριο *Clostridium difficile*. Μια προοπτική μελέτη έδειξε αυξημένο κίνδυνο για εγχείρηση, σταδιακά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς με CD, με 50% και 75% αυξημένη πιθανότητα εγχείρησης αντίστοιχα σε ασθενείς που είχαν ανεπαρκή (20-29 ng/ml) ή ελλιπή (30 ng/ml) επίπεδα 25(OH)D πλάσματος, συγκριτικά με ασθενείς με επίπεδα βιταμίνης D>30 ng/ml. Τέλος σε άλλη προοπτική μελέτη, αναδείχθηκε μια ανεξάρτητη συσχέτιση της έλλειψης ψευδαργύρου με νοσηλείες, εγχειρήσεις και επιπλοκές της νόσου, σε αντίθεση με ασθενείς που ομαλοποίησαν τα επίπεδά του πριν το αποτέλεσμα (Burke et al., 2017).

1.4.4 ΥΠΝΟΣ, ΑΓΧΟΣ, ΑΣΚΗΣΗ:

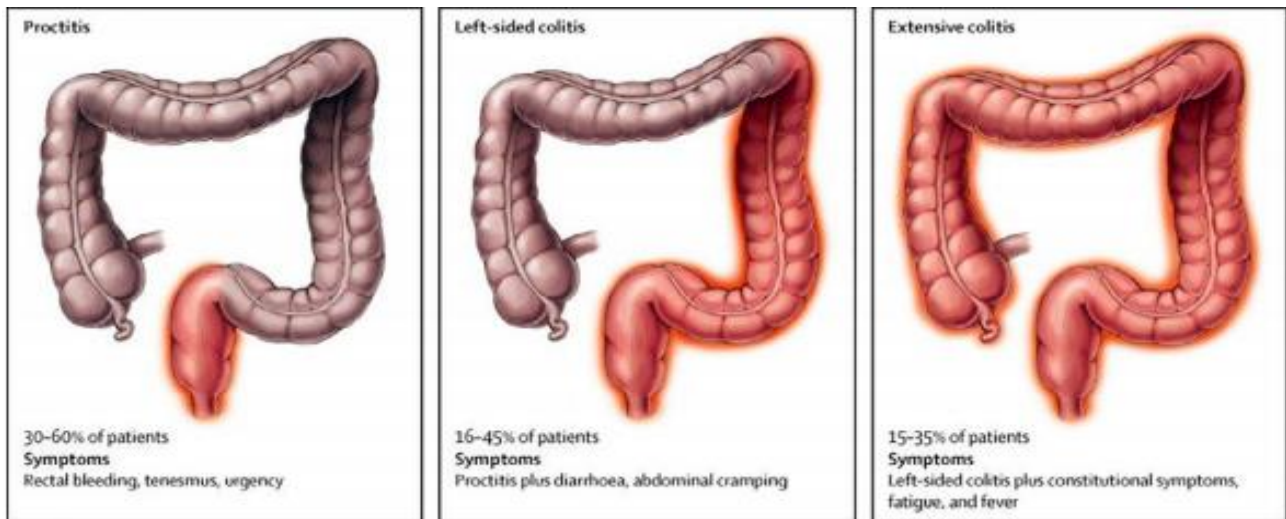
Οι ΙΦΝΕ έχουν συσχετιστεί άμεσα με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως ο νευρωτισμός, η ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά, η αυτονομία και η τελειομανία. Προοπτικές μελέτες υποστηρίζουν πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ στρεσογόνων παραγόντων και του κινδύνου ανάπτυξης των ΙΦΝΕ. Σε ασθενείς, η κατάθλιψη ή το άγχος συσχετίζονται θετικά με υποτροπή, νοσηλεία, εγχείρηση και μειωμένη απόκριση σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία αν και είναι δύσκολο να ταυτοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας για τη νόσο (Ananthakrishnan *et al.*, 2015). Ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν χειρότερη ποιότητα ύπνου, συχνότερες αυπνίες και αυξημένη χρήση υπνωτικών χαπιών σε σχέση με υγιή άτομα. Επιπλέον, όταν βρίσκονται σε έξαρση της νόσου έχουν πολύ μεγαλύτερη δυσκολία ύπνου, σε σχέση με ασθενείς σε ύφεση. Η διαταραχή ύπνου οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην έκκριση κυτταροκινών από το ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών λόγω φλεγμονής. Έως σήμερα, δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ενδείξεις για να επιβληθεί θεραπεία διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, με αποκλειστικό σκοπό τη βελτίωση τους. Η συσχέτιση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και ΙΦΝΕ, μελετήθηκε από τον Sonnenberg *et al.*, που αναγνώρισαν στην έρευνα τους τις καθιστικές εργασίες ως αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη ΙΦΝΕ, και τις χειρονακτικές εργασίες ως χαμηλού κινδύνου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της άσκησης στην πρόληψη της έξαρσης της νόσου (Abegunde *et al.*, 2016).

1.5 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ:

1.5.1 ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ:

Σε ασθενείς με Ελκώδη κολίτιδα η φλεγμονή ξεκινά από το ορθό και εξαπλώνεται, αδιάκοπα, περιλαμβάνοντας μέρος ή ολόκληρο το κόλον. Ανάλογα με το τμήμα του κόλον που επηρεάζεται, η ταξινόμηση Montreal έχει ορίσει τις εξής κατηγορίες:

1. Πρωκτίτιδα: η φλεγμονή περιορίζεται στο ορθό (είναι απομακρυσμένη από το τμήμα του ορθοσιγμοειδούς)
2. Αριστερού τύπου κολίτιδα: Η φλεγμονή περιλαμβάνει την περιοχή του ορθού, σιγμοειδούς και το κατιόν κόλον.
3. Πανκολίτιδα: επηρεάζει σχεδόν όλο το παχύ έντερο από την περιοχή του τυφλού έως το ορθό.

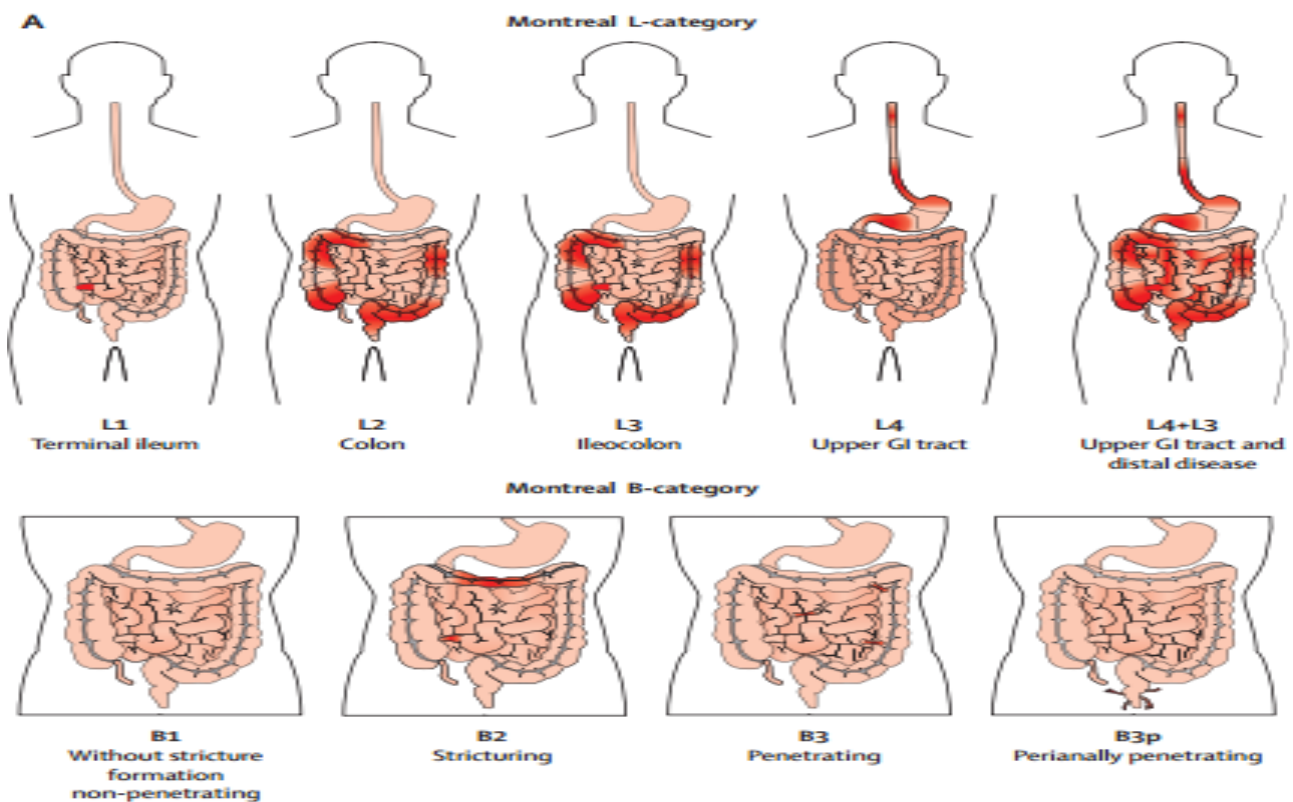


Εικόνα 6. (Yamamoto-Furusho et al., 2017).

1.5.2 ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN:

Η νόσος του Crohn είναι μια χρόνια, διατοιχωματική, ιδιοπαθής φλεγμονή του εντέρου που χαρακτηρίζεται από διαλειμματική προσβολή του γαστρεντερικού σωλήνα σε οποιοδήποτε σημείο, από το στόμα έως τον πρωκτό η οποία χωρίζεται για πρακτικούς λόγους στους εξής φαινοτύπους: α) φλεγμονώδης, β) στενοποιός, γ) συριγγοποιός τύπος. Στο 50% των ασθενών υπάρχει προσβολή του τελικού ειλεού και του κόλον, το 30% έχει μικρή συμμετοχή του λεπτού εντέρου και στο 20% των περιπτώσεων υπάρχει προσβολή μόνο στο κόλον. Για την τυποποίηση της ταξινόμησης της ασθένειας δημιουργήθηκε η κατάταξη Montreal, που λαμβάνει υπόψιν την ηλικία της διάγνωσης (A1:<16, A2:17-40, A3:>40), το σημείο φλεγμονής L (ειλεός, κόλον, ειλεοκολική φλεγμονή, άνω πεπτικό σύστημα, άνω και κάτω πεπτικό σύστημα), τον φαινότυπο της νόσου B (B1:μη περιοριστική / μη διεισδυτική, B2: περιοριστικού τύπου B3: διεισδυτική, B3p:

περιπρωκτική-διδεισδυτική), το αν είναι αναστρέψιμη (περιπρωκτική νόσος) (Feuerstein et al., 2017).



Εικόνα 7. Ταξινόμηση Montreal για την CD (Baumgart et al., 2013).

1.5.3 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ:

Γενικά συμπτώματα:

- πυρετός
- απώλεια της όρεξης
- απώλεια βάρους
- κόπωση
- αναιμία
- νυχτερινές εφιδρώσεις
- επιβράδυνση της ανάπτυξης, πρωτοπαθής αμηνόρροια

Πίνακας 1. Γενικά συμπτώματα ΙΦΝΕ (Baumgart et al., 2013).

Συμπτώματα Γαστρεντερικού:

Ελκώδης κολίτιδα	Νόσος του Crohn
i. κοιλιακός πόνος	i. κοιλιακό άλγος
ii. διάρροια, ακούσιες κενώσεις	ii. διάρροια
iii. ορθοπρωκτική απόφραξη	iii. ναυτία
iv. αιματοχεσία, κόπρανα με βλέννα	iv. έμετος
v. δυσκοιλιότητα	v. αίμα στα κόπρανα (σπανιότερα)
vi. μικροσκοπική αιμορραγία	

Πίνακας 2. Συμπτώματα γαστρεντερικού στην UC και στη CD (Yu et al., 2017, Bernstein et al., 2010)

Εντερικές επιπλοκές:

- Αιμορραγία ελκών στην UC (σπάνια στη CD).
- Διάτρηση εντέρου.
- Εντερικές στενώσεις στη CD.
- Αποστήματα λόγω χρόνιας φλεγμονής ή οιδήματος. Αποστήματα στην περιοχή του κόλου σε ασθενείς με UC θεωρούνται κακοήθη μέχρι αποδείξεως του αντιθέτου.
- Συρίγγια και περιπρωκτική νόσος, στη CD: αντιμετωπίζονται με εγχείρηση, εύκολη η υποτροπή. Συρίγγια του ουροποιητικού ή του κόλπου του αιδοίου δεν είναι σπάνια και οδηγούν σε πνευματουρία, αποβολή κοπράνων μέσω των ούρων ή διέλευση αέρα μέσω του κόλπου.
- Τοξικό megacolon: Σχετικά σπάνια επιπλοκή της UC, επικίνδυνο για τη ζωή. Χαρακτηρίζεται από διάταση του παχέος εντέρου και απαιτεί άμεση αντιμετώπιση.
- Κακοήθεια: ↑ κινδύνου καρκίνου του κόλου μετά από 8 χρόνια από τη διάγνωση σε ασθενείς με UC ή με CD, αν προσβάλλεται σε κάποιο βαθμό το κόλον. Ο κίνδυνος αυξάνει επίσης σχετικά με την πρώιμη έναρξη της νόσου και εάν υπάρχει ένα σποραδικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου.

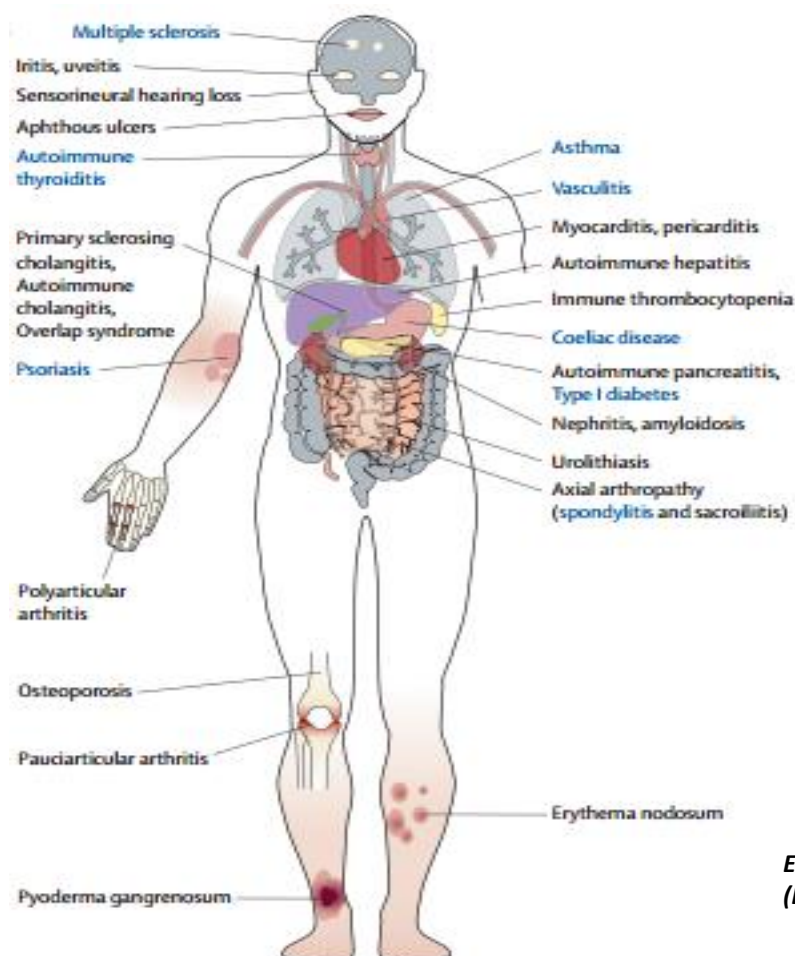
(Bernstein et al., 2010, Hsu et al., 2017)

Εξωεντερικές επιπλοκές:

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ είναι πανομοιότυπες τόσο στην UC, όσο και στη CD και εκδηλώνονται στο 25-40% των ασθενών και μάλιστα η ύπαρξη μιας αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης και άλλων. Μεταξύ των συχνότερων εξωεντερικών εκδηλώσεων:

- Μυοσκελετική προσβολή: αρθρίτιδα, υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια, περιοστίτιδα, οστεοπόρωση κ.α
- Δερματική και στοματική προσβολή: οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, αφθώδη έλκη, νεκρωτική αγγειίτιδα, πορφύρα, γλωσσίτιδα, τριχόπτωση, εύθραυστα νύχια κ.α.
- Προσβολή συστήματος παγκρέατος-ήπατος-χοληδόχου κύστης: πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, καρκίνωμα του χοληφόρου πόρου, αυτοάνοση χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, χολόλιθοι που σχετίζονται με τη νόσο Crohn του ειλεού κ.α.
- Προσβολή οφθαλμών: έλκη του κερατοειδούς, αγγειακή νόσος του αμφιβληστροειδούς.
- Μεταβολισμός: καθυστέρηση ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, και σεξουαλικής ωρίμανσης.
- Προσβολή ουροποιητικού: δημιουργία λιθών οξαλικού ασβεστίου.

(Levine et al, 2011)



Εικόνα 8. Εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ (Baumgart et al., 2013).

1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ:

Ανάμεσα στις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται είναι η φυσική εξέταση, η παρουσία συμπτωμάτων, το οικογενειακό ιστορικό ασθενούς και τα εργαστηριακά, τα ενδοσκοπικά και τα ιστολογικά ευρήματα. Τα βασικά ερωτήματα που πρέπει να απαντώνται για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά τις ΙΦΝΕ είναι:

- i. Υπάρχει φλεγμονή του βλεννογόνου;
- ii. Αν υπάρχει φλεγμονή, πρόκειται σίγουρα για ασθενή με ΙΦΝΕ;
- iii. Αν πρόκειται για ασθενή με ΙΦΝΕ: η νόσος είναι UC , CD ή αταξινόμητη;

(Feakins, 2013)

1.6.1 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ:

Καμία εργαστηριακή εξέταση δεν είναι ειδική για τη διάγνωση των ΙΦΝΕ, ούτε μπορούν να αποκλείσουν την ύπαρξη της νόσου, αλλά πρέπει να διεξάγονται για να αποκλειστούν άλλα αίτια που προκαλούν γαστρεντερικές διαταραχές (Feuerstein et al., 2017). Συνήθως σε ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζονται διαταραχές σε:

- i. Δείκτες φλεγμονής: αυξημένα επίπεδα ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)
- ii. Δείκτες θρέψης: χαμηλά επίπεδα φερίτινης, αλβουμίνης, σιδήρου
- iii. Ορολογικά ευρήματα: ύπαρξη σχήματος p-ANCA(+) / ASCA(-) αντισωμάτων σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ενώ στη νόσο του Crohn ισχύει το σχήμα ASCA+/p-ANCA-.
- iv. Εξετάσεις κοπράνων: αυξημένα επίπεδα καλπροτεκτίνης και λακτοφερίνης. Σημαντικός ο αποκλεισμός μόλυνσης από παθογόνα βακτήρια salmonella ,shigella κ.α.

1.6.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ:

Δεν καθορίζουν τη διάγνωση της Ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn αντίστοιχα, αλλά παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των επιπλοκών.

Κοιλιακή τομογραφία : Οι απλές κοιλιακές ακτινογραφίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην UC για να αποκλείσουν τη διάτρηση ή το τοξικό megacolon, το οποίο απαιτεί άμεση επέμβαση.

Βαριούχος υποκλυσμός: Λόγω της ικανότητάς της να απεικονίζει λεπτομερώς τον βλεννογόνο, είναι μια πολύτιμη τεχνική για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της UC, για την εκτίμηση της έκτασης και τη σοβαρότητα της νόσου και τη διαφοροποίηση της UC από τη CD.

Ενδοσκόπηση: Η ειλεοκολονοσκόπηση με βιοψία θεωρείται η “gold standard” μέθοδος στη διάγνωση των ΙΦΝΕ. Για μια αξιόπιστη διάγνωση, τουλάχιστον δύο βιοψίες πρέπει να ληφθούν από τον τερματικό ειλεό, το ανιόν, εγκάρσιο, κατión και σιγμοειδές κόλον και το ορθό, συμπεριλαμβανομένων τμημάτων βλεννογόνου που μοιάζουν φυσιολογικά.

Ενδοσκόπηση με κάψουλα ή με διπλό μπαλόνι : Σε περιπτώσεις ασθενών με προσβολή της νήστιδας, που δεν είναι εφικτή η περάτωση της ενδοσκόπησης, πραγματοποιείται η συγκεκριμένη διαδικασία (*Feuerstein et al., 2017*). Η πιο γνωστή επιπλοκή της διαδικασίας, είναι η κατακράτηση της κάψουλας, η οποία ορίζεται ως αδυναμία έκκρισης της για 2 ή περισσότερες εβδομάδες. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή στένωση εντέρου ή ιστορικό απόφραξης του εντέρου.

Μαγνητική κολονογραφία (MRC): είναι μια μη επεμβατική και χωρίς ακτινοβολία τεχνική και έχει αποδειχθεί ότι είναι ακριβές διαγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση της δραστηριότητας της UC (*Gajendran et al., 2019*).

Αξονική εντερογραφία (CTE), Μαγνητική εντερογραφία (MRE): Απεικονίζουν το τοίχωμα του εντέρου, τον βλεννογόνο και άλλες επιπλοκές του αυλού. Σε σύγκριση με την CTE, η MRE είναι πιο δαπανηρή μέθοδος, αλλά δεν εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία και φαίνεται να είναι το πιο ακριβές εργαλείο για την αξιολόγηση της έκτασης και της κατανομής των ΙΦΝΕ (*Dambha et al., 2014*).

Η διάγνωση τόσο των ΙΦΝΕ όσο και των τύπων της νόσου δεν στηρίζεται σε ιστολογικά ευρήματα. Απλά, κάποια χαρακτηριστικά είναι περισσότερο διαδεδομένα στη μια νόσο από ότι στην άλλη, και η διάγνωση βελτιστοποιείται όταν αξιολογείται το σύνολο αυτών των χαρακτηριστικών, αναλύεται η κατανομή των αλλαγών και λαμβάνονται υπόψη οι κλινικές λεπτομέρειες.

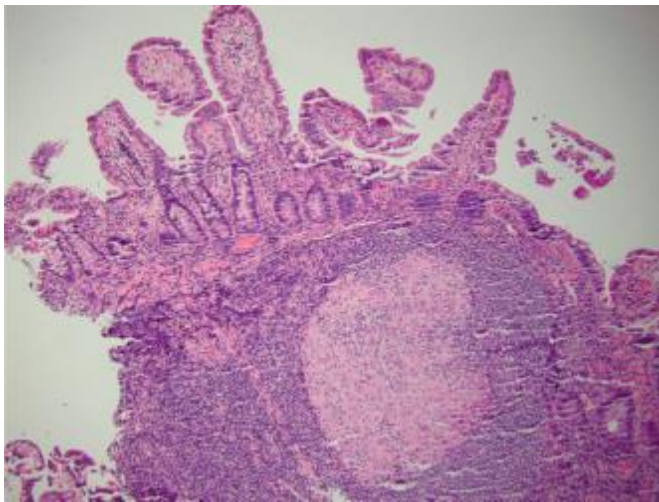
Συνήθεις ιστολογικές ανωμαλίες ασθενών με ΙΦΝΕ κατά τη βιοψία:

- Στην αρχιτεκτονική: παραμόρφωση – ατροφία λαχνών, ύπαρξη αποστημάτων εντός των λαχνών, διακλαδισμένες λάχνες (απώλεια παραλληλισμού).
- Στη φλεγμονώδη διεργασία: χρόνια φλεγμονή εντός του χορίου του βλεννογόνιου χιτώνα και διήθηση λεμφοειδικών συσσωματωμάτων, πλασματοκυττάρων, ουδετερόφιλων, ύπαρξη κοκκιωμάτων (για να θεωρείται κοκκίωμα θα πρέπει να περιέχει τουλάχιστον 5 επιθηλιακά μακροφάγα).
- Στο επιθήλιο: μείωση παραγωγής μουκινών, μεταπλασία κυττάρων Paneth.

Ιστολογικές διαφορές:

Νόσος του Crohn	Ελκώδης κολίτιδα
• φλεγμονή ορογόνου χιτώνα • Τμηματική παραμόρφωση εντερικών λαχνών • Τοπική φλεγμονή χορίου • Φυσιολογική παραγωγή μουκινών • Περιεδρικά αποστήματα • Κοκκιώματα (που δεν σχετίζονται με τη βλάβη των λαχνών)	• Όχι προσβολή ορογόνου χιτώνα • Συνεχείς και διάχυτες ανωμαλίες εντός και μεταξύ των λαχνών • Διάχυτη φλεγμονή χορίου • Μείωση κυττάρων Goblet και παραγωγής μουκινών • Διαβλεννογονική φλεγμονή επί απουσία γνήσιων κοκκιωμάτων

Πίνακας 3. Ιστολογικές διαφορές ασθενών με CD και UC (Geboes, 2003, Geboes et al., 1998, Gajendran et al, 2019).



Εικόνα 9. Κοκκίωμα στη νόσο του Crohn (Feuerstein et al., 2017).

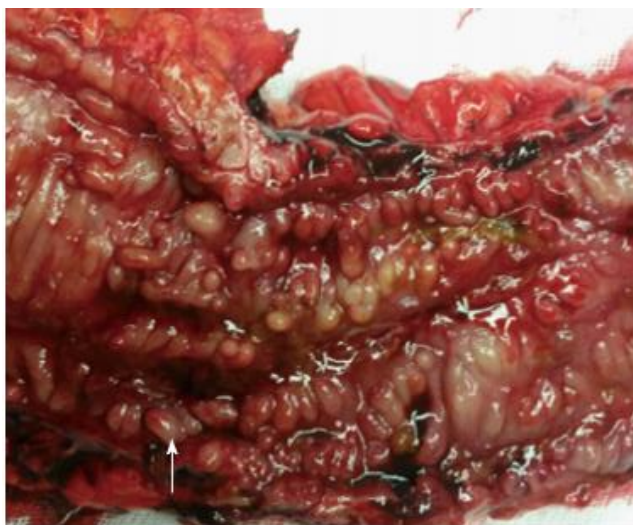


Εικόνα 10. Μεταπλασία κυττάρων Paneth στην Ελκώδη κολίτιδα (Feakins, 2013).

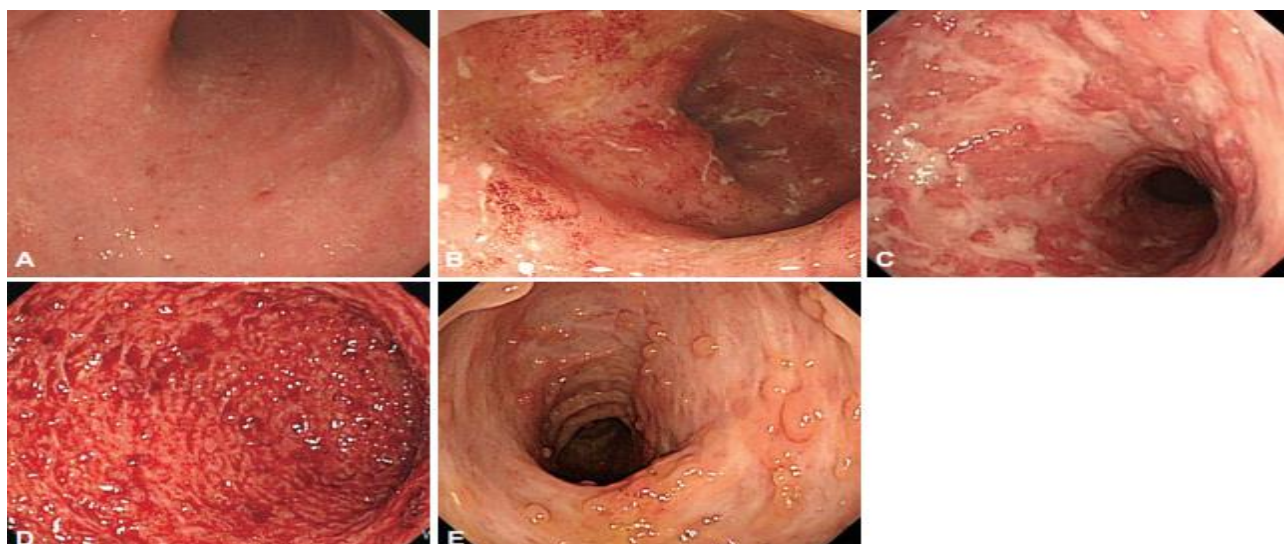
Ενδοσκοπικά ευρήματα:

Νόσος του Crohn	Ελκώδης κολίτιδα
• Προσβολή ειλεού • Διαλειμματικές αλλοιώσεις του εντέρου • Βαθιές γραμμοειδείς εξελκώσεις με εικόνα λιθόστρωτου • Ερύθημα, ευθραυστότητα • Στενώσεις • Διαβρώσεις • Συρίγγια (σπανιότερα)	• Σπάνια προσβολή ειλεού • Προσβολή ορθού και επέκταση με συνεχή τρόπο στο παχύ έντερο • Επιφανειακές εξελκώσεις • Οίδημα • Ερύθημα, ευθραυστότητα/αυθόρμητη αιμορραγία • Διαβρώσεις • ψευδοπολύποδες

Πίνακας 4. Ενδοσκοπικά ευρήματα ασθενών με CD, UC (Feuerstein et al., 2017, Baumgart et al., 2013, Gajendran et al, 2019, Feakins, 2013).

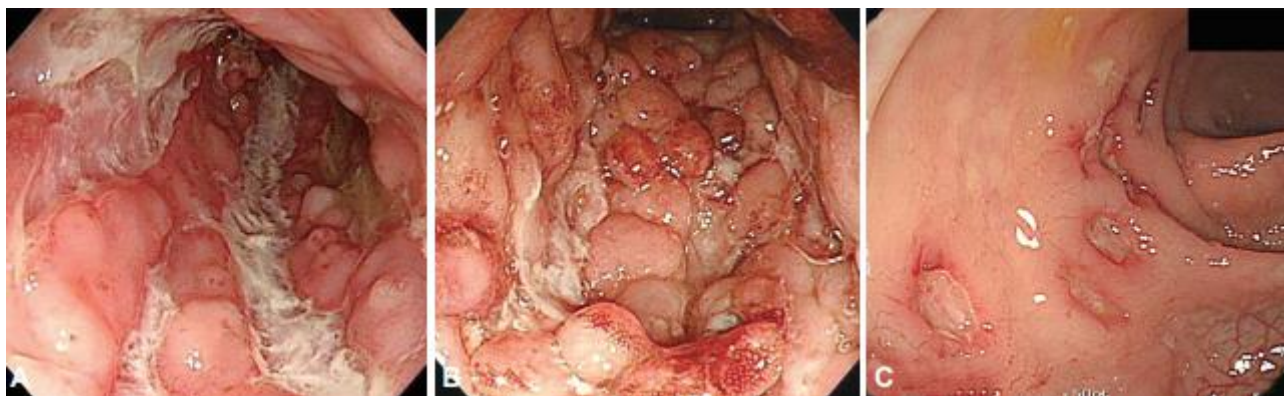


Εικόνα 11. Ψευδοπολύποδες στη νόσο του Crohn (Toh et al., 2016).



Εικόνα 12. Τυπικά ενδοσκοπικά ευρήματα ασθενούς με UC (Lee et al., 2016).

(Α) Ήπια: ερύθημα βλεννογόνου, ήπια κοκκιότητα. (Β) Μέτρια: έντονο ερύθημα, διάβρωση. (C) Σοβαρά: έλκη. (D) Σοβαρή: αυθόρμητη αιμορραγία. (Ε) Εντερικές στενώσεις με ψευδοπολύποδες.



Εικόνα 13. Τυπικά ενδοσκοπικά ευρήματα ασθενούς με CD (Lee et al., 2016).

(Α) Διαμήκη έλκη, (Β) εμφάνιση γραμμοειδών εξελκώσεων με εικόνα λιθόστρωτου, (C) αφθώδη έλκη που παρουσιάζουν διαμήκη συστοιχία.

1.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ:

Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο στην κλινική πρακτική είναι το Mayo Score index για την UC όσον αφορά την κλινική ταξινόμηση των ασθενών σε ήπια, μέτρια ή σοβαρή UC.

Mayo score:

	0	1	2	3
Συχνότητα κοπράνων	Νορμάλ	1-2 φορές/ημέρα	3-4 φορές/ημέρα	5 φορές/ημέρα
Αίμα στα κόπρανα	Όχι	Ίχνη	Αρκετό αίμα	Πολύ αίμα
βλεννογόνος	νορμάλ	Λίγη ευαισθησία	Μεγάλη ευαισθησία	Αυθόρμητη αιμορραγία
Παγκόσμια ιατρική εκτίμηση	νορμάλ	Ήπια UC	Μέτρια UC	Σοβαρή UC

Πίνακας 5. Mayo Score Index για την UC (Sturm et al., 2019).

Το **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)** αναπτύχθηκε από τους Best et al. το 1976 και αποτελείται από οκτώ παράγοντες, ο καθένας με διαφορετικό συντελεστή στάθμισης, που αθροίζοντάς τους

δίνεται το αποτέλεσμα. Η ύφεση ορίζεται ως CDAI <150 ενώ η τιμή >450 αντιπροσωπεύει σοβαρού βαθμού ασθένεια.

Crohn's Disease Activity Index (CDAI):

Μεταβλητή	Περιγραφή	Πολλαπλασιασμός
Αριθμός υγρών κοπράνων	Μέσος όρος 7 ημερών	*2
Κοιλιακός πόνος	Μέσος όρος βαθμολογίας 7 ημερών 0=καθόλου, 1=λίγο, 2=μεσαίος, 3=σοβαρός	*5
Γενική ευημερία	Μέσος όρος βαθμολογίας 7 ημερών 0=γενικά καλά, 1= λίγο πεσμένη διάθεση, 2=κακή, 3=πολύ κακή, 4=χάλια	*7
Εξωεντερικές επιπλοκές	Σύνολο τους	*20
Αντιδιαρροϊκά φάρμακα	Αν χρησιμοποιήθηκαν τις προηγούμενες 7 ημέρες 0=όχι, 1=ναι	*30
Κοιλιακή μάζα	0=όχι, 2=ίσως, 5=σίγουρα	*10
Αιματοκρίτης(Hct)	Άνδρες: 47- Hct Γυναίκες:42-Hct	*6
Σωματικό βάρος	1- [(ιδανικό/παρατηρούμενο)]*100	*1

Πίνακας 6. CDAI για την CD (Sostegni et al., 2003).

Ύφεση: CDAI<150 μονάδες

Απάντηση σε θεραπεία : ↓CDAI κατά 70-100 μονάδες

Υποτροπή: αρχική τιμή CDAI >150 και ↑κατά τουλάχιστον 70 μονάδες (Gomollón et al., 2017).

Επειδή το CDAI εργαλείο περιλαμβάνει λεπτομερείς και χρονοβόρες διαδικασίες αργότερα εφευρέθηκε και το Simplified CD Activity Index από τους Harvey-Bradshaw:

Simplified CD Activity Index (SCDAI):

σκορ	0	1	2	3	4
Γενική ευεξία	Καλά	Όχι τόσο καλά	άσχημα	Πολύ άσχημα	Χάλια
Κοιλιακός πόνος	Όχι	λίγο	μέτριος	σοβαρός	
Διάρροια	1 για κάθε διαρροϊκή κένωση				
Κοιλιακή μάζα	Όχι	αμφίβολο	σίγουρα	Σίγουρα και μαλακή	
Επιπλοκές	1 για κάθε επιπλοκή				
		<4 ύφεση	5-8 μέτρια ενεργή	>9 σημαντικά ενεργή	

Πίνακας 7. Simplified CD Activity Index από τους Harvey - Bradshaw (Sostegni et al., 2003).

1.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

Η επιλογή του αρχικού φαρμακευτικού σχήματος εξαρτάται από τον τύπο της νόσου, την ενεργότητα, τις συννοσηρότητες και άλλα χαρακτηριστικά του εκάστοτε φαρμάκου και ασθενούς. Θα πρέπει να ενσωματωθεί το ατομικό προφίλ του ασθενούς και να γίνει διαθέσιμη η φαρμακευτική αγωγή νωρίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως επίσης και να αποφευχθεί η μη απαραίτητη κλιμάκωση φαρμακοθεραπειών (Mowat et al, 2011).

1.8.1 ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ:

1.8.1.1 ANTIBIOTIKA:

Τα αντιβιοτικά δεν έχει φανεί να επάγουν ή να διατηρούν την ύφεση. Ο συνδυασμός τους με αντι-TNF παράγοντες συμβάλλει στην βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση περιπρωκτικής νόσου ή

περιπρωκτικών συριγγίων στη νόσο του Crohn. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά είναι η σιπροφλοξασίνη και η μετρονιδαζόλη (*Gomollón et al., 2017, Gecse, 2014*).

1.8.1.2 5-AMINOΣΑΛΙΚΙΛΙΚΑ ΟΞΕΑ:

Δεν προτείνεται η χρήση της μεσαλαζίνης όσον αφορά τη CD αν και είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα σε αρχικά στάδια μάλλον λόγω της χαμηλής της τοξικότητας. Η σουλφαλαζίνη, είναι μετρίως αποτελεσματική στην επαγωγή της ύφεσης αλλά όχι στη διατήρησή της (*Cheifetz, 2013, Dignass et al., 2010*). Όσον αφορά την UC, η χορήγηση μεσαλαζίνης τοπικά ή από το στόμα είναι η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης. Αν οι ασθενείς ανταποκριθούν, συνεχίζεται συνδυασμός αυτών καθώς μαζί έχουν καλύτερο αποτέλεσμα (*Sandborn et al., 2009*).

1.8.1.3 ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ:

Αν και τα κορτικοστεροειδή ευνοούν την επαγωγή της ύφεσης τόσο στην UC όσο και στη CD, δεν είναι κατάλληλα για τη διατήρησή της (*Neurath, 2017*). Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι τα ενδοφλέβια στεροειδή, το prednisone και το budesonide. Το τελευταίο, λόγω του ότι μεταβολίζεται αρχικά στο ήπαρ, σχετίζεται με λιγότερη τοξικότητα σε σχέση με τα υπόλοιπα στεροειδή (*Faubion et al., 2001, Lichtenstein, 2006*). Η χορήγηση τους προτείνεται όταν θεωρούνται θεραπευτική επιλογή σε όλους τους τύπους της CD και στην UC. Πραγματοποιείται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο που δεν ανταποκρίνονται στη μεσαλαζίνη ή ως πρώτη γραμμή αντιμετώπισης σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Ωστόσο η συστηματική τους πρόσληψη συνδέεται με αρκετές μακροπρόθεσμες επιπλοκές όπως η επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η παχυσαρκία, η ανθεκτικότητα των ασθενών στα στεροειδή κ.α. (*Kornbluth et al., 2010*).

1.8.1.3 ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ:

Οι θειοπουρίνες, αζαθειοπρίνη (AZA) και μερκαπτοπουρίνη (MP), η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη A και το tacrolimus είναι τα κύρια ανοσοκατασταλτικά που χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Αν και αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ύφεση, έχουν αργή έναρξη δράσης και πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με πιο ταχέως δρώντα φάρμακα, όπως τα

στεροειδή (Neurath, 2017). Επιπλοκές από τη λήψη τους είναι ο κίνδυνος μόλυνσης, η καταστολή του μυελού των οστών, η τοξικότητα ήπατος κ.α. (Lichtenstein et al., 2006).

1.8.1.4 ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:

Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF παράγοντα, infliximab, adalimumab, και certolizumab pegol, είναι αποτελεσματικά, δρουν γρήγορα, επάγουν και διατηρούν την ύφεση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή CD ή UC (Hanauer et al., 2006). Μπορούν να συνδυαστούν με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ως θεραπεία των ΙΦΝΕ. Ανάμεσα στις συχνότερες παρενέργειες, είναι οι αντιδράσεις λόγω ένεσης/έγχυσης και οι ευκαιριακές λοιμώξεις (Colombel et al., 2010, Cullen et al., 2011). Το natalizumab είναι αντίσωμα έναντι της α4 ιντεγκρίνης που αν και έχει κλινική αποτελεσματικότητα στην CD, δεν είναι ειδικό για το έντερο και φέρει κίνδυνο ανάπτυξης PML, μιας ιικής εγκεφαλικής λοίμωξης που έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή αναπηρία και θάνατο (Borchardt et al., 2016). Στη συνέχεια αναπτύχθηκε το vedolizumab, ένα ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της α4 ιντεγκρίνης, που επάγει την ύφεση στους ασθενείς με CD και UC, με αργή έναρξη δράσης και περιορισμένη αποτελεσματικότητα (Stallmach et al., 2016). Λόγω του ότι είναι προσκολλητικό μόριο με μεγάλη ειδικότητα, δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης επιπλοκών (Sandborn et al., 2013).

1.8.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:

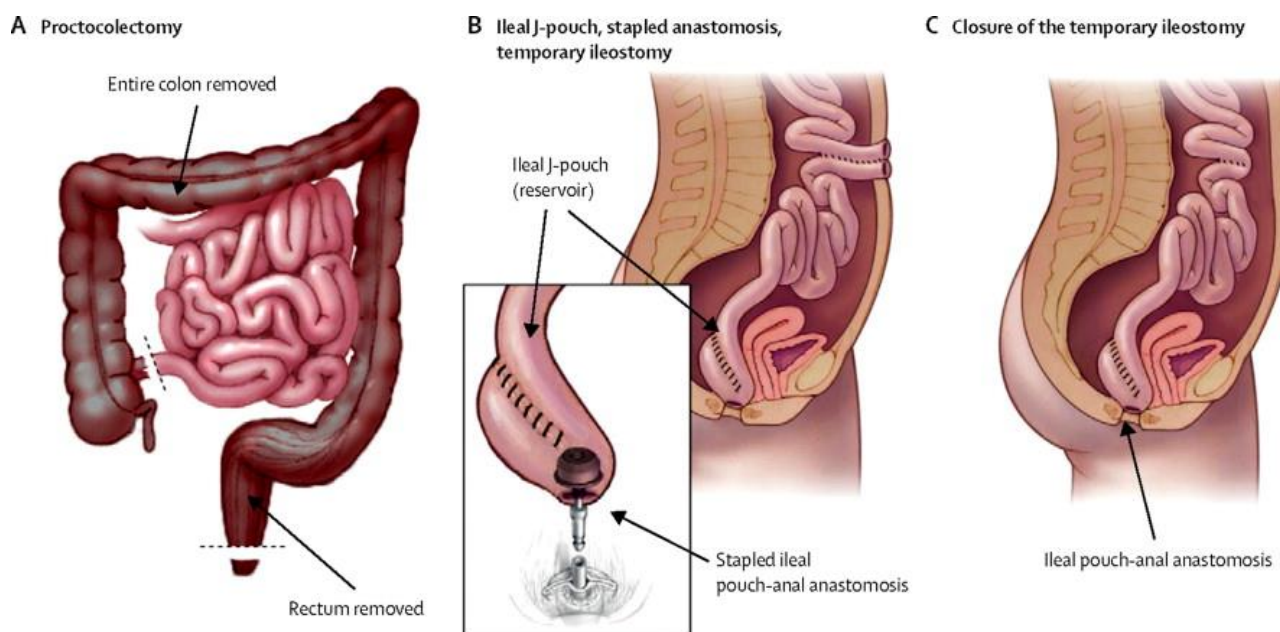
Η επιλογή της χειρουργικής διαδικασίας για την αντιμετώπιση της UC εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ένδειξης (επείγουσας ή προληπτικής), της συννοσηρότητας κ.α. Επείγουσα χειρουργική παρέμβαση απευθύνεται σε ασθενείς με σοβαρή UC που έχουν εισαχθεί στο νοσοκομείο και δεν ανταποκρίνονται στην εντατική ιατρική περίθαλψη, με διάτρηση, ανεξέλεγκτη αιμορραγία και τοξικό megacolon (Laine et al., 2015) ενώ προληπτική, προτείνεται σε δυσανοχή σε μακροχρόνιες θεραπείες και δυσπλασία ή καρκίνο του παχέος εντέρου (Adams et al., 2013). Οι χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται κατά περίπτωση είναι οι παρακάτω:

1. Ολική πρωκτοκολεκτομή με τελική ειλεοστομία και μετά την ανάρρωση ειλεοορθική αναστόμωση με δημιουργία θύλακα-pouch (IPAA).
2. Πρωκτοκολεκτομή και IPAA και εντερική αναστόμωση (DLI), έπειτα αναστροφή της DLI.

3. Ολική κολεκτομή με τελική ειλεοστομία, μετά πρωκτοκολεκτομή με IPAA και DLI, μετά αναστροφή της DLI.

(Carchman et al., 2016, Krane et al., 2016).

Οι βραχυπρόθεσμες επιπλοκές περιλαμβάνουν αιμορραγία, πυελικό απόστημα, αναστομωτικό συρίγγιο και σύνδρομο βραχέως εντέρου. Οι κοινές μακροχρόνιες επιπλοκές περιλαμβάνουν τη φλεγμονή του θύλακα (rouchitis), αναστομωτικό έλκος, ακράτεια κοπράνων, σύνδρομο ευερέθιστου θύλακα (rouch) κ.α.



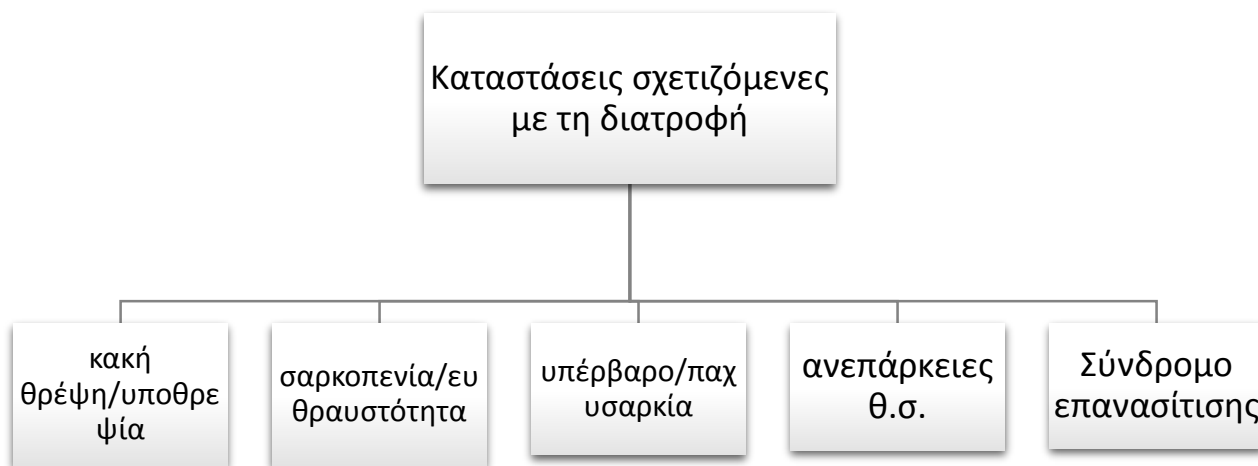
Εικόνα 14. Πρωκτοκολεκτομή με ειλεοκολική αναστόμωση και δημιουργία θύλακα στην UC. (Ordás et al., 2012).

Όσον αφορά τη νόσο του Crohn, η πλειοψηφία των ασθενών υποβάλλεται σε χειρουργική αντιμετώπιση 10 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου (Baumgart et al., 2013, Frolkis et al., 2013). Ενδείξεις αποτελούν τα συρίγγια, οι στενώσεις, τα αποστήματα, η διάτρηση και ο καρκίνος στο λεπτό ή παχύ έντερο (Feuerstein et al., 2017, Yamamoto et al., 2014).

Ανάλογα με τον τύπο της νόσου διαφοροποιείται και η χειρουργική αντιμετώπιση. Επειδή η επέμβαση δεν είναι θεραπευτική, ο στόχος είναι να αφαιρεθεί όσο λιγότερη ποσότητα εντέρου είναι δυνατόν και να πραγματοποιηθεί μια πρωταρχική αναστόμωση. Στην περίπτωση στενοποιού τύπου της νόσου, δεν μπορούν να αφαιρεθούν όλα τα τμήματα που περιέχουν στενώσεις οπότε πραγματοποιείται στενοπλαστική και έτσι ανακουφίζονται τα συμπτώματα απόφραξης χωρίς να αφαιρεθεί τμήμα εντέρου (Rieder et al., 2016). Σε συριγγοποιό νόσο εκτός της εκτομής, μπορεί να πραγματοποιηθεί και συριγγοτομή. Αν υπάρχει κόλπος και σχηματίζεται απόστημα, τότε

ακτινολογικά ή χειρουργικά απαιτείται αποστράγγιση του αποστήματος (*Gionchetti et al., 2017*). Τέλος, σε περιπρωκτική νόσο του Crohn για την αντιμετώπιση συριγγίων, σχισμών και αποστημάτων εφαρμόζεται αποστράγγιση και έπειτα τοποθέτηση seton (έτσι θα ανοίξει ολόκληρο το συρίγγιο, και δεν θα μπορεί να δημιουργηθεί απόστημα) (*Gecse et al., 2014, Schwartz et al., 2015*).

1.8.3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ:



Εικόνα 15. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition 2016

Περίοδος Έξαρσης:

Η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία όλων των ασθενών με ΙΦΝΕ, καθώς ενέχουν κινδύνους που παρουσιάζονται στο παραπάνω σχήμα και χρησιμοποιείται ως υποστηρικτική είτε ως πρωταρχική θεραπεία, για τη διατήρηση ή την επαγωγή της ύφεσης σε ασθενείς με ενεργή νόσο (*GOH et al., 2003*). Όσον αφορά την υποστηρικτική θεραπεία, η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (ONS) είναι το πρώτο βήμα όταν ενδείκνυται τεχνητή διατροφή σε ΙΦΝΕ, αλλά γενικά δεν προτείνεται η μακροπρόθεσμη χρήση της αντί της κανονικής τροφής. Αν η από του στόματος διατροφή δεν επαρκεί, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί σωλήνας σίτισης. Η ΕΔ πάντα θα πρέπει αρχικά να προτιμάται από την ΠΔ εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις. Η ΠΔ ενδείκνυται σε ΙΦΝΕ: α) όταν η από του στόματος διατροφή ή ο σωλήνας σίτισης δεν είναι δυνατά (όταν ο ΓΣ είναι δυσλειτουργικός, ή σε CD ασθενείς με σύνδρομο βραχέως εντέρου), β) όταν υπάρχει απόφραξη εντέρου όπου δεν υπάρχει δυνατότητα τοποθέτησης σωλήνα σίτισης πέρα από την απόφραξη ή όταν αυτό αποτύχει, γ) όταν άλλες επιπλοκές συμβούν, όπως μια διαρροή της αναστόμωσης ή μια

υψηλή έξαρση του εντερικού συριγγίου. Όσον αφορά την πρωταρχική θεραπεία η αποκλειστική ΕΔ είναι αποτελεσματική και συνιστάται για την επαγωγή της ύφεσης σε παιδιά και εφήβους με οξεία ενεργό CD. Στάνταρ διαλύματα στοιχειακά, ημιστοιχειακά και πολυμερικά, συνήθως χρησιμοποιούνται σε αντίθεση με τη γλουταμίνη και τα ω-3 λιπαρά οξέα που δεν ενδείκνυνται για ΕΔ ή ΠΔ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Επιπλέον συστάσεις ESPEN:

Απαραίτητη η επάρκεια ενυδάτωσης για αποφυγή θρομβοεμβολής που είναι συχνή επιπλοκή ασθενών με ΙΦΝΕ, χωρίς να γνωρίζουμε την ακριβή αιτιολογία. Επιπλέον, σε ασθενείς με CD που έχουν διατροφική στέρηση πολλών ημερών, εφαρμόζονται παρεμβάσεις για την πρόληψη του συνδρόμου επανασίτισης, ιδιαίτερα όσον αφορά τα φωσφορικά και τη θειαμίνη. Εάν κάποιος ασθενής διαγνωστεί ως δυσθρεπτικός, τότε αναβάλλεται το χειρουργείο για 7-14 μέρες και στο μεσοδιάστημα χορηγείται τεχνητή διατροφή. Συμπλήρωμα σιδήρου θα πρέπει να θεωρείται ως πρώτης γραμμής θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με ήπια αναιμία, η ασθένεια των οποίων είναι κλινικά ανενεργή καθώς θεωρείται μια από τις κυριότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις. Τέλος, τη δεδομένη χρονική στιγμή βάσει των τρέχουσων κλινικών δοκιμών, δε συστήνεται η χρήση προβιοτικών συμπληρωμάτων για την επαγωγή ή διατήρηση της ύφεσης ασθενών με ΙΦΝΕ (*Forbes et al., 2017*).

Περίοδος ύφεσης:

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες δίαιτες για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ κατά την ύφεση της νόσου. Σημαντικό είναι να λαμβάνονται υπόψη διατροφικά προβλήματα και προβλήματα που σχετίζονται με τη νόσο (αποφράξεις, διάρροιες κ.α.) και εξομαλύνονται μέσω διατροφής. Οι ασθενείς με CD συνήθως επιλέγουν μια δίαιτα χαμηλή σε φυτικές ίνες και λαχανικά και συχνά μία που είναι υποθερμιδική και σχετίζεται με πολλαπλές ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών. Η αποκτηθείσα ανεπάρκεια λακτάσης είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με CD και δικαιολογεί μια δίαιτα ↓ σε λακτόζη. Ειδικές δίαιτες αποκλεισμού, όπως η Low-fodmap diet, έχουν θεωρηθεί ότι έχουν καλές επιδράσεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, αλλά για καλύτερα αποτελέσματα προτείνεται η προσαρμογή τους ώστε να αποφευχθούν διατροφικές δυσανεξίες των ασθενών. Περιορισμένος αριθμός δεδομένων υποστηρίζει την εξάλειψη λακτόζης, γαλακτοκομικών προϊόντων, μπαχαρικών, βοτάνων, τηγανητών τροφίμων, προϊόντων που παράγουν αέρια και πλούσια σε φυτικές ίνες προϊόντα, αλλά μόνο όταν αυτά δεν είναι ανεκτά. Γενικές συμβουλές για την υγιεινή διατροφή μπορούν να δοθούν στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, πιθανώς με στόχο τη μεσογειακή διατροφή που είναι πλούσια σε φυτικές ίνες με κατανάλωση 3-4 μερίδες φρούτων και 2-3 λαχανικών

ημερησίως, εκτός αν υπάρχουν αποφράξεις. Ακόμη και μικρές ποσότητες κόκκινου κρασιού μπορούν να επιτραπούν (*Forbes et al., 2017*). Η μεσογειακή διατροφή είναι ένα διαιτητικό σχήμα που χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου, οσπρίων, δημητριακών, λαχανικών, φρούτων, σπόρων, μέτρια κατανάλωση ψαριού, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων, αλλά χαμηλή επεξεργασμένων τροφίμων, καθώς και του κόκκινου κρέατος. Λόγω αυξημένου περιεχομένου σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, διαιτητικές ίνες και φυτοχημικά η μεσογειακή διατροφή (MD) έχει ωφέλιμες αντιοξειδωτικές ιδιότητες και προστατευτικές έναντι χρόνιων παθήσεων (*Papada et al., 2019*). Βάσει μελέτης για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η συχνότητα εμφάνισης των σημαντικότερων καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν μικρότερη μεταξύ των συμμετεχόντων σε μια ενεργειακά απεριόριστη MD και MD με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς σε σύγκριση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε δίαιτα μειωμένου λίπους. Απαιτούνται παρεμβατικές μελέτες για τη δοκιμή της αποτελεσματικότητας της MD σχετικά με τη σοβαρότητα των ΙΦΝΕ. Έχουν παρατηρηθεί πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη δραστηριότητα της νόσου με ειδικές δίαιτες, όπως τη διατροφή των υδατανθράκων και άλλες δοκιμαστικές δίαιτες στην πρόσφατη βιβλιογραφία, υπογραμμίζοντας το αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη διεξαγωγή μελετών παρέμβασης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (*Taylor, L. et al., 2018*).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ & ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗ

2.1 ΓΕΝΙΚΑ:

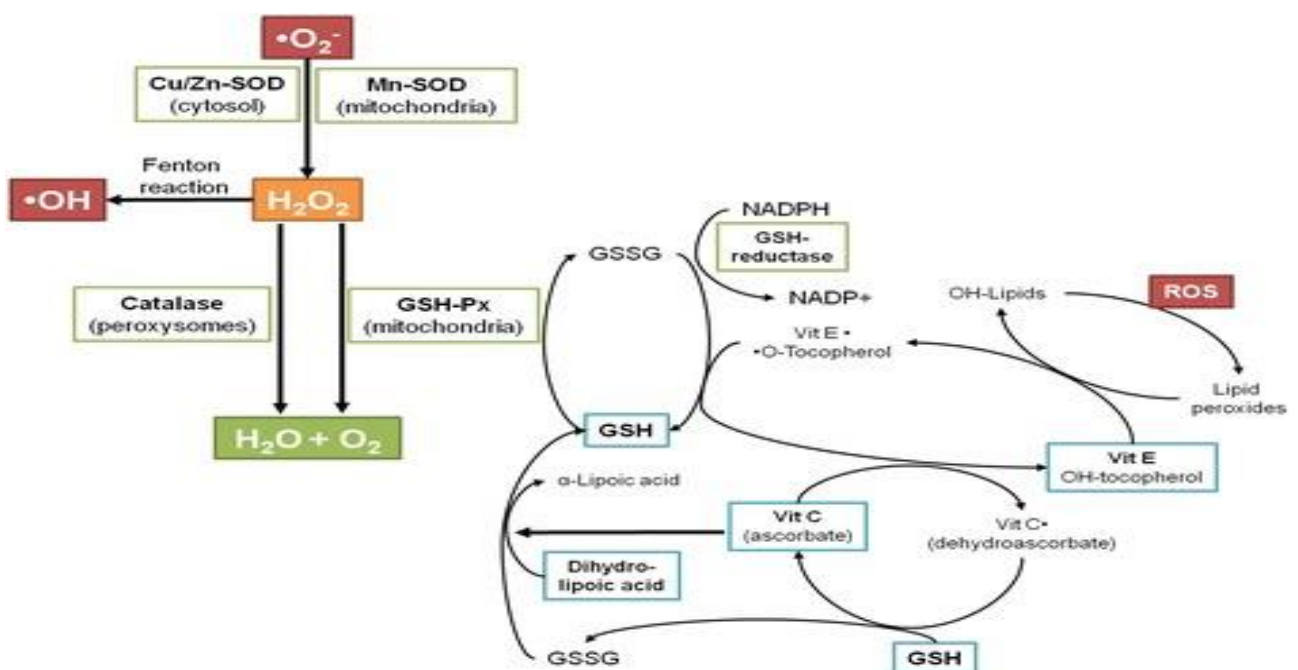
Ελεύθερη ρίζα είναι οποιαδήποτε άτομο (όπως οξυγόνο, άζωτο), μόριο ή ιόν, που διαθέτει τουλάχιστον ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική στιβάδα, και είναι ικανό για ανεξάρτητη ύπαρξη. Οι ελεύθερες ρίζες είναι πολύ δραστικές, λόγω της παρουσίας των ασύζευκτων ηλεκτρονίων και τείνουν να αποσπάσουν ηλεκτρόνια από γειτονικά μόρια. Όταν συμβεί αυτό, το μόριο που έχασε το ηλεκτρόνιό του μετατρέπεται σε νέα ρίζα, η οποία με τη σειρά της τείνει να αποσπάσει ηλεκτρόνιο από άλλο μόριο κ.ο.κ. Οι ελεύθερες ρίζες με κεντρικό στοιχείο το οξυγόνο αναφέρονται ως δραστικές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) κι αυτές με κεντρικό στοιχείο το άζωτο αναφέρονται ως δραστικές ρίζες αζώτου (reactive nitrogen species, RNS) (Paragalanis, 2014). Ο άνθρωπος είναι εκτεθειμένος σε πληθώρα ελεύθερων ριζών που παράγονται ενδογενώς μέσω του μεταβολισμού του και επίσης βρίσκονται στο εξωτερικό του περιβάλλον. Συγκεκριμένα, παράγονται όταν τα κύτταρα μεταβολίζουν τα μακροθρεπτικά συστατικά της τροφής κι όταν υπάρχει έκθεση σε μικροβιακές λοιμώξεις, εκτεταμένη άσκηση, ή σε ρύπους/τοξίνες όπως το τσιγάρο, το αλκοόλ, ιονίζουσες και υπεριώδεις ακτινοβολίες, παρασιτοκτόνα και το όζον (Poljsak et al., 2013, Poljšak et al., 2014). Σήμερα έχει διαπιστωθεί ότι οι ζώντες οργανισμοί, έχουν αναπτύξει μηχανισμούς "συμβίωσης" με τις ελεύθερες ρίζες, η παραγωγή των οποίων είναι αναπόφευκτη κατά τις μεταβολικές διεργασίες, όπως επίσης και μηχανισμούς χρησιμοποίησής τους προς όφελος της φυσιολογικής λειτουργίας τους.

2.1.1 ROS & ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ:

Το 95% του ελεύθερου οξυγόνου που καταναλώνει ο οργανισμός χρησιμεύει για την παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια, η οποία αποθηκεύεται υπό μορφή δεσμών υψηλής ενέργειας στο μόριο της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) κι έπειτα με 4 ηλεκτρόνια που συλλέγει το σύμπλεγμα IV (κυταροχρωμική-C οξειδάση) αποδίδονται στο μοριακό οξυγόνο (το ανάγουν πλήρως) και με την προσθήκη 4 H⁺ σχηματίζουν δύο μόρια H₂O χωρίς το σχηματισμό ενδιάμεσων μορίων, μέσω της διεργασίας της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Ωστόσο, ιδίως από τα συμπλέγματα I και III, διαφεύγουν μικρές ποσότητες μονήρους οξυγόνου και υπεροξειδίου, τα οποία όμως

εξουδετερώνονται από τοπικά αντιοξειδωτικά συστήματα που υπάρχουν στη θεμέλια ουσία του μιτοχονδρίου. Η υπεροξειδική δισμουτάση που περιέχει μαγνήσιο (MnSOD), η οποία μετατρέπει το μονήρες οξυγόνο σε υπεροξείδιο του οξυγόνου, το σύστημα θεωρεδοξίνης-περοξυρεδοξίνης και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η οποία μετατρέπει το υπεροξείδιο σε H₂O. Το υπόλοιπο 5% του O₂ χρησιμοποιείται από ενζυμικά συστήματα για την παραγωγή μονήρους οξυγόνου (¹O₂) και υπεροξειδίου του οξυγόνου (H₂O₂) στο κυτταρόπλασμα και το ενδοπλασματικό δίκτυο. Επειδή όμως τα πρώτα αυτά ενδιάμεσα προϊόντα είναι τοξικά για τους ιστούς, η συμβίωση του οργανισμού μαζί τους έχει διασφαλισθεί με την ανάπτυξη μηχανισμών εξουδετέρωσής τους, αμέσως μετά από το σχηματισμό τους. Έτσι τα ένζυμα της οικογένειας της υπεροξειδικής δισμουτάσης (superoxide dismutase, SOD) (Mn-SOD στα μιτοχόνδρια, Cu, Zn-SOD στο κυτταρόπλασμα και EC-SOD στην κυτταρική μεμβράνη), μετατρέπουν το 'O₂' σε H₂O₂, στο οποίο στη συνέχεια δρουν αφενός η καταλάση και αφετέρου η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, και το μετατρέπουν σε νερό.

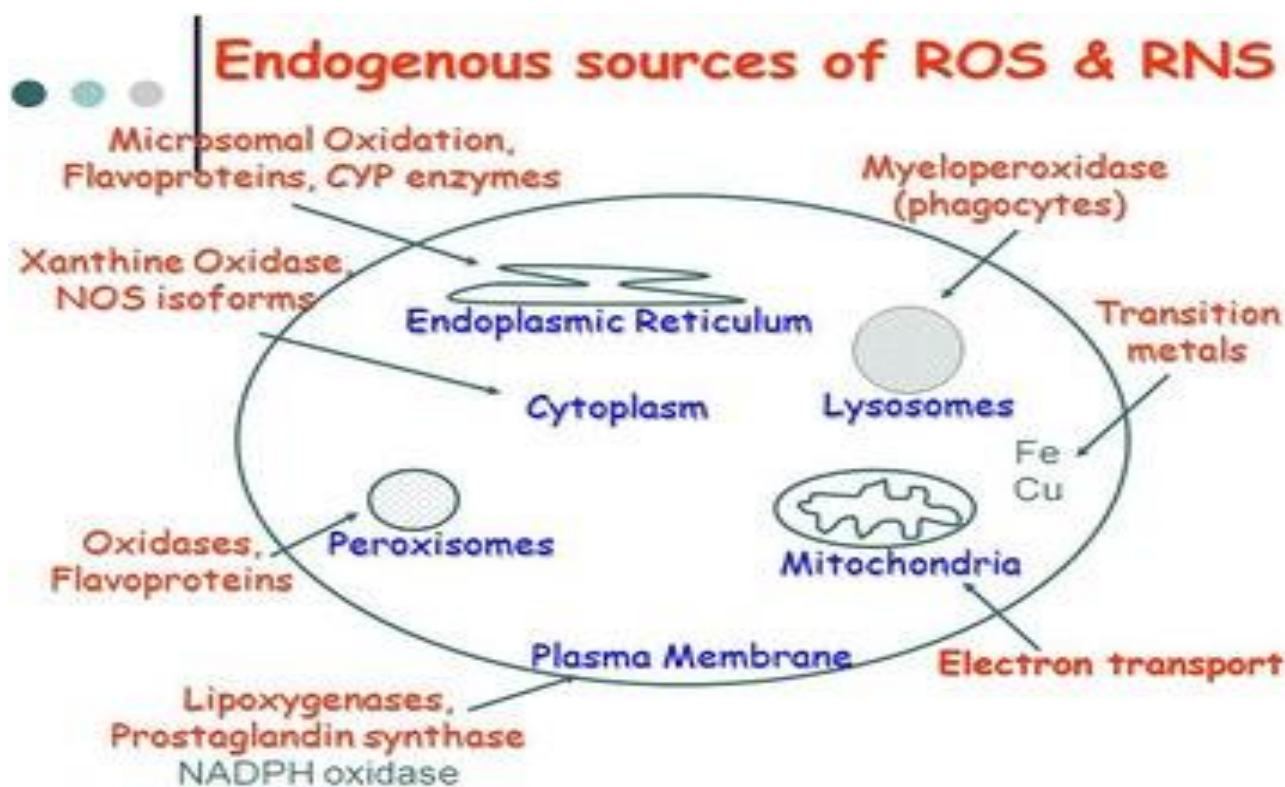
Εξωγενή Αντιοξειδωτικά: Τα αντιοξειδωτικά που προέρχονται από τη διατροφή παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο. Αυτά είναι για παράδειγμα η βιταμίνη C, η αλφα-τοκοφερόλη και το βήτα καροτένιο. Επιπλέον, το οξείδιο του αζώτου είναι ένας άλλος αντιοξειδωτικός παράγοντας άμυνας και λειτουργεί ως ισχυρός σαρωτής άλλων ελεύθερων ριζών.



Εικόνα 16. Ρόλος ενδογενών και εξωγενών αντιοξειδωτικών ως προς τις ελεύθερες ρίζες (Kurutas, 2016).

2.1.2 ROS & ΡΟΛΟΣ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ:

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει κατανοητό ότι οι ελεύθερες ρίζες δεν αποτελούν απλώς παραπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού, αλλά ότι η παραγωγή τους γίνεται με λεπτομερώς προγραμματισμένο μηχανισμό από εξειδικευμένα ένζυμα, τις οξειδάσες NOX (NADPH-oxidase) και DUOX(dual-oxidase), εξυπηρετώντας την φυσική ανοσία, συγκεκριμένες σηματοδοτικές λειτουργίες και τη βιοσύνθεση ορμονών. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος με φαγοκυτταρική λειτουργία (ουδετερόφιλα και μακροφάγα), όταν έρθουν σε επαφή με μικρόβια, αυξάνουν απότομα και σε πολύ μεγάλο βαθμό την κατανάλωση οξυγόνου. Έχει βρεθεί πως έχουν την NADPH-οξειδάση στην οποία οφείλεται η μεγάλη παραγωγή ανιόντος σουπεροξειδίου (O_2^-) υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) και υποχλωριώδους οξέος (HOCl) στο φαγόσωμα για την καταστροφή των μικροβίων. Στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε και η ύπαρξη των παραπάνω συμπλεγμάτων σε όλα σχεδόν τα κύτταρα του οργανισμού (Papagalanis, 2014).



Εικόνα 17. Αναλυτική αναπαράσταση των ενζύμων παραγωγής ελεύθερων ριζών στον οργανισμό (Kurutas, 2016).

2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ROS ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:

Οι οξειδάσες που αναφέρθηκαν, συμμετέχουν στην παθογένεια πολλών νοσημάτων, είτε λόγω ανεπάρκειάς τους, είτε λόγω υπερδραστηριότητάς και υπερπαραγωγής ROS. Για παράδειγμα, φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ιδιοπαθούς και της νεφραγγειακής υπέρτασης, της αθηρωμάτωσης, των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη και του συνδρόμου επαναστένωσης των αρτηριών. Η NOX2 είναι γνωστό ότι αποτελεί τον κύριο αμυντικό παράγοντα του οργανισμού έναντι των μικροβιακών παραγόντων και εκφράζεται στα μακροφάγα. Αυτά αποτελούν τον κύριο κυτταρικό πληθυσμό, ο οποίος ενέχεται στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης κι έτσι η NOX2 καθίσταται σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια της νόσου. Η νόσος Bridges-Good ή σύνδρομο Quie, είναι μια πάθηση που κληρονομείται με X-φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τρόπο και σχετίζεται με μεταλλάξεις στα 4 γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες των μονάδων της NOX2. Το 95% των μεταλλάξεων αυτών σχετίζονται με μη-παραγωγή των πρωτεϊνών των υποομάδων της NOX2 και το 5% με παραγωγή μη λειτουργικής πρωτεΐνης. Τα νοσήματα αυτά αποτελούν μια ποικιλόμορφη ομάδα συγγενών διαταραχών της φαγοκυτταρικής ικανότητας, με αποτέλεσμα οι πάσχοντες να παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε μικροβιακές και μυκητιασικές λοιμώξεις και έτσι αναπτύσσονται κοκκιώματα στους ιστούς. Επιπλέον οι ROS παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση. Γνωρίζουμε πως η οξείδωση του DNA από τις ROS μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε κάθε μια από τις τέσσερις βάσεις και στο μόριο δεοξυριβόζης. Ένα από τα πλέον άφθονα μόρια που είναι προϊόν αυτής της οξείδωσης είναι η 8-οξο-7,8-διϋδρο-2, -δεοξυγουανοσίνη (8-OH-dG). Αυτό το μόριο έχει πρακτική σημασία, επειδή μπορεί εύκολα να μετρηθεί και συνεπώς έχει καθιερωθεί ως ένας χρήσιμος βιοδείκτης οξειδωτικού στρες. Το 8-OH-dG έχει μεταλλαξιογόνο δράση στα κύτταρα θηλαστικών και επομένως μπορεί να ληφθεί υπόψη ως καρκινογόνο. Η υπόθεση αυτή τεκμηριώνεται από την παρατήρηση ότι οι μεταβολές GC-TA προερχόμενες από το 8-OH-dG ανιχνεύθηκαν σε διάφορα ογκοκατασταλτικά γονίδια, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου p53 που έχει ανιχνευθεί σε διαφορετικούς ανθρώπινους καρκίνους όπως πνευμόνων και ήπατος (*Roessner et al., 2008*).

2.3 ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ:

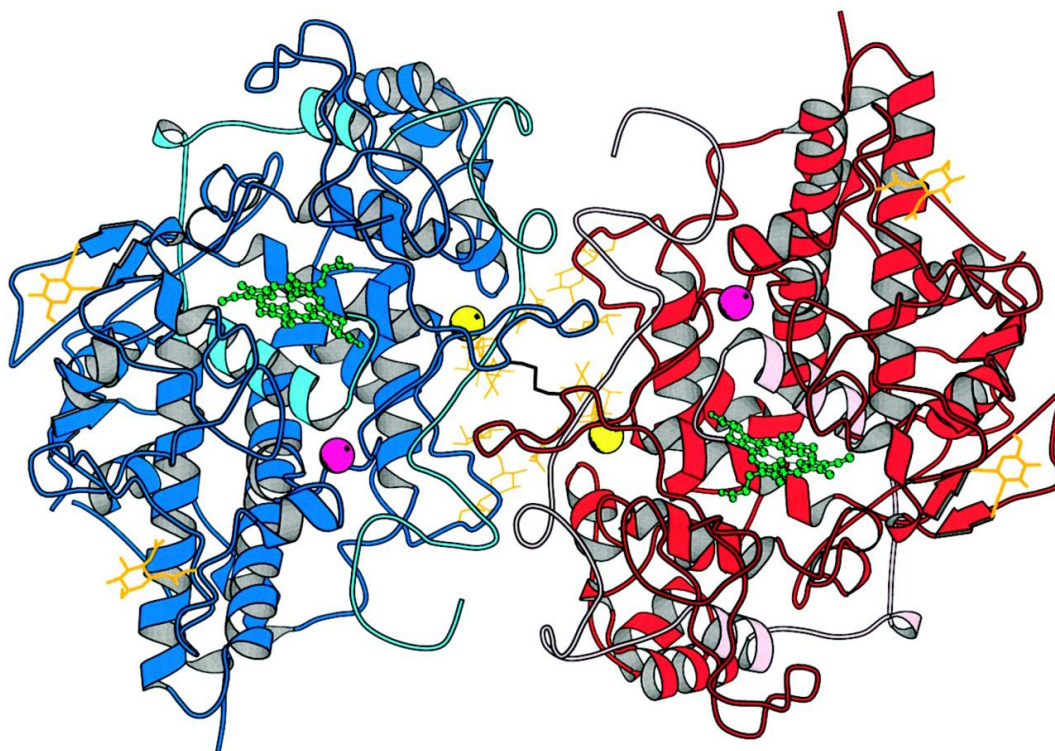
Τα ROS που σχετίζονται με τη φλεγμονή προέρχονται κυρίως από την «οξειδωτική έκρηξη», που προκαλείται από τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των ουδετερόφιλων και μακροφάγων. Αυτή η δραστηριότητα επάγει οξειδωτική βλάβη, μέσω ενεργοποίησης της μεμβρανοδεσμευτικής NADPH

οξειδάσης (NOX) για την ταχεία παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων τοπικά σχηματιζόμενων 'O₂' και H₂O₂ μετά από τη διάσπαση της 'O₂' με υπεροξειδική δισμουτάση (SOD). Κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής τα ROS είναι σημαντικά για την άμυνα έναντι της εισβολής βακτηρίων, μέσω τροποποίησης του DNA, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων. Επιπλέον, ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση, σηματοδοτώντας την προφλεγμονώδη χημειοταξία στο σημείο της φλεγμονής, τις αλληλεπιδράσεις των ανοσοκυττάρων και της ενεργοποίησης και καταστολής του ανοσοποιητικού. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της χρόνιας φλεγμονής όπως στα ΙΦΝΕ, ο τραυματισμός που προκαλείται στον ιστό του ξενιστή από τις ROS διεγείρει πρόσθετη προφλεγμονώδη χημειοταξία, αυξάνοντας έτσι την τοπική παραγωγή ROS και προκαλώντας περαιτέρω βλάβη του ιστού του ξενιστή, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας του βλεννογόνου και της εισβολής μικροβίων.

Ο Keshavarzian και συν. Και ο Simmonds και συν. μέσω των μελετών τους μπορούν να δείξουν ότι ο φλεγμαίνων βλεννογόνος στην περιοχή του κόλου σε ανθρώπους με ΙΦΝΕ και σε ζώα με κολίτιδα, παρήγαγε πολύ περισσότερα ROS από την ομάδα ελέγχου. Οι αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί είναι μειωμένοι σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Ο Lih-Brody και συν. βρήκαν μια μείωση της SOD, ενός από τα σημαντικά αντιοξειδωτικά ένζυμα στο βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΝΕ. Οι Buffinton και Doe παρατήρησαν μείωση της συνολικής γλουταθειόνης στα φλεγμονώδη κύτταρα του βλεννογόνου των ασθενών με UC και CD, σε σύγκριση με τις περιοχές του φυσιολογικού. Αναλύοντας την οξειδοαναγωγή της γλουταθειόνης, θα μπορούσε να βρεθεί ότι η συγκέντρωση οξειδωμένης γλουταθειόνης αυξήθηκε στον φλεγμονώδη βλεννογόνο των ασθενών με ενεργή νόσο, εις βάρος της συγκέντρωσης γλουταθειόνης. Επιπλέον, ο Koutroubakis και συν. μέτρησαν τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος (TAC) και διαπίστωσαν ότι ήταν σημαντικά μειωμένα στον βλεννογόνο των ασθενών με ΙΦΝΕ, σε σύγκριση με των υγιών.

Τα αποτελέσματα των D'Inca και συν. που ανέλυσαν τη συγκέντρωση του 8-OH-dG σε ορθοπρωκτικές βιοψίες, έδειξαν ότι οι ασθενείς με UC και δυσπλασία είχαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις βλεννογόνου 8-OH-dG, οι οποίες ήταν σημαντικά υψηλότερες σε ηλικιωμένους ασθενείς με μακροχρόνια ασθένεια και δυσπλασία (Roessner *et al.*, 2008).

2.4 Η ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΟΞΕΙΔΑΣΗ (ΜΡΟ):



Εικόνα 18. Μοριακή δομή ανθρώπινης ΜΡΟ πρωτεΐνης (Fiedler et al., 2000).

Ολόκληρο το διμερές της ΜΡΟ. Η βαριά πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι χρωματισμένη με μπλε, ενώ η μικρή είναι σε ελαφρύτερες αποχρώσεις των ίδιων χρωμάτων του ενός μονομερούς, ενώ του άλλου σε κόκκινες αποχρώσεις αντίστοιχα. Άλλα χρωματισμένα μόρια: ομάδα αίμης (πράσινο), υδατάνθρακες (πορτοκαλί), ασβέστιο (μώβ) και χλωριούχο (κίτρινο). Στο κέντρο του μορίου η δισουλφιδική σύνδεση των δύο μονομερών παρουσιάζεται με μαύρο χρώμα.

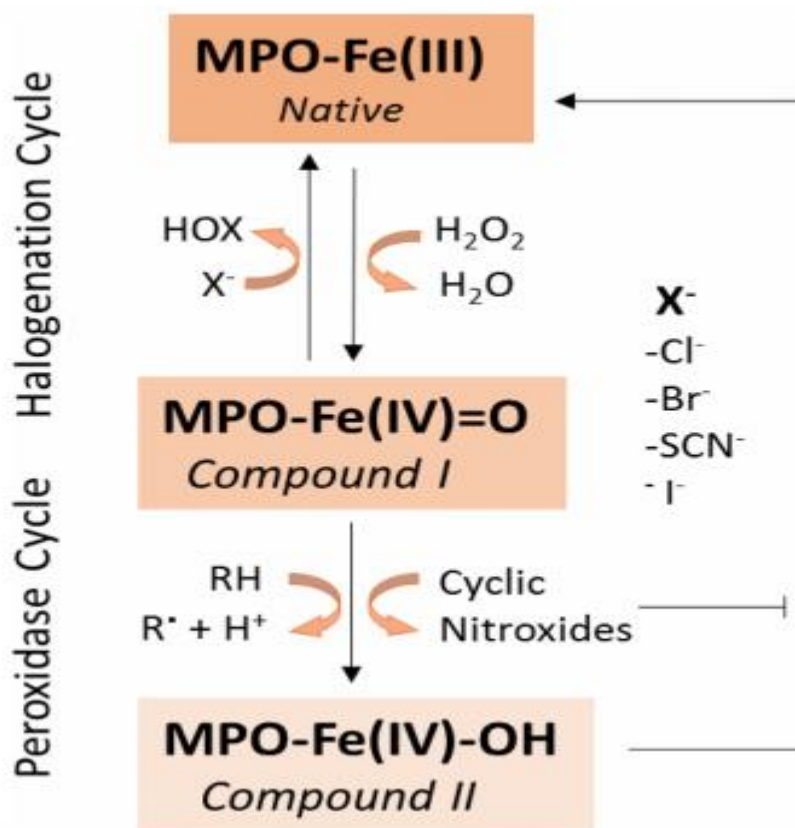
Η μυελοϋπεροξειδάση (ΜΡΟ) είναι μια λυσοσωματική πρωτεΐνη, μέλος της οικογένειας των αιμοπεροξειδασών, και εκφράζεται κυρίως σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα. Σχηματίζει ένα διμερές, του οποίου κάθε μονομερές αποτελείται από μία ελαφρά αλυσίδα MB 15 kDa και μία βαριά ποικίλου MB, που συνδέονται μεταξύ τους με μία ομάδα αίμης, απαραίτητης για τη δράση του ενζύμου (Paragalanis, 2014). Υπάρχει στα αζουρόφιλα κοκκία των ουδετερόφιλων και σε μικρότερο βαθμό στα πρωτεύοντα λυσοσώματα μονοκυττάρων. Με την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα και τους ιστούς, απελευθερώνεται η ΜΡΟ τόσο στα φαγολυσosώματα όσο και στο εξωκυτταρικό περιβάλλον. Γενικά η ΜΡΟ θεωρείται μέρος ενός σημαντικού έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος για την άμυνα του ξενιστή ενάντια στην

εισβολή μικροοργανισμών (Aratani, 2018). Αναλυτικότερα, τα παραγόμενα οξέα κατά την αναπνευστική έκρηξη διοχετεύονται στο φαγόσωμα συμβάλλοντας στην καταστροφή των μικροβίων. Εκτός από το υποχλωριώδες οξύ (HOCl), το οποίο είναι το πρώτο σχηματιζόμενο προϊόν από τη δράση της MPO, η τελευταία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή υδροξυλικής ρίζας ($\cdot\text{OH}$), μοριακού χλωρίου, μονήρους οξυγόνου και όζοντος (O_3). Τα μόρια αυτά δεν περιορίζονται μόνο στο φαγόσωμα, αλλά διοχετεύονται στον εξωκυττάριο χώρο και προκαλούν οξειδωτική βλάβη πρωτεϊνών και λιπών. Μάλιστα η χλωροτυροσίνη (που είναι αποτέλεσμα της δράσης της MPO στην τυροσίνη των πρωτεϊνών) αποτελεί και δείκτη της τοξικής δράσης του ενζύμου. Έτσι η MPO μπορεί επίσης να βρεθεί στη θέση της φλεγμονής προκαλώντας, βλάβες στους ιστούς του ξενιστή (Paragalanis, 2014, Mariani et al., 2017). Αυξημένα επίπεδα MPO στην κυκλοφορία σχετίζονται με φλεγμονή και αυξημένο οξειδωτικό στρες (Ndrepera, 2019).

Η MPO είναι ένα ένζυμο με αίμη, μοναδικό σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, που αντιπροσωπεύει το 5% και το 1,65% της ξηρής τους μάζας αντίστοιχα. Τα ουδετερόφιλα, και σε μικρότερο βαθμό τα μονοκύτταρα, δημιουργούν ζημιογόνες ποσότητες ROS ως μέρος της φαγοκυτταρικής τους λειτουργίας μέσω αλογόνωσης της MPO. Αναλυτικότερα, το σύμπλοκο MPO- Fe^{3+} , δεσμεύεται είτε με O_2^- , είτε με H_2O_2 και τα δύο προϊόντα της οξειδωτικής έκρηξης NOX, σχηματίζοντας την ένωση II και I αντίστοιχα. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου μετατρέπεται σε νερό, με αποτέλεσμα την δημιουργία της ένωσης MPO - Fe^{4+} , ένωση I, κι αυτή επιστρέφει στην αρχική κατάσταση, είτε αφαιρώντας δύο ηλεκτρόνια από αλογονίδια (Cl^- , Br^- , I^-), είτε ψευδο αλογονίδια (θειοκυανικά; SCN). Πολλά βιολογικά υποστρώματα συμπεριλαμβανομένου του H_2O_2 , τυροσίνης, τρυπτοφάνης, φαινολών και ινδολών οξειδώνονται από την ένωση I (και σε χαμηλότερους ρυθμούς από την ένωση II), μέσω μιας δεύτερης αφαίρεσης ενός ηλεκτρονίου, ολοκληρώνοντας έτσι τον κύκλο υπεροξειδάσης και επιστρέφοντας το ένζυμο στη μητρική του κατάσταση. Ως εκ τούτου, η MPO παράγει είδη ROS, είτε μέσω του κύκλου αλογόνωσης ή υπεροξειδάσης.

Η βακτηριοκτόνος δράση των ουδετερόφιλων μέσω της MPO αποδίδεται στον κύκλο αλογόνωσης, δημιουργώντας υποαλογονικά οξέα, συμπεριλαμβανομένου του HOCl, του υποβρωμίου οξέος (HOBr), του υποϊώδους οξέος (HOI) και των υποθειοκυανικών οξέων (HOSCN). Η απόδοση κάθε υποαλογονικού οξέος εξαρτάται από τον δότη και ως εκ τούτου η MPO παράγει κυρίως HOCl και HOSCN σε φυσιολογικές συνθήκες. Σε παθοφυσιολογικές συνθήκες, μπορεί να ευνοηθεί η παραγωγή ενός συγκεκριμένου υποαλογονικού οξέος. Για παράδειγμα το κάπνισμα και η διατροφή μπορεί να αυξήσουν σημαντικά τα ενδογενή επίπεδα SCN, με αποτέλεσμα τον αυξημένο σχηματισμό HOSCN, σε σχέση με το σχηματισμό άλλων οξέων. Η παραγωγή του HOI θεωρείται αμελητέα in vivo λόγω έλλειψης βιολογικά διαθέσιμου ιωδίου, ενώ η παραγωγή HOBr και HOSCN

αναφέρεται ότι είναι 15 και 40%, αντίστοιχα, με το υπόλοιπο της παραγωγής να είναι HOCl, που ουσιαστικά αντιπροσωπεύει τα υποαλογονικά οξέα υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες (Chami et al., 2018).



Εικόνα 19. Κυκλική δραστηριότητα MPO & ανασταλτική δράση κυκλικών νιτροξειδίων (Chami et al., 2018).

Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι συγκεκριμένος πολυμορφισμός του γονιδίου της MPO συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα νεοπλασιών. Έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με οξεία μυελοειδή λευχαιμία, αύξηση της μεταγραφικής δραστηριότητας του γονιδίου της MPO και φαίνεται ότι η MPO αποτελεί ισχυρό παράγοντα μετατροπής προ-καρκινογόνων μορίων σε ισχυρά καρκινογόνα. Επιπλέον, οι σχηματιζόμενες 5-χλωρουρακίλη και 5-βρομιουρακίλη με τη δράση της MPO αποτελούν ισχυρούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες. Έχει διαπιστωθεί επανειλημμένα ότι τα ουδετερόφιλα συμμετέχουν στην παθογένεια τόσο των πειραματικών, όσο και των διαμεσοσωληναριακών νεφρικών νοσημάτων κι ότι η συμμετοχή τους αυτή οφείλεται κατά μεγάλο ποσοστό στο σύστημά τους MPO-H₂O₂-HOCl. Η μετανάστευση των πολυμορφοπυρήνων στο σπείραμα, οφείλεται στην έκκριση χημειοταξικών παραγόντων κι αποσκοπεί στη φαγοκύτωση των ανοσοσυμπλεγμάτων. Εντούτοις, τα πολυμορφοπύρηνα προκαλούν και βλάβη του φραγμού διήθησης (πειραματικά επιθηλιακά κύτταρα, βασική μεμβράνη, ενδοθηλιακά κύτταρα), μέσω απελευθέρωσης των

ενζύμων των κοκκίων τους και παραγωγής ελευθέρων ριζών (*Paragalanis, 2014*). Επιπλέον, η ΜΡΟ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης μέσω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας NO, αυξημένης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και συσσωμάτωσης και αστάθειας της αθηροσκληρωτικής πλάκας, σε περίπτωση αρτηριακής θρόμβωσης. Πλούσιοι σε ινομύματα θρόμβοι στεφανιαίων αρτηριών περιέχουν δείκτες πλάσματος της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, ουδετερόφιλων και ενδοθηλίου, συμπεριλαμβανομένης της ΜΡΟ (*Ndrepera, 2019*). Η ΜΡΟ, που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια φλεγμονής που προκαλείται από το κάπνισμα, μετατρέπει το υπεροξειδίο του υδρογόνου σε υποαλογονικά οξέα. Αυτά τα αντιδραστικά παραπροϊόντα της ΜΡΟ μπορούν να αντιδράσουν με τα περισσότερα βιολογικά μόρια και να παράγουν δευτερογενείς ελεύθερες ρίζες που σχετίζονται με βλάβες DNA, μεταλλάξεις DNA και καρκινογένεση (*Liua et al., 2004*).

Συγκεκριμένα στις ΙΦΝΕ, η αξιολόγηση της παρουσίας φλεγμονής του βλεννογόνου ασθενών είναι πολύ σημαντική για τη διαχείριση τους, καθώς τα ποσοστά υποτροπής είναι πολύ υψηλά αν επιμένει η ελάχιστη φλεγμονή του βλεννογόνου σε έναν ασθενή που είναι σε κλινική ύφεση. Ακόμη και η κολονοσκόπηση δεν ανιχνεύει τη φλεγμονή, εάν είναι ελάχιστη ή τοπική. Είναι κατανοητό ότι τα κόπρανα αντικατοπτρίζουν την εικόνα του ΓΣ, καθώς σχηματίζονται κατά τη διέλευση τροφής στον εντερικό σωλήνα. Οι δείκτες κοπράνων ικανοποιούν όλα τα κριτήρια μη επεμβατικής, απλής, μη δαπανηρής, ευαίσθητης και ειδικής εξέτασης για την ανίχνευση γαστρεντερικής φλεγμονής. Στο πλαίσιο των ΙΦΝΕ, η μυελοϋπεροξειδάση (ΜΡΟ) κοπράνων μπορεί να χρησιμεύσει ως ένας βιώσιμος βιοδείκτης για την αξιολόγηση της κατάστασης της νόσου. Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει αυξημένα επίπεδα των ουδετερόφιλων και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΜΡΟ κοπράνων σε ασθενείς με ενεργή νόσο, σε σύγκριση με υγιείς καθώς και με ασθενείς με αδρανή νόσο. Η ΜΡΟ εκφράζεται επίσης σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με πιο σοβαρή μορφή της νόσου. Η καλπροτεκτίνη, η λακτοφερίνη και η ΜΡΟ συνδέονται όλες με τη φλεγμονή και προέρχονται από ουδετερόφιλα. Η καλπροτεκτίνη βρίσκεται εντός του κυτοσολίου των ουδετερόφιλων. Μελέτες εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα καλπροτεκτίνης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ότι η καλπροτεκτίνη κοπράνων με ακρίβεια προβλέπει υποτροπές. Η λακτοφερίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στους δευτερογενείς κόκκους των ουδετερόφιλων και είναι ανθεκτική στην πρωτεόλυση στα κόπρανα. Μελέτες έχουν αναδείξει πως είναι ευαίσθητος και ακριβής δείκτης στη μέτρηση της δραστηριότητας των ΙΦΝΕ. Τόσο η καλπροτεκτίνη όσο και η λακτοφερίνη είναι τεκμηριωμένοι βιοδείκτες για την παρακολούθηση και τη διάγνωση των ΙΦΝΕ (*Vermeire et al., 2006*). Μεταξύ διάφορων μελετών που έχουν περατωθεί για την ανάδειξη της ΜΡΟ κοπράνων ως βιοδείκτη για τις ΙΦΝΕ, ο Saiki et al. το 1998

πραγματοποίησε μία από τις πιο σημαντικές μελέτες. Ο συγγραφέας μέτρησε τα επίπεδα MPO στα εκχυλίσματα κοπράνων 33 ασθενών με UC, 32 ασθενών με CD, 9 ασθενών με ανενεργή φλεγμονώδη νόσο και 15 υγιών ατόμων. Βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα MPO στον υγιή πληθυσμό καθώς και στους ασθενείς με ανενεργή νόσο, σε σύγκριση με ασθενείς με ενεργή νόσο. Στην πραγματικότητα, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων MPO στην ενεργή φλεγμονώδη νόσο, σε σύγκριση με την ανενεργή της μορφή και υγιή άτομα. Μια ανάλυση συσχέτισης έδειξε μειωμένα επίπεδα MPO μετά την επιδείνωση της νόσου και την επίλυση της. Τέλος ο Saiki βρήκε περαιτέρω μια σύνδεση μεταξύ MPO, εναλλακτικών παραμέτρων της νόσου (όπως μετρήσεις λευκοκυττάρων) και την ενδοσκόπηση.

Το μέλλον της MPO κοπράνων στην αξιολόγηση των ΙΦΝΕ είναι πολλά υποσχόμενο. Όχι μόνο θα είναι μια οικονομική μέθοδος για να αξιολογήσει την κατάσταση της νόσου, αλλά είναι επίσης ασφαλέστερη και πιο βολική για τον ασθενή καθώς και τον κλινικό ιατρό. Η δυνατότητα χρήσης ενός βιοδείκτη όπως η MPO είναι ορθολογική, δεδομένου της συμμετοχής της στην παθοφυσιολογία της νόσου. Περαιτέρω μελέτες μεγάλου πληθυσμού πρέπει να γίνουν, ώστε να κατανοηθεί και να επισφραγισθεί η διαγνωστική και προγνωστική αξία της MPO στην αξιολόγηση των ΙΦΝΕ (*Hansberry et al., 2017, Kristjansson et al., 2004*).

Ωστόσο αξίζει να αναφερθεί πως δεν έχουν περατωθεί μελέτες για την αξιολόγηση της MPO ορού ασθενών με ΙΦΝΕ και υγιών ατόμων όπως και η συσχέτισή της με άλλους βιοχημικούς δείκτες, δείκτες κοπράνων ή φλεγμονής, που αποτελεί τον κύριο σκοπό της παρούσας μελέτης.

*ΜΕΡΟΣ Β':
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

3.1 ΣΚΟΠΟΣ:

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιπέδων της μυελοϋπεροξειδάσης (ΜΡΟ) ορού, σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ).

Επίσης η πιθανή συσχέτιση της ΜΡΟ ορού με άλλες παραμέτρους όπως βιοχημικούς δείκτες, ηλικία, φύλο, δείκτες ενεργότητας νόσου κ.λ.π. τόσο ανεξάρτητα, όσο και σε ασθενείς με CD, UC σε έξαρση ή ύφεση αντίστοιχα.

3.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Για τη διεξαγωγή της μελέτης, το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή βιοηθικής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου και διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι (1975). Η έρευνα έλαβε χώρα το χρονικό διάστημα Μάϊος 2016-Ιούνιος 2017. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη συμμετοχή στην έρευνα και συμφώνησαν εγγράφως. Η στρατολόγηση των ασθενών έγινε ύστερα από ανακοίνωση του συλλόγου ατόμων με CD και UC Ελλάδος και περιλάμβανε άτομα με επιβεβαιωμένη CD ή UC με ενδοσκόπηση και βιοψία, ηλικίας από 18 έως 65 ετών.

3.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ/ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ:

Στα πλαίσια της μελέτης, στρατολογήθηκαν ενήλικες ασθενείς με CD ή UC, είτε σε φάση ύφεσης είτε έξαρσης, οι οποίοι επικοινωνούσαν με τον γαστρεντερολόγο και άλλα μέλη της ερευνητικής ομάδας και έτσι οριζόταν συνεδρία για περαιτέρω ενημέρωση σχετικά με τον σκοπό της μελέτης, το χρονικό πλαίσιο διεξαγωγής της, τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού τους και γι' άλλες λεπτομέρειές της.

Κριτήρια ένταξης:

- Ηλικία: 18-65 ετών
- Διαγνωσμένη ΙΦΝΕ

Κριτήρια αποκλεισμού:

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

3.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ:

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν όπως περιγράφεται παρακάτω:

- ✓ Στην αρχή της παρέμβασης ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία: α) Ενημέρωση των ασθενών σχετικά με το σκοπό της μελέτης και υπογραφή του δελτίου συγκαταθέσεως. β) Λήψη ιατρικού ιστορικού από εξειδικευμένους γαστρεντερολόγους της ερευνητικής ομάδας οι οποίοι σύλλεξαν γενικές πληροφορίες αλλά και σχετιζόμενες με τις ΙΦΝΕ όπως η ηλικία έναρξης, οι επιπλοκές, η θεραπεία, η διάρκεια, η ενεργότητα, η περιοχή εντόπισης της νόσου και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις.
- ✓ Συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια δεικτών ενεργότητας - ποιότητας ζωής ειδικών για ΙΦΝΕ, CD και UC (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-IBDQ, Harvey-Bradshaw-HB και Partial Mayo Score-MCS), αντίστοιχα. Το IBDQ περιλαμβάνει 32 ερωτήσεις σχετικά με την εντερική, κοινωνική, συστημική και συναισθηματική επίδοση, λαμβάνοντας τιμές από 32 έως 224. Όσο υψηλότερες είναι οι τιμές τόσο καλύτερη και η ποιότητα ζωής του ασθενούς.
- ✓ Έπειτα έγινε λήψη ιστορικού από εξειδικευμένους διαιτολόγους-διατροφολόγους της ερευνητικής ομάδας με καταγραφή ανθρωπομετρικών παραμέτρων όπως το βάρος και το ύψος που μετρήθηκαν 2 φορές το καθένα. Επιπλέον υπολογίσθηκε ο ΔΜΣ και συνήθειες όπως το κάπνισμα και το επίπεδο μόρφωσης. Με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και ανάκλησης εικοσιτετράωρου έγινε λήψη διατροφικού ιστορικού των ασθενών.

- ✓ Λήφθηκε αίμα για την απομόνωση ορού και πλάσματος, ώστε να διεξαχθεί πλήρης έλεγχος βιοχημικών παραμέτρων και να γίνει μέτρηση των επιπέδων της ΜΡΟ ορού.
- ✓ Εργαστηριακές αναλύσεις έγιναν με αυτόματο βιοχημικό αναλυτή για τα εξής: σίδηρο ορού (Fe), αλβουμίνη, γλυκόζη, ολική χοληστερόλη, υψηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), χαμηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), τριγλυκερίδια και ινωδογόνο πλάσματος. Δοκιμασίες ρουτίνας πραγματοποιήθηκαν για αμυλάση ορού, γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), γλουταμική οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT), γλουταμική πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT), γ-γλουταμύλοτρανσφεράση (γ-GT) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP).
- ✓ Τέλος, λήφθηκαν κόπρανα για να γίνει ποσοτικοποίηση δεικτών φλεγμονής.
- ✓ Οι φλεγμονώδεις δείκτες: Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ιντερλευκίνη 10 (IL-10) μετρήθηκαν στον ορό σε φωτόμετρο με τη μέθοδο sandwich ELISA. Η οξειδωμένη LDL (oxLDL) μετρήθηκε με τη μέθοδο ELISA χρησιμοποιώντας το μονοκλωνικό αντίσωμα 4E6.

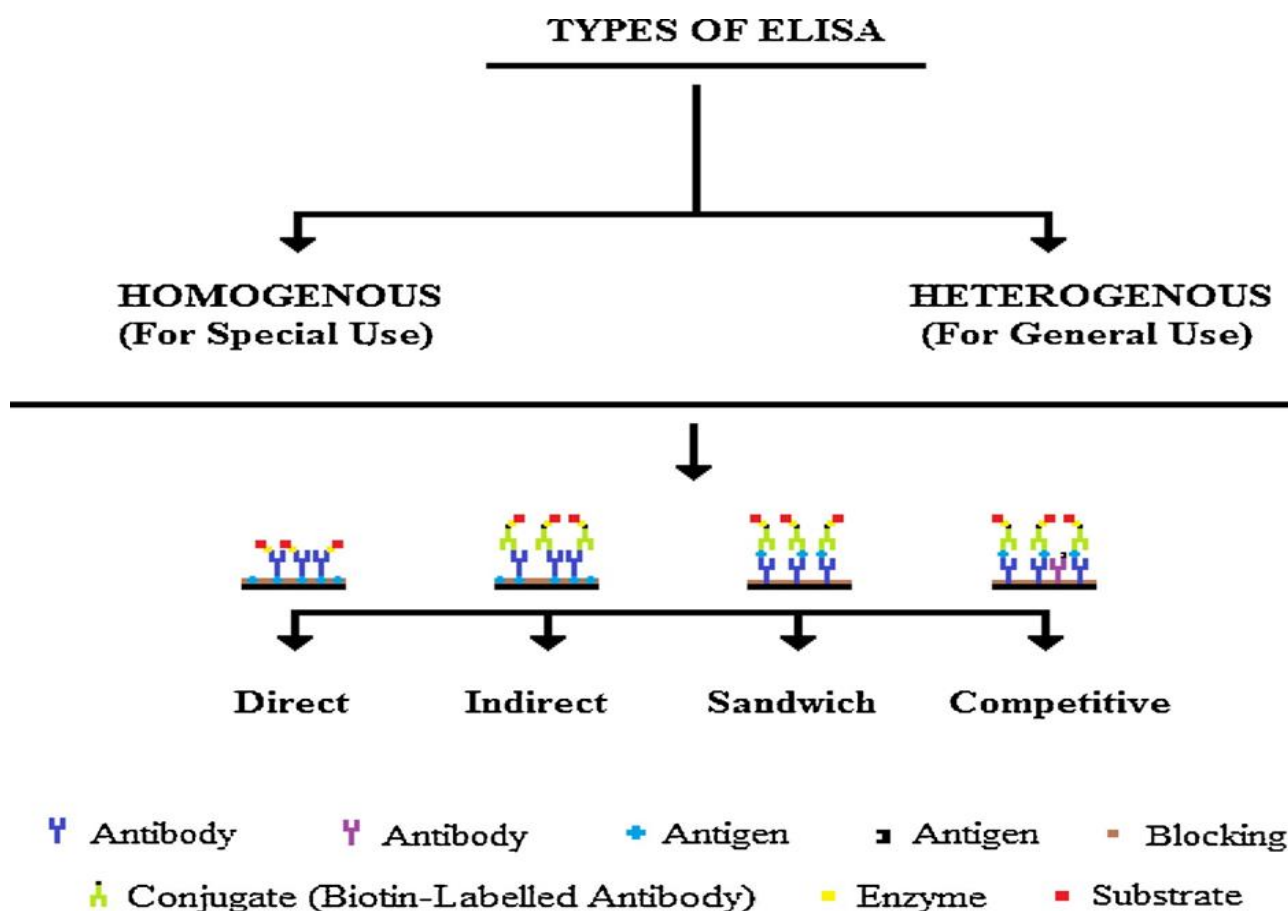
3.5 ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ELISA:

Ποσοτικές αναλυτικές μέθοδοι που παρουσιάζουν τη σχέση αντιγόνου-αντισώματος μέσω αντιδράσεων που καταλύει ένα ένζυμο και παράγεται έγχρωμο προϊόν, ονομάζονται ανοσολογικά τεστ, ένα από τα οποία θεωρείται και η μέθοδος ELISA. Πιο αναλυτικά, η μέθοδος ELISA στηρίζεται στην πολύ ειδική σύνδεση που υπάρχει ανάμεσα σε ένα αντιγόνο με ένα αντίσωμα. Γενικά, μια ποσότητα αντιγόνου προσκολλάται σε μία πλαστική πλάκα μικροτιτλοδότητης (dish) με πολλά βοθρία (wells) και στη συνέχεια επωάζεται με διάλυμα συγκεκριμένου αντισώματος. Σε ετερογενείς ενζυμικές μεθόδους ανοσοδοκιμασίας όπως είναι η ELISA, είναι απαραίτητο να υπάρχει ένα στάδιο πλύσης, για να διαχωριστούν τα δεσμευμένα από τα ελεύθερα αντιγόνα, μετά την αλληλεπίδραση αντιγόνου - αντισώματος. Έπειτα το αντίσωμα συνδέεται με ένα ένζυμο και στο τελικό στάδιο της διαδικασίας προστίθεται υπόστρωμα. Τέλος, καταλύεται αντίδραση από το ένζυμο και δίνεται ανιχνεύσιμο χρωματομετρικό αποτέλεσμα.

Πολύ χαμηλής συγκέντρωσης μόρια όπως πεπτίδια / πρωτεΐνες, ορμόνες, βιταμίνες και φάρμακα εμφανίζουν υψηλό επίπεδο ειδικής σύνδεσης με αντισώματα ή αντιγόνα που αναπτύσσονται γι' αυτά. Αυτό συμβαίνει, γιατί είναι σχεδόν αδύνατο για ένα αντίσωμα να συνδεθεί με ένα άλλο μόριο, εκτός από το δικό του αντιγόνο. Έτσι αυτή η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, με σχεδόν κανένα κίνδυνο παρέμβασης. Με άλλα λόγια, όταν έχουμε το αντιγόνο που εμείς γνωρίζουμε ότι είναι ειδικό για μια συγκεκριμένη ουσία, μπορούμε

να προσδιορίσουμε τον τύπο και την ποσότητα του αντισώματος κι όταν έχουμε το αντίσωμα, μπορούμε να βρούμε το αντίστοιχο αντιγόνο και την ποσότητά του, χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο.

Στο παρόν πείραμα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Sandwich ELISA όπου έχει αναφερθεί ότι είναι 2-5 φορές περισσότερο ευαίσθητη από όλες τις άλλες μεθόδους ELISA. Σε αυτή τη μέθοδο, τα φρεάτια επικαλύπτονται με το αρχικό αντίσωμα (αντίσωμα σύλληψης). Έπειτα προστίθεται το δείγμα με το αντιγόνο. Τότε, η πλάκα επωάζεται για μερικά λεπτά και γίνεται πλύση για να αφαιρεθούν τα μη δεσμευμένα αντιγόνα. Μετά το στάδιο πλύσης, προστίθεται ένα δεύτερο αντίσωμα (αντίσωμα ανίχνευσης), συνδεδεμένο με ένζυμο που είναι ειδικό για το αντιγόνο και το μείγμα επωάζεται. Μετά την επώαση και το πλύσιμο, εάν υπάρχουν αντιγόνα στο μέσο, δεν μπορούν να απομακρυνθούν καθώς το σύμπλοκο αντισώματος-ενζύμου σημαίνεται σε αυτά. Προκειμένου να αποκαλυφθεί η δραστηριότητα του ενζύμου, ένυδρο υπόστρωμα προστίθεται στο μέσο και εξασφαλίζεται ο χρωματισμός. Ο χρωματισμός δείχνει ένα θετικό αποτέλεσμα, ενώ η έλλειψη χρωμάτων δείχνει έλλειψη ενζύμων ή αρνητικό αποτέλεσμα. Καθώς η σχετική πρωτεΐνη έχει κολλήσει μεταξύ δύο αντισωμάτων, αυτή η μέθοδος ονομάζεται Sandwich ELISA (Aydin S., 2015).



Εικόνα 20. Τύποι της μεθόδου ELISA (Aydin S., 2015).

3.6 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ELISA:

Στην παρούσα μελέτη για τον ποσοτικό προσδιορισμό της MPO ορού ασθενών και υγιών χρησιμοποιήθηκε το Human MPO Instant ELISA Kit της εταιρίας ThermoFisher Scientific. Το πείραμα είναι βασισμένο στη μέθοδο Sandwich Elisa. Αναλυτικά, ένα μη-ανθρώπινο αντισώμα MPO προσκολλάται σε μικροβοθρία (microwells). Η ανθρώπινη MPO ορού που υπάρχει στο δείγμα ή στο πρότυπο (standard), συνδέεται με αντισώματα που είναι ήδη προσκολλημένα σε μικροβοθρία. Ένα συζευγμένο με βιοτίνη μη-ανθρώπινο MPO αντίσωμα, συνδέεται με την ανθρώπινη MPO που όπως προαναφέρθηκε είναι ήδη συνδεδεμένη με το πρώτο αντίσωμα. Η Στρεπταβιδίνη-HRP δεσμεύεται με τη συζευγμένη με βιοτίνη, μη-ανθρώπινη MPO. Μετά από επώαση, τα αδέσμευτα συμπλέγματα βιοτίνης με μη-ανθρώπινη MPO και Στρεπταβιδίνη-HRP απομακρύνονται κατά τη διάρκεια ενός σταδίου πλύσης. Έπειτα προστίθεται υπόστρωμα στο διάλυμα που αντιδρά με τη Στρεπταβιδίνη-HRP. Έγχρωμο προϊόν σχηματίζεται ανάλογα με την ποσότητα της ανθρώπινης MPO ορού που υπάρχει στο δείγμα. Η αντίδραση τερματίζεται μετά από προσθήκη οξέος στο διάλυμα και η απορρόφηση μετριέται στα 450 nm. Πρότυπη καμπύλη σχηματίζεται μετά από 7 τυποποιημένες αραιώσεις δειγμάτων standard ανθρώπινης MPO και έτσι η συγκέντρωση της ανθρώπινης MPO ορού δείγματος προσδιορίζεται.

Χρησιμοποιούνται τα εξής:

- 1 θήκη αλουμινίου με πλάκα Microwell (12 λωρίδες, 8 μικροβοθρίων η καθεμία) επικαλυμμένη με μονοκλωνικό αντίσωμα σε ανθρώπινη MPO
- σύζευγμα βιοτίνης με μη-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα MPO
- Στρεπταβιδίνη-HRP
- Διάλυμα αραιώσης δείγματος, λυοφιλιωμένο
- 2 θήκες αλουμινίου με μια πρότυπη καμπύλη (έγχρωμη) για ανθρώπινη MPO
- 1 Buffer πλύσης (25 mL)
- 2 φιαλίδια (50 mL) με διάλυμα αραιώσης
- 1 φιαλίδιο (15 mL) με διάλυμα υποστρώματος (τετραμεθυλ-βενζιδίνη)
- 1 φιαλίδιο (15 mL) με διάλυμα τερματισμού αντίδρασης (1M Φωσφορικό οξύ)
- 2 συγκολλητικές ταινίες

Αναλυτική περιγραφή πειράματος:

Αρχικά πρέπει να γίνει προετοιμασία των δειγμάτων πριν ξεκινήσει η διαδικασία. Τα δείγματα ορού αραιώνονται σε αναλογία 1:50 με διάλυμα αραιώσης σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα: 10 μ L δείγματος + 490 μ L διαλύματος αραιώσης. Έπειτα, προσδιορίζεται ο αριθμός των μικροβοθρίων που απαιτούνται για τα δείγματα, για τα κενά αλλά και για τα πρότυπα. Αφαιρούνται οι ταινίες πάνω από τα μικροβοθρία και η πλάκα φυλάσσεται σε θήκη αλουμινίου στους -20 ° C σφραγισμένη σφικτά. Τα μικροβοθρία που περιέχουν τα standard διαλύματα (που θα χρησιμοποιηθούν για την πρότυπη καμπύλη) αριθμούνται από A1 / A2 έως H1 / H2 (Εικόνα 21).

	1	2	3	4
A	Standard 1 10,000 pg/mL	Standard 1 10,000 pg/mL	Sample 1	Sample 1
B	Standard 2 5000 pg/mL	Standard 2 5000 pg/mL	Sample 2	Sample 2
C	Standard 3 2500 pg/mL	Standard 3 2500 pg/mL	Sample 3	Sample 3
D	Standard 4 1250 pg/mL	Standard 4 1250 pg/mL	Sample 4	Sample 4
E	Standard 5 625 pg/mL	Standard 5 625 pg/mL	Sample 5	Sample 5
F	Standard 6 313 pg/mL	Standard 6 313 pg/mL	Sample 6	Sample 6
G	Standard 7 156 pg/mL	Standard 7 156 pg/mL	Sample 7	Sample 7
H	Blank	Blank	Sample 8	Sample 8

Εικόνα 21. Παράδειγμα διαρρύθμισης κενών, προτύπων και δειγμάτων στις λωρίδες των μικροβοθρίων.

Έπειτα ακολουθεί προσθήκη απεσταγμένου νερού σε όλα τα κενά βοθρία και τα βοθρία δειγμάτων. Προστίθενται 50 μ L για κάθε 1:50 προ αραιωμένου δείγματος στα μικροβοθρία και γίνεται ανάμειξη του περιεχομένου τους. Μετά καλύπτονται με συγκολλητικό film και επωάζονται σε θερμοκρασία δωματίου (18 ° C έως 25 ° C) για 3 ώρες σε έναν αναδευτήρα. Στη συνέχεια, αφαιρείται το συγκολλητικό film και αδειάζονται. Γίνεται πλύση 4 φορές με περίπου 400 μ L Buffer έκπλυσης ανά μικροβοθρίο με λεπτομερή αναρρόφηση του περιεχομένου τους μεταξύ των πλύσεων. Το διάλυμα Buffer αφήνεται στα μικροβοθρία για περίπου 10-15 δευτερόλεπτα πριν από την αναρρόφηση. Μετά την τελευταία πλύση, αφήνονται οι λωρίδες των μικροβουθισμάτων σε χαρτοπετσέτα για την απομάκρυνση της περίσσειας του διαλύματος Buffer για όχι περισσότερο από 15 λεπτά καθώς δεν πρέπει να στεγνώσουν τελείως τα μικροβοθρία. Προστίθενται 100 μ L υποστρώματος σε όλα τα μικροβοθρία, συμπεριλαμβανομένων των κενών. Γίνεται επώαση των λωρίδων των μικροβοθρίων σε θερμοκρασία δωματίου (18 ° C έως 25 ° C) για περίπου 10 λεπτά.

Αποφεύγεται η άμεση έκθεση σε έντονο φως. Η ανάπτυξη χρώματος στις λωρίδες θα πρέπει να παρακολουθείται και η αντίδραση του υποστρώματος θα πρέπει να σταματήσει βάσει της ιδανικής χρονικής περιόδου που θα πρέπει να γίνει μεμονωμένα για κάθε δοκιμασία. Συνιστάται η διακοπή όταν η υψηλότερη τιμή standard έχει αναπτύξει ένα σκούρο μπλε χρώμα. Η αντίδραση του υποστρώματος τυπικά πρέπει να σταματήσει μόλις το standard 1 έχει φθάσει OD 0,9-0,95. Η παραπάνω αντίδραση διακόπτεται εφαρμόζοντας γρήγορα 100 μ L διαλύματος τερματισμού σε κάθε μικροβοθρίο, συμπεριλαμβανομένων των κενών. Είναι σημαντικό να απλωθεί γρήγορα και ομοιόμορφα για να αδρανοποιήσει πλήρως το ένζυμο. Τέλος, χρησιμοποιώντας ως κύριο μήκος κύματος 450 nm (προαιρετικά 620 nm ως το μήκος κύματος αναφοράς, 610 nm έως 650 nm είναι αποδεκτή), διαβάζονται οι απορροφήσεις κάθε μικροβοθρίου σε φασματοφωτόμετρο.

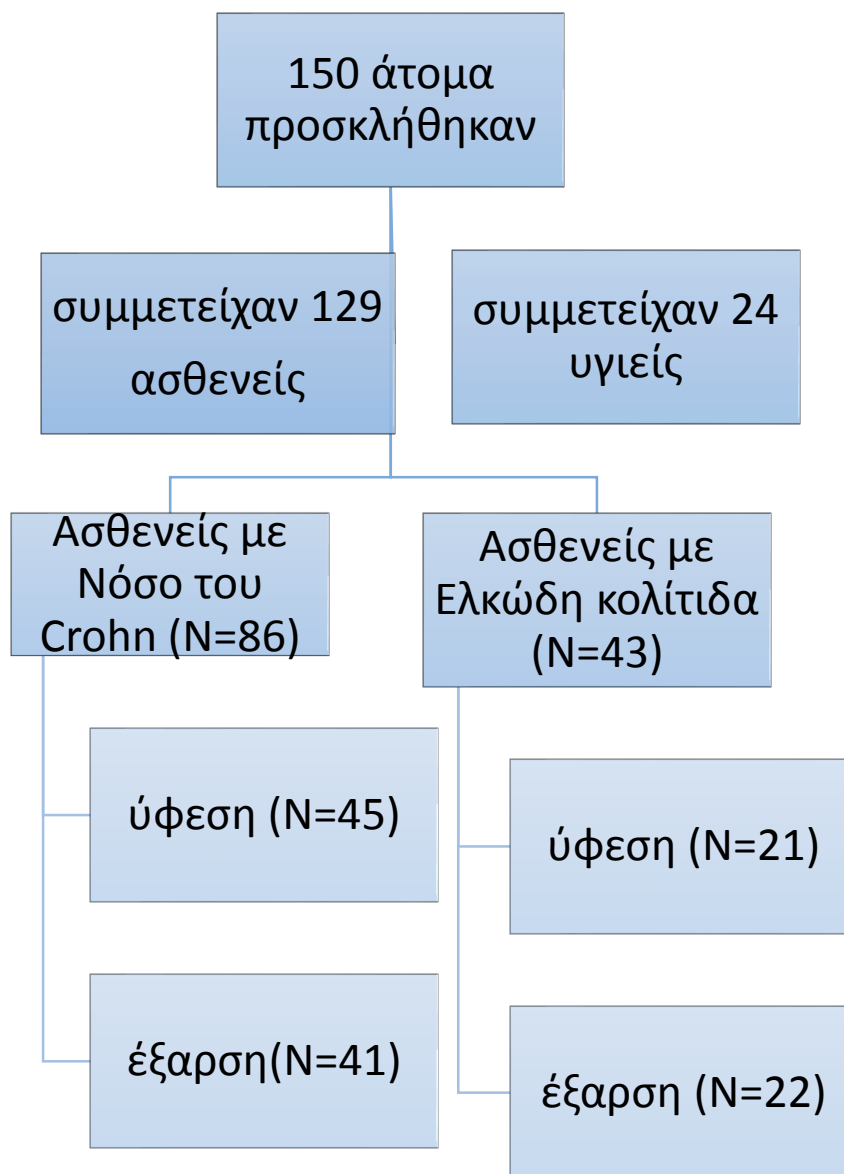
3.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ:

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS (Version 20.0). Τα αποτελέσματα των ποσοτικών μεταβλητών παρουσιάζονται με τη μορφή μέσου όρου και τυπικής απόκλισης, ενώ των ποιοτικών ως απόλυτες τιμές. Το επίπεδο στατικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% (Sig.=0,05). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας με τη μέθοδο kolmogorov smirnov. Η σύγκριση των μέσων όρων μίας ποσοτικής μεταβλητής με δύο ή περισσότερες κατηγορίες μίας ποιοτικής μεταβλητής έγινε με Mann-Whitney ή Kruskal-Wallis test, αντίστοιχα. Για τον έλεγχο συσχέτισης μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε έλεγχος κατά Spearman και για όσες παραμέτρους παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση, σχεδιάστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της παραπάνω σχέσης. Ύστερα, το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης προσαρμόσθηκε ως προς κάποιους συγχυτικούς παράγοντες. Τέλος, η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε τόσο για το σύνολο του δείγματος όσο για τη CD και την UC ξεχωριστά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Στην έρευνα πήραν μέρος 150 άτομα, χωρίστηκαν σε ασθενείς και υγιείς εκ των οποίων 86 άτομα είχαν την CD, 43 άτομα την UC και 24 αποτελούσαν τον υγιή πληθυσμό. Παρακάτω παρατίθενται κάποια από τα χαρακτηριστικά των ατόμων αυτών στο διάγραμμα ροής, όσον αφορά την ύφεση και έξαρση της νόσου. Έπειτα περιγράφονται κάποια από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα κ.α. για τους ασθενείς με UC, CD και τους υγιείς ξεχωριστά.



Εικόνα 22. Διάγραμμα ροής ατόμων μελέτης.

	ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN		ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ		ΥΓΙΕΙΣ
	Ύφεση (N=45)	Έξαρση (41)	Ύφεση (N=21)	Έξαρση (N=22)	24
Φύλο: Γυναίκες	18(40%)	23(56,1%)	10(47,6%)	12(54,5%)	13(54,2%)
Άνδρες	27(60%)	18(43,9%)	11(52,4%)	10(45,5%)	11(45,8%)
Ηλικία: <30	14(31,11%)	11(26,8%)	3(14,3%)	5(22,7%)	18(81,8%)
30-50	22(48,9%)	19(46,3%)	15(71,4%)	11(50%)	2(9,09%)
>50	9(20%)	11(26,8%)	3(14,3%)	6(27,3%)	2(9,09%)
Διάρκεια νόσου: <10	26(57,8%)	21(51,2%)	14(66,7%)	12(57,1%)	
10-20	16(35,6%)	11(26,8%)	5(23,8%)	7(33,3%)	-
>20	3(6,7%)	9(21,9%)	2(9,5%)	2(9,5%)	
ΔΜΣ: <18,5	2(4,6%)	6(14,6%)	-	1(4,5%)	-
18,5-24,9	20(46,5%)	23(56,1%)	14(66,7%)	13(59%)	14(66,7%)
25-29,9	18(41,8%)	7(17,1%)	6(28,6%)	4(18,2%)	5(23,8%)
>30	3(6,9%)	5(12,2%)	1(4,8%)	4(18,2%)	2(9,5%)
Οικογενειακή κατάσταση:					
Άγαμος	22(48,9%)	20(48,8%)	10(47,6%)	7(31,8%)	
Έγγαμος	20(44,4%)	20(48,8%)	10(47,6%)	13(59,1%)	-
Διαζευγμένος	3(6,7%)	1(2,4%)	1(4,8%)	2(9,1%)	
Εντοπισμός της νόσου					
Στο κόλον	4(12,1%)	1(2,9%)	2(11,8%)	1(5,3%)	
Ειλεοκολίτιδα	15(45,5%)	14(41,2%)	-	-	
Στον ειλεό	11(33,3%)	17(50%)	-	-	-
Αρ. τύπου κολίτιδα	1(3,03%)	2(5,9%)	4(23,5%)	6(31,6%)	
πανκολίτιδα	1(3,03%)	-	11(64,7%)	12(63,2%)	

Πίνακας 8. Ποιοτικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης.

Στον παραπάνω πίνακα παρουσιάζονται κάποια δημογραφικά χαρακτηριστικά των νοσούντων και υγιών ατόμων που έλαβαν μέρος στη μελέτη, όπως το φύλο, η ηλικία, ο ΔΜΣ, οικογενειακή κατάσταση κ.α. Από τα άτομα με CD, 45 ήταν σε ύφεση και 41 σε έξαρση, και από αυτά με UC, 21 ήταν σε ύφεση και 22 σε έξαρση της νόσου. Στη μελέτη συμμετείχαν 24 υγιή άτομα για τα οποία υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες όσον αφορά τόσο τα δημογραφικά χαρακτηριστικά όσο και τους βιοχημικούς δείκτες, δείκτες φλεγμονής, δείκτες κοπράνων κ.α. Επιπλέον, οι ασθενείς ακολουθούσαν σταθερή θεραπεία με μεσαλαζίνη, αζαθειοπρίνη ή κορτικοστεροειδή σε

μονοθεραπεία ή συνδυασμό ανάλογα με το αν βρίσκονται σε περίοδο έξαρσης ή ύφεσης της νόσου.

Μετά την αιμοληψία και τη λήψη κοπράνων, πραγματοποιήθηκαν βιοχημικός έλεγχος και έλεγχος δεικτών φλεγμονής και δεικτών κοπράνων αντίστοιχα, τα αποτελέσματα των οποίων αναπαριστώνται στους ακόλουθους πίνακες, για άτομα με CD και UC ξεχωριστά, σε ύφεση και έξαρση.

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN			
	Ύφεση	Έξαρση	P
Ηλικία (έτη)	37,4±11,4	41,5±16,5	0,366
ΔΜΣ (kg/m ²)	24,8±4,2	22,9±5,2	0,011*
Διάρκεια (έτη)	9,8±6,9	12,2±9,6	0,421
IBDQ	176,1±25,5	144,9±24	<0,001*
HB	2,3±1,3	7,3±2,4	<0,001*
IL6 (pg/mL)	4,7±6,6	16,7±16,4	<0,001*
IL10 (pg/mL)	5,6±1,6	4,8±1,4	0,025*
Αμυλάση (iu/L)	71,7±26,7	66,2±20,7	0,515
CRP-πρωτεΐνη (mg/L)	5,8±10,1	8,3±9,5	0,045*
Ινωδογόνο (mg/dL)	259,4±73,7	294,1±71,7	0,039*
Σίδηρος (μg/dL)	67±34	66,2±67,1	0,25
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	0,4±0,2	0,3±0,2	0,01*
Άμεση χολερυθρίνη (mg/dL)	0,18±0,08	0,13±0,08	0,008*
Ουρία (mg/dL)	32±8,1	28,1±7,9	0,031*
Γλυκόζη (mg/dL)	88,9±15,7	84,4±12,4	0,141
Χοληστερόλη (mg/dL)	171,7±45,7	168,4±43,9	0,809
HDL (mg/dL)	50,8±13,4	50,5±14,7	0,91
LDL (mg/dL)	98,3±39,7	92,1±34,8	0,587
TG (mg/dL)	112,8±62	128,8±90,9	0,246
Αλβουμίνη (g/dL)	39,5±11,9	37,6±13,6	0,398
SGOT (iu/L)	18,5±8,6	16,2±9,4	0,065
SGPT (iu/L)	19,3±9,6	19,2±14,5	0,344
γ-GT (iu/L)	27,2±64,5	20,9±14,5	0,590

Αλκαλική φωσφατάση (iu/L)	67,4±36,8	67,1±23,8	0,541
Γαλακτική αφυδρογονάση (iu/L)	148,7±32,5	141,4±31,1	0,424
Καλπροτεκτίνη (μg/g)	675,2±728,2	1982,8±3788,4	0,003*
Ντεφενσίνη (μg/g)	16,2±22,7	30,7±55,6	0,241
Λυσοζύμη (μg/g)	11,8±11,7	12,2±8,2	0,078
Λακτοφερίνη (μg/g)	43,5±68,1	116,2±158,3	0,017

Πίνακας 9. Αποτελέσματα βιοχημικών δεικτών, δεικτών φλεγμονής για ασθενείς με CD.

Στον Πίνακα 9. αναπαριστώνται τα αποτελέσματα των βιοχημικών δεικτών, των δεικτών φλεγμονής καθώς και άλλων χαρακτηριστικών όπως ηλικία, διάρκεια νόσου κ.α. εκ των οποίων θα αναλυθούν αυτά που διέφεραν μεταξύ των ασθενών με CD σε ύφεση και έξαρση αντίστοιχα.

ΔΜΣ(kg/m²): Φάνηκε να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στις τιμές του ΔΜΣ ανάμεσα σε άτομα με ύφεση και έξαρση με CD. Τα άτομα που ήταν σε έξαρση είχαν μέσο όρο τιμών 22,9 (±5,2) kg/m² ενώ αυτά σε ύφεση 24,8 (±4,2) kg/m², γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από τη μειωμένη όρεξη ατόμων με ενεργή νόσο λόγω υπερέκκρισης κυτταροκινών, δυσκολίας στον ύπνο όπως και μειωμένη απορρόφηση θρεπτικών συστατικών από τον βλεννογόνο του εντέρου.

IBDQ: Επίσης, φάνηκε διαφορά στο ερωτηματολόγιο IBDQ μεταξύ ασθενών σε ύφεση και έξαρση οι οποίοι είχαν 176, 1 (±25,5) μονάδες και 144,9 (±24) αντίστοιχα, το οποίο υποδηλώνει πως οι πρώτοι είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής από τους δεύτερους.

HB: Το ερωτηματολόγιο Harvey- Bradshaw αξιολογεί την ενεργότητα της νόσου του Crohn, με σκορ μεγαλύτερο του 4 να υποδηλώνει ενεργή νόσο. Όπως ήταν αναμενόμενο, φάνηκε πως υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε άτομα με ύφεση και έξαρση, τα οποία είχαν σκορ 2,3 (±1,3) και 7,3 (±2,4) αντίστοιχα.

IL6: Η ιντερλευκίνη 6 είναι μια προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη που ρυθμίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις, τις αντιδράσεις οξείας φάσεως και παίζει σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή. Φάνηκε λοιπόν να διαφέρουν τα επίπεδά της, ανάμεσα σε ασθενείς με ύφεση (4,7±6,6 pg/mL) και έξαρση (16,7±16,4 pg/mL), γεγονός που συνάδει με την γνωστή έως τώρα παθοφυσιολογία της νόσου.

IL10: Η ιντερλευκίνη-10 είναι ένας σημαντικός καταστολέας των αποκρίσεων του ανοσοποιητικού συστήματος ή αλλιώς αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη. Φαίνεται πως τα άτομα με ύφεση είχαν αυξημένα επίπεδα IL10 ($5,6 \pm 1,6$ pg/mL) σε σχέση με αυτά σε έξαρση ($4,8 \pm 1,4$ pg/mL).

CRP-πρωτεΐνη: Είναι μια από τις κυριότερες πρωτεΐνες οξείας φάσης που συνθέτει ο οργανισμός μας όταν βρίσκεται αντιμέτωπος με μια φλεγμονώδη κατάσταση και τα επίπεδά της αντανakλούν τον βαθμό της ιστικής βλάβης ή το μέγεθος της φλεγμονής. Στη μελέτη, τα άτομα με CD σε ύφεση ($5,8 \pm 10,1$ mg/L) είχαν χαμηλότερα επίπεδα απ' ό,τι τα άτομα σε έξαρση ($8,3 \pm 9,5$ mg/L).

Ινωδογόνο: Το ινωδογόνο ή παράγοντας Ι της πήξης είναι ένα πολυπεπτίδιο το οποίο συντίθεται στο ήπαρ και ταυτόχρονα ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης, τα επίπεδα του οποίου αυξάνονται ταυτόχρονα με τα επίπεδα των άλλων ουσιών της οξείας φάσης σε φλεγμονές. Άτομα λοιπόν σε έξαρση, είχαν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου ορού ($294,1 \pm 71,7$ mg/dl) σε σχέση με άτομα σε φάση ύφεσης ($259,4 \pm 73,7$ mg/dl) ,τα οποία χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη φλεγμονώδη απάντηση.

Ολική χολερυθρίνη: Έχει μεταξύ άλλων φανεί πως έχει σημαντική αντιοξειδωτική δράση εντός του οργανισμού και αντίστροφη σχέση με τη φλεγμονή στις ΙΦΝΕ. Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδά της ήταν αυξημένα σε ασθενείς με ύφεση $0,4 (\pm 0,2)$ mg/dL σε σχέση με αυτούς σε έξαρση $0,3 (\pm 0,2)$ mg/dL, το οποίο επιβεβαιώνει την αντίστροφη σχέση της με τη φλεγμονή.

Άμεση χολερυθρίνη: Η άμεση χολερυθρίνη είναι το μόνο είδος χολερυθρίνης που μπορεί να βρεθεί στα ούρα και ονομάζεται «άμεση» επειδή αυτή η υδατοδιαλυτή μορφή της αντιδρά άμεσα με το αντιδραστήριο που προστίθεται στα δείγματα. Οι ασθενείς με ύφεση είχαν τιμές $0,18 (\pm 0,08)$ mg/dL σε σχέση με αυτούς σε έξαρση $0,13 (\pm 0,08)$ mg/dL.

Ουρία: Η ουρία είναι μια ουσία που συνήθως απομακρύνεται από το αίμα και αποβάλλεται από τους νεφρούς στα ούρα. Είναι σημαντικό να ελέγχονται τα επίπεδα ουρίας στον ορό αφού ανώμαλες τιμές δείχνουν αν έχουν προσβληθεί οι νεφροί ή αν ο ασθενής είναι αφυδατωμένος. Ασθενείς σε έξαρση είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρίας ορού ($28,1 \pm 7,9$ mg/dL) σε σχέση με αυτούς σε ύφεση ($32 \pm 8,1$ mg/dL).

Καλπροτεκτίνη: Πρωτεΐνη που εκλύεται στο έντερο όταν αυτό παρουσιάσει φλεγμονή. Τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης κοπράνων ανεβαίνουν μόνο στην περίπτωση φλεγμονής εντέρου, καθιστώντας την καλύτερη μέθοδο για τη μέτρηση φλεγμονής από τη CRP ή την TKE. Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων ασθενών σε έξαρση κυμαίνονταν στις τιμές $1982,8 \pm 3788,4$ μg/g, ενώ αυτών σε ύφεση στις τιμές $675,2 \pm 728,2$ μg/g, επιβεβαιώνοντας την φλεγμονώδη απόκριση του εντέρου των πρώτων σε σχέση με τους τελευταίους.

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

	Υφεση	Έξαρση	P
Ηλικία (έτη)	37,9±9,5	39,9±14	0,770
ΔΜΣ (kg/m ²)	23,8±2,9	25,1±6,7	0,913
Διάρκεια (έτη)	8,3±6,3	9,5±7,5	0,596
IBDQ	178,8±31,2	143,7±30,7	<0,001*
Mayo score	0,7±0,4	4±1,8	<0,001*
IL6 (pg/mL)	9,7±20,9	6,2±9,1	0,695
IL10 (pg/mL)	9,8±13,1	10,8±22,4	0,386
Αμυλάση (iu/L)	65,6±21,2	69,6±26,4	0,735
CRP-πρωτεΐνη (mg/L)	3,1±5,5	3,7±4,9	0,641
Ινωδογόνο (mg/dL)	250,8±57,5	262,2±39,2	0,171
Σίδηρος (μg/dL)	69,5±27,9	56,9±28,5	0,111
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	0,4±0,3	0,45±0,5	0,684
Άμεση χολερυθρίνη (mg/dL)	0,17±0,11	0,18±0,17	0,734
Ουρία (mg/dL)	30,3±6	36±10,7	0,077
Γλυκόζη (mg/dL)	82,6±16,6	95,3±25,2	0,031*
Χοληστερόλη (mg/dL)	185,5±39,3	186±36,2	0,839
HDL (mg/dL)	55,2±21,6	55,2±24,6	0,745
LDL (mg/dL)	111,1±35,4	105,9±20,8	0,871
TG (mg/dL)	95,8±46,9	123,1±69,6	0,148
Αλβουμίνη (g/dL)	44,3±2,6	37±15	0,040*
SGOT (iu/L)	16,2±4,9	14,8±3,4	0,526
SGPT (iu/L)	16,8±11,1	17±5,4	0,168
γ-GT (iu/L)	17,5±11,4	17,9±10,1	0,655
Αλκαλική φωσφατάση (iu/L)	67,5±22,3	65,5±18,3	0,818
Γαλακτική αφυδρογονάση (iu/L)	150,8±29,1	158,8±48,8	0,888
Καλπροτεκτίνη (μg/g)	925±1022,4	2870,2±5812,1	0,144
Ντεφενσίνη (μg/g)	39,5±94,6	26,8±30,3	0,608
Λυσοζύμη (μg/g)	12,8±12,6	26,4±35,3	0,092
Λακτοφερίνη (μg/g)	173,4±286,1	136,8±126,6	0,424

Πίνακας 10. Αποτελέσματα βιοχημικών δεικτών, δεικτών φλεγμονής για ασθενείς με UC.

Όπως προηγουμένως, στον Πίνακα 10 αναπαριστώνται τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τους ασθενείς με UC, εκ των οποίων θα αναλυθούν αυτά που διέφεραν μεταξύ των ασθενών σε ύφεση και έξαρση αντίστοιχα.

IBDQ: Το ερωτηματολόγιο IBDQ που όπως προαναφέρθηκε σχετίζεται με την ποιότητα ζωής των ασθενών φαίνεται να έχει μεγαλύτερο σκορ ανάμεσα σε ασθενείς σε ύφεση, με τιμές $178,8 \pm 31,2$, σε σχέση με ασθενείς σε έξαρση, με σκορ $143,7 \pm 30,7$ αντίστοιχα. Συμπεραίνεται λοιπόν πως οι ασθενείς με UC σε ύφεση έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής από αυτούς σε έξαρση.

Mayo score: Το εργαλείο αυτό χρησιμοποιείται για την κλινική ταξινόμηση των ασθενών με UC σε ήπια, μέτρια ή σοβαρή UC. Όταν η τιμή του είναι πάνω από 2, θεωρείται πως το άτομο έχει σοβαρού βαθμού UC και βρίσκεται σε έξαρση. Όπως αναμένεται, ασθενείς με UC σε έξαρση στην παρούσα μελέτη είχαν $4 \pm 1,8$ μονάδες, ενώ αυτοί σε ύφεση $0,7 \pm 0,4$.

Γλυκόζη: Τα επίπεδα γλυκόζης ορού μεταξύ ασθενών σε ύφεση $86,6 \pm 16,6$ mg/dL και σε έξαρση $95,3 \pm 25,2$ mg/dL διέφεραν αν και ήταν εντός των φυσιολογικών τιμών γλυκόζης αίματος. Η γλυκόζη ορού είναι ένας βιοχημικός δείκτης που συνδέεται με πολλές παθοφυσιολογικές και μη καταστάσεις και δεν σχετίζεται άμεσα με τις ΙΦΝΕ.

Αλβουμίνη: Η μέτρηση της συγκέντρωσης αλβουμίνης χρησιμοποιείται κυρίως για τον έλεγχο της διατροφικής κατάστασης του οργανισμού, της κολλοειδωσμητικής πίεσης του ορού καθώς και για τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας σε περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας. Φαίνεται πως οι τιμές της κυμαίνονταν στα 37 ± 15 g/dL σε ασθενείς σε έξαρση, ενώ στα $44,3 \pm 2,6$ g/dL σε ασθενείς σε ύφεση. Παρατηρείται λοιπόν πως οι ασθενείς σε έξαρση εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης ορού το οποίο συνάδει με τη γενικότερη διατροφική τους κατάσταση (ανορεξία, υποσιτισμός, κακουχία) όπως και τις αυξημένες απώλειες θρεπτικών συστατικών, μέσω εκτεταμένων διαρροιών και μειωμένης απορροφητικής ικανότητας του βλεννογόνου.

Στη συνέχεια, έγινε στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, σύγκριση της MPO ορού στις επιμέρους κατηγορίες του δείγματος όπως και με άλλες ποιοτικές μεταβλητές.

Επιπλέον, θα αναφερθούν οι συσχετίσεις των προαναφερθέντων δεικτών (βιοχημικοί, δείκτες φλεγμονής, δείκτες κοπράνων) με την MPO (pg/mL) ορού για το σύνολο των ασθενών με ΙΦΝΕ.

	Υγιείς (N=18)	ΙΦΝΕ (N=110)	P
	M.O.±T.A.	M.O.±T.A.	
MPO(pg/mL)	383,5±371,3	792,6±617,1	0,002*

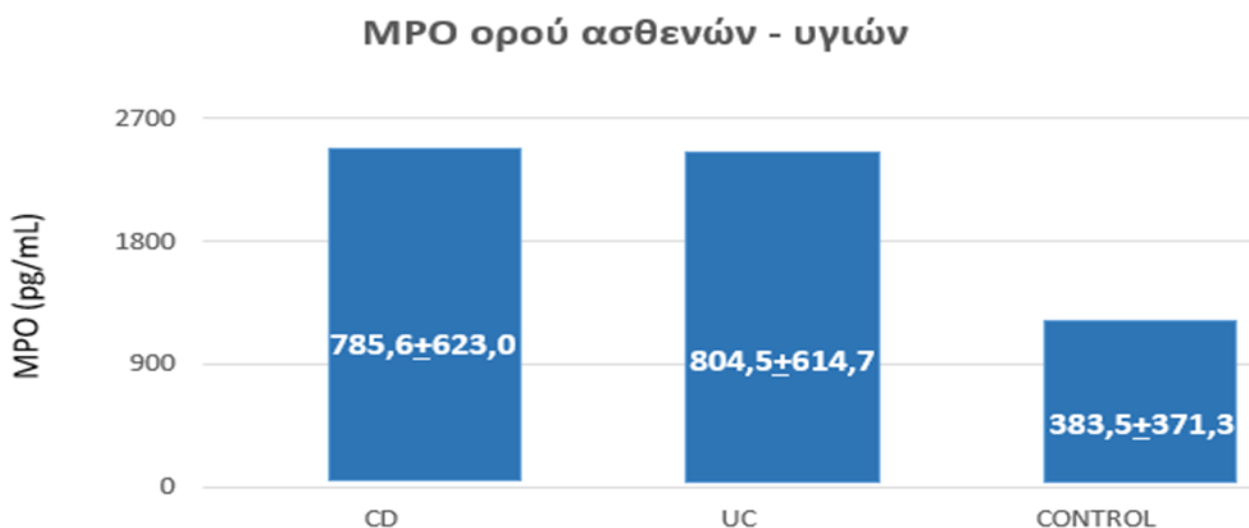
Πίνακας 11. Σύγκριση επιπέδων MPO ορού ασθενών και υγιών.

Αρχικά έγινε σύγκριση των επιπέδων της MPO ορού μεταξύ ασθενών και υγιών ατόμων και βρέθηκε πως υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά σε αυτά. Συνεπώς, τα επίπεδα της MPO ορού διαφέρουν ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς με ΙΦΝΕ και το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό.

	Υγιείς(N=18)	UC(N=41)	CD(N=69)	P
	M.O.±T.A.	M.O.±T.A.	M.O.±T.A.	
MPO(pg/mL)	383,5±371,3 ^{▲▲}	804,5±614,7 [▲]	785,6±623,0 [▲]	0,007*

Πίνακας 12. Σύγκριση επιπέδων MPO ορού μεταξύ υγιών, ασθενών με UC και ασθενών με CD.

Έπειτα, έγινε σύγκριση των επιπέδων της MPO ορού ανάμεσα σε υγιείς, ασθενείς με UC και ασθενείς με CD. Βρέθηκε πως υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους μέσους όρους τιμών της στη σύγκριση υγιών ατόμων με ασθενείς με UC ή με CD, ενώ ανάμεσα στις κατηγορίες ασθενών δεν παρατηρήθηκε ανάλογη σχέση (Εικόνα 23).



Εικόνα 23. Επίπεδα MPO ορού (pg/mL) υγιών (control), ασθενών με UC και ασθενών με CD.

MPO(pg/mL)	Ύφεση (N=38) Μ.Ο.±Τ.Α.	Έξαρση (N=31) Μ.Ο.±Τ.Α.	P
CD	682,9±658,3 (N=20)	911,6±561,6 (N=21)	0,007*
UC	899,9±671,0	713,6±556,9	0,257

Πίνακας 13. Σύγκριση επιπέδων MPO ορού με βάση την ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με CD και σε ασθενείς με UC αντίστοιχα.

Στη συνέχεια, εξετάστηκαν τα επίπεδα της MPO ορού (pg/mL) ασθενών με CD ή UC σε έξαρση ή ύφεση αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($P=0,007$) ανάμεσα σε ασθενείς με ύφεση και έξαρση με CD ως προς τα επίπεδα της MPO ορού, ενώ δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη διαφορά για τους ασθενείς με UC. Συνεπώς, φαίνεται πως τα επίπεδα της MPO ορού μόνο ασθενών με CD διαφέρουν ανάμεσα σε αυτούς σε ύφεση και έξαρση της νόσου.

	Μη καπνιστές (N=66) Μ.Ο.±Τ.Α.	Καπνιστές (N=42) Μ.Ο.±Τ.Α.	P
MPO(pg/mL)	837,14±655,18	737,8±565,7	0,688

Πίνακας 14. Σύγκριση επιπέδων MPO ορού ασθενών με ΙΦΝΕ με βάση το κάπνισμα.

Φάνηκε πως δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στο μέσο όρο των επιπέδων της MPO ορού μεταξύ καπνιστών και μη με ΙΦΝΕ καθώς το $P=0,688$.

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζεται η συσχέτιση της MPO ορού (pg/mL) με διάφορες ποσοτικές μεταβλητές στο σύνολο των ασθενών με ΙΦΝΕ. Η τιμή του συντελεστή συσχέτισης υποδηλώνει την ένταση της σχέσης ανάμεσα στις δυο μεταβλητές και συγκεκριμένα για τιμή από 0-0,3 η σχέση είναι ασθενής, για τιμή από 0,4 έως 0,6 είναι μέτρια και για τιμή 0,7-0,9 η σχέση είναι ισχυρή.

	IBDQ	HB	MAYO
P	0,651	0,018	0,195
Συντελεστής συσχέτισης	0,044	0,285*	-0,207

Πίνακας 15. Συσχέτιση επιπέδων MPO ορού (pg/mL) με τους δείκτες ενεργότητας IBDQ, HB, MAYO σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Παρατηρούμε πως δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του IBDQ και του μέσου όρου των επιπέδων της MPO ορού ασθενών με ΙΦΝΕ. Σε ασθενείς με CD, υπάρχει μέτρια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της MPO ορού και του HB δείκτη, που είναι στατιστικώς σημαντική ($P=0,018$). Το παραπάνω επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι η MPO ορού φάνηκε να διαφέρει σε ασθενείς με ενεργή νόσο από αυτούς με ύφεση μόνο στη CD, βάσει των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης (Πίνακας 13). Τέλος, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του διαγνωστικού εργαλείου MAYO και της MPO ορού στους ασθενείς με UC.

	Ηλικία (έτη)	ΔΜΣ (Kg/m ²)	Διάρκεια νόσου (έτη)
P	0,816	0,335	0,884
Συντελεστής συσχέτισης	-0,021	-0,087	-0,014

Πίνακας 16. Συσχέτιση επιπέδων MPO ορού (pg/mL) με την ηλικία, το ΔΜΣ και τη διάρκεια της νόσου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Δεν φάνηκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της MPO ορού και την ηλικία, το ΔΜΣ και τη διάρκεια της νόσου αφού το $P>0,05$, σε καθεμία από τις επιμέρους συγκρίσεις.

	Λακτοφερίνη (μg/g)	Ντεφενσίνη (μg/g)	Καλπροτεκτίνη (μg/g)
P	0,005*	0,707	0,094
Συντελεστής συσχέτισης	0,289	-0,051	0,164

Πίνακας 17. Συσχέτιση επιπέδων MPO ορού (pg/mL) με φλεγμονώδεις δείκτες κοπράνων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Στη συσχέτιση των επιπέδων της MPO ορού με τους δείκτες κοπράνων, δε φαίνεται να υπάρχει στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα. Η λακτοφερίνη φαίνεται να έχει μια μέτρια επίδραση ($\text{cor. Coef.} = 0,289$) στα επίπεδα της MPO ορού η οποία είναι στατιστικώς σημαντική ($P=0,005$), χωρίς αυτό να υποδεικνύει μια σχέση αιτίου-αποτελέσματος. Όπως έχει αναφερθεί, η λακτοφερίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στους δευτερογενείς κόκκους των ουδετερόφιλων και μπορεί

να αντικατοπτρίζει τη δραστηριότητά τους. Είναι επίσης ένας ειδικός και ευαίσθητος δείκτης στην αξιολόγηση της φλεγμονής του εντέρου (Dai et al, 2007).

Τόσο η λακτοφερίνη όσο και η καλπροτεκτίνη κοπράνων, εμφανίζουν παρόμοια κλινική επιτυχία, και τα επίπεδα τους μπορεί να αυξηθούν σημαντικά πριν από υποτροπή της νόσου και να προβλεφθούν έτσι επακόλουθες εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ. Τα επίπεδα λακτοφερίνης κοπράνων αυξάνονται γρήγορα λόγω εισροής των ουδετερόφιλων στον βλεννογόνο κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Είναι λιγότερο σταθερή από την καλπροτεκτίνη, καθώς μένει σε σταθερή μορφή για μόνο 5 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου, αλλά δεν επηρεάζεται από πολλούς κύκλους ψύξης / απόψυξης. Φαίνεται να είναι εξίσου χρήσιμος δείκτης για CD και UC ασθενείς, σε ύφεση ή έξαρση. Το χάσμα γνώσεων έγκειται στην ελλιπή κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων λακτοφερίνης κοπράνων και φλεγμονής του βλεννογόνου, θέση και έκταση της νόσου (Rubio et al., 2019). Σήμερα, πολλοί βιοδείκτες έχουν προταθεί για την διάγνωση περιστατικών με ΙΦΝΕ, ωστόσο μόνο η λακτοφερίνη και η καλπροτεκτίνη κοπράνων χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική (Dai et al., 2018).

	Συντελεστής συσχέτισης	P
IL6 (pg/mL)	0,159	0,101
IL10 (pg/mL)	0,051	0,607
IL17 (pg/mL)	-0,082	0,407
IL22 (pg/mL)	-0,237	0,073
IL11 (pg/mL)	-0,016	0,923

Πίνακας 18. Συσχέτιση επιπέδων MPO ορού (pg/mL) με δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της MPO ορού με κανέναν από τους παραπάνω δείκτες φλεγμονής, καθώς το $P > 0,05$ σε όλες τις επιμέρους συγκρίσεις.

	Συντελεστής συσχέτισης	P
Αμυλάση (iu/L)	-0,144	0,140
CRP-πρωτεΐνη (mg/L)	0,176	0,069
Ινωδογόνο (mg/dL)	0,153	0,118
Σίδηρος (μg/dL)	-0,108	0,268
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	0,038	0,698

Άμεση χολερυθρίνη (mg/dL)	0,012	0,903
Γλυκόζη (mg/dL)	-0,051	0,604
Ουρία (mg/dL)	0,121	0,216
Χοληστερόλη (mg/dL)	-0,117	0,232
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	0,034	0,730
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	-0,099	0,313
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	-0,097	0,323
Αλβουμίνη (g/dL)	-0,055	0,584
SGOT (iu/L)	-0,1	0,309
SGPT (iu/L)	-0,123	0,210
Γ-GT (iu/L)	-0,024	0,806
Αλκαλική φωσφατάση (iu/L)	-0,088	0,372
Γαλακτική αφυδρογονάση (U/L)	0,068	0,492
Λυσοζύμη(mg/dL)	0,158	0,107

Πίνακας 19. Συσχέτιση επιπέδων MPO ορού (pg/mL) με βιοχημικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ των παραπάνω βιοχημικών δεικτών και της MPO ορού ασθενών με ΙΦΝΕ.

Έπειτα έγινε έλεγχος της συσχέτισης όλων των παραπάνω παραμέτρων με την MPO ορού (pg/mL) μεμονωμένα στην UC και στη CD, εκ των οποίων θα αναφερθούν μόνο τα αποτελέσματα με στατιστική σημαντικότητα.

	Συντελεστής συσχέτισης	P
[CD] CRP-πρωτεΐνη	0,280	0,022*
[UC] λακτοφερίνη	0,415	0,016*

Πίνακας 20. Συσχέτιση επιπέδων MPO ορού (pg/mL) με βιοχημικές παραμέτρους μεμονωμένα στη CD και στη UC.

Φαίνεται πως υπάρχει στατιστικώς σημαντική μέτρια θετική συσχέτιση της λακτοφερίνης με τα επίπεδα της MPO ορού ασθενών με UC, με $P=0,016$. Η CRP-πρωτεΐνη φαίνεται να έχει μια μέτρια θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της MPO ορού σε ασθενείς με CD, η οποία είναι στατιστικώς σημαντική με $P=0,022$. Σύμφωνα με το άρθρο των Sproston N. R. et al, 2018 πλέον υπάρχουν

δεδομένα που υποστηρίζουν πως η CRP υποδηλώνει την ύπαρξη φλεγμονής, αλλά παίζει και ρόλο στις φλεγμονώδεις διεργασίες και στην ανταπόκριση του ξενιστή σε λοιμώξεις, όπως τη φαγοκυττάρωση, στην απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) και στην παραγωγή κυτταροκινών όπως IL-6, TNF-α. Έτσι ενδεχομένως να συσχετίζεται με την MPO, η οποία δρά κατά κύριο λόγο, σαν ανταπόκριση του ξενιστή σε λοιμώξεις ως προστατευτικός μηχανισμός του οργανισμού μέσω των ουδετερόφιλων.

Στη μελέτη τους οι Rubio et al., το 2019, εδείξαν μια θετική, σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λακτοφερίνης κοπράνων και της CRP-πρωτεΐνης ασθενών με ΙΦΝΕ. Οι δύο παραπάνω δείκτες μπόρεσαν να κατηγοριοποιήσουν τη νόσο σε σοβαρή, μέτρια και ασθενή. Μόνο η λακτοφερίνη έδειξε μια στενή συσχέτιση με την εμπλεκόμενη επιφάνεια του βλεννογόνου και με την έκταση της νόσου και συσχετίστηκε περισσότερο με την ενδοσκόπηση όταν προσδιορίστηκε πριν από τη διαδικασία αυτή. Η CRP και άλλοι ορολογικοί δείκτες (όπως και η MPO ορού) θα ήταν πολύ χρήσιμη, μη επεμβατική και οικονομική λύση στη διάγνωση των ΙΦΝΕ, γι' αυτό εξετάστηκε και στην παρούσα μελέτη.

	μη προσαρμοσμένο μοντέλο		προσαρμοσμένο για φύλο, ηλικία, ΔΜΣ		προσαρμοσμένο για κάπνισμα, διάρκεια νόσου, θέση φλεγμονής, φύλο, ηλικία, ΔΜΣ	
	Beta	P	Beta	P	Beta	P
Λακτοφερίνη	1,138	0,003*	1,069	0,007*	1,640	0,004*

Πίνακας 21. Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης της MPO ορού (pg/mL) με τη λακτοφερίνη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Έπειτα εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης της MPO ορού (pg/mL) με τη λακτοφερίνη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Στο μη προσαρμοσμένο μοντέλο εμφανίστηκε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, με **P=0,003**, ανάμεσα στη λακτοφερίνη και την MPO ορού ασθενών. Φαίνεται πως για κάθε μονάδα αύξησης της λακτοφερίνης, η MPO ορού αυξάνεται κατά 1,138 μονάδες. Έπειτα εφαρμόστηκε προσαρμοσμένο μοντέλο με συγχυτικούς παράγοντες το φύλο, την ηλικία και τον ΔΜΣ και στη συνέχεια, προστέθηκαν στο τελευταίο μοντέλο ως επιπλέον συγχυτικοί παράγοντες το κάπνισμα, η διάρκεια της νόσου και η θέση της φλεγμονής. Παρατηρούμε πως διατηρείται η σχέση ανάμεσα στην MPO ορού και την λακτοφερίνη και στα δύο αυτά μοντέλα με **P=0,007**, B=1,069 και **P=0,004**, B=1,640 αντίστοιχα. Στο 3^ο προσαρμοσμένο μοντέλο το **P=0,004**, δηλαδή παραμένει στατιστικά σημαντική η σχέση μεταξύ λακτοφερίνης και

MPO ορού και ισχύει πως για κάθε μονάδα αύξησης της λακτοφερίνης ορού, η MPO αυξάνεται κατά 1,640 μονάδες.

	μη προσαρμοσμένο μοντέλο		προσαρμοσμένο για φύλο, ηλικία, ΔΜΣ		προσαρμοσμένο για κάπνισμα, διάρκεια νόσου, θέση φλεγμονής, φύλο, ηλικία, ΔΜΣ	
	Beta	P	Beta	P	Beta	P
[CD] CRP- πρωτεΐνη	5,441	0,564	8,031	0,4	16,248	0,240
[UC] λακτοφερίνη	0,799	0,089	0,799	0,089	1,374	0,1

Πίνακας 22. Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για την περιγραφή της σχέσης της MPO ορού με την CRP-πρωτεΐνη και τη λακτοφερίνη για ασθενείς με CD και UC αντίστοιχα.

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης, για την περιγραφή της σχέσης της MPO ορού με τη CRP-πρωτεΐνη και τη λακτοφερίνη μεμονωμένα σε ασθενείς με CD και UC. Παρατηρούμε πως ήδη από το 1^ο μη προσαρμοσμένο μοντέλο, η σχέση ανάμεσα στους δύο παράγοντες και τα επίπεδα ορού της MPO χάνεται. Η συσχέτιση με τη CRP – πρωτεΐνη έχει πλέον $P=0,564$, $B=5,441$ κι αυτή με την λακτοφερίνη $P=0,089$, $B=0,799$. Αυτό συμβαίνει και στα δύο επόμενα μοντέλα που είναι προσαρμοσμένα το 2^ο για το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ και το 3^ο για το κάπνισμα, τη διάρκεια νόσου, τη θέση φλεγμονής, το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ.

4.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ:

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) με κυρίαρχες μορφές τη νόσο του Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα, χαρακτηρίζονται από ύφεση και έξαρση με πλήθος εντερικών και εξωεντερικών εκδηλώσεων και δεν έχουν πλήρως ξεκάθαρο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Είναι γνωστό πως υπάρχει παθοφυσιολογική φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού έναντι του εντερικού μικροβιώματος σε αυτούς τους ασθενείς, χωρίς να υπάρχει πλήρως αποσαφηνισμένη αιτιολογία. Ωστόσο, έχει βρεθεί πως γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί συμβάλλουν ενεργά στην διαμόρφωση της νόσου. Μεταξύ άλλων, η διήθηση λεμφοειδικών συσσωματωμάτων, πλασματοκυττάρων, ουδετερόφιλων και η ύπαρξη κοκκιωμάτων είναι

διαδεδομένη στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Ο κύριος σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της μυελοϋπεροξειδάσης ορού ασθενών με UC, CD και υγιών και η συσχέτισή της με άλλους βιοχημικούς δείκτες, δείκτες κοπράνων, φύλο, ηλικία κ.α. Η ΜΡΟ που υπάρχει στα αζουρόφιλα κοκκία των ουδετερόφιλων, εμπλέκεται στην παραγωγή οξειδωτικού στρες και προφλεγμονώδων κυταροκκινών όπως την IL-6, IL-8 και παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)-α. Θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα στοχεύουν στα κοκκιοκυτταρικά ένζυμα ή στο να περιορίσουν τις προφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, ίσως αποδειχθούν χρήσιμες στην αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ στο μέλλον. Η ΜΡΟ μπορεί να παράγει ελεύθερες ρίζες καταλύοντας τη μετατροπή του H₂O₂ και χλωριδίου στο ισχυρό υποχλωριώδες οξύ, όπως και άλλα υποαλογονικά οξέα, το οποίο παράγει τυροσυλικές ρίζες και οξειδώνει τα λιπίδια. Αυτά τα οξειδωτικά παράγωγα ενεργοποιούν την κυτταρική δυσλειτουργία μέσω της καταλυτικής τους δράσης, η οποία συμβάλλει στη βλάβη ιστών, δημιουργία αθηροσκληρωτικών πλακών, με συνέπεια την πρόκληση πληθώρας νοσημάτων.

Η ΜΡΟ ορού έχει εμφανιστεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις μεταξύ άλλων και σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσο Alzheimer, πολλαπλή σκλήρυνση και οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ανάμεσα στο πλήθος μελετών για τα επίπεδα της ΜΡΟ ορού, οι Zheng et al., το 2018 στη μελέτη τους βρήκαν αυξημένα επίπεδα ΜΡΟ ορού σε ενδοκρανιακή αιμορραγία, οι Liu et al. (2018) σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου έναντι υγιών και οι Litzman et al. (2019) σε ασθενείς με διαταραχές ανοσοανεπάρκειας. Τέλος οι Iana et al. (2020) ανέδειξαν πως η συγκέντρωση ΜΡΟ στον ορό συσχετίζεται με την υποκλινική αθηροσκλήρωση σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Wang et al. το 2018, υποδεικνύουν ότι η ρευματοειδής αρθρίτιδα σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή εξωκυτταρικών παγίδων ουδετερόφιλων (NETs). Συγκεκριμένα, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα ΜΡΟ-DNAυπολειμμάτων, που αποτελούν τα NETs, στον ορό ασθενών και υγιών ατόμων και βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά αναμεσά τους. Αυτό μπορεί να αποτελεί χρήσιμο συμπληρωματικό εργαλείο για τη διάκριση υγιών από ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η αρχική υπόθεση πως τα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης ορού διαφέρουν ανάμεσα σε υγιή και ασθενή άτομα επιβεβαιώθηκε στην παρούσα μελέτη. Αξίζει να αναφερθεί, πως μεταξύ των ασθενών με CD και UC δεν υπάρχει διαφορά στα επίπεδά της. Είναι δε και στις δύο περιπτώσεις αυξημένα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Ασθενείς με ΙΦΝΕ, είτε CD είτε UC, εμφανίζουν εξίσου μη φυσιολογική ανοσολογική απόκριση, υπερπαραγωγή ουδετερόφιλων και άρα ΜΡΟ στον βλεννογόνο τους.

Βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα της ΜΡΟ ορού ασθενών με ύφεση και έξαρση μόνο με CD, ενώ αναμενόμενο θα ήταν να ίσχυε και για τους ασθενείς με UC. Ωστόσο δεν

μπορούν να εξαχθούν απόλυτα συμπεράσματα και δεν αποκλείεται ως ενδεχόμενο η συσχέτιση των επιπέδων της MPO ορού με την έξαρση της νόσου σε ασθενείς με UC. Σε έξαρση της νόσου, παρατηρείται αύξημένη φλεγμονώδης απάντηση σε σχέση με κατάσταση ύφεσης, οπότε και υπεροχή ουδετερόφιλων, μακροφάγων και λεμφοειδικών συσσωματωμάτων στον βλεννογόνο. Τα ουδετερόφιλα στα πλαίσια δράσης τους ως μέρος της φυσικής ανοσίας του ξενιστή ενάντια στην εισβολή μικροοργανισμών, εκκρίνουν την MPO. Πιθανόν έτσι να αιτιολογείται η αυξημένη συγκέντρωση MPO ορού ασθενών σε έξαρση της νόσου. Επιπλέον, είναι γνωστό πως αυξημένα επίπεδα MPO ορού είναι άμεσα συνυφασμένα με το οξειδωτικό στρές και την ύπαρξη φλεγμονής στον οργανισμό.

Όσον αφορά τους φλεγμονώδεις δείκτες κοπράνων που εξετάστηκαν, μόνο η λακτοφερίνη φάνηκε να συσχετίζεται με τα επίπεδα της MPO ορού, και η συσχέτιση αυτή δεν υποδεικνύει κάποια σχέση αιτίου – αποτελέσματος, όταν η ανάλυση έγινε για το σύνολο των ασθενών με ΙΦΝΕ. Όπως προαναφέρθηκε, η λακτοφερίνη και η καλπροτεκτίνη είναι από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους δείκτες κοπράνων όσον αφορά την κλινική πρακτική για τη διάγνωση ΙΦΝΕ και ανταποκρίνονται καλά σε ύφεση και έξαρση της νόσου. Στη μελέτη τους ο Buderus et al. το 2015, ανέδειξαν πως η λακτοφερίνη κοπράνων είναι ένας αξιόπιστος βιοδείκτης για ενεργή ΙΦΝΕ στους παιδιατρικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα για ασθενείς με CD, η αύξησης λακτοφερίνης κοπράνων συσχετίστηκε με την ανάγκη για ενδοσκόπηση και έτσι θεωρείται πως βοηθά στην έγκαιρη διάγνωση της παιδιατρικής ΙΦΝΕ. Φαίνεται πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης όσον αφορά την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ασθενών, λόγω της συσχέτισης της με τον βαθμό της φλεγμονής του βλεννογόνου.

Έπειτα εξετάστηκε η συσχέτιση των ιντερλευκίνων IL6, IL10, IL11, IL17 και IL22 με τα επίπεδα της MPO ορού ασθενών με ΙΦΝΕ χωρίς να υπάρχει κάποιο αποτέλεσμα στην παρούσα μελέτη. Ωστόσο, η CD είναι μια ασθένεια που εμφανίζεται στον γαστρεντερικό σωλήνα και έτσι οι Balbas-Martinez V. et al (2019) και οι Rogers et al. (2018) υπέθεσαν ότι οι ιντερλευκίνες που κυκλοφορούν στο πλάσμα συσχετίζονται με αυτές στις φλεμαίνουσες περιοχές του βλεννογόνου και μελέτησαν τα επίπεδά τους σε ασθενείς και υγιείς με CD. Οι παραπάνω ομάδες εμφάνισαν διαφορές στα επίπεδα ορού των ιντερλευκινών που εξετάστηκαν μεταξύ CD και υγιών ασθενών, προκαλώντας έτσι μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον για την μελέτη αυτών των πιθανών βιοδεικτών όπως και τη συσχέτισή τους με άλλους πιθανούς βιοδείκτες.

Η συσχέτιση της MPO ορού με άλλους βιοχημικούς δείκτες για το σύνολο των ασθενών με ΙΦΝΕ δεν εμφάνισε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Όταν η ανάλυση έγινε μεμονωμένα για ασθενείς με CD και UC, βρέθηκε πως τα επίπεδα της MPO ορού συσχετίζονται με την CRP-

πρωτεΐνη σε ασθενείς με CD και με τη λακτοφερίνη σε ασθενείς με UC αντίστοιχα. Η CRP- πρωτεΐνη είναι ένας μη ειδικός δείκτης φλεγμονής, που αυξάνεται ως απόκριση του οργανισμού σε φλεγμονή και μπορεί να συσχετιστεί με πολλές παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Δεν θεωρείται βιοδείκτης των ΙΦΝΕ ούτε έχει φανεί άμεση ισχυρή συσχέτιση ανάμεσά τους σε αντίστοιχη ερευνητική μελέτη, αλλά μόνο ότι τα επίπεδα της είναι σημαντικά μειωμένα σε ασθενείς με ύφεση της νόσου (Molander et al., 2020). Η συσχέτισή της με την MPO ορού μπορεί να προκύπτει λόγω της ταυτόχρονης αύξησης των επιπέδων τους σε καταστάσεις φλεγμονώδους απάντησης στον ανθρώπινο οργανισμό, χωρίς να υπάρχει κάποια τεκμηριωμένη επιστημονική μελέτη που να το επιβεβαιώνει.

Όταν εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για το σύνολο των ασθενών με ΙΦΝΕ, φάνηκε πως τα επίπεδα της MPO ορού συνέχισαν να συσχετίζονται θετικά με τη λακτοφερίνη κοπράνων. Στη συνέχεια στα μοντέλα που εφαρμόστηκαν μεμονωμένα σε ασθενείς με CD, η συσχέτιση των επιπέδων CRP- πρωτεΐνης και MPO ορού έπαψε να ισχύει ήδη από το πρώτο μη προσαρμοσμένο μοντέλο. Το ίδιο αποτέλεσμα υπήρξε και μετά την εφαρμογή των μοντέλων σε ασθενείς με UC, για τη λακτοφερίνη κοπράνων.

Η μυελοϋπεροξειδάση ορού είναι ένας από τους πιθανούς βιοδείκτες που διερευνάται ως προς τη χρήση για έγκαιρη διάγνωση των ΙΦΝΕ με μη επεμβατικό και οικονομικό τρόπο. Έως σήμερα έχει μελετηθεί στα κόπρανα ασθενών με ΙΦΝΕ αλλά όχι στον ορό, αφήνοντας έτσι περιθώριο για μελλοντικές ερευνητικές μελέτες στα πλαίσια διάγνωσης και αντιμετώπισης περιστατικών με ΙΦΝΕ. Η MPO έχει ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς αποτελεί έναν έμμεσο μηχανισμό απόκρισης του οργανισμού στη φλεγμονή και εκκρίνεται από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, συνδέεται με το οξειδωτικό στρές, είναι ένας από τους ενδογενείς μηχανισμούς παραγωγής ελεύθερων ριζών και υπάρχει σε αυξημένες ποσότητες στο βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα σε έξαρση της νόσου. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, μπορούν να θεωρηθούν αρκετά αξιόπιστα λόγω της ευαίσθητης μεθόδου που εφαρμόστηκε, αν και το δείγμα χαρακτηρίζεται ως μέτριας ισχύος. Υπήρχαν αρκετά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού από τη μελέτη και οι ασθενείς επιλέχθηκαν με πολύ αυστηρό τρόπο. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω διαχρονικές μελέτες για την αξιολόγηση της συσχέτισης της MPO ορού με τις ΙΦΝΕ και άλλους δείκτες σε αυτούς τους ασθενείς όσο και της πιθανής χρήσης της ως βιοδείκτη, και για την ώρα δεν μπορούν να εξαχθούν απόλυτα συμπεράσματα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- 1) Ananthakrishnan A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Gastroenterology & Hepatology*, 12, pp. 205–217. doi:10.1038/nrgastro.2015.34
- 2) Gajendran M., P. Loganathan, G. Jimenez, Catinella A. P., Ng N., . . . Hashash J. G. (2019). A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month*, 14 :14. Doi:10.1016/j.disamonth.2019.02.004
- 3) Stange E. F., & Wehkamp, J. (2016). Recent advances in understanding and managing Crohn's disease. *F1000Research*, 5, pp. 2896. Doi:10.12688/f1000research.9890.1
- 4) Kostic A. D., Xavier RJ, Gevers D. (2014). The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*, 146 (6), pp. 1489–1499. Doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
- 5) Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140 (6), pp. 1785-94. Doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
- 6) Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali W.A., Ferris M., . . . Kaplan G.G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142 (1), pp. 46-54.e42; quiz e30. Doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
- 7) Ordás I., Eckmann L., Talamini M., Baumgart D. C., Sandborn W. J. (2012). Ulcerative colitis. *The Lancet*, 380 (9853), pp. 1606–19. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0.
- 8) Kaplan G.G. (2015). The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12 (12), pp. 720-7. Doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
- 9) Halme L., Paavola-Sakki P., Turunen U., Lappalainen M., Färkkilä M., Kontula K. (2006). Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 12 (23), pp. 3668–3672. Doi: 10.3748/wjg.v12.i23.3668
- 10) M. de Lange K., Barrett J.C. (2015). Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. *Journal of Autoimmunity*, 64, pp. 91-100. Doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.013
- 11) Burke K. E., Boumitri C., Ananthakrishnan A. N. (2017). Modifiable environmental factors in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol*, 19 (5), pp. 21. Doi: 10.1007/s11894-017-0562-0

- 12) Abegunde A.T., Muhammad B. H., Bhatti O., Ali T. (2016). Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol*, 22 (27), pp. 6296–6317. Doi: 10.3748/wjg.v22.i27.6296
- 13) Ghishan F. K., Kiela P. R. (2017). Vitamins and minerals in IBD. *Gastroenterol Clin North Am.*, 46 (4), pp. 797–808. Doi: 10.1016/j.gtc.2017.08.011
- 14) Wallace K.L., Zheng L.B., Kanazawa Y., Shih D.Q. (2014). Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.*, 20 (1) pp. 6-21. Doi: 10.3748/wjg.v20.i1.6.
- 15) Zhang Y.-Z., Li Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.*, 20 (1), pp. 91–99. Doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91
- 16) Kim D.H., Cheon J. H. (2017). Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw.*, 17 (1), pp. 25–40. Doi: 10.4110/in.2017.17.1.25
- 17) Yamamoto-Furusho J.K. , Bosques-Padilla F., de-Paula J., Galiano M.T., Ibanez P., . . . Zaltman C. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex.*, 82 (1), pp. 46-84. Doi: 10.1016/j.rgmx.2016.07.003.
- 18) Feuerstein J. D ., Cheifetz A. S. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.*, 92 (7), pp. 1088-1103. Doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010 |
- 19) Levine J. S., Burakoff R. (2011). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 7 (4), pp. 235-241.
- 20) Feakins R. M., (2013). Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol.*, 66 (12), pp. 1005-26. Doi: 10.1136/jclinpath-2013-201885.
- 21) Dambha F, Tanner J, Carroll N. (2014). Diagnostic imaging in Crohn's disease: what is the new gold standard? *Best Pract Res Clin. Gastroenterol.*, 28 (3), pp. 421-36. Doi: 10.1016/j.bpg.2014.04.010.
- 22) Baumgart D.C. , Sandborn W. J. (2013). Crohn's disease , *published online at the Lancet*, 380 (9853), pp. 1590–1605. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
- 23) Geboes K. (2003). Histopathology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Disease.* 3 (18), pp. 255-276. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/242114322_Histopathology_of_Crohn's_disease_and_ulcerative_colitis

- 24) Geboes K., Ectors N., D'Haens G., Rutgeerts P. (1998). Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of IBD? *Am J Gastroenterol*, 93 (2) pp. 201-6. Doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00201.x
- 25) Yu Y. R., J. Rodriguez R. (2017). Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes, *Semin Pediatr Surg*. 26 (6), pp. 349-355. Doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003.
- 26) Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R., . . . Watermeyer G. (2010). World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*, 16 (1), pp. 112-24. Doi: 10.1002/ibd.21048.
- 27) Sturm A., Maaser C. , Calabrese E., Annese V., Fiorino G., . . .Stoker J. (2019). ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*, 13 (3), pp. 273-284. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy114
- 28) Sostegni R., Daperno M., Scaglione N., Lavagna A., Rocca R. & Pera A. (2003). Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*; 17 (2), pp. 11–17. Doi: 10.1046/j.1365-2036.17.s2.17.x
- 29) Hsu Y.C., Wu T.C., Lo Y.C., Wang L.S. (2017). gastrointestinal complications and extra intestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Taiwan: A population-based study. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80 (2), pp. 56-62. Doi:10.1016/j.jcma.2016.08.009.
- 30) Gomollón F, Dignass A., Annese V., Tilg H., Assche G. V., . . .Gionchetti P. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*, 11 (1), pp. 3-25. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- 31) Cheifetz AS. (2013). Management of active Crohn disease. *JAMA*, 309 (20), pp. 2150-8. Doi: 10.1001/jama.2013.4466.
- 32) Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J,. . . Travis SP (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis*, 4 (1), pp. 28-62. Doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
- 33) Gecse K.B., Bemelman W., Kamm MA., Stoker J., Khanna R., . . . D'Haens G. (2014). A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*, 63 (9), pp. 1381-1392. Doi: 10.1136/gutjnl-2013-306709.

- 34) Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. (2001). The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 121 (2), pp. 255–260. Doi:10.1053/gast.2001.26279
- 35) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, . . . Sandborn WJ. (2006). Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4 (5), pp. 621–630. Doi:10.1016/j.cgh.2006.03.002
- 36) Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. (2006). American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 130 (3), pp. 935–939. Doi:10.1053/j.gastro.2006.01.047.
- 37) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A. et al. (2010). Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease, *N Engl J Med.*, 362, pp. 1383-1395. Doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
- 38) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, . . . Pollack P. (2006). Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 130 (2), pp. 323-33, quiz 591. Doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.030
- 39) Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. (2011). Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.*, 34 (11-12), pp. 1318– 1327. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04866.x
- 40) Sandborn WJ, Feagan BG., Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF et al. (2013). Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, 369 (8), pp. 711-721. Doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
- 41) Kornbluth A, Sachar DB, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 105 (3), pp. 501-23; quiz 524. Doi: 10.1038/ajg.2009.727
- 42) Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I. . . Bloom S. (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 60 (5), pp. 571-607. Doi: 10.1136/gut.2010.224154.
- 43) Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, Belousova E, Jojic N, . . . Hanauer SB. (2009). Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately

- active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 137 (6), pp. 1934-43.e1-3. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.069.
- 44) Magro F. , Cravo M. , Lago P. , Ministro P., Peixe P. et al & IBD ahead 2010 group. (2012). Portuguese consensus on the best practice for the management of inflammatory bowel disease: IBD ahead 2010 meeting results. *Jour. Portugues de Gastreenterologia*, 19 (4), pp. 190-198. Doi:10.1016/j.jpg.2012.04.031
- 45) Neurath MF. (2017). Current and emerging therapeutic targets for IBD, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 14 (5), pp. 269-278. Doi: 10.1038/nrgastro.2016.208.
- 46) Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, . . . Schmidt C (2016). Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease — a prospective multicenter observational study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 44 (11-12), pp. 1199-1212. Doi: 10.1111/apt.13813.
- 47) Borchardt J. & Berger JR. (2016). Re-evaluating the incidence of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 8, pp. 145-50. Doi: 10.1016/j.msard.2016.03.005.
- 48) Adams SM, Bornemann PH (2013). Ulcerative Colitis. *Am Fam Physician.* 87 (10), pp. 699-705. Retrieved from <https://www.aafp.org/afp/2013/0515/p699.html>
- 49) Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R (2015). SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 148 (3), pp. 639-651.e28. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.031.
- 50) Carchman EH, Heise CP. (2016). Colorectal neoplasms: screening and surveillance after polypectomy. In: Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB, eds. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery Cham: Springer International Publishing*, pp. 417–431 .
- 51) Krane MK, Lange EO, Fichera A. (2016). Ulcerative Colitis :Surgical Management The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery: *Springer International Publishing*, pp. 869–894.
- 52) Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyne J, Jette N, . . . Kaplan GG. (2013). Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*, 145 (5), pp. 996-1006. Doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.041
- 53) Yamamoto T, Watanabe T. (2014). Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.*, 20 (1), pp. 78-90. Doi: 10.3748/wjg.v20.i1.78

- 54) Rieder F, Latella G, Magro F, Yuksel ES, Higgins PD . . . Dignass AU (2016). European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* (8), pp. 873-85. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw055
- 55) Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, . . . Gomollón F (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*, 11 (2), pp. 135-149. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw169
- 56) Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, . . . D'Haens G (2014). A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*, 63 (9), pp. 1381-92. Doi: 10.1136/gutjnl-2013-306709
- 57) Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M. (2015). Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm. Bowel Dis.* 21 (4), pp. 737-52. Doi: 10.1097/MIB.0000000000000377.
- 58) J. GOH & C. A. O'Morain (2003). Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 17 (3), pp. 307-20. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01482.x
- 59) Forbes A., Escher J, Hebuterne X, Kłęk S, Krznaric Z., . . . Bischoff S.C. (2017). ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, 36 (2), pp. 321-347. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
- 60) Papagalanis N. (2014). Oxidative stress and the endogenous antioxidant system. I. Reactive oxygen species, *Hellenic nephrology* 26 (3), pp. 151 – 194. Retrieved from https://www.ene.gr/eneojs_new/index.php/en/article/view/257/254
- 61) Poljsak B., Šuput D. and Milisav I. (2013). Achieving the Balance between ROS and Antioxidants When to Use the Synthetic Antioxidants. *Oxid Med Cell Longev.*, 2013 (ID: 956792), 11 pages. Doi: 10.1155/2013/956792
- 62) Kurutas E.B. (2016). The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutri. J.*, 15 (1), pp. 71. Doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.
- 63) Poljšak B. and Fink R. (2014). The protective role of antioxidants in the defence against ROS/RNS-mediated environmental pollution. *Oxid Med Cell Longev.*, 2014 (ID:671539) , 22 pages Doi: 10.1155/2014/671539.

- 64) Ndrepepa G. (2019). Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*, 493, pp. 36-51. Doi: 10.1016/j.cca.2019.02.022.
- 65) Mariani F. and Roncucci L. (2017). Role of the Vanins–Myeloperoxidase Axis in Colorectal Carcinogenesis. *Int J Mol Sci.*, 18 (5), pp. 918. Doi: 10.3390/ijms18050918
- 66) Aratani Y. (2018). Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function *Arch Biochem Biophys.*, 640, pp. 47-52. Doi: 10.1016/j.abb.2018.01.004.
- 67) Hansberry D R, Shah K, Agarwal P, Agarwal N. (2017). Fecal Myeloperoxidase as a Biomarker for Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*, 9 (1) pp. e1004. Doi: 10.7759/cureus.1004.
- 68) Saiki T. (1998). Myeloperoxidase concentrations in the stool as a new parameter of inflammatory bowel disease. *Kurume Med J.*, 45 (1), pp. 69-73. Doi: 10.2739/kurumemedj.45.69
- 69) Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. (2006). Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.*, 55 (3), pp. 426-31. Doi: 10.1136/gut.2005.069476
- 70) Kristjansson G, Venge P, Wanders A., Loof L, Hallgren R. (2004). Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut.*, 53 (12), pp. 1806-12. Doi: 10.1136/gut.2003.036418
- 71) Meisel P. (2002). Cancer, genes and gender. *Carcinogenesis*, 23 (6), pp. 1087–1088. Doi:10.1093/carcin/23.6.1087
- 72) Dai J., Liu W.Z, Zhao Y.P., Hu Y.B., Ge Z.Z. (2007). Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 42 (12), pp. 1440-4. Doi: 10.1080/00365520701427094
- 73) Aydin S. (2015). A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, 72, pp. 4–15. Doi:10.1016/j.peptides.2015.04.012
- 74) Parthasarathy S., Augé N. & Santanam N. (2009). Implications of Lag Time Concept in the Oxidation of LDL. *Free Radical Research*, 28 (6), pp. 583-591. Doi: 10.3109/10715769809065814
- 75) Toh J. WT, Stewart P., Rickard M. JFX, Leong R., Wang N., Young C.J. (2016). Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterology*, 22 (40), pp. 8892-8904. Doi: 10.3748/wjg.v22.i40.8892

- 76) Lee J.M. and Lee K.M. (2016). Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc.*, 49(4), pp. 370–375. Doi: 10.5946/ce.2016.090
- 77) Roessner A., Kuester D., Malfertheiner P., Schneider-Stock R. (2008). Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathology – Research and Practice*, 204 , pp. 511-524. Doi:10.1016/j.prp.2008.04.011
- 78) Chami B., Martin N.J.J., Dennis J.M., Witting P.K. (2018). Myeloperoxidase in the inflamed colon: A novel target for treating inflammatory bowel disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 645, pp. 61–71. Doi: 10.1016/j.abb.2018.03.012
- 79) Taylor, L., Almutairdi, A., Shommu, N., Fedorak, R., Ghosh, S., Reimer, R. A., ... Raman, M. (2018). Cross-Sectional Analysis of Overall Dietary Intake and Mediterranean Dietary Pattern in Patients with Crohn's Disease. *Nutrients*, 10(11), pp. 1761. Doi:10.3390/nu10111761
- 80) Papada E., Amerikanou C., Forbes A., Kaliora A.C. (2019). Adherence to Mediterranean diet in Crohn's disease. *European Journal of Nutrition*, published online 2019. doi: 10.1007/s00394-019-01972-z.
- 81) Rubio M.G., Amo-Mensah K., Gray J.M., Nguyen V.Q., Nakat S., Grider D., Love K., Boone J.H., Sorrentino D. (2019). Fecal lactoferrin accurately reflects mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.*, 10(5), pp. 54-63, doi: 10.4291/wjgp.v10.i5.54.
- 82) Dai C., Jiang M., Sun M.J. (2018) Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease. *Postgraduate Medicine*, 130:7, pp. 597-606. Doi: 10.1080/00325481.2018.1503919
- 83) Wang W., Peng W., Ning X. (2018). Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.*, 21(2), pp. 415-421. Doi: 10.1111/1756-185X.13226.
- 84) Buderus S., Boone J.H., Lentze M.J. (2015). Fecal Lactoferrin: Reliable Biomarker for Intestinal Inflammation in Pediatric IBD. *Gastroenterol Res Pract.*, 2015: 578527. Doi: 10.1155/2015/578527.
- 85) Balbas-Martinez V., Asín-Prieto E., Parra Guillen Z.P., Trocóniz I.F. (2019). *J Pharmacol Exp Ther.*, 119.260539. Doi: 10.1124/jpet.119.260539.
- 86) Fiedler T.J., Davey C.A. and Fenna R.E. (2000). X-ray Crystal Structure and Characterization of Halide-binding Sites of Human Myeloperoxidase at 1.8 Å Resolution. *J. Biol. Chem.*, 275: 11964-. Doi:10.1074/jbc.275.16.11964

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A.1. Κωδικός ασθενούς

A.2. Όνομα:

Επώνυμο:

A.3. Τηλέφωνο οικίας:

Κινητό:

A.4. Έτος γέννησης:

A.5. Οικογενειακή κατάσταση: Παντρεμένος, ανύπαντρος, διαζευγμένος, χήρος

Έτη εκπαίδευσης:

Ένα έως εννέα χρόνια (1-9) εκπαίδευσης

Δέκα έως δώδεκα (10-12) χρόνια εκπαίδευσης

Πάνω από δώδεκα (>12) χρόνια εκπαίδευσης

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ύψος:

Βάρος:

ΔΜΣ:

Ποσοστό σωματικού λίπους:

Ποσοστό μυϊκής μάζας:

ΝΟΣΟΣ

Ελκώδης κολίτιδα

Νόσος Crohn

Αλλεργικές ή ατοπικές εκδηλώσεις	
Ιστορικό καπνίσματος	<i>Τωρινός καπνιστής ΝΑΙ ΟΧΙ</i> <i>Αν ΝΑΙ, έτη καπνίσματος αριθμός σιγαρέτων ημερησίως</i> <i>.....</i> <i>Διακόψας ΝΑΙ.... ΟΧΙ..... 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>

ΙΦΕΝ:

Σύντομο ιστορικό της ΙΦΕΝ	
Ενεργότητα νόσου	
Εντόπιση νόσου	
Διάρκεια νόσου (έτη)	
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</i>	<i>αιμορραγία</i>	
<i>Τοξικό</i>	<i>μεγάκολο</i>	
<i>Πολύποδες</i>		
<i>Στενώσεις</i>		
<i>Συρίγγια</i>		
<i>Αποστήματα</i>		
<i>Καρκίνος</i>		

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 φρυγανιές	πρωινού	
Πατάτες βραστές ψητές τηγανητές		
Φρούτα και χυμούς 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		
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 φλιτζάνια/ημέρα		NAI, OXI Ελληνικός Νες / cappuccino Φίλτρου 0-1(60 gr καφεΐνης), 1 -2, 3-5, 5+
Τσάι καθημερινά Φλιτζάνια/ημέρα		NAI OXI 0-1 (60 gr τείνης), 1 -2, 3-5, 5+

Δημητριακά ολικής άλεσης: 1 slice bread (size of toast), 2 toast, 1 small nut, half nut large, half cup of rice or pasta,

Πατάτες:

½ cup of boiled potatoes, ½ cup mashed potatoes, potato in half medium (100 grams), 1 cup (60 grams) fried potatoes,

Φρούτα

& 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

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

MAYO ACTIVITY INDEX FOR UC

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

1) Αριθμός κενώσεων (0-3)

Κανονικός για τον ασθενή 1-2 πάνω από το κανονικό 3-4 πάνω από το κανονικό
>5 πάνω από το κανονικό

2) Αιμορραγία από το ορθό (0-3)

Απουσία αίματος στα κόπρανα
Σταγόνες αίματος σε λιγότερες από τις μισές κενώσεις
Εμφανές αίμα στις περισσότερες κενώσεις
Αίμα σε όλες τις κενώσεις της ημέρας

3) Ενδοσκοπικά ευρήματα (0-3)

Κανονικός βλεννογόνος ή ανενεργός νόσος
Ήπια νόσος (ερύθημα, αλλοιωμένη αγγειακή εικόνα, ήπια ευθρυπτότητα)
Μέτρια νόσος (σοβαρό ερύθημα, αλλοιωμένη αγγειακή εικόνα, ευθρυπτότητα)

Σοβαρή νόσος (περιστασιακή αιμορραγία, εξελκώσεις)

4) Γενική ιατρική αξιολόγηση (0-3)

Φυσιολογική κατάσταση

Ήπια νόσος

Μέτρια νόσος

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. 2. Εξαιρετικά συχνά. 3. Πολύ συχνά. 4. Μερικές φορές. 5. Λίγες φορές.
6. Ελάχιστες φορές. 7. Καθόλου.

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

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

Πόσο δραστήριος ήσασταν τις δύο τελευταίες εβδομάδες;

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

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

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

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

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

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

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

4. Μερικές φορές.

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε γενική αδιαθεσία;

1. Όλο το διάστημα. 5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά. 6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά. 7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Όλο το διάστημα. 5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά. 6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά. 7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές

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

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

2. Εξαιρετικά έντονο πρόβλημα. 6. Ελάχιστο πρόβλημα.

3. Μεγάλο πρόβλημα. 7. Καθόλου πρόβλημα.

4. Μέτριο πρόβλημα.

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

1. Όλο το διάστημα. 5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά. 6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά. 7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Όλο το διάστημα. 5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά. 6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά. 7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Καθόλου. 5. Πολύ συχνά. .

2. Ελάχιστες φορές. 6. Εξαιρετικά συχνά.

3. Λίγες φορές 7. Όλο το διάστημα.

4. Μερικές φορές.

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

1. Όλο το διάστημα. 5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά. 6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά. 7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

1. Όλο το διάστημα. 5. Λίγες φορές.

2. Εξαιρετικά συχνά. 6. Ελάχιστες φορές.

3. Πολύ συχνά. 7. Καθόλου.

4. Μερικές φορές.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε τάση προς εμετό;

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

Πόσες φορές τις δύο τελευταίες εβδομάδες νιώσατε ευέξαπτοι;

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

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

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

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

1. Καθόλου. 5. Πολύ
2. Ελάχιστα. 6. Πάρα πολύ.

3. Λίγο. 7. Εξαιρετικά.

4. Αρκετά

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ- ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Με το παρόν έγγραφο δηλώνω την εθελοντική συμμετοχή μου στην κλινική μελέτη

**«ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ II ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
(ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΙΦΕΝ)».**

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

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

1. Υποβληθώ σε κλινική εξέταση από τον ιατρό της μελέτης.

2. Συμπληρώσω ερωτηματολόγιο με καθοδήγηση του επιστημονικού προσωπικού της μελέτης που θα περιλαμβάνει:

- δημογραφικά στοιχεία
- κατάσταση υγείας (ιατρικό ιστορικό ατομικό και οικογενειακό)
- ενεργότητα της νόσου
- ποιότητας ζωής
- καπνιστικές συνήθειες
- διατροφικές συνήθειες
- φυσική δραστηριότητα.

3. Υποβληθώ σε μετρήσεις ανθρωπομετρικών παραμέτρων, δηλαδή ύψους, σωματικού

βάρους και λιπομέτρηση.

4. Υποβληθώ σε αιματολογικό έλεγχο στις εγκαταστάσεις της κλινικής στην αρχή και στο τέλος της μελέτης.

5. Λάβω από του στόματος 3 γραμμάρια Μαστίχας Χίου καθημερινά σε μορφή ταμπλέτας που θα μου χορηγηθούν από τους υπευθύνους της μελέτης, παράλληλα με την αναγκαία για την περίπτωσή μου φαρμακευτική αγωγή που μου χορηγεί ο θεράπων ιατρός μου.

6. Ενταχθώ στη μελέτη για χρονικό διάστημα 3 μηνών εφόσον βρίσκομαι σε έξαρση της νόσου.

7. Ενταχθώ στη μελέτη για χρονικό διάστημα 6 μηνών εφόσον βρίσκομαι σε ύφεση της νόσου.

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

Γνωρίζω ότι όλες οι παραπάνω μετρήσεις θα γίνουν υπό την επίβλεψη Ιατρού και Διαιτολόγου-Διατροφολόγου και ότι δεν προκαλούν καμία ενόχληση **ούτε ενέχουν** **οποιοδήποτε 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: