



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ
ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ**

ΚΑΡΑΒΑΣΙΛΗ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ
ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ**

ΚΑΡΑΒΑΣΙΛΗ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Καραβασίλη Νικολέττας: 3-12-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 785^α/9-2-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Κοσμίδου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Χριστοδούλου Δημήτριο, Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κατσάνο Κωνσταντίνο, Επίκουρο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 2-3-2016

«Λοιμώξεις στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 895^α/19-6-2019

Γκλαντζούνης Γεώργιος	Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χρήστου Λεωνίδα	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χριστοδούλου Δημήτριος	Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσάνος Κωνσταντίνος	Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσιάρα Σταυρούλα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κοσμίδου Μαρία	Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 8-10-2019

Ιωάννινα 15-10-2019

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατισιάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ



*Στον σύντροφό μου και στα παιδιά μου
Στα αδέρφια μου
Με αγάπη*

*Στους αγαπημένους μου γονείς
Αχιλλέα και Σοφία*

“Δεν ελπίζω τίποτα, δε φοβούμαι τίποτα, είμαι λέγτερος”

Νίκος Καζαντζάκης

Ευχαριστίες

Η διεξαγωγή και περαίωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτέλεσε προσπάθεια προσωπικού αγώνα, αλλά συγχρόνως συνδρομής και υποστήριξης πολλών ατόμων, στα οποία θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη.

Πρωτίστως, θα ήθελα να απευθύνω ένα βαθύ και ολόψυχο ευχαριστώ στην Επιβλέπουσα Καθηγήτρια κα Κοσμίδου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, για τη σημαντική συμβολή της και τις παραγωγικές υποδείξεις της, συνεισφέροντας τα μέγιστα στην κατάρτιση της διδακτορικής μου διατριβής.

Παράλληλα, θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ιδιαίτερο ευχαριστώ προς τον κ. Κατσάνο Κωνσταντίνο, Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας, Μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για τη *μακρόχρονη* ανιδιοτελή υποστήριξη και την άμεση ανταπόκρισή του, καθώς η ευρεία γνώση του και οι αναρίθμητες ουσιαστικές συμβουλές του αποτέλεσαν αξιοσημείωτη αξία, ενώ διαφώτισαν τον τρόπο σκέψης μου.

Συγχρόνως, θα ήθελα να καταθέσω τις ειλικρινείς θερμές ευχαριστίες μου προς τον κ. Χριστοδούλου Δημήτριο, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας, Διευθυντή της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την *καθοριστική* διαμόρφωση της συνολικής πορείας της διδακτορικής μου διατριβής, με την αμέριστη στήριξη και την ανάπτυξη άριστου κλίματος συνεργασίας.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω προς τα αξιότιμα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής κκ: Χρήστου Λεωνίδα, Καθηγητή Παθολογίας, Γκλαντζούνη Γεώργιο, Καθηγητή Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων, Τσιάρα Σταυρούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας για την τιμητική τους συμβολή στη διεκπεραίωση της διδακτορικής διατριβής.

Ιδιαίτερα μάλιστα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Σαρίδη Μαρία, Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας του Γενικού Νοσοκομείου Κορίνθου, της οποίας η ενεργός συνεισφορά και οι επιστημονικές συμβουλές υπήρξαν πολύτιμες για την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής.

Όμως, το πιο μεγάλο “*ευχαριστώ*” δικαιωματικά το οφείλω στην οικογένειά μου, η οποία αποτέλεσε τη δύναμή μου σε όλη μου την πορεία. Θα ήθελα να εκφράσω τις μεγαλύτερες εγκάρδιες ευχαριστίες μου στον σύντροφό μου Θέμη και στα παιδιά μου Δάφνη, Σοφία και Αριάδνη, καθώς και στην αδερφή μου Μαρία και τον αδερφό μου Θανάση για την ανεξάντλητη αγάπη και πολύτιμη συμπαράστασή τους.

Ιωάννινα, Οκτώβριος 2019
Καραβασίλη Νικολέττα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αλληλεπίδραση μεταξύ λοίμωξης και Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου-ΙΦΝΕ) αναγνωρίστηκε σύντομα μετά την πρώτη περιγραφή της νόσου του Crohn (Crohn's Disease-CD) και της ελκώδους κολίτιδας (Ulcerative Colitis-UC). Έκτοτε έχει επισημανθεί το γεγονός ότι οι λοιμογόνοι παράγοντες εμπλέκονται τόσο με την αιτιοπαθογένεια όσο και με την κλινική πορεία της ΙΦΝΕ. Παρότι, οι πληροφορίες για αυτή την αλληλεπίδραση είναι ελλιπείς, είναι σαφές ότι οι λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν τόσο την εμφάνιση όσο και την υποτροπή της ΙΦΝΕ, με επιδημιολογικές και μικροβιολογικές μελέτες, οι οποίες υποδηλώνουν ότι οι εντεροπαθογόνοι μικροοργανισμοί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Επιπλέον, η κλινική πορεία της νόσου προδιαθέτει τους ίδιους τους ασθενείς σε ορισμένες λοιμώξεις, ενώ αρκετά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΙΦΝΕ αυξάνουν τον κίνδυνο λοιμογόνων επιπλοκών. Οι προσπάθειες που πραγματοποιούνται για τον προσδιορισμό των κινδύνων που συνδέονται με τη θεραπευτική αγωγή της ΙΦΝΕ παραμένουν σε πρώιμο στάδιο. Όμως, φαίνεται ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος σχετίζεται με τη συνδυασμένη χρήση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων και όχι με μεμονωμένα φάρμακα.

Η αυξανόμενη χρήση των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων το τελευταίο διάστημα έχει αυξήσει τις πιθανότητες ευκαιριακών λοιμώξεων, οι οποίες αποτελούν το βασικό πρόβλημα των ασθενών με ΙΦΝΕ. Οι ευκαιριακές λοιμώξεις δημιουργούν ιδιαίτερα προβλήματα στην αντιμετώπιση: είναι συχνά δύσκολο να αναγνωριστούν και σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα ή θνησιμότητα, διότι είναι δυνητικά σοβαρές και δύσκολα θεραπεύονται αποτελεσματικά.

Ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί επίσης, να επιδεινωθεί εξαιτίας της ενδεχόμενης μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης σε εμβολιασμούς. Όμως, οι ελπιδοφόρες πρόοδοι της χρήσης παρασιτικών παραγόντων ως θεραπεία για την UC και την CD έχουν εισαγάγει μια νέα οπτική στην αλληλεπίδραση μεταξύ λοιμώξεων και ΙΦΝΕ.

Ωστόσο, η συχνότητα των λοιμώξεων στην πρώτη εκδήλωση και τις υποτροπές της ΙΦΝΕ είναι πιθανώς υποεκτιμημένη, εξαιτίας της δυσκολίας στην ανίχνευση των εντερικών παθογόνων. Συνεπώς, ο μικροβιολογικός έλεγχος είναι χρήσιμος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με στόχο τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία.

Πίνακας περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ	7
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ	8
1.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ.....	11
1.2.1 Εξωτερικοί παράγοντες.....	11
1.2.2 Εσωτερικοί παράγοντες.....	13
1.3 ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ, ΝΟΣΟΣ CROHN ΚΑΙ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	15
1.3.1 ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	15
1.3.2 ΝΟΣΟΣ CROHN	16
1.3.3 ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ.....	18
1.4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ	19
1.4.1 Κλινικά χαρακτηριστικά της Ελκώδους Κολίτιδας	19
1.4.1.1 Αιμορραγία από το ορθό.....	21
1.4.1.2 Διάρροια.....	22
1.4.1.3 Κοιλιακός πόνος.....	22
1.4.1.4 Άλλα συμπτώματα	23
1.4.1.5 Σημεία αναγνώρισης της νόσου.....	23
1.4.2 Κλινικά χαρακτηριστικά της Νόσου Crohn	24
1.4.2.1.1 Διάρροια.....	25
1.4.2.1.2 Κοιλιακός πόνος.....	25
1.4.2.1.3 Απώλεια βάρους και υποσιτισμός.....	26
1.4.2.1.4 Πυρετός.....	27
1.4.2.1.5 Αναιμία	28
1.4.2.2 Εξωεντερικές εκδηλώσεις και Νόσος Crohn.....	28
1.4.3 Κλινικά χαρακτηριστικά της Αδιευκρίνιστης Κολίτιδας	29
1.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ.....	30
1.5.1 Γαστρεντερικές εκδηλώσεις.....	30
1.5.1.1 Τοξικό megacolon	30

1.5.1.2	Διάτρηση και αιμορραγία	30
1.5.1.3	Περιορθικές βλάβες	31
1.5.1.4	Συρίγγια και αποστήματα	31
1.5.1.5	Ειλός	31
1.5.1.6	Ορθοκολικός καρκίνος	31
1.5.2	Εξωεντερικές εκδηλώσεις	32
1.5.2.1	Μυοσκελετικές εκδηλώσεις	33
1.5.2.2	Δερματολογικές εκδηλώσεις	34
1.5.2.3	Οφθαλμικές εκδηλώσεις	35
1.5.2.4	Ηπατοχολικές και Παγκρεατικές εκδηλώσεις	35
1.5.2.5	Διάφορες εκδηλώσεις	36
1.6	ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	37
1.7	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ	38
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ	41
	ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΙΦΝΕ	41
	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	41
2.1	ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	42
2.1.1	Λοιμώδη Νοσήματα	42
2.1.2	Πηγές και τρόποι μετάδοσης των λοιμωδών παραγόντων	43
2.1.2.1	Δεξαμενές λοιμογόνων παραγόντων	43
2.1.2.2	Οδός μετάδοσης παθογόνων μικροοργανισμών	44
2.1.3	Παθογένεια των Λοιμωδών Νοσημάτων	44
2.1.4	Διάγνωση των Λοιμωδών Νοσημάτων	45
2.1.5	Αντιμικροβιακά φάρμακα	46
2.2	ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΙΦΝΕ	48
2.2.1	Κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ	48
2.2.1.1	Ανοσοκαταστολή	48
2.2.1.2	Καρκινογένεση-ανοσοκαταστολή	49
2.2.1.3	Γρίπη Α (H1N1) και Εποχική γρίπη	50
2.2.1.4	Ηπατίτιδα Β και C	51
2.2.1.5	Κυτταρομεγαλοϊός	51
2.2.1.6	<i>Clostridium difficile</i>	52
2.2.1.7	Φυματίωση	55

2.2.2	Λοιμώδεις παράγοντες ως αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ	55
2.2.3	Λοιμώδεις νοσογόνοι παράγοντες των ΙΦΝΕ	56
2.2.4	Λοιμώδεις Κολίτιδες.....	57
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ		59
ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ ΤΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ 30 ΕΤΗ		59
ΕΣΑΓΩΓΗ		59
3.1	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	60
Διάγραμμα ροής PRISMA		61
3.1.1	Σκοπός της μελέτης.....	62
3.1.2	Δείγμα μελέτης	62
3.1.3	Ηθική και δεοντολογία	63
3.1.4	Στατιστική ανάλυση	63
3.2	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	64
3.3	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	111
3.3.1	Περιορισμοί και Δυναμικά σημεία της Μελέτης.....	114
3.4	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	115
Περίληψη		117
Abstract		119
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		121

Εικόνα 1: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου.....	7
Εικόνα 2: Τύποι Ελκώδους Κολίτιδας	16
Εικόνα 3: Αδιευκρίνιστη κολίτιδα	18
Εικόνα 4: Κύρια συμπτώματα της UC	20
Εικόνα 5: Εξωεντερικές Εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ	33
Εικόνα 6: Θεραπεία ΙΦΝΕ	39
Εικόνα 7: Η Συστηματική Φλεγμονώδης Απάντηση	42
Εικόνα 8: Ταξινόμηση των αντιβιοτικών.....	47
Εικόνα 9: Ο κύκλος μόλυνσης με <i>C. difficile</i>	54
Πίνακας 1: Ταξινόμηση του Μόντρεαλ της Νόσου Crohn	17

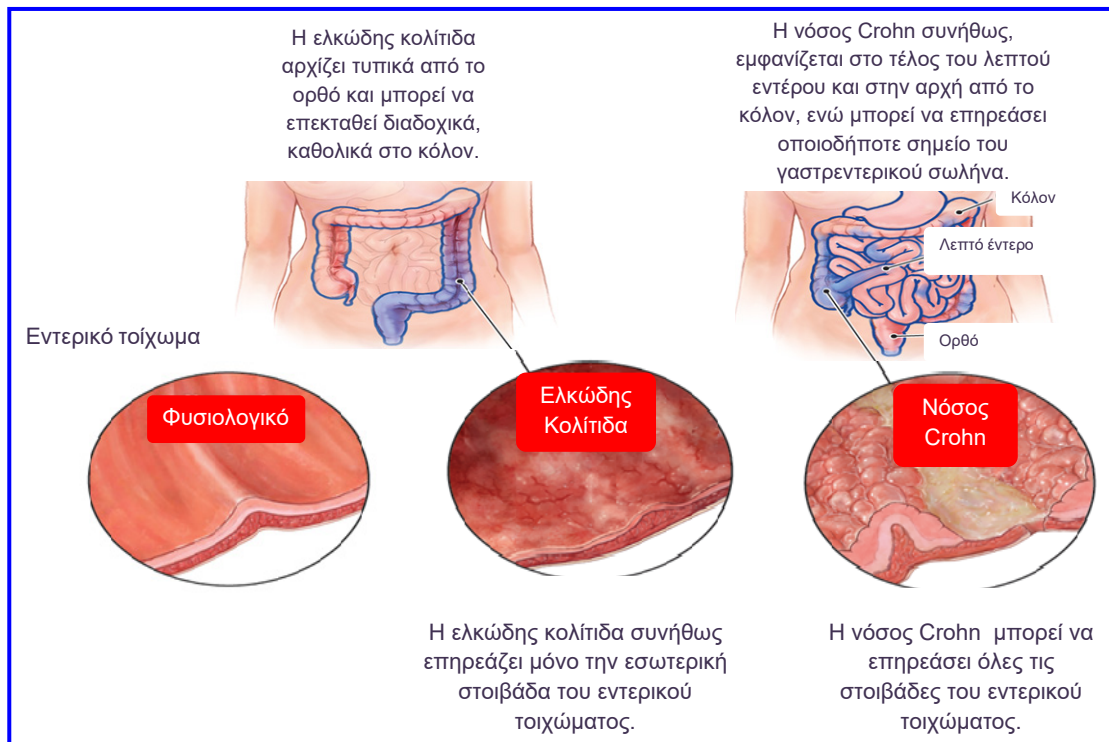
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι χρόνιες ασθένειες που χαρακτηρίζονται από έντονη φλεγμονή του γαστρεντερικού συστήματος. Η ακριβής αιτιολογία των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων των Εντέρων (Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου-ΙΦΝΕ) δεν είναι γνωστή, υπάρχουν όμως, διάφοροι παράγοντες που έχουν θεωρηθεί ότι έχουν επίδραση στην ανάπτυξη αυτής της ομάδας ασθενειών, οι οποίες αφορούν σε βακτηριακή μόλυνση, μεταβολή στο ανοσοποιητικό σύστημα και γενετικές παραλλαγές.¹ Οι ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν δύο τύπους ιδιοπαθούς εντερικής ασθένειας, οι οποίοι διαφοροποιούνται ανάλογα με τη θέση και το βάθος της εμπλοκής τους στο τοίχωμα του γαστρεντερικού σωλήνα και αναφέρονται κυρίως, στην νόσο του Crohn (Crohn's Disease-CD) και την ελκώδη κολίτιδα (Ulcerative Colitis-UC) (Εικόνα 1).^{2,3}



Εικόνα 1: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου^{20,23,38}

Η CD προκαλεί φλεγμονή κατά μήκος της επένδυσης της πεπτικής οδού και έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση διαηγούς έλκους σε οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού, που επηρεάζει συχνότερα τον τελικό ειλεό και το κόλον.^{4,5} Ενώ, η UC προκαλεί μακροχρόνια φλεγμονή σε κάποιο μέρος του πεπτικού συστήματος, κυρίως με διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, που επηρεάζει ο ορθό (ορθίτιδα), αλλά μπορεί να εκτείνεται στο σιγμοειδές (ορθοσιγμοειδίτιδα), πέραν του σιγμοειδούς (περιφερική ελκώδη κολίτιδα), ή να περιλαμβάνει ολόκληρο το κόλον στο τυφλό (πανκολίτιδα).^{6,7} Επίσης, στην αμφισβητούμενη περιοχή, μεταξύ των δύο βασικών κατηγοριών, βρίσκονται περιπτώσεις που έχουν χαρακτηριστικά, τα οποία ανήκουν τόσο στην CD όσο και την UC, ή γενικώς υπάρχουν κλινικές, ακτινολογικές, ενδοσκοπικές ή ιστολογικές ιδιοτυπίες που δεν επιτρέπουν την ένταξή τους στη μία ή την άλλη οντότητα. Οι περιπτώσεις αυτές αναφέρονται στην αδιευκρίνιστη κολίτιδα (Indeterminate Colitis-IC) μέχρις ότου η πορεία της νόσου επιτρέψει την ταξινόμησή τους.^{8,9}

Συνολικά και οι δύο ασθένειες ταξινομούνται κατά βαθμό (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) και θέση.¹⁰ Η εμφάνιση χρόνιων αυτοάνοσων και φλεγμονωδών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου των ΙΦΝΕ, σε όλο τον κόσμο συνδέεται στενά με την κοινωνική και οικονομική πρόοδο.⁴ Οι τρέχουσες έρευνες υποδεικνύουν ότι οι ασθένειες αυτές είναι πιο διαδεδομένες σε άκρως βιομηχανοποιημένες χώρες και σπάνιες στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες.^{6,11} Αρκετές υποκατηγορίες, οι οποίες αναφέρονται σχετικά με την νόσο δικαιολογούνται από τις θέσεις και την έκταση της προσβολής των ιστών.

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά μιας νόσου (επίπτωση, επικράτηση, ηλικία, φύλο, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, γεωγραφική κατανομή κλπ) είναι απαραίτητα για την διερεύνηση πολλών παραμέτρων αυτής, όπως είναι η αιτιοπαθογένεια και η θεραπευτική προσέγγιση.^{12,13} Αναφορικά με τις ΙΦΝΕ πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δει το φως της δημοσιότητας, οι οποίες αφορούν σε συγκεκριμένη περιοχή μιας χώρας και επομένως, δεν μπορούν να δώσουν αξιόπιστα αποτελέσματα με ευρύτερη εφαρμογή, γεγονός, το οποίο φαίνεται να δυσκολεύει τις προσπάθειες που γίνονται για την διερεύνηση των

νοσημάτων αυτών. Οι διαφορές στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης συμβάλλουν επίσης, στην ανακριβή εκτίμηση των περιπτώσεων και ο αξιόπιστος προσδιορισμός της επιδημιολογίας των ΙΦΝΕ για συγκεκριμένο πληθυσμό μπορεί να μην είναι δυνατός. Παρόλα αυτά, υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που αφορούν στην συχνότητα της CD και της UC ανά τον κόσμο.^{11,14,15} Ο αριθμός των ατόμων που διαγιγνώσκεται με ΙΦΝΕ εμφανίζει σημαντική αυξητική τάση παγκοσμίως, γεγονός που αυξάνει και την επίπτωση της νοσηρότητας της νόσου. Η συχνότητα της UC και της CD διαφέρει στις διάφορες περιοχές του πλανήτη. Η επίπτωση της UC κυμαίνεται μεταξύ 4-14 νέων περιπτώσεων/100.000 πληθυσμού κάθε χρόνο και της CD από 1-10/ 100.000 πληθυσμού. Συνολικά και οι δύο παθήσεις είναι συχνότερες στους λευκούς παρά στους έγχρωμους και ιδιαίτερος συχνές στους Εβραίους.^{16,17} Στην Ευρώπη η επίπτωση της νόσου εμφανίζεται υψηλότερη στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης από εκείνες της Νότιας. Επίσης, φαίνεται ότι η UC είναι πιο συχνή από τη CD στον Ευρωπαϊκό χώρο, με εξαίρεση ίσως χώρες όπως, η Γερμανία, η Γαλλία και η Μεγάλη Βρετανία. Μελέτες επίσης, δείχνουν μικρότερη επίπτωση της UC σε χώρες, όπως η Ελλάδα, η Ουγγαρία και η Ισπανία.^{18,19}

Ειδικότερα, η CD εμφανίζεται σε όλο τον κόσμο, αλλά έχει ποικίλη συχνότητα εμφάνισης και επικράτησης. Στη Σουηδία η επίπτωση και τα ποσοστά επικράτησης έχουν συνεχή αύξηση κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα και είναι μεταξύ των υψηλότερων αναφερόμενων, με συχνότητα 8.3/105 ατόμων ανά έτος και επικράτηση 213/105 κατοίκους στην τελευταία έκθεση. Παρόμοια αύξηση παρατηρείται διεθνώς. Εκτίμηση περίπου 1,5 εκατομμυρίων ατόμων που πλήττονται στην Ευρώπη και ΗΠΑ καταγράφηκαν το 2004, με υψηλότερα ποσοστά στη Βόρεια Ευρώπη και τον Βορρά. Η CD διαγιγνώσκεται συχνότερα στην πρόσφατη εφηβεία ή την πρώιμη ενηλικίωση, αλλά η ασθένεια μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Γενικά, μελέτες έχουν δείξει ελαφρά γυναικεία υπεροχή, ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα 15-35 ετών. Η τοποθέτηση της νόσου ποικίλει μεταξύ σπουδών και με την πάροδο του χρόνου. Κατά τη διάγνωση, το 15-27% εμφάνισαν ειλεΐτιδα, το 42-45% κολίτιδα και το 26-37% ειλεοκολίτιδα. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης, δώσει αιτιολογικές γνώσεις, με τα ζημιογόνα αποτελέσματα του καπνίσματος σχετικά με την ανάπτυξη της νόσου και την πορεία να είναι σταθερά εδραιωμένα.²⁰

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της UC ποικίλλει, ανάλογα με τη γεωγραφική θέση, την τοποθεσία και την εθνικότητα. Υπάρχουν αυστηρές επιδημιολογικές μελέτες που εμφανίζουν περιορισμούς σχετικά με πολλά πιθανά ζητήματα: όπως η διάγνωση της UC, η οποία μπορεί να είναι δύσκολη λόγω των ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων και από το γεγονός, ότι σε ορισμένες περιοχές η εμφάνιση μολυσματικής κολίτιδας μπορεί να μιμηθεί την UC. Με τις βελτιωμένες διαγνωστικές τεχνικές και την αυξημένη ευαισθητοποίηση η UC αναγνωρίζεται πλέον παγκοσμίως, παρόλο που παρά την αυξημένη αυτή αναγνώριση, τα περισσότερα από τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες πληθυσμιακού ή νοσοκομειακού χαρακτήρα, οι οποίες διεξήχθησαν στη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη.²¹ Προς το παρόν, εκτιμάται ότι υπάρχουν περίπου 800.000 άτομα που πλήττονται από UC στις Ηνωμένες Πολιτείες και 1.4 εκατομμύρια στην Ευρώπη. Οι περιοχές με τις υψηλότερες τιμές, με συχνότητα εμφάνισης και επικράτησης της UC περιλαμβάνουν τη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη. Στη Βόρεια Αμερική, τα ποσοστά εμφάνισης κυμαίνονται από 7,6 έως 19,5 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος και ο επιπολασμός κυμαίνεται από 170 σε 249 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Στην Ευρώπη τα ποσοστά επίπτωσης κυμαίνονται από 1,7 έως 13,6 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος, με επικράτηση από 43 έως 294 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Αντίθετα, σε μελέτες έχουν αναφερθεί σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης από 0,3 έως 5,8 ανά 100.000 άτομα ανά έτος σε άλλα μέρη του κόσμου, συμπεριλαμβανομένης της Ασίας και της Αφρικής. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε, ότι η συχνότητα εμφάνισης και επικράτησης της UC αυξάνεται με το πέρασμα του χρόνου.²²

Ενδεικτικά, στην Ελλάδα σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δύο χρονικά διαστήματα, 1982-2002 και 2003-2015 και αφορούσε στη διάγνωση των ασθενών με ΙΦΝΕ στην Ήπειρο, την Κέρκυρα και τη Λευκάδα καταγράφηκαν όλοι οι ασθενείς που προσήλθαν για εξέταση, ενώ στη συνέχεια τέθηκε η διάγνωση με ΙΦΝΕ. Κατά το χρονικό διάστημα 1982-2002 ο ανδρικός πληθυσμός της περιοχής ήταν 166.830 (49%) και ο γυναικείος 172.898 (51%). Συνολικά, διαγνώστηκε με τη νόσο το 0,13% του υπό μελέτη πληθυσμού, εκ των οποίων το 62% ήταν άνδρες και το 38% γυναίκες. Οι άνδρες εμφάνισαν μεγαλύτερη συχνότητα, τόσο στην CD (59,4%) όσο και στην UC (62,6%). Κατά το χρονικό διάστημα 2003-2015 ο ανδρικός πληθυσμός της περιοχής ήταν 165.775 (49%) και ο γυναικείος 171.081 (51%). Συνολικά διαγνώστηκε με τη νόσο το 0,11% του υπό μελέτη πληθυσμού, εκ των οποίων το 64% ήταν άνδρες και το 36% γυναίκες. Οι άνδρες εμφάνισαν επίσης,

μεγαλύτερη συχνότητα τόσο στην CD (66%) όσο και στην UC (66%). Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ και κυρίως, με CD αναμένεται να αυξηθούν τα επόμενα χρόνια, σύμφωνα με τα συμπεράσματα της ίδιας επιδημιολογικής μελέτης που διεξήχθη στη Βορειοδυτική Ελλάδα.¹¹

1.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Οι ΙΦΝΕ θεωρούνται νοσήματα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ποικιλία εντερικών και εξωεντερικών εκδηλώσεων. Οι θεωρίες που εξηγούν την αιτιοπαθογένεση των ΙΦΝΕ έχουν προταθεί από τότε που η CD και η UC αναγνωρίστηκαν ως οι δύο κύριες μορφές της νόσου.²³ Αν και τα ακριβή αίτια και οι μηχανισμοί της βλάβης των ιστών σε CD και UC δεν έχουν ακόμη κατανοηθεί πλήρως, έχει σημειωθεί αρκετή πρόοδος, ώστε να θεωρείται ότι οι ΙΦΝΕ περιγράφουν μια ανοσοαπόκριση, η οποία εμφανίζεται σε γενετικά ευαίσθητα άτομα ως αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης, μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, των μικροβιακών παραγόντων και του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος.²⁴ Στην εκδήλωση των νοσημάτων αυτών εμπλέκονται περιβαλλοντικοί, γενετικοί, μικροβιακοί, αλλά και ανοσολογικοί παράγοντες. Έχουν ενοχοποιηθεί λοιμώδεις παράγοντες, ιδιαίτερα στην CD, στην οποία έχουν αναγνωριστεί άτυπα μυκοβακτηρίδια σε μικρή μειοψηφία ασθενών.²⁵ Οι αιτιολογικοί παράγοντες μπορούν να διαχωριστούν σε εξωτερικούς και εσωτερικούς παράγοντες.

1.2.1 Εξωτερικοί παράγοντες

Ένα αυξανόμενο σύνολο δεδομένων υποδεικνύει τη σημασία του μικροβιακού εντέρου στη δημιουργία ανοσοποιητικής αιμόστασης, στο επιθηλιακό επίπεδο του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι μικροσκοπικοί μικροοργανισμοί του εντέρου μπορούν να διαχωριστούν σε δύο κύριες ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ευεργετικών μικροβίων και των παθογόνων.⁷ Ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι ο φυσικός οικότοπος μεγάλου αριθμού μικροοργανισμών, ο οποίος αποτελείται από περίπου 100 τρισεκατομμύρια μικρόβια. Η μικροχλωρίδα αυτή έχει κρίσιμο ρόλο στην ανοσοποιητική αιμόσταση του βλεννογόνου του εντέρου και οποιαδήποτε ανωμαλία στην αλληλεπίδραση, μεταξύ του βλεννογόνου και του μικροβιακού εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε επιζήμια αποτελέσματα

στην ανθρώπινη υγεία.²⁶ Επομένως, στους εσωτερικούς παράγοντες περιγράφονται αρκετοί λοιμώδεις παράγοντες, οι οποίοι ενοχοποιούνται για την CD, όπως το *Mycobacterium paratuberculosis*, ο ιός της ιλαράς paramyxovirus και κάποιες μορφές του *Ελικοβακτηριδίου* του πυλωρού.^{27,28} Για την UC ενοχοποιούνται μεταλλαγμένα στελέχη του βακτηρίου *Escherichia coli* (*E. coli*), καθώς και η συμμετοχή ποικίλων μικροβιακών προϊόντων.²⁹ Οι παθογόνοι παράγοντες ενεργοποιούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις, τις οποίες αδυνατεί να ελέγξει και να αντιμετωπίσει το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου. Οι συχνότητες εμφάνισης της UC και της CD δε σχετίζονται ευθέως με αυτή των λοιμωδών δυσεντεριών. Παρόλα αυτά όμως, οι μικροβιακές λοιμώξεις παραμένουν μια πιθανή αιτία, εφόσον α) υπάρχουν φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων που οφείλονται σε γνωστά βακτηρίδια, β) πρόσφατα έχουν αναγνωρισθεί νέα βακτηρίδια τα οποία προκαλούν εντερίτιδα και κολίτιδα, όπως π.χ. *Yersinia enterocolitica*, *Non-O group 1 Vibrio cholera* και γ) υπάρχουν πολυάριθμες φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στα ζώα, που έχουν κάποια ομοιότητα με τις μη ειδικές φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στους ανθρώπους που οφείλονται σε βακτήρια ή ιούς. Ειδικότερα, η υπόνοια ότι οι δύο αυτές παθήσεις μπορεί να έχουν ως αίτιο κάποιο ιό ή ιούς, ξεκινά από παρατηρήσεις, όπως κλινική ομοιότητα της UC με την κολίτιδα από τον ιό Lymphopathia-Venereum και πρόκληση εντερίτιδας πειραματικά μετά από μόλυνση με τον ιό rotavirus.²⁶

Στους εξωτερικούς παράγοντες συγκαταλέγονται και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Γενικώς, είναι αποδεκτό σήμερα ότι η γενετική προδιάθεση δεν προκαλεί νόσο, αν δεν υπάρχουν οι απαραίτητες επιδράσεις του περιβάλλοντος.^{29,30} Συνεπώς, σε γενετικά προδιαθετειμένα πειραματόζωα δεν παρατηρείται φλεγμονώδης εντεροπάθεια κάτω από συνθήκες στείρου μικροβίων περιβάλλοντος, ενώ στον άνθρωπο η συχνότητα της νόσου μεταβάλλεται, όταν ο πληθυσμός μεταναστεύει σε άλλους τόπους. Το κάπνισμα, που ευνοεί την ανάπτυξη της CD, ενώ ελαττώνει την πιθανότητα εκδήλωσης UC, αποτελεί κορυφαίο περιβαλλοντικό παράγοντα των ΙΦΝΕ. Συσχέτιση του καπνίσματος υπάρχει, τόσο με τη CD όσο και με την UC. Η CD είναι συχνότερη στους καπνιστές, σε αντίθεση με την UC, η οποία προσβάλλει πιο συχνά μη καπνιστές και πρώην καπνιστές. Μελέτες έχουν δείξει, ότι οι καπνιστές στην UC έχουν καλύτερη πορεία της νόσου σε σχέση με τους μη καπνιστές και η νοσηλεία σε μονάδες υγείας για τους μη καπνιστές είναι πιο παρατεταμένη. Αντίθετα, στην CD οι καπνιστές εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης υποτροπών και επιπλοκών, ενώ φαίνεται ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις

εμφανίζονται συχνότερα σε καπνιστές.^{31,32} Όπως οι μικροοργανισμοί, η διατροφή έχει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της ανοσολογικής κατάστασης του εντέρου. Διαιτητικοί παράγοντες φαίνεται να συμβάλλουν στην παθογένεια των ΙΦΝΕ, όμως χωρίς αυτό να υποστηρίζεται από πληθώρα μελετών που να το αποδεικνύει.³³ Εν τούτοις, στις σύγχρονες κοινωνίες και σε γεωγραφικά προσδιορισμένες περιοχές, με ειδικά χαρακτηριστικά αυτών των κοινωνιών, η επίπτωση των ΙΦΝΕ παρουσιάζει αύξηση, δεδομένου ότι υπάρχει μεγάλη κατανάλωση ζάχαρης, τροφίμων με συντηρητικές ουσίες και τροφών με χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, καθώς και το φερόμενο ως “fast food”.³⁴

1.2.2 Εσωτερικοί παράγοντες

Στους εσωτερικούς παράγοντες αναφέρονται οι γενετικοί παράγοντες, εφόσον είναι σαφές ότι οποιαδήποτε διαταραχή στις βιολογικές οδούς των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, η οποία εμπλέκεται στη διατήρηση της ακεραιότητας και της λειτουργικότητας, οδηγεί σε παθολογικές επιπτώσεις. Κλινικές και επιδημιολογικές ενδείξεις υποστηρίζουν την ύπαρξη σημαντικής γενετικής επιρροής στην ανάπτυξη της UC και της CD. Περί το 10 - 20% των ασθενών με UC και CD έχουν συγγενείς που πάσχουν από τη μία ή την άλλη φλεγμονώδη εντεροπάθεια.³⁵ Ο μεγαλύτερος κίνδυνος παρατηρείται στους συγγενείς πρώτου βαθμού, ενώ η συνύπαρξη της ΙΦΝΕ στους μονοζυγώτες διδύμους είναι συχνότερη από εκείνη στους διζυγώτες. Έχει διαπιστωθεί ότι κληρονομείται ακόμη και ο τύπος της νόσου (π.χ. στενωτική ή συριγγοποιητική CD) στους προσβεβλημένους συγγενείς των ασθενών. Η εμφάνιση της νόσου σε παιδιά γονέων που πάσχουν από την ΙΦΝΕ συνήθως παρατηρείται σε μικρότερη ηλικία, ενώ η έκταση της νόσου κατά κανόνα είναι μεγαλύτερη και η εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων συχνότερη.³⁶

Ανοσοβιολογικοί παράγοντες θεωρείται ότι ενέχονται στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, με την αρχική αιτία να αποδίδεται σε ανοσολογική ανεπάρκεια του βλεννογόνου. Απόρροια της ανεπάρκειας αυτής είναι η ελάττωση της αμυντικής ικανότητας του βλεννογόνου, με προαγωγή της φλεγμονής τοπικώς, η οποία εν συνεχεία αποτελεί ερέθισμα για αυξημένη συστηματική ανοσολογική ανταπόκριση, η οποία και οδηγεί σε βλάβη του εντέρου.³⁵ Η CD με αυτοάνοσο χαρακτήρα, έχει αυξημένη

συχνότητα των HLA φαινοτύπων B27 και B44. Επίσης, σημαντική συμμετοχή στη δημιουργία και διαίωνιση της φλεγμονής του εντέρου έχει η δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματός του, που εκφράζεται μέσω των επιθηλιακών κυττάρων του, με δυσανάλογο πολλαπλασιασμό των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων, από ότι των T κατασταλτικών, ενώ στο φυσιολογικό έντερο συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο. Επίσης, έχει βρεθεί ότι ο ορός των ασθενών με UC περιέχει αντισώματα που αντιδρούν με αντιγόνα των βλεννοεκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου (αντικολονικά αντισώματα). Η συχνότητα τέτοιων αντιδράσεων ποικίλλει από 15% με έμμεσο ανοσοφθορισμό μέχρι 90% με αιμοσυγκόλληση. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε ασθενείς με CD. Με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης, τα αντικολονικά αντισώματα ανήκουν κυρίως στην τάξη M των ανοσοσφαιρινών (IgM).³⁶ Ο υψηλός τίτλος αντικολονικών αντισωμάτων σε υγιείς γυναίκες που είχαν πρώτου βαθμού συγγένεια με αρρώστους με UC υποδηλώνει κάποια γενετική προδιάθεση της νόσου. Η παρουσία και οι τίτλοι των αντικολονικών αντισωμάτων δε συσχετίζονται με την ηλικία ή το φύλο του ασθενούς. Επίσης, δεν υπάρχει συσχέτιση με οικογενειακό ιστορικό τέτοιων παθήσεων ούτε με τη θέση, τη δραστηριότητα, την έκταση ή τη διάρκεια της νόσου.¹² Τα αντισώματα αυτά είναι κυτταροτοξικά, *in vitro*, για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου και έχουν ανιχνευθεί και σε υγιή άτομα. Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα έχουν βρεθεί σε μερικούς ασθενείς με UC και CD. Η αντιγονική τους σύσταση είναι άγνωστη, ενώ τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά ανιχνεύονται σε ασθενείς με CD μετά από επιτυχή αφαίρεση του εντέρου.³⁵

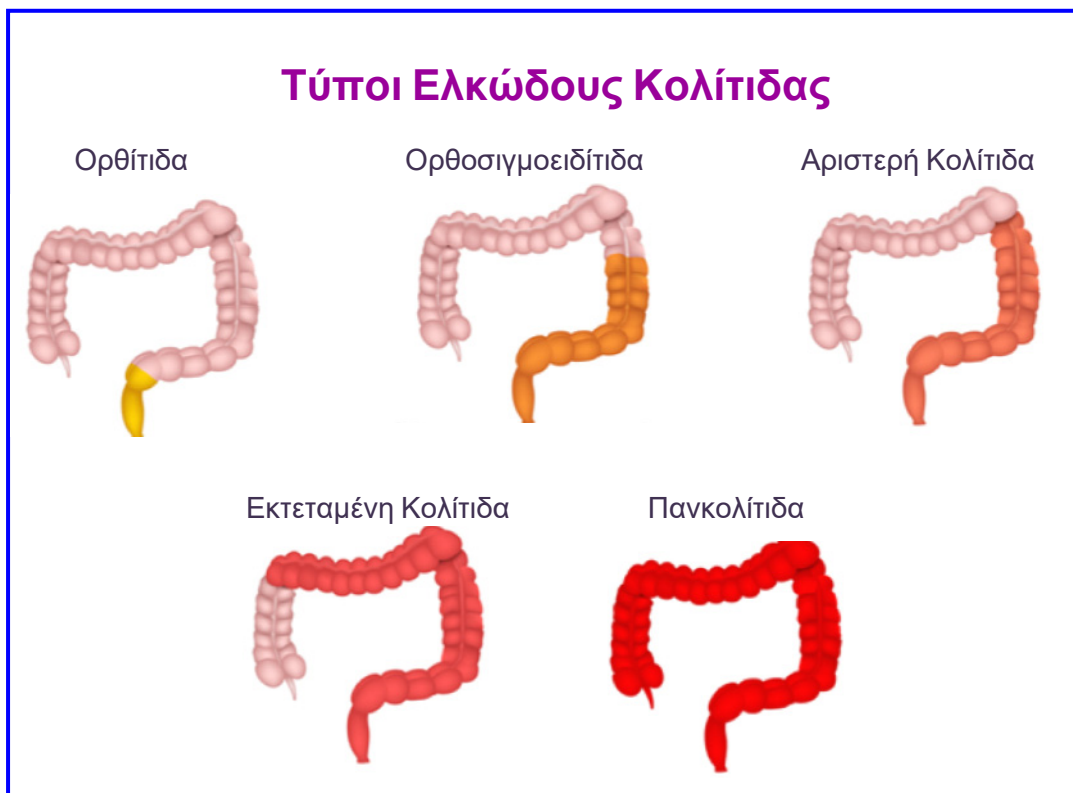
Επιπλέον, στους εσωτερικούς παράγοντες δύναται να συμπεριληφθούν και οι ψυχοσωματικοί παράγοντες. Συγκεκριμένα, ο ρόλος των ψυχοσωματικών παραγόντων σαν αιτία των μη ειδικών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων είναι ο πιο αμφιλεγόμενος. Πιθανότατα, όμως είναι ένας παράγοντας για την οξεία υποτροπή εγκατεστημένης νόσου. Οι ψυχολογικοί παράγοντες, το άγχος και ψυχική υπερδιέγερση δεν έχουν επιβεβαιωθεί ως αίτιες των ΙΦΝΕ, ωστόσο μπορούν να συμβάλλουν στην επιδείνωση της συμπτωματολογίας.³⁷

1.3 ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ, ΝΟΣΟΣ CROHN ΚΑΙ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Οι δύο αρχικές μορφές των ΙΦΝΕ, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, έχουν αρκετά κοινά συμπτώματα, αλλά αντιμετωπίζονται με διαφορετικό τρόπο. Όπως προαναφέρθηκε υπάρχει και η αδιευκρίνιστη κολίτιδα, η οποία διαφοροποιείται από τις δύο συχνότερες μορφές των ΙΦΝΕ. Εντούτοις, υπάρχουν περιπτώσεις, στις οποίες η διάγνωση της μιας μορφής των ΙΦΝΕ από τις άλλες μορφές είναι πολύ δύσκολη και απαιτείται μεγάλη προσοχή στη συλλογή των στοιχείων.

1.3.1 ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η UC είναι μια χρόνια ασθένεια που παρουσιάζει υποτροπιάζουσα φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου προσβάλλοντας δε σχεδόν πάντα τον βλεννογόνο του ορθού, αν και μπορεί να επεκτείνεται κεντρικότερα, προσβάλλοντας άλλοτε σε βάθος κατά συνέχεια ιστού, ολόκληρο το βλεννογόνο του παχέος εντέρου.³⁸ Υπάρχουν αναφορές από γιατρούς, χρόνιας διάρροιας που χρονολογούνται από την ελληνική αρχαιότητα. Ακόμη και ο Ιπποκράτης (~ 460-370 π.Χ.) συζήτησε τις πολλές πιθανές αιτιολογίες της διάρροιας. Η σημασία της φλεγμονής του εντέρου εμφανίστηκε σε αρκετές πρώτες ιατρικές σχολές του 19^{ου} αιώνα, ενώ η πρώτη περιγραφή της νόσου αποδίδεται στον Samuel Wilks και έως το 1909, είχαν ήδη περιγράψει εκατοντάδες περιπτώσεις στα νοσοκομεία του Λονδίνου. Ο Sir Samuel Wilks (1824-1911), σε μια έκθεση περίπτωσης που γράφτηκε το 1859, ήταν ο πρώτος γιατρός που χρησιμοποίησε τον όρο "ελκώδης κολίτιδα" για να περιγράψει μια κατάσταση παρόμοια με αυτή που γίνεται αντιληπτή ως UC σήμερα.³⁹ Οι αλλοιώσεις της νόσου είναι κατά συνέχεια ιστού και παρατηρούνται σε όλο το μήκος του προσβληθέντος τμήματος, με απότομη μετάπτωση από το πάσχον τμήμα στο φυσιολογικό. Συχνά επίσης, η εντόπιση της νόσου αναφέρεται στο αριστερό κόλον, όπου μπορεί να υπάρχει φλεγμονή στη σκωληκοειδή απόφυση και τμηματική φλεγμονή στο τυφλό που να προσομοιάζει με βλάβη της CD, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση.⁴⁰ Υπάρχουν διάφοροι τύποι UC, όπως η ορθίτιδα, η ορθοσιγμοειδίτιδα, η αριστερή κολίτιδα, η εκτεταμένη κολίτιδα και η πανκολίτιδα (Εικόνα 2).⁴¹



Εικόνα 2: Τύποι Ελκώδους Κολίτιδας^{20,23,38}

1.3.2 ΝΟΣΟΣ CROHN

Το 1929, αγόρι ηλικίας 17 ετών, που υπέφερε διαρκώς από κοιλιακό άλγος, πυρετό και διάρροια, εισήχθη στο νοσοκομείο του Mt Sinai στη Νέα Υόρκη. Ο υπεύθυνος γιατρός, ένας έμπειρος Γαστρεντερολόγος, με το όνομα του Burrill B. Crohn, παρατήρησε μια τοπική διόγκωση στον ασθενή, στο κάτω δεξιά κοιλιακό τεταρτημόριο. Υποψιάστηκε την εντερική φυματίωση, μια αρκετά συνηθισμένη εξήγηση για μια αντίστοιχη κλινική εικόνα στην υπερπληθυσμένη και κοινωνικά στερημένη πόλη της Νέας Υόρκης. Έπειτα από τέσσερις εισαγωγές στο νοσοκομείο και μετά από αρκετές άκαρπες θεραπείες το αγόρι βρισκόταν σε μια τέτοια κατάσταση που έπρεπε να ληφθούν απελπισμένα και επείγοντα μέτρα. Πραγματοποιήθηκε εκτομή τμήματος του εντέρου και ο νεαρός επέζησε με επιτυχία τη δοκιμασία. Ωστόσο, ο Crohn δεν κατάφερε να βρει βακίλλους του φυματιδίου, όταν αργότερα εξέτασε το δείγμα, το οποίο είχε υποβληθεί σε εκτομή, στο μικροσκόπιο. Ως τότε, αυτός και οι συνάδελφοί του είχαν βιώσει αρκετές άλλες περιπτώσεις με παρόμοια κλινικά και ιστολογικά ευρήματα στο τελικό τμήμα του ειλεού, τα οποία μερικές

φορές συνδέονταν με στένωση και σχηματισμό συριγγίων, αλλά πάντοτε στερούνταν βακίλλων του φυματιδίου. Το 1932, υπέβαλε το έγγραφο ορόσημο σε συνεργασία με τον Leon Ginzburg και Gordon Oppenheimer, περιγράφοντας 14 περιπτώσεις αυτής της νέας οντότητας-ασθένειας και μέσα σε ένα χρόνο, ένα νέο επώνυμο γεννήθηκε, η νόσος του Crohn.⁴² Η CD χαρακτηρίζεται από διαμυική φλεγμονή του εντέρου και μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού, από το στόμα ως την περιοριστική περιοχή. Από την άποψη της κατανομής της νόσου, το 25% των ασθενών έχουν μόνο κολίτιδα, το 25% έχουν μόνο ειλεΐτιδα και το 50% έχουν ειλεοκολίτιδα. Η ταξινόμηση του Μόντρεαλ βασίζεται στην ηλικία της διάγνωσης, τη θέση της νόσου και τη συμπεριφορά της νόσου (Πίνακας 1).⁶ Τα συμπτώματα της CD εξαρτώνται από την ανατομική θέση της νόσου.²⁷

Πίνακας 1: Ταξινόμηση του Μόντρεαλ της Νόσου Crohn ⁶

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΡΕΑΛ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN		
Age at diagnosis (ηλικία διάγνωσης της νόσου)	Location of disease (θέση της νόσου)	Behaviour of disease (συμπεριφορά της νόσου)
A1: Below 16 years (κάτω των 16 ετών)	L1: Disease isolated to ileum (ασθένεια που εντοπίζεται στον ειλεό)	B1: Not causing strictures perforations (μη στενωτική / μη διεισδυτική)
A2: 17–40 years (17-40 έτη)	L2: Disease isolated to large bowel (ασθένεια που εντοπίζεται στο παχύ έντερο)	B2: Causing strictures (στενωτική)
A3: Over 40 years (άνω των 40 ετών)	L3: Disease involving ileum and colon (ασθένεια που εντοπίζεται στον ειλεό και στο κόλον)	B3: Causing perforations (διεισδυτική)

1.3.3 ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η ακριβής διάγνωση της κολίτιδας δεν μπορεί πάντα να καθοριστεί με τα διαθέσιμα διαγνωστικά εργαλεία. Η υποομάδα των ασθενών με αβέβαιη διάγνωση έχει ταξινομηθεί ως "αδιευκρίνιστη κολίτιδα" (Εικόνα 3).^{43,20} Η UC επηρεάζει χαρακτηριστικά το ορθό, εμπεριέχει το κόλον συνεχόμενα και συμμετρικά, ενώ η ασθένεια είναι πιο σοβαρή περιφερικά. Η CD δεν είναι συνεχής ή συμμετρική και δε χρειάζεται να περιλαμβάνει το ορθό. Το 1978 δημιουργήθηκε ο όρος IC για να αναφερθεί σε μια υποομάδα περίπου 10-15% των περιπτώσεων των ΙΦΝΕ, στις οποίες υπήρχε δυσκολία στη διάκριση μεταξύ UC και CD.^{44,45} Ο ορισμός του "απροσδιόριστου" ωστόσο, έχει αλλάξει με την πάροδο των ετών. Αρχικά, η IC προτάθηκε από παθολόγους για δείγματα συλλεκτομής, συνήθως από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για σοβαρή κολίτιδα, παρουσιάζοντας αλληλεπικαλυπτικά χαρακτηριστικά της UC και της CD. Αργότερα, η ίδια ορολογία χρησιμοποιήθηκε για ασθενείς που δεν έδειξαν σαφή κλινικά, ενδοσκοπικά, ιστολογικά και άλλα χαρακτηριστικά που επιτρέπουν τη διάγνωση είτε UC είτε CD.^{44,45}



Εικόνα 3: Αδιευκρίνιστη κολίτιδα ^{20,23,38}

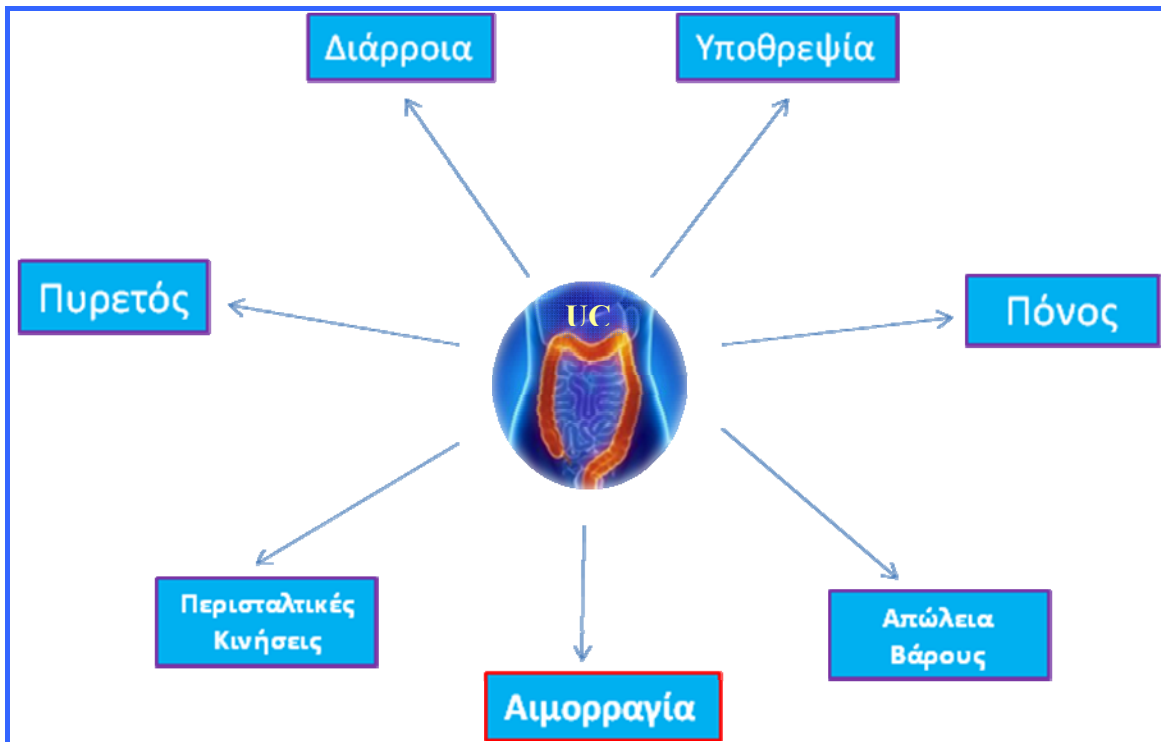
Η IC δεν αποτελεί μια διαφορετική νοσολογική κατάσταση αλλά εν τούτοις, η ανάγκη χαρακτηρισμού της νόσου προσεγγίζεται από την ίδια ανάγκη εφαρμογής συγκεκριμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης, η οποία διαφοροποιείται από τις άλλες περιπτώσεις. Σχετικά με την κατάταξη της νόσου σε IC, πρέπει να αποκλειστούν και άλλες μορφές κολίτιδας όπως η λοιμώδης κολίτιδα, η κολίτιδα από Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα-ΜΣΑΦ), η κολίτιδα που σχετίζεται με τα εκκολπώματα του παχέος εντέρου και η ισχαιμική ή ακτινική κολίτιδα.^{44,38}

1.4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Πολλά συμπτώματα της νόσου του Crohn, της ελκώδους κολίτιδας και της αδιευκρίνιστης κολίτιδας είναι παρόμοια, όμως υπάρχουν μερικές λεπτές διαφορές που διευκολύνουν τον διαχωρισμό και την ταξινόμηση τους.

1.4.1 Κλινικά χαρακτηριστικά της Ελκώδους Κολίτιδας

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της UC εξαρτώνται άμεσα από την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου. Η εμφάνιση της UC μπορεί να είναι βαθμιαία ή ξαφνική, με αύξηση των κινήσεων του εντέρου και την εμφάνιση αιματηρών διαρροιών, κοιλιακού άλγους και πυρετού.^{46,23} Η νόσος είναι μεταβλητή, με περιόδους επιδείνωσης, βελτίωσης και ύφεσης που μπορεί να συμβεί με ή χωρίς ειδική ιατρική θεραπεία. Περίπου οι μισοί ασθενείς έχουν ασθένεια που περιλαμβάνει την αριστερή πλευρά του παχέος εντέρου σε κάποιο βαθμό, συμπεριλαμβανομένης της ορθίτιδας και της ορθοσιγμοειδίτιδας.^{47,38} Η δυσκοιλιότητα με αιμορραγία από το ορθό είναι συχνά εμφανιζόμενη, παρουσιάζοντας συμπτώματα σε περίπου 25% των ασθενών με ασθένεια που περιορίζεται στο ορθό. Η διάρροια, μπορεί να κυμαίνεται από 1 έως 20 κενώσεις την ημέρα ή περισσότερο, ή παρουσία υγρών κοπράνων καθημερινά, συνήθως εντονότερα το πρωί και αμέσως μετά τα γεύματα, ενώ ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα συχνά έχουν νυκτερινά κόπρανα.^{46,48} Ο κοιλιακός πόνος είναι συνήθως κράμπες, οι οποίες είναι χειρότερες μετά τα γεύματα ή τις κινήσεις του εντέρου. Η ανορεξία, η απώλεια βάρους και η ναυτία σε περίπτωση απουσίας παρεμπόδισης του εντέρου είναι συχνές σε σοβαρή και εκτεταμένη ασθένεια, αλλά όχι συχνές σε ήπια έως μέτρια ασθένεια ή ασθένεια που περιορίζεται στο αριστερό κόλον (Εικόνα 4).^{38,20}



Εικόνα 4: Κύρια συμπτώματα της UC ^{20,23,38}

Οι πρώτες εξετάσεις, οι οποίες διενεργούνται για τη διάγνωση της νόσου είναι εξετάσεις αίματος και εξετάσεις κοπράνων. Οι εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβάνουν γενική αίματος, ανάλυση ηλεκτρολυτών και ηπατικές εξετάσεις. Ο Γαστρεντερολόγος μπορεί να περιμένει τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων πριν προχωρήσει σε άλλες εξετάσεις, όπως οι ακτινογραφίες ή οι ενδοσκοπικές εξετάσεις (κολονοσκόπηση ή σιγμοειδοσκόπηση – άμεση εξέταση του εσωτερικού του σιγμοειδούς). Εάν τα συμπτώματα είναι σοβαρά, και ο ασθενής είναι σε κίνδυνο ή σοβαρά άρρωστος, ο Γαστρεντερολόγος μπορεί να μην περιμένει για να δώσει εντολή για περισσότερες εξετάσεις. Ανάλογα με τα συμπτώματα και την πιθανή αιτία του προβλήματος, ένας συνδυασμός εξετάσεων μπορεί να ζητηθεί. Κάθε εξέταση έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της και ο γιατρός θα χρησιμοποιήσει τις πληροφορίες που συλλέγονται από το ιστορικό του ασθενούς (όπως τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων, καθώς και του οικογενειακού ιστορικού) για να ζητήσει εξετάσεις, οι οποίες θα είναι οι αποτελεσματικότερες στον καθορισμό της αιτίας των συμπτωμάτων, παράλληλα με την κλινική εξέταση του ασθενούς.^{49,23}

Κατά την κλινική εξέταση στους περισσότερους ασθενείς δεν ανευρίσκονται ειδικά ευρήματα, εκτός από πιθανή ευαισθησία κατά την ψηλάφηση. Ο δακτύλιος μέσω επισκόπησης φαίνεται φυσιολογικός, εκτός από τις περιπτώσεις, στις οποίες έχει αναπτυχθεί ορθίτιδα. Με τη δακτυλική εξέταση ανευρίσκεται η ύπαρξη ερυθρού αίματος στο ορθό και ο βλεννογόνος κατά την επαφή του δακτύλου δίνει την αίσθηση “βελούδου”, είναι εύθρυπτος και αιμορραγεί εύκολα.^{20,23} Κατά την κλινική διαδρομή της UC είναι πιθανό να παρουσιαστούν διάφορες επιπλοκές που αφορούν τόσο το παχύ έντερο, όσο και άλλα όργανα. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές και να απαιτούν άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ άλλες αποτελούν μερικές φορές την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Η ανάπτυξη καρκίνου σε έδαφος UC αυξάνει με την πάροδο των ετών και η πιθανότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική μετά τη δεκαετία στην περίπτωση ύπαρξης πανκολίτιδας. Η διάτρηση του παχέος εντέρου είναι σπάνια και συμβαίνει συνήθως στο τοξικό megacolon, ενώ η μαζική αιμορραγία είναι σπάνια.^{50,51}

1.4.1.1 Αιμορραγία από το ορθό

Η αιμορραγία του ορθού είναι κοινή στην UC και τα χαρακτηριστικά της καθορίζονται από την κατανομή της νόσου. Οι ασθενείς με ορθίτιδα συνήθως, διαμαρτύρονται για το πέρασμα του νωπού αίματος, σε αντίθεση με την αιμορροϊδική αιμορραγία.^{31,52} Ωστόσο, οι ασθενείς με ελκώδη ορθίτιδα συχνά αναφέρουν ένα μείγμα αίματος και βλέννας, ενώ μπορεί ακόμη να εμφανιστεί ακράτεια. Οι ασθενείς με ορθίτιδα συχνά διαμαρτύρονται για τη συχνή και επείγουσα ανάγκη για αφόδευση, μόνο για να περάσουν μικρές ποσότητες αίματος και βλέννας χωρίς περιττωματική ύλη.¹¹ Όταν η νόσος εκτείνεται κοντά στο ορθό, το αίμα συνήθως αναμειγνύεται με τα κόπρανα ή μπορεί να υπάρχει αιμορραγική διάρροια. Όταν η ασθένεια είναι σοβαρή, οι ασθενείς συνήθως αναφέρουν υγρά κόπρανα που περιέχουν αίμα, πύον και κόπρανα. Ενεργή UC, η οποία αρκεί για να προκαλέσει διάρροια, σχεδόν πάντα σχετίζεται με μακροσκοπικά εμφανές αίμα. Η διάγνωση πρέπει να αμφισβητηθεί εάν αίμα στα κόπρανα απουσιάζει.^{20,38}

1.4.1.2 Διάρροια

Η διάρροια είναι συχνή αλλά όχι πάντα παρούσα στους ασθενείς με UC. Το 30% των ασθενών με ορθίτιδα ή ορθοσιγμοειδίτιδα παραπονούνται για δυσκοιλιότητα και σκληρά κόπρανα. Οι περισσότεροι ασθενείς με ενεργό νόσημα παραπονούνται για συχνή διέλευση από χαλαρά ή υγρά κόπρανα και μπορεί να έχουν νυκτερινή διάρροια.⁵² Επείγουσα εμφάνιση περιττωμάτων, αίσθηση ατελούς εκκένωσης κοπράνων, καθώς και ακράτεια κοπράνων αποτελούν επίσης, κοινά συμπτώματα, ειδικά όταν το ορθό είναι φλεγμονώδες. Η διάρροια σε αυτή την κατάσταση συχνά συνοδεύεται με τη διέλευση μεγάλων ποσοτήτων βλέννας, αίματος και πύου. Η παθοφυσιολογία της διάρροιας στην UC σχετίζεται με διάφορους παράγοντες, αλλά η αδυναμία απορρόφησης του άλατος και του νερού είναι ο κυρίαρχος παράγοντας, η οποία προκύπτει από τη μειωμένη δραστηριότητα της αντλίας Na⁺, K⁺ και -ATP, την αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου και την αλλοίωση των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης. Οι υψηλές συγκεντρώσεις του βλεννογόνου σε λιπιδικούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές, οι οποίοι ανιχνεύονται στην UC, έχουν αποδειχθεί ότι διεγείρουν την έκκριση χλωριδίου σε φυσιολογικό κόλον και είναι πιθανό ότι αυτοί οι μεσολαβητές συμβάλλουν επίσης, στην διάρροια αυξάνοντας τη διαπερατότητα του βλεννογόνου.³⁹ Η κινητικότητα του παχέος εντέρου μεταβάλλεται από τη φλεγμονή και υπάρχει γρήγορη διέλευση περιεχομένου μέσω του φλεγμονώδους παχέος εντέρου. Η παρουσία φλεγμονής στο ορθό, οδηγεί στη μείωση της ελαστικότητας και της αποθηκευτικής ικανότητας του ορθού και την αύξηση της ευαισθησίας και της συσπαστικότητάς του, σε απάντηση στην διάταση του αυλού του.^{26,20} Τα ανωτέρω, έχουν ως αποτέλεσμα να δημιουργείται στους ασθενείς το αίσθημα της επείγουσας τάσης για αφόδευση, της ατελούς κένωσης και του τεινισμού, που μπορεί να συνδυάζονται με την παρουσία ακράτειας, χαρακτηριστικά συμπτώματα της ενεργούς UC που οδηγούν τον ασθενή σε περιορισμό των δραστηριοτήτων του.²³

1.4.1.3 Κοιλιακός πόνος

Πολλοί ασθενείς με ενεργή UC παραπονούνται για κοιλιακό άλγος, αν και ο πόνος γενικά δεν είναι προεξέχων σύμπτωμα, εκτός εάν η δραστηριότητα της νόσου είναι σοβαρή. Οι ασθενείς μπορεί να βιώσουν ασαφή χαμηλότερη κοιλιακή δυσφορία, πόνο στα αριστερά ή διαλείπουσες κοιλιακές κράμπες που προηγείται από τις κινήσεις του εντέρου και συχνά επιμένει μεταβατικά μετά την κένωση. Σοβαρές κράμπες και κοιλιακό άλγος μπορεί να

συμβούν σε συνδυασμό με σοβαρές επιθέσεις της νόσου. Η αιτία του πόνου είναι ασαφής, αλλά μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη ένταση στο εσωτερικό του φλεγμονώδους παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια της μυϊκής σύσπασης. Ασθενείς με ενεργή ορθίτιδα επίσης, συχνά παραπονιούνται για τεινεσμό και επείγουσα ανάγκη για αφόδευση, η οποία συνδέεται με την επώδυνη διέγερση και τη διέλευση της βλέννας και του αίματος με ελάχιστα κόπρανα.^{20,38}

1.4.1.4 Άλλα συμπτώματα

Η ασθένεια μέτριας ή σοβαρής έντασης μπορεί συχνά να σχετίζεται με συστηματικά συμπτώματα. Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ανορεξία και ναυτία, ενώ σε σοβαρές επιθέσεις, δύναται να εμφανίσουν έμετο. Τα συμπτώματα αυτά, καθώς και η απώλεια πρωτεϊνών μέσω της φλεγμονής του βλεννογόνου, του υπερκαταβολισμού και της προς τα κάτω ρύθμισης της σύνθεσης λευκοματίνης, η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή, προκαλούν την απώλεια βάρους και την εμφάνιση βαριάς υποαλβουμιναιμίας.¹¹ Ο πυρετός αποτελεί ένα πρόσθετο σύμπτωμα, ο οποίος συνήθως συνοδεύει σοβαρές επιθέσεις της νόσου. Επίσης, οι ασθενείς μπορεί να παραπονεθούν για συμπτώματα από αναιμία και υποαλβουμιναιμία, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων όπως κόπωση, δύσπνοια και περιφερικό οίδημα. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς δύναται να παρουσιάσουν εξωεντερικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένης της οξείας αρθροπάθειας, επισκληρίτιδας και οζώδους ερυθήματος.^{23,25}

1.4.1.5 Σημεία αναγνώρισης της νόσου

Ασθενείς με ήπια ή και μέτριας σοβαρότητας ασθένεια παρουσιάζουν κάποια μη φυσιολογικά φυσικά σημεία. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως, τρέφονται καλά και δεν δείχνουν κανένα σημάδι για την ύπαρξη χρόνιας ασθένειας. Πρέπει να δίδεται προσοχή, διότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να φαίνονται απατηλά καλά. Το σωματικό βάρος πρέπει πάντα να καταγράφεται, ενώ για τα παιδιά και τους εφήβους, τόσο το ύψος όσο και το βάρος θα πρέπει να σημειώνεται στους αναπτυξιακούς χάρτες ανάπτυξης.^{20,38} Το προσβεβλημένο τμήμα του παχέος εντέρου μπορεί να είναι ευαίσθητο στην ψηλάφηση της κοιλιακής χώρας και οι ήχοι του εντέρου μπορεί να είναι φυσιολογικοί. Η ορθική εξέταση είναι συχνά φυσιολογική, αλλά ο ορθικός βλεννογόνος μπορεί να έχει βελούδινη αίσθηση και

οίδημα, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί αίμα κατά την απομάκρυνση του δακτύλου εξέτασης. Οι ασθενείς με σοβαρές επιθέσεις μπορεί επίσης, να φαίνονται καλά, αλλά οι περισσότεροι πάσχουν από ταχυκαρδία, πυρετό και απώλεια βάρους.²⁶ Η κοιλία είναι συνήθως μαλακή, με μόνο ήπια ευαισθησία πάνω από το νοσούν τμήμα. Η κοιλιακή ευαισθησία μπορεί να γίνει διάχυτη και μέτρια σε πιο σοβαρή ασθένεια. Οι εντερικοί ήχοι μπορεί να είναι φυσιολογικοί ή υπερκινητικοί, αλλά μειώνονται με την πρόοδο της νόσου. Στη φλεγμονώδη κολίτιδα, συχνά η κοιλιά γίνεται διασταλμένη και σταθερή, με απουσία εντερικών ήχων και σημεία φλεγμονής του περιτοναίου. Μπορεί να υπάρχει αφθώδης εξέλκωση του στοματικού βλεννογόνου, ενώ περιφερικό οίδημα μπορεί να συμβεί δευτεροπαθώς στην υποαλβουμιναιμία. Μικρή περιοριστική ασθένεια μπορεί να είναι παρούσα, αλλά δεν είναι ποτέ τόσο σοβαρή όσο σε ασθενείς με CD.^{20,38}

1.4.2 Κλινικά χαρακτηριστικά της Νόσου Crohn

Η ειλεοκολίτιδα, το κοιλιακό άλγος, η διάρροια και ο πυρετός είναι τυπικά συμπτώματα της νόσου. Σε ασθένεια του παχέος εντέρου οι αιματηρές κενώσεις του εντέρου, η διάρροια, η απώλεια βάρους και ο χαμηλός πυρετός είναι κοινά. Ασθενείς με γαστροδωδεκαδακτυλική CD συχνά έχουν επιγαστρικό πόνο και πρώιμο κορεσμό, ενώ τα συμπτώματα αυτά συνήθως επισκιάζουν τη συνυπάρχουσα συμπτωματολογία.

Στα συμπτώματα από τον οισοφάγο περιλαμβάνονται η δυσφαγία, η οδυνοφαγία και το θωρακικό άλγος, ακόμη και χωρίς τη λήψη φαγητού. Τα ευρήματα σε ασθενείς με περιοριστικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν αποφρακτικά αποστήματα, οίδημα εξωτερικά με τη μορφή αιμορροΐδων, πρωκτικά και περινεϊκά συρίγγια.²³ Η κλινική διαδρομή της CD χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, ενώ με την πάροδο του χρόνου τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των υποτροπών μικραίνουν και οι υποτροπές καθίστανται δυσκολότερες στην αντιμετώπισή τους. Η διάρροια αποτελεί ίσως, το πλέον κοινό σύμπτωμα στους περισσότερους ασθενείς, αν και η αιτιολογία της μπορεί να διαφέρει. Τα συμπτώματα επίσης, ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με την ένταση, την έκταση και την εντόπιση της φλεγμονώδους εξεργασίας.²⁰

1.4.2.1.1 Διάρροια

Η διάρροια είναι το πιο συνηθισμένο παράπονο μεταξύ των ασθενών με CD. Η αυξημένη συχνότητα των κοπράνων και η μείωση της συνεκτικότητας αυτών προκύπτει μέσω αλλαγών στη λειτουργία του εντερικού βλεννογόνου και της εντερικής κινητικότητας. Σε κάθε δεδομένο ασθενή, πολλοί παράγοντες είναι πιθανό να συμβάλλουν στη διάρροια. Η αλλοιωμένη απορρόφηση και έκκριση υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να μειώσει τη συνοχή των κοπράνων. Η αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου από τη φλεγμονή οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή προσταγλανδινών, βιογενών αμινών, κυτοκινών, νευροπεπτιδίων και δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου, που συμβάλλουν σε αυτές τις τροποποιήσεις.^{20,52} Μια ανισορροπία στη συγκέντρωση των χολικών αλάτων του εντερικού αυλού, σε σχέση με το διαιτητικό λίπος μπορεί να οδηγήσει είτε σε προκαλούμενη από χολικά άλατα διάρροια, είτε σε στεατόρροια. Η στεατόρροια και η διάρροια μπορεί να οδηγήσουν επίσης στη δημιουργία λίθων ουρικού οξέος και οξαλοξικού ασβεστίου, με απότοκο τη νεφρολιθίαση, ενώ η δυσαπορρόφηση των χολικών αλάτων, λόγω εκτεταμένης νόσου του τελικού ειλεού ή χειρουργικής εκτομής του, προδιαθέτει στην δημιουργία χολολιθίασης, με αντίστοιχη συμπτωματολογία. Η διαταραγμένη κινητικότητα του παχέος εντέρου συμβάλλει στη ρύθμιση της χρόνιας φλεγμονής και κατ' επέκταση στη διάρροια.⁵³ Περιστασιακά, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της CD μπορεί να επιδεινώσουν τη διάρροια. Οι χαρακτήρες της διάρροιας εξαρτώνται από την εντόπιση της νόσου. Όταν αυτή εντοπίζεται στον τελικό ειλέο οι διαρροϊκές κενώσεις είναι ογκώδεις και φτάνουν τις 5-6 την ημέρα, ενώ όταν εντοπίζεται στο παχύ έντερο και ιδιαίτερα στο ορθό, η διάρροια είναι έντονη, συνοδεύεται από τεινεσμό, έχει τον χαρακτήρα του επειγόντος και μπορεί να φτάσει μέχρι την ακράτεια.²³ Η παρουσία φλεγμονής στο ορθό οδηγεί σε απώλεια της ικανότητας διάτασής του, με αποτέλεσμα ακόμα και μικρή ποσότητα κοπράνων να προκαλεί το αίσθημα της επείγουσας κένωσης. Ακράτεια μπορεί να εμφανιστεί μετά από επανειλημμένες προσβολές και ίνωση του ορθού. Παρουσία αίματος στις κενώσεις δεν είναι συχνή εκδήλωση όπως στην UC.^{20,38}

1.4.2.1.2 Κοιλιακός πόνος

Η παθοφυσιολογία του κοιλιακού πόνου στη CD δεν είναι καλά κατανοητή. Πολλές έρευνες παρέχουν ενδείξεις για την σύνδεση μεταξύ του νευρικού συστήματος και της CD, αν και η σχέση μεταξύ του εντερικού νευρικού συστήματος, της φλεγμονής και της CD

είναι αρκετά περίπλοκη. Οι υποδοχείς του εντερικού τοιχώματος μπορεί να διεγερθούν όταν ο βλωμός της τροφής περνά μέσα από τον αυλό του εντέρου και οδηγείται στην κοιλιακή χώρα, προκαλώντας πόνο και ενδεχομένως έμετο. Μπορεί να προκληθεί σπλαχνικός πόνος από τη φλεγμονή του εντέρου και τοπικό άλγος από το σχηματισμό αποστήματος.²⁰ Τα γάγγλια των εντερικών πλεγμάτων στην CD αυξάνουν σε μέγεθος και αριθμό και ενδεχομένως η σταθερότητα των κοπράνων επηρεάζεται από αλλοιώσεις στη λειτουργία του βλεννογόνου και την εντερική κινητικότητα. Η δέσμευση της ουσίας P μπορεί να συμμετέχει στην έκφραση του πόνου, καθώς η παρουσία της ουσίας P έχει βρεθεί σε αυξημένους αριθμούς γύρω από τους λεμφοειδείς θύλακες, στους εντερικούς νευρώνες και σε θέσεις μακριά από την ενεργό φλεγμονή. Όπως και στη διάρροια, οι χαρακτήρες και η εντόπιση του κοιλιακού άλγους συσχετίζονται συχνά με την εντόπιση της νόσου.²³ Συνηθέστερα είναι περί-ομφαλικός, κωλικοειδής, ήπιας ή μέτριας έντασης πόνος, ενώ εμφανίζεται μετά τη λήψη τροφής και ανακουφίζεται με την κένωση. Επίσης, σχετίζεται με ατελή απόφραξη του προσβεβλημένου τμήματος του εντερικού αυλού. Όταν η φλεγμονή εντοπίζεται στην ειλεοτυφλική περιοχή, το κοιλιακό άλγος μπορεί να εντοπίζεται στο δεξιό λαγόνιο.²⁵ Μπορεί να συνυπάρχει διάταση της κοιλίας, ναυτία και έμετος. Επεισόδια ατελούς ή πλήρους απόφραξης του εντέρου εμφανίζονται συχνά σε προσβολή του τελικού ειλεού. Ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς με διατοιχωματική νόσο, ο πόνος μπορεί να είναι σπλαχνικός ως αποτέλεσμα ορογονίτιδας. Κοιλιακό άλγος μπορεί όμως, να εμφανιστεί και σε ασθενείς, οι οποίοι δεν εμφανίζουν απόφραξη ή βρίσκονται σε ύφεση, με ασαφή μέχρι σήμερα αιτιολογία.³¹

1.4.2.1.3 Απώλεια βάρους και υποσιτισμός

Η απώλεια βάρους και ο υποσιτισμός συχνά παρατηρούνται σε ασθενείς με CD, παράλληλα με την εμφάνιση αδυναμίας, ευερεθιστότητας, κακουχίας και εύκολης κόπωσης. Στα παιδιά, ο υποσιτισμός μπορεί να εκδηλωθεί ως καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η απώλεια βάρους υπερβαίνει συνήθως το 5% του σωματικού βάρους και εμφανίζεται στο 25-40% των ασθενών, ανεξάρτητα από την εντόπιση της νόσου. Μπορεί να υπάρχουν πολλές ειδικές διατροφικές ελλείψεις, οι οποίες βρέθηκαν ακόμη και μεταξύ των ασθενών, των οποίων η νόσος έχει υποστεί μακρά ύφεση, συμπεριλαμβανομένου την έλλειψη του σιδήρου, του φολικού οξέος, της βιταμίνης B12, του ασβεστίου, του μαγνησίου, του ψευδαργύρου και ιδιαίτερα των λιποδιαλυτών βιταμινών.^{54,55} Οι πιθανές συνέπειες για

αυτές τις ελλείψεις είναι πολυάριθμες και περιλαμβάνουν ανεπαρκή εντερική απορρόφηση σε ασθενείς με εκτεταμένη πάθηση του εντέρου και αυξημένες απώλειες πρωτεϊνών, μέσω της φλεγμονής του εντέρου.^{23,56} Ειδικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα απορρόφησης, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης απορρόφησης του ασβεστίου λόγω της λήψης Γλυκοκορτικοειδών, της κακής απορρόφησης λίπους και λιποδιαλυτών βιταμινών λόγω λήψης Χολεστυραμίνης και κακής απορρόφησης του φολικού οξέος λόγω λήψης Σουλφασαλαζίνης. Η καταβολική κατάσταση που προκαλείται από την έντονη φλεγμονή μπορεί να αυξήσει τις απαιτήσεις ενέργειας και πρωτεϊνών.²⁰ Η παράκαμψη του λεπτού εντέρου από εντεροκολικά συρίγγια μπορεί επίσης, να συνεισφέρουν στον υποσιτισμό. Ο σημαντικότερος παράγοντας στην απώλεια βάρους ωστόσο, είναι η φτωχή από του στόματος λήψη τροφής. Τις περισσότερες φορές η κακή πρόσληψη προκύπτει από τον φόβο του φαγητού, λόγω εμφάνισης μεταγευματικού κοιλιακού άλγους ή διάρροιας. Η ανησυχία αυτή μπορεί να επιδεινωθεί όταν τα άτομα βρίσκονται σε δημόσιους χώρους, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στην έλλειψη ενδιαφέροντος του ασθενούς να είναι έξω από το σπίτι του. Η μειωμένη πρόσληψη περιστασιακά μπορεί να οφείλεται σε άσκοπα περιοριστικές δίαιτες, οι οποίες επιβάλλονται από τον ιατρό ή τον ασθενή σε μια προσπάθεια να καταπολεμηθούν τα συμπτώματα.²³ Η ανορεξία, η ναυτία και ο έμετος μπορούν επίσης, να συμβάλλουν στην απώλεια βάρους και την κακή διατροφή. Όπως και με τα άλλα συμπτώματα της νόσου ο παράγοντας TNF, ο οποίος αρχικά ανακαλύφθηκε ως κυτοκίνη, είναι ικανός να επάγει καχεξία σε ασθενείς με κακοήθεια και σήψη. Πράγματι, τα επίπεδα του TNF στον ορό σε σοβαρά ασθενείς με CD μπορεί να είναι αρκετά υψηλά, συμβάλλοντας στην ανορεξία.⁴³ Τέλος, ανορεξία, ναυτία, ή έμετος μπορεί επίσης, να προκληθεί από φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της Μετρονιδαζόλης, της Σουλφασαλαζίνης, της Μερκαπτοπουρίνης, της Αζαθειοπρίνης και της Μεθοτρεξάτης. Εντούτοις, ορισμένες φορές η υποθρεψία είναι αποτέλεσμα της παρουσίας δυσαπορρόφησης.^{20,23}

1.4.2.1.4 Πυρετός

Ο πυρετός που σχετίζεται με τη CD εμφανίζεται σε κάποιες περιπτώσεις, ενώ ειδικά στα παιδιά δεν έχει συγκεκριμένο ρυθμό και τύπο και οφείλεται στη φλεγμονώδη εξεργασία. Αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένων των IL-1, IL-6 και TNF, πιθανόν συμβάλλουν στην εμφάνιση του

πυρετού. Όταν εμφανιστεί πυρετός, υψηλός ή επίμονος, ο κλινικός γιατρός πρέπει να εξετάσει μια λοιμώδη αιτιολογία και να αναλάβει μια αξιολόγηση κατάλληλη με την κλινική εικόνα.⁵⁷ Σπάνια, τέτοιες μορφές πυρετού είναι εκδηλώσεις της CD, όμως ο πυρετός κάποιες φορές μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου, ενώ σπάνια η νόσος αρχίζει με υψηλό πυρετό και εφιδρώσεις, τα οποία είναι αποτέλεσμα σχηματισμού κάποιου αποστήματος.^{38,56}

1.4.2.1.5 Αναιμία

Η αναιμία παρατηρείται στο ένα τρίτο των ασθενών με CD, κυρίως ως συνέπεια της έλλειψης σιδήρου, λόγω απώλειας αίματος. Η μακροκυτταρική αναιμία μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη βιταμίνης B12 και στην ανεπάρκεια φυλλικού οξέως. Η υπερπαραγωγή της IFN-γ, του TNF ή της IL-1 μπορεί να αναστείλει την παραγωγή ερυθροποιητίνης, συμβάλλοντας στην αναιμία, η οποία είναι ανθεκτική στα συμπληρώματα σιδήρου.^{58,59}

1.4.2.2 Εξωεντερικές εκδηλώσεις και Νόσος Crohn

Οι ασθενείς με CD εκτός από τις εντερικές εκδηλώσεις της νόσου εμφανίζουν και πολλές εκδηλώσεις που εντοπίζονται εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα. Εκτιμάται, ότι ένα ποσοστό των ασθενών, τόσο με CD όσο με UC, έχουν μια εξωεντερική εκδήλωση.^{25,38} Για παράδειγμα, ασθενείς με CD του τμήματος του ειλεού διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση χολολιθίασης, όπως και ασθενείς με εκτεταμένη UC βρίσκονται σχεδόν στον ίδιο κίνδυνο. Φαίνεται ότι οι εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται πιο συχνά στη CD σε σχέση με το UC, ενώ είναι πιο συχνές στους ασθενείς με συμμετοχή του παχέος εντέρου από ότι σε ασθενείς που δεν έχουν φλεγμονή στο κόλον.²⁰ Επίσης, η διατοιχωματική φλεγμονή, που παρατηρείται στη CD μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση του εντέρου, η οποία σπάνια εκδηλώνεται ως οξεία κοιλία. Συνήθως, η διάτρηση του εντέρου εμφανίζεται με ήπια συμπτώματα που σχετίζονται με τη δημιουργία συριγγίων, ενώ εξαρτάται από την εντόπισή τους. Τα εντεροεντερικά συρίγγια μπορεί να είναι ασυμπτωματικά ή να εμφανίζονται ως ψηλαφητή μάζα. Τα εντεροκυστικά εκδηλώνονται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος με περισσότερους του ενός μικροοργανισμούς, ενώ τα εντεροκολπικά εμφανίζουν απώλεια κοπράνων από τον κόλπο.^{20,23} Ορισμένες εξωεντερικές εκδηλώσεις συμβαίνουν ως άμεσο αποτέλεσμα της νόσου του εντέρου (π.χ., νεφρολιθίαση

προερχόμενη από δυσασπορρόφηση οξαλικού άλατος), ενώ σε περιπτώσεις φλεγμονωδών βλεννογονοδερματικών, αρθρικών και οφθαλμικών εκδηλώσεων, η παθογένεση είναι μια εισροή μονοπύρηνων κυττάρων που ενεργοποιούνται στο έντερο, αλλά προσκολλούνται ανώμαλα στα εμπλεκόμενα εξωεντερικά όργανα. Μεταξύ των πιο κοινών εξωεντερικών εκδηλώσεων είναι οι διαταραχές των οστών και των αρθρώσεων.²⁷ Οι περιφερικές αρθραλγίες εμφανίζονται στο ένα πέμπτο των ασθενών με CD, όπου οι ασθενείς τείνουν να έχουν πόνο στις αρθρώσεις και δυσκαμψία σε συνδυασμό με τις εξάρσεις της εντερικής νόσου. Η ασθένεια συχνά συνδέεται με το δέρμα με την εμφάνιση οζώδους ερυθήματος και με τα μάτια με την εμφάνιση ραγοειδίτιδας. Ο ρευματοειδής παράγοντας είναι συνήθως αρνητικός. Οι αρθρώσεις γονάτου και αστραγάλου επηρεάζονται συχνά στην αρχή, αλλά οι αγκώνες και οι καρποί μπορεί να εμπλέκονται στη συνέχεια.^{60,61}

1.4.3 Κλινικά χαρακτηριστικά της Αδιευκρίνιστης Κολίτιδας

Τα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με IC εξετάζονται συνήθως συγκριτικά με εκείνα των ασθενών με CD. Το κοιλιακό άλγος και η διάρροια είναι ίσως, τα συχνότερα συμπτώματα της νόσου. Η κλινική διαδρομή της IC χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, ενώ η διάρροια αποτελεί ίσως, το πλέον κοινό σύμπτωμα στους περισσότερους ασθενείς, αν και η αιτιολογία της μπορεί να διαφέρει. Τα συμπτώματα επίσης, ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με την ένταση, την έκταση και την εντόπιση της φλεγμονώδους εξεργασίας. Οι ασθενείς με IC φαίνεται να εμφανίζουν μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου, πιο εκτεταμένη νόσο και πιο σοβαρή κλινική πορεία, αν λάβουμε υπόψη τη σοβαρότητα της αρχικής προσβολής, τη συχνότητα των εξάρσεων και τη συχνότητα χειρουργικής παρέμβασης (κολεκτομής) συγκριτικά με την UC.³⁸ Εμφανίζουν επίσης, συχνότερη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, ενώ οι εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι εξίσου συχνές με την UC και την CD. Δεδομένου ότι η UC αλλά και η CD χαρακτηρίζονται μακροχρόνια από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, θεωρείται λογικό να συμπεράνουμε, ότι και οι ασθενείς με IC διατρέχουν και αυτοί αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης. Παρόλο που, πολλές περιπτώσεις IC τελικά «μεταπίπτουν» σε σαφή UC ή CD, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών παραμένει με τη διάγνωση της αδιευκρίνιστης κολίτιδας. Ενώ, λοιπόν, αρχικά η αδιευκρίνιστη κολίτιδα θεωρήθηκε μία προσωρινή διάγνωση ή ένας προσωρινός περιγραφικός όρος, ίσως τελικά αποτελεί μία ξεχωριστή υποκατηγορία των ΙΦΝΕ.

1.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Στην πορεία τους οι ΙΦΝΕ είναι πιθανό να παρουσιάσουν διάφορες επιπλοκές, οι οποίες αφορούν τόσο στο Γαστρεντερικό Σύστημα, όσο και σε άλλα όργανα ή συστήματα. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές και να απαιτούν άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ άλλες αποτελούν μερικές φορές την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Οι εκδηλώσεις που συμβαδίζουν με την ενεργότητα της νόσου συνήθως, βελτιώνονται με τη θεραπεία και την ύφεση της νόσου.^{38,62}

1.5.1 Γαστρεντερικές εκδηλώσεις

Οι ΙΦΝΕ χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία είναι συνοδευόμενη από ανωμαλίες στη μορφολογία του αυλού και του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα, καταστάσεις, οι οποίες είναι γνωστές ως γαστρεντερικές εκδηλώσεις.³⁸

1.5.1.1 Τοξικό megάκολο

Το τοξικό megάκολο αποτελεί σοβαρότατη επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας, μια επιπλοκή απειλητική για τη ζωή του ασθενούς. Παρουσιάζεται τμηματική ή ολική διάταση του παχέος εντέρου, λόγω της διατοχωματικής επέκτασης της φλεγμονής, η οποία φθάνει μέχρι τον ορογόνο χιτώνα και έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του μυϊκού χιτώνα του εντέρου και του μεντερικού και υποβλεννογόνιου πλέγματος. Οι ασθενείς παρουσιάζουν πυρετό, ταχυκαρδία, λευκοκυττάρωση και έντονα κοιλιακά άλγη, συμπτώματα που οφείλονται στη φλεγμονή. Η βαριά γενική κατάσταση των ασθενών με τοξικό megάκολο επιβάλλει την εντατική παρακολούθηση και επί αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας (60-80%) οι ασθενείς πρέπει να οδηγούνται στο χειρουργείο, ενώ η θνητότητα παραμένει υψηλή.^{20,23}

1.5.1.2 Διάτρηση και αιμορραγία

Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ η διάτρηση του εντέρου μπορεί να παρουσιασθεί σε περίπτωση, κατά την οποία η φλεγμονή επεκταθεί σε όλο το πάχος του τοιχώματος, ακόμη και αν αυτό συμβεί σε μια εντοπισμένη μόνο περιοχή, ενώ απαιτείται χειρουργική επέμβαση. Η μαζική αιμορραγία, αν και δεν είναι συχνή, αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της UC και απαιτεί,

εφόσον δεν αντιμετωπισθεί με συντηρητικά μέσα, χειρουργική επέμβαση (κολεκτομή). Σε ασθενείς με βαρείες αλλοιώσεις, η τοπική διάτρηση και ο σχηματισμός αποστήματος δεν είναι ασυνήθης, αλλά η ελεύθερη διάτρηση στην περιτοναϊκή κοιλότητα δεν είναι συχνή.^{23,38}

1.5.1.3 Περιορθικές βλάβες

Οι περιορθικές βλάβες εμφανίζονται συχνότερα στην UC και όχι τόσο συχνά στη CD. Αναφέρονται οι βλάβες αυτές στις αιμορροΐδες, τα συρίγγια και τα αποστήματα, ενώ πολλές φορές συνιστούν ιδιαίτερο πρόβλημα λόγω των επίμονων ενοχλημάτων και των δυσχερειών στον χειρισμό τους.²⁰

1.5.1.4 Συρίγγια και αποστήματα

Τα συρίγγια και τα αποστήματα σε διάφορα τμήματα του εντέρου εμφανίζονται συχνά στην CD και πολλές φορές είναι ιδιαίτερα δύσκολα στην αντιμετώπισή τους. Τα συρίγγια συνήθως, είναι εντεροδερματικά ή εντεροεντερικά και σε περίπτωση επικοινωνίας του εντέρου με την ουροδόχο κύστη προκαλούν ουρολοιμώξεις. Αποστήματα δημιουργούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια του έντονου παροξυσμού της νόσου ή της μετεγχειρητικής περιόδου.^{25,26}

1.5.1.5 Ειλεός

Ο ειλεός, ο οποίος αφορά σε επεισόδια εντερικής απόφραξης, είναι η συνηθέστερη τοπική επιπλοκή. Εάν ο ειλεός είναι ατελής, μπορεί να υποχωρήσει με συντηρητικά μέσα, όμως σε πλήρη απόφραξη του εντέρου απαιτείται η χειρουργική αντιμετώπιση.²⁰

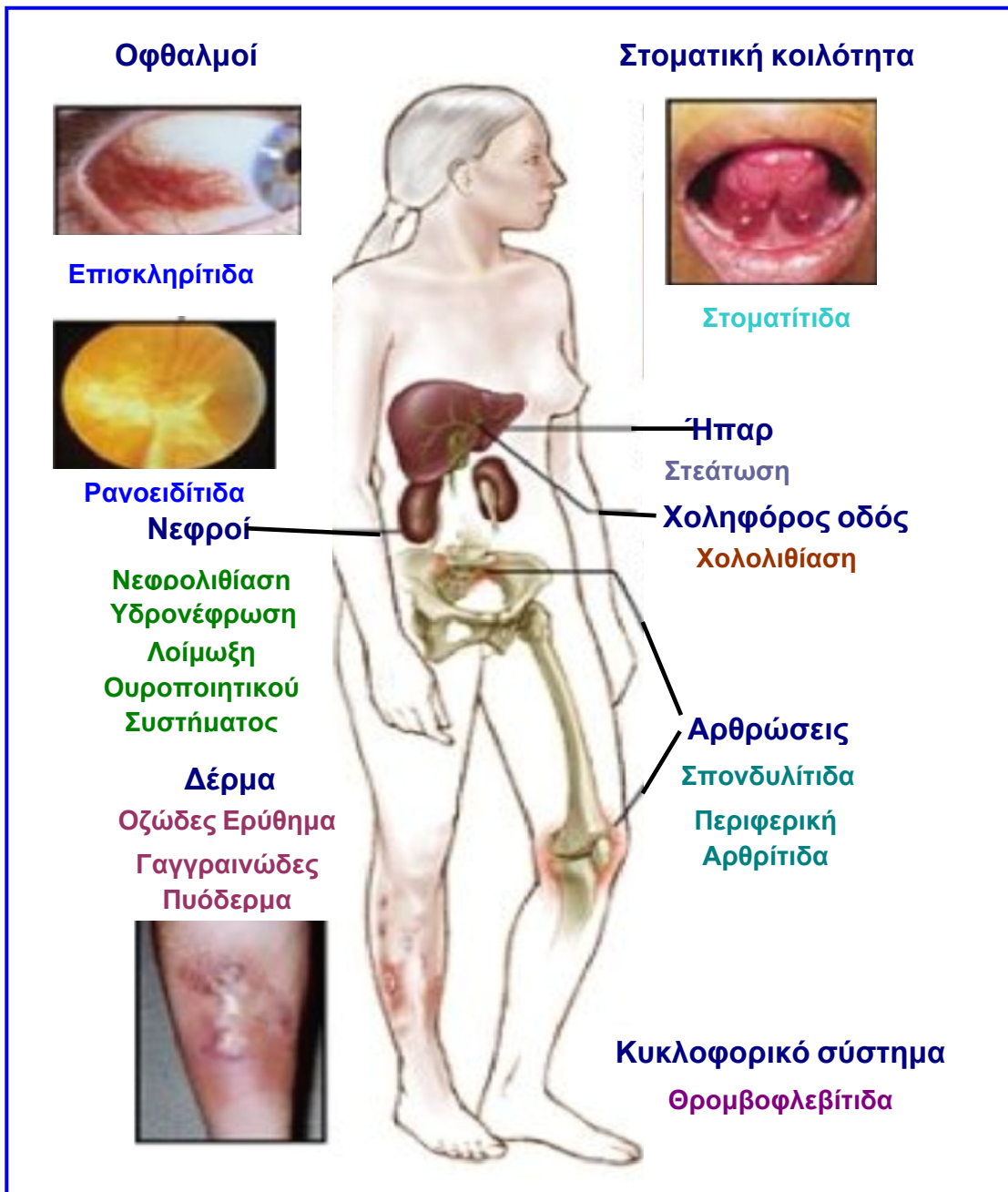
1.5.1.6 Ορθοκολικός καρκίνος

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, στους οποίους εμπλέκεται το κόλον τμήμα του εντέρου έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται όσο η διάρκεια της νόσου αυξάνει, με εκτιμώμενο ποσοστό επίπτωσης 18% μετά από 30 χρόνια της νόσου σε ασθενείς με UC. Στις μεθόδους έγκαιρης ανίχνευσης, των ασθενών με κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, περιλαμβάνεται το

πρότυπο πρόγραμμα επιτήρησης με τη διενέργεια πολλαπλών τυχαίων βιοψιών που λαμβάνονται από όλο το παχύ έντερο σε τακτικά προγραμματισμένα διαστήματα. Η προσέγγιση αυτή είναι η προτιμώμενη μέθοδος επιτήρησης για τα τελευταία 30 χρόνια. Η χρωμοενδοσκόπηση είναι επίσης, αποτελεσματικό εργαλείο επιτήρησης στον πληθυσμό της ΙΦΝΕ, αλλά είναι κουραστική και χρονοβόρα, ενώ δεν εκτελείται από τους περισσότερους ενδοσκόπους. Με την πρόοδο της τεχνολογίας, οι στρατηγικές ανίχνευσης της νεοπλασίας σε ασθενείς με μακροχρόνια κολίτιδα θα συνεχίσουν να εξελίσσονται.^{63,64}

1.5.2 Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να επηρεάσουν οποιοδήποτε σύστημα οργάνων και ενώ, σε πολλές περιπτώσεις τα συμπτώματα αυτά πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της υποκείμενης εντερικής φλεγμονής, μερικές εξωεντερικές εκδηλώσεις είναι ανεξάρτητες από την ασθένεια του εντέρου. Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να προηγηθούν της διάγνωσης των ΙΦΝΕ.³⁸ Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου θα πρέπει να θεωρείται ως συστηματική διαταραχή που δεν περιορίζεται στην γαστρεντερική οδό επειδή πολλοί ασθενείς θα αναπτύξουν εξωεντερικά συμπτώματα.²⁰ Τα εξωεντερικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν σχεδόν οποιοδήποτε σύστημα οργάνων με δυνητικά επιβλαβή επίδραση στη λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Ενδεικτικά πολλοί ασθενείς με ΙΦΝΕ θεωρούν ότι η ποιότητα ζωής τους είναι μειωμένη και αυτό έχει αποδειχθεί τόσο στους ασθενείς που είναι σε οξεία φάση, όσο και σε εκείνους που βρίσκονται σε ύφεση και είναι ασυμπτωματικοί.²³ Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις επηρεάζουν συχνότερα τις αρθρώσεις (περιφερικές και αξονικές αρθροπάθειες), το δέρμα (οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, αφθώδης στοματίτιδα) και το ηπατοχολικό σύστημα (πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα). Λιγότερο συχνά οι εξωεντερικές εκδηλώσεις επηρεάζουν τους πνεύμονες, την καρδιά, το πάγκρεας ή το αγγειακό σύστημα (Εικόνα 5).³⁸



Εικόνα 5: Εξωεντερικές Εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ ^{20,23,38}

1.5.2.1 Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

Τα μυοσκελετικά συμπτώματα είναι οι συνηθέστερες εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ, τα οποία επηρεάζουν έως και το 53% των ασθενών. Η αρθρίτιδα μπορεί να επηρεάσει τόσο τη σπονδυλική στήλη όσο τις περιφερικές αρθρώσεις. Η περιφερική και η αξονική αρθρίτιδα μπορεί να εμφανισθεί πριν από τη διάγνωση των ΙΦΝΕ, ενώ η επικράτηση της

περιφερικής και της αξονικής αρθρίτιδας είναι παρόμοια σε CD και UC. Εντούτοις, η ασθένεια των φλεγμονωδών αρθρώσεων είναι πιο συχνή στους ασθενείς με CD, με προσβολή στο κόλον του εντέρου σε σχέση με τους ασθενείς, οι οποίοι έχουν άλλους φαινοτύπους CD.^{20,65} Η αρθροπάθεια των ΙΦΝΕ εμφανίζεται επίσης, λιγότερο συχνά σε ασθενείς με ελκώδη ορθίτιδα. Στην περιφερική αρθρίτιδα οι ασθενείς εμφανίζουν πόνους, αυξημένη τοπική θερμοκρασία, οίδημα των αρθρώσεων και δυσκαμψία. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν γενικά δυσκαμψία της άρθρωσης, η οποία βελτιώνεται με τη δραστηριότητα, ένα χαρακτηριστικό που βοηθά στη διαφοροποίηση της αρθροπάθειας που σχετίζεται με την ΙΦΝΕ από την οστεοαρθρίτιδα.³⁵ Η αξονική αρθρίτιδα συνδέεται επίσης, με τις ΙΦΝΕ, αλλά είναι ανεξάρτητη από αυτές. Η σακρουλιτίτιδα, η οποία είναι συχνά ασυμπτωματική, είναι πιο συχνή από την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η οποία είναι παρούσα σε μόνο 1% έως 6% των ασθενών με ΙΦΝΕ. Επίσης, πρέπει να υπάρχει υποψία για ασθένεια αξονικής άρθρωσης εάν οι ασθενείς έχουν φλεγμονώδη οσφυαλγία. Ο φλεγμονώδης πόνος στην πλάτη είναι μια κλινική διάγνωση με βάση το ιστορικό πόνου στην πλάτη. Ο πόνος αξιολογείται στην ηλικία από 40 έως 45 ετών, με χαρακτηριστικό εύρημα τον πόνο με δυσκαμψία που βελτιώνεται με την άσκηση, πόνος που δεν ανακουφίζεται με ανάπαυση, ο οποίος έχει παρουσιαστεί για τουλάχιστον 3 μήνες.^{61,65} Η αξονική αρθρίτιδα ταξινομείται συνήθως, ως σακρουλιτίτιδα ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Η σακρουλιτίτιδα είναι η πιο συχνή και συχνά παραμένει αδιάγνωστη και ανιχνεύεται στο 24% των ασυμπτωματικών ασθενών με ΙΦΝΕ, οι οποίοι υποβάλλονται σε έλεγχο με Μαγνητική Τομογραφία. Σε ένα υποσύνολο ασθενών με ιερολιτίτιδα, η ασθένεια εξελίσσεται και αναπτύσσεται η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Επίσης, η οστεοπόρωση είναι αρκετά συχνή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, με ποσοστό επικράτησης 15%. Ο συνολικός κίνδυνος κατάγματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι 40% υψηλότερος από ότι στον γενικό πληθυσμό.^{65,66}

1.5.2.2 Δερματολογικές εκδηλώσεις

Δερματολογικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στο 10% των ασθενών με ΙΦΝΕ, ενώ η επίπτωση των δερματικών παθήσεων αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με CD και UC. Σύμφωνα με τους παθογενετικούς μηχανισμούς οι δερματικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ ταξινομούνται στις εξής τέσσερις κατηγορίες: α) «Ειδικές» παθογνωμικές δερματικές εκδηλώσεις, των οποίων η ιστοπαθολογία ταυτίζεται πλήρως με αυτή της

εντερικής νόσου, β) «Μη-ειδικές» αντιδραστικές δερματικές εκδηλώσεις στο πλαίσιο ανοσολογικής απάντησης έναντι κοινών επιτόπων εντερικού βλεννογόνου και δέρματος, γ) Δερματικές βλάβες σχετιζόμενες με ΙΦΝΕ και δ) Δευτεροπαθείς δερματικές βλάβες, απότοκες των ΙΦΝΕ ή ανεπιθύμητες δράσεις της θεραπείας. Ανάμεσα σε πολλές δερματικές εκδηλώσεις, οι πιο συχνά παρατηρούμενες είναι το οζώδες ερύθημα, το γαγγραινώδες πυόδεσμα, η αφθώδης στοματίτιδα, καθώς και οι ραγάδες και τα περιοριστικά συρίγγια.^{67,68}

1.5.2.3 Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ είναι παρούσες σε ποσοστό έως και 5% των ασθενών, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με οφθαλμικά συμπτώματα έχουν συμμετοχή του παχέος εντέρου. Η επισκληρίτιδα είναι η πιο κοινή οφθαλμική εκδήλωση που σχετίζεται με τις ΙΦΝΕ. Οι ασθενείς με επισκληρίτιδα παρουσιάζουν οξεία ερυθρότητα σε έναν ή και στους δύο οφθαλμούς και μια αίσθηση ερεθισμού ή καύσου του οφθαλμού. Η σκληρίτιδα, μια πιο σοβαρή οφθαλμική εκδήλωση, μπορεί να βλάψει την όραση και απαιτεί την άμεση αξιολόγηση από οφθαλμίατρο. Η κλινική παρουσίαση της σκληρίτιδας είναι πολύ παρόμοια με της επισκληρίτιδας. Η πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιρίτιδα) σχετίζεται με άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένης της περιφερικής και αξονικής αρθρίτιδας και των δερματολογικών εκδηλώσεων.^{61,69}

1.5.2.4 Ηπατοχολικές και Παγκρεατικές εκδηλώσεις

Η πιο συνηθισμένη ηπατοχολική εκδήλωση των ΙΦΝΕ είναι η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, η οποία είναι μια ιδιοπαθής, χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή του χολικού δέντρου. Εμφανίζεται σε ποσοστό 60%-80%, κυρίως σε ασθενείς με UC, η οποία χαρακτηρίζεται από προσβολή στο δεξιό κόλον, μη προσβολή του ορθού, με ήπια συνήθως διαδρομή, αλλά με αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας.⁷⁰ Αν και σπάνια, η αυτοάνοση ηπατίτιδα σχετίζεται με την ΙΦΝΕ. Η χολολιθίαση είναι πιο συχνή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ από ότι στο γενικό πληθυσμό. Ασθενείς με CD ειλεού (ενεργή φλεγμονή του τελικού ειλεού ή εκτομή του ειλεού) διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο χολολιθίασης λόγω διακοπής της εντεροηπατικής απορρόφησης των χολικών αλάτων, η οποία οδηγεί σε διακοπή της επεξεργασίας της χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων.

Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να σχηματίσουν λίθους χοληστερόλης. Η παγκρεατίτιδα παρατηρείται επίσης, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η παγκρεατίτιδα είναι αρκετά συνηθισμένη παρενέργεια της θεραπείας με θειοπουρίνη και μια λιγότερο συχνή παρενέργεια του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος ή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Σε ασθενείς με CD, στους οποίους εμπλέκεται το δωδεκαδάκτυλο, η παγκρεατίτιδα μπορεί να σχετίζεται με την ενεργή ασθένεια, η οποία διαταράσσει την αποστράγγιση των παγκρεατικών υγρών στο έντερο. Σε ασθενείς με CD, η φλεγμονώδης διαδικασία μπορεί να εμπλέξει το πάγκρεας.^{38,70}

1.5.2.5 Διάφορες εκδηλώσεις

Η νεφρολιθίαση είναι ένα αναγνωρισμένο πρόβλημα για τους ασθενείς με CD. Βλάβη ή εκτομή του τελικού ειλεού οδηγεί σε δυσαπορρόφηση των χολικών αλάτων και σε περιπτώσεις εκτεταμένων βλαβών ή εκτομών υπάρχει δυσαπορρόφηση λίπους. Σε ασθενείς με κακή απορρόφηση λίπους, το ελεύθερο ασβέστιο συνδέεται με τα λιπαρά οξέα μέσα στον εντερικό αυλό και ακολούθως συχνά προκαλείται ο σχηματισμός λίθων στα νεφρά. Η δευτερογενής αμυλοείδωση είναι μια σπάνια επιπλοκή πολλών φλεγμονωδών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου των ΙΦΝΕ. Η επιπλοκή αυτή επηρεάζει συχνότερα τους ασθενείς με CD και όχι με UC. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πρωτεϊνουρία ή νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 5-αμινοσαλικυλικό πρέπει να παρακολουθούνται για διάμεση νεφρίτιδα, μια σπάνια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, αυτής της κατηγορίας φαρμάκων. Η θρομβοεμβολή είναι επίσης, επιπλοκή των ΙΦΝΕ και σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής. Η ΙΦΝΕ είναι ένας παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, ενώ τα θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι τα πιο κοινά στους ασθενείς με ενεργή νόσο, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν και σε ασθενείς με ύφεση της νόσου.^{20,23,38}

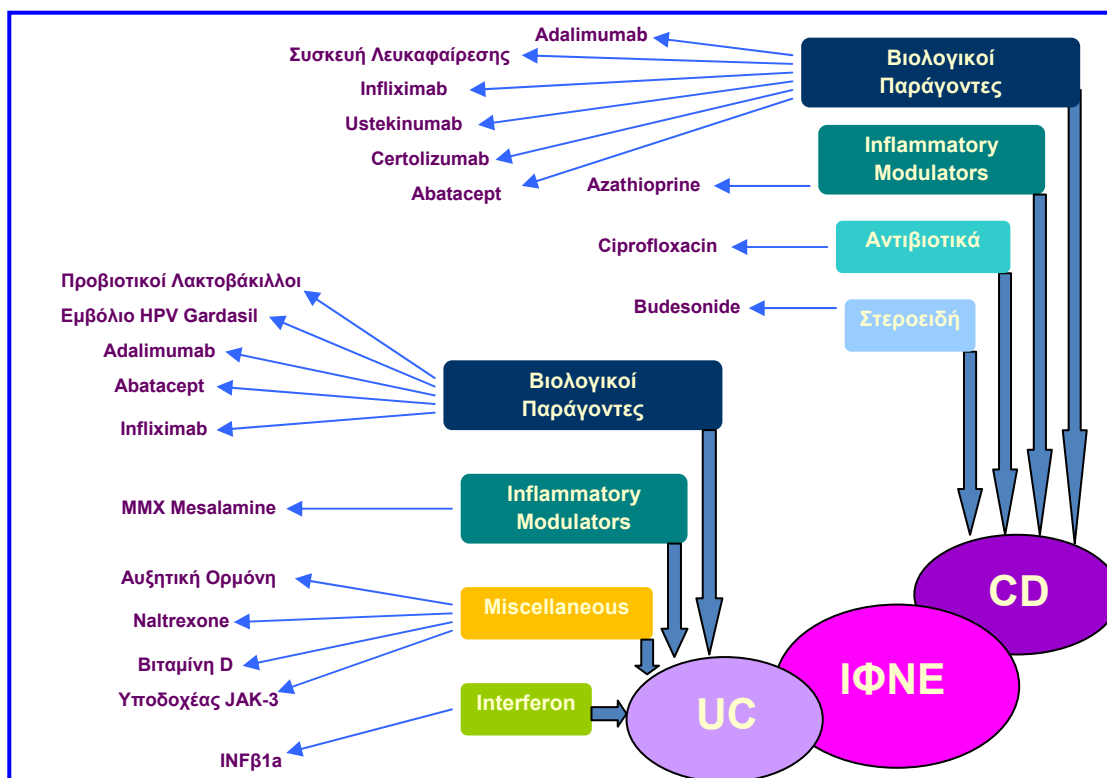
1.6 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα δύο νοσήματα, η CD και η UC, εμφανίζουν πολλά κοινά κλινικά, παθολογοανατομικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά. Όταν η CD εντοπίζεται μόνο στο παχύ έντερο, η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη και σε ένα ποσοστό 10% είναι αδύνατη, με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζεται η νόσος IC. Στις περιπτώσεις της IC η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη και συνήθως γίνεται με βάση τον χρόνο και την εξέλιξη της νόσου.³⁸ Η διαφορική διάγνωση της UC είναι ιδιαίτερα δύσκολη, λόγω των πολλών ιδιαιτεροτήτων της νόσου. Συνεπώς, ανάλογα με την έκταση, την ένταση, τον τρόπο εισβολής και τα προεξάρχοντα κατά περίπτωση συμπτώματα τίθεται και η διάγνωση. Απαιτείται η λεπτομερής λήψη ιστορικού, η αντικειμενική εξέταση, η προσεκτική εκτίμηση της διαδρομής της νόσου για μια πρώτη διάγνωση, όμως, η τελική διάγνωση δίνεται με βάση τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα.²⁰ Η διαφορική διάγνωση της CD περιλαμβάνει τις ίδιες παθήσεις, όπως η UC, αφού σε πολλές περιπτώσεις η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων και η βραδεία, ύπουλη διαδρομή τους, έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση. Ειδικότερα, για τη διάγνωση της CD μπορεί να υπάρχουν λανθασμένες διαγνώσεις που περιλαμβάνουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ξεχωριστές ανατομικές κατανομές της νόσου και διαφορετικούς βαθμούς φλεγμονής.^{20,23} Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ορισμένες κλινικές καταστάσεις, οι οποίες αφορούν στη διαφορική διάγνωση, όπως άλλες κολίτιδες με πιο σημαντική την UC, κάποια φάρμακα ειδικά τα ΜΣΑΦ, ορισμένες αγγειακές διαταραχές, παθήσεις του κολλαγόνου, κάποια νεοπλασία, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος και του λεμφώματος, άλλες μολυσματικές διάρροιες, καθώς και της εκκολπωματικής νόσου. Για τη διάγνωση της UC θα πρέπει να διαχωριστούν λοιμώδεις και μη λοιμώδεις αιτιολογίες. Στις λοιμώδεις αιτιολογίες συμπεριλαμβάνονται κολίτιδες που οφείλονται στον Κυτταρομεγαλοϊό (CMV), στο *Clostridium difficile* (*C.difficile*), στον Herpes Simplex Virus (HSV), στην *Aeromonas hydrophila*, στο *Campylobacter jejuni* και άλλα. Στα μη λοιμώδη αίτια αναφέρονται η οξεία αυτοπεριορισμένη κολίτιδα, η νόσος του Behçet, η CD, η Ηωσινοφιλική κολίτιδα, κάποια φάρμακα και τοξίνες, η χημειοθεραπεία και άλλα.²⁰

1.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Επειδή, ούτε η συμπτωματική, ούτε η χειρουργική θεραπεία δεν παρέχει θεραπεία για τις ΙΦΝΕ, οι πρωταρχικοί στόχοι της θεραπείας είναι να προκληθεί και να διατηρηθεί η ύφεση των συμπτωμάτων.⁷¹ Ο ορισμός της ύφεσης εξελίσσεται και έχει κινηθεί πέρα από τους διάφορους υποκειμενικούς δείκτες δραστηριότητας της νόσου που περιλαμβάνουν τη θεραπεία του βλεννογόνου και των ιστών, στοιχεία που συνδέονται στενότερα με τη βελτίωση των νόσων και θέτουν μακροπρόθεσμους στόχους θεραπείας και πρόληψης της βλάβης του εντέρου.^{72,73} Για την επίτευξη αυτών των στόχων, η πρόθεση είναι να ελαττωθούν τα συμπτώματα και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής του ασθενούς. Επομένως, είναι σημαντικό να εξεταστούν τυχόν δυσμενείς συνέπειες της θεραπείας, ιδιαίτερα όσον αφορά τις διαρκείς συνέπειες της βραχείας αγωγής και των δυσμενών επιδράσεων της θεραπείας συντήρησης. Άλλοι στόχοι μπορεί να είναι εξειδικευμένοι για τον συγκεκριμένο ασθενή, όπως π.χ. θεραπεύοντας ένα συρίγγιο ή επιτυγχάνοντας τη φυσιολογική ανάπτυξη σε ένα παιδί.⁷⁴ Επομένως, η συνήθης αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ χρησιμοποιεί ένα εύρος φαρμάκων που στοχεύουν στην ύφεση της νόσου, την άρση ή καθυστέρηση της εξέλιξής της, τη μείωση της φλεγμονής του βλεννογόνου και την πρόληψη των επιπλοκών τόσο της νόσου όσο και της ίδιας της θεραπείας, ενώ ταυτόχρονα δίνετε έμφαση στην επαρκή και σωστή διατροφή, καθώς και στη διεπιστημονική προσέγγιση και υποστήριξη του ασθενούς. Η επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης, όπως προαναφέρθηκε διαφέρει και εξατομικεύεται για κάθε ασθενή, ανάλογα με τα συμπτώματα, το είδος της νόσου (UC,CD,IC), την ηλικία του ασθενούς, τις συννοσηρότητες που μπορεί να υπάρχουν και άλλους παράγοντες, οι οποίοι λαμβάνονται υπόψη κατά περίπτωση.^{75,76} Με ένα ευρύτερο φάσμα αμυντικής τακτικής που υπάρχει στην εποχή μας οι κλινικοί γιατροί θα μπορούν σύντομα να είναι σε θέση να βοηθήσουν τα άτομα με UC να επιτύχουν μια ανθεκτική νίκη ενάντια σε αυτή την εξασθενητική κατάσταση.^{77,78} Η θεραπεία μπορεί να είναι συντηρητική ή και χειρουργική.⁷⁹ Κατά τη συντηρητική θεραπεία χορηγούνται Αμινοσαλικυλικά (5-ASA) φάρμακα, όπως η Σουλφασαλαζίνη, η οποία μειώνει την έξαρση και βοηθά να παραμείνει η νόσος σε ύφεση και η Μεσαλαζίνη, η Ολσαλαζίνη και η Βαλσαλαζίδη, τα οποία αποτελούν νεότερα φάρμακα της κατηγορίας που έχουν λιγότερες παρενέργειες.⁸⁰ Επίσης, χορηγούνται Κορτικοστεροειδή φάρμακα, τα οποία μειώνουν την έξαρση και καταπραΰνουν ένα οξύ ξέσπασμα.⁸¹ Επιπρόσθετα, χορηγούνται Ανοσοκατασταλτικά σκευάσματα, όπως η Αζαθειοπρίνη και η Μεθοτρεξάτη, μια

κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για να καταστείλουν το ανοσοποιητικό σύστημα.⁸² Παράλληλα, χρησιμοποιούνται Βιολογικοί παράγοντες, οι οποίοι είναι μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύουν τον παράγοντα TNF- α , ο οποίος ευθύνεται για την επέκταση της φλεγμονής.⁸³ Επιπλέον, δίνονται αντιβιοτικά και φάρμακα συμπτωματικής θεραπείας.⁸⁰ Η χειρουργική θεραπεία αφορά στους ασθενείς, στους οποίους η συντηρητική θεραπεία απέτυχε και παρουσίασαν κάποια σοβαρή επιπλοκή και συμπτώματα οξείας κοιλίας. Η απώλεια της πυκνότητας των οστών θα πρέπει να προβλεφθεί ως δυνητικά σοβαρή επιπλοκή και πρέπει να ελέγχεται κατά τη διάγνωση και σε τακτά χρονικά διαστήματα, ενώ στις στρατηγικές διατήρησης της πυκνότητας των οστών περιλαμβάνεται η διακοπή του καπνίσματος και η καθημερινή συμπλήρωση ασβεστίου και βιταμίνης D.^{38,84} Τέλος, η πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας των νόσων έχει φέρει καρπούς στην ανάπτυξη μιας ευρείας ποικιλίας νέων θεραπευτικών παραγόντων, που εκτός από την κατοχή πραγματικής υπόσχεσης για ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη θεραπεία στο μέλλον, οι κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι τα νέα θεραπευτικά προϊόντα θα προσφέρουν πρόσβαση σε αυτούς τους παράγοντες για τους ασθενείς, των οποίων η ασθένεια έχει εξαντλήσει τις εγκεκριμένες θεραπείες (Εικόνα 6).⁸¹



Εικόνα 6: Θεραπεία ΙΦΝΕ^{20,23,38}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΙΦΝΕ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ΙΦΝΕ, αφορούν όπως έχει ειπωθεί σε δύο βασικά νοσήματα, την UC και την CD, ενώ στην αμφισβητούμενη περιοχή, μεταξύ των δύο βασικών κατηγοριών, βρίσκονται περιπτώσεις που έχουν χαρακτηριστικά, τα οποία ανήκουν τόσο στην UC όσο και στην CD, ή γενικώς υπάρχουν κλινικές, ακτινολογικές, ενδοσκοπικές ή ιστολογικές ιδιοτυπίες που δεν επιτρέπουν την ένταξή τους στη μία ή την άλλη οντότητα και αναφέρονται ως IC ή μη ταξινομήσιμες, μέχρις ότου η πορεία της νόσου επιτρέψει την ταξινόμησή τους.^{14,15}

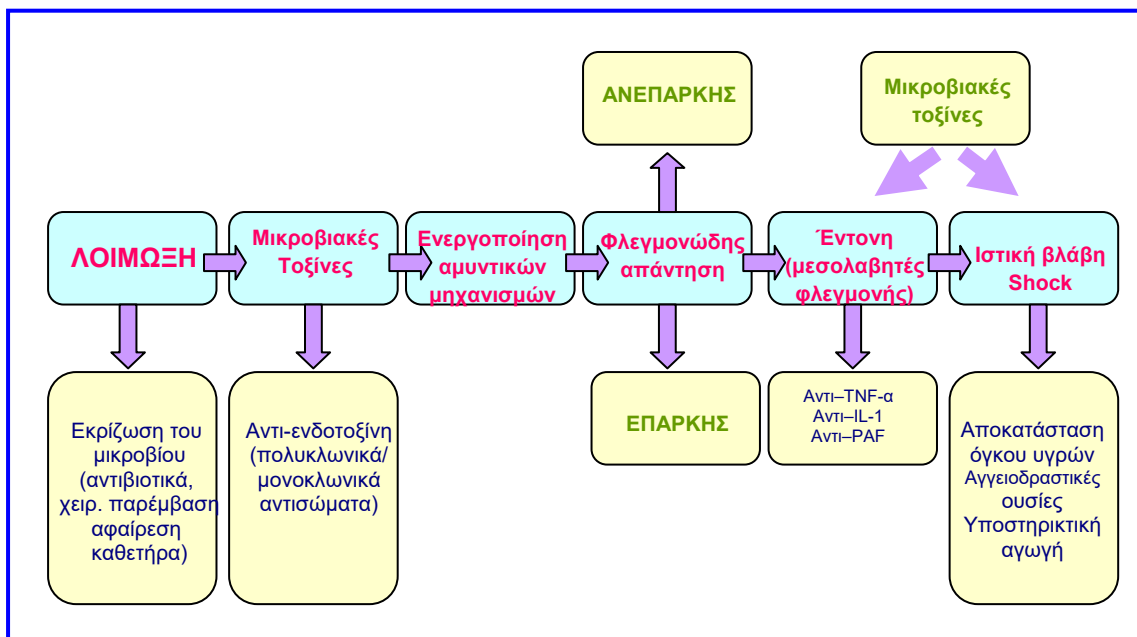
Η αιτιολογία των ΙΦΝΕ παραμένει άγνωστη, αν και θεωρείται γενικώς νόσημα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονται από ποικιλία εντερικών και εξωεντερικών εκδηλώσεων. Στην εκδήλωση των νοσημάτων αυτών εμπλέκονται περιβαλλοντικοί, γενετικοί, μικροβιακοί, αλλά και ανοσολογικοί παράγοντες. Αν και έχουν περιγραφεί διάφορα ανοσολογικά φαινόμενα (π.χ. αύξηση κυτταροκινών ή προσταγλανδινών) εν τούτοις, πολλά από αυτά μπορεί να μην είναι ειδικά ή να είναι επιφανόμενα δευτεροπαθή ως προς τη διεργασία της φλεγμονής. Οι ανοσοβιολογικοί παράγοντες θεωρείται ότι ενέχονται στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου με την αρχική αιτία να αποδίδεται σε ανοσολογική ανεπάρκεια του βλεννογόνου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι προσκολλητικές μορφές του εντεροπαθογόνου *E. coli*, μπορεί να προκαλεί επεισόδια φλεγμονής, στην οποία δύνανται να συμμετέχουν λεμφοειδή κύτταρα.^{16,85} Η γενετική προδιάθεση των ΙΦΝΕ, ενδέχεται να αφορά σε παράγοντες (γλυκοπρωτεΐνη) του εντερικού επιθηλίου, οι οποίοι αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικά αίτια που προκαλούν ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής. Η σημασία ποικίλων μικροβιακών παραγόντων έχει ερευνηθεί συστηματικά με αρνητικά όμως, αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένου και του *μυκοβακτηριδίου* της παραφυματιώσεως.⁸⁶

2.1 ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ανθρώπινη ύπαρξη δε θα υφίστατο, δίχως την ύπαρξη των μικροοργανισμών που την περιβάλλουν, διότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε μια σειρά από διεργασίες απαραίτητες για την ανθρώπινη επιβίωση, όπως η φωτοσύνθεση, η παραγωγή αζωτούχων ενώσεων, η παραγωγή βιταμινών στο έντερο του ανθρώπου και εν τέλει, η αποσύνθεση του ανθρωπίνου σώματος.⁸⁷

2.1.1 Λοιμώδη Νοσήματα

Η ζωή του ανθρώπου από τη στιγμή της γέννησής του είναι συνυφασμένη με τη συμβίωσή του μαζί με μια πλειάδα μικροοργανισμών, όπως ιοί, βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα και παράσιτα. Από την τεράστια αυτή ποικιλία των μικροοργανισμών μόνο ένας μικρός αριθμός, υπό ειδικές συνθήκες είναι παθογόνος για τον άνθρωπο.⁸⁷ Συνεπώς, η λοιμώδης νόσος ή λοίμωξη είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των μικροοργανισμών και των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή (Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Η Συστηματική Φλεγμονώδης Απάντηση^{87,88}

Ορισμένα λοιμώδη νοσήματα είναι ασυμπτωματικά, κάποια προκαλούν υποκλινική νόσηση, ενώ άλλα είναι δυνητικά θανατηφόρα. Τα παθογόνα επιδρούν διαμέσου των τοξινών τους, άμεσα ή έμμεσα.^{88,89} Τα λοιμώδη διαφοροποιούνται από άλλα νοσήματα, λόγω του ότι τα αίτια ανάπτυξής τους είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί, τα οποία μπορούν να ταυτοποιηθούν, είναι μεταδοτικά, δυνητικά ιάσιμα λόγω ευαισθησίας των παθογόνων στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (αντιβιοτικά), ενώ αρκετά προλαμβάνονται με εμβολιαστική ανοσοποίηση, με τη λήψη ατομικών προστατευτικών μέτρων ή με την προφυλακτική χημειοπροφύλαξη.^{87,88}

2.1.2 Πηγές και τρόποι μετάδοσης των λοιμωδών παραγόντων

Η μετάδοση των λοιμωδών νοσημάτων στον άνθρωπο επιτυγχάνεται διαμέσου των Δεξαμενών των λοιμογόνων παραγόντων και της αποτελεσματικής Οδού μετάδοσης των παθογόνων μικροοργανισμών.⁹⁰

2.1.2.1 Δεξαμενές λοιμογόνων παραγόντων

Η ανθρώπινη δεξαμενή σχετίζεται με λοιμώδη που προσβάλλουν αποκλειστικά τον άνθρωπο, όπως ηπατίτιδες Β και C (ηπατίτιδα Β-HBV, ηπατίτιδα C-HCV), χολέρα και σιγκέλλωση.⁹⁰ Η ζωική δεξαμενή είναι απαραίτητη για τη μετάδοση ανθρώπινων λοιμωδών παραγόντων στον αναπτυσσόμενο και τον αναπτυγμένο κόσμο. Παραδείγματα ζωνοσών με μετάδοση στον άνθρωπο χωρίς τη μεσολάβηση αρthropόδων είναι: α) κοτόπουλα πτηνοτροφείων: λοιμώξεις από *Salmonella* ή *Campylobacter jejuni* β) οικόσιτες γάτες: τοξοπλάσμωση γ) δεσποζόμενα ή άγρια ζώα: λοίμωξη από *Giardia* δ) ζώα παραγωγής: λοίμωξη από *Cryptosporidium parvum*. Στα λοιμώδη για τα οποία απαιτείται η μεσολάβηση των αρthropόδων για τη μετάδοση περιλαμβάνονται η ελονοσία, ο κίτρινος πυρετός, ο δάγκειος πυρετός και οι ρικετσιώσεις.^{88,89} Οι περιβαλλοντικές δεξαμενές α) νερό: το μολυσμένο με εντεροπαθογόνα νερό είναι κύρια αιτία τροπικών νοσημάτων, καθώς και ηπατίτιδας Α. β) έδαφος: αποτελεί πηγή σπορογόνων παραγόντων, όπως των *Clostridium* και του βακίλου του άνθρακα.^{89,90}

2.1.2.2 Οδός μετάδοσης παθογόνων μικροοργανισμών

Η μετάδοση επιτελείται: α) αερογενώς: ιοί κρυολογήματος, γρίπης, νόσος λεγεωνάριων β) μέσω άμεσης επαφής γ) από άτομο σε άτομο, διαδερμικά: μολυσματικό κηρίο, τριχόφυτα, ψώρα, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: ηπατίτιδα, HIV δ) εντεροστοματική: σιγκελλώσεις, Giardiasis, ηπατίτιδα Α ε) διαμέσου μεταγγίσεων αίματος και παραγώνων: ηπατίτιδες Β και C, HIV ή νύξης από μολυσμένες βελόνες, ιατρικά εργαλεία (ναρκομανείς, ιατρονοσηλευτικό προσωπικό) στ) δήγματα εντόμων: κουνούπια (ελονοσία, λεισμανίαση), κρότωνες (babesiosis), κοριοί (νόσος Chaga) η) διαδερμική: έλμινθες (σχιστόσωμα, νηματοσκώληκες, στρογγυλοειδίωση) θ) τροφιμογενώς και υδατογενώς: σιγκελλώσεις, χολέρα, *Giardia*, αμοιβάδωση.^{89,90}

2.1.3 Παθογένεια των Λοιμωδών Νοσημάτων

Ο μηχανισμός ανάπτυξης της λοίμωξης αρχίζει με τη μικροβιακή είσοδο στον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ ακολουθούν διαδοχικά τα εξής στάδια: α) πολλαπλασιασμός μικροβίων β) εξουδετέρωση των μηχανισμών άμυνας του ξενιστή. γ) ιστική εκλεκτικότητα και προσβολή δ) πρόκληση ιστικών βλαβών ε) μεταβίβαση σε νέους ξενιστές.⁹¹ Οι σημαντικότερες διαδικασίες με τις οποίες οι παθογόνοι μικροοργανισμοί προκαλούν λοίμωξη είναι οι εξής:

α) ενδοτοξίνες και εξωτοξίνες: τα παθογόνα εκκρίνουν εξωτοξίνες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από διάφορες ιδιότητες, στις οποίες περιλαμβάνονται αναστολή σύνθεσης πρωτεϊνών (τοξίνη διφθερίτιδας), νευροτοξικότητα (*κλωστηρίδιο τετάνου*, αλλαντίασης) και εντεροτοξικότητα, που προκαλεί εντερική έκκριση νερού και ηλεκτρολυτών (*E. coli*, χολέρα). Η ενδοτοξίνη αποτελεί τη λιποπολυσακχαρίδη (LPS) του κυτταρικού τοιχώματος των Gram αρνητικών βακτηριδίων. Ενοχοποιείται για τον πυρετό, την υπόταση, το shock, την ενδαγγειακή πήξη και σε αυξημένες δόσεις τον θάνατο.^{88,89}

β) παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α), ο οποίος απελευθερώνεται από ορισμένα φαγοκύτταρα (μακροφάγα/μονοκύτταρα) και από μη-φαγοκύτταρα (λεμφοκύτταρα, natural killers), ως απάντηση σε λοιμώξεις και φλεγμονώδη ερεθίσματα. Περιλαμβάνονται μεταξύ των φλεγμονωδών ερεθισμάτων η βακτηριακή ενδοτοξίνη (LPS), η τοξίνη του συνδρόμου

του τοξικού shock και αντιγόνα μυκήτων και πρωτόζωων. Ο TNF-α στη συνέχεια διεγείρει την απελευθέρωση πολυάριθμων μεσολαβητών της φλεγμονής και ιστικών τροποποιητών. Συνεπώς, ο TNF-α ευθύνεται για τις περισσότερες από τις βλάβες της φλεγμονής.^{89,91}

γ) Ιστική προσβολή με χαρακτηριστικά ορισμένα παθογόνα, όπως ο *χρυσίζων σταφυλόκοκκος* με ιδιότητες ιστικής καταστροφής, π.χ. σχηματισμού αποστημάτων και βακτηριαιμίας, καθώς επίσης και παραγωγής τοξινών οι οποίες ευθύνονται για διαρροϊκές κενώσεις και δερματικά ερυθήματα.⁹¹

δ) Δευτερογενή ανοσολογικά φαινόμενα κατά, τα οποία οι παθογόνοι μικροοργανισμοί ως επί των πλείστων μπορούν να ενεργοποιήσουν δευτερογενείς ανοσολογικούς μηχανισμούς, όπως, ενεργοποίηση του συμπληρώματος, σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων και κυτταρόλυση μέσω αντισωμάτων.⁹¹

ε) αποφυγή αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή στην οποία περιλαμβάνονται τα εξής:
 α) αντοχή στα λιπαρά οξέα και το όξινο pH του δέρματος (*σταφυλόκοκκοι*) β) υπέρβαση του φραγμού των βλεννογόνων, ο οποίος δεσμεύει και διευκολύνει την απομάκρυνση των μικροοργανισμών μέσω της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης, του βήχα, της ούρησης
 γ) αντίσταση στους αντιμικροβιακούς παράγοντες των διαφόρων εκκρίσεων (λυσοζύμη, ιντερφερόνες) και στη γαστρική οξύτητα δ) συμβατότητα με τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα.^{89,90}

2.1.4 Διάγνωση των Λοιμωδών Νοσημάτων

Η διάγνωση των λοιμωδών νοσημάτων στηρίζεται: α) στα επιδημιολογικά δεδομένα (γρίπη) β) στη γνώση της γεωγραφικής κατανομής των νοσημάτων ανά περιοχές της γης (ελονοσία) γ) στην επαγγελματική ενασχόληση του ασθενούς (άνθρακας) δ) στην εκτίμηση των περιβαλλοντικών παραγόντων (λεπτοσπείρωση) ε) στο ταξιδιωτικό ιστορικό σε περιοχές με ενδημικά τροπικά νοσήματα. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση του λοιμώδους νοσήματος απαιτεί:

Μικροβιολογικές εξετάσεις α) άμεση αναγνώριση του παθογόνου αιτίου σε κεχρωσμένα ή πρόσφατα παρασκευάσματα (συνήθως επιχρίσματα), ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ιστολογική εξέταση υλικού από λήψη βιοψίας β) απομόνωση σε ειδική καλλιέργεια

βιολογικού υλικού αίματος, μυελού οστών (φυματίωση, βρουκέλλωση, λεισμανίαση, ιστοπλάσμωση), σωματικών υγρών, κοπράνων, ιστών.⁸⁹

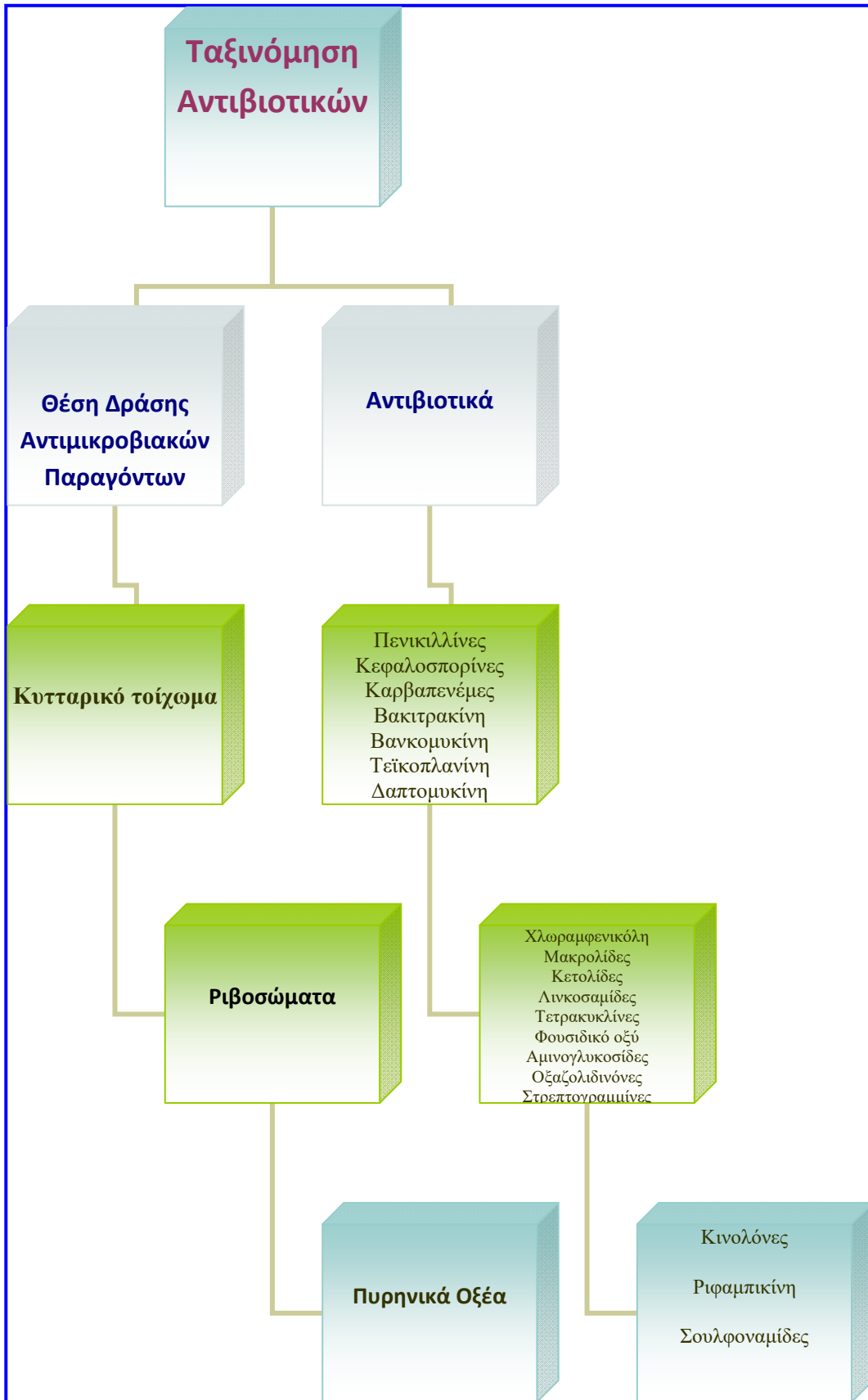
Ανοσολογικές εξετάσεις α) ανίχνευση του μικροβιακού αντιγόνου (*μηνιγγιτιδόκοκκος*, *πνευμονιόκοκκος*) β) ανίχνευση IgM αντισωμάτων (τοξόπλασμα, ηπατίτιδα Α) γ) ορολογικές αντιδράσεις: αυξανόμενος τίτλος αντισωμάτων (τυφοειδής πυρετός, βρουκέλλωση, HIV), στενή συσχέτιση με κλινικά σύνδρομα, ανίχνευση λανθάνουσας νόσου (σύφιλη, σχιστοσωμίαση, τρυπανοσωμίαση) δ) δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (φυματίωση, ιστοπλάσμωση, λεισμανίαση).

Απεικονιστικές εξετάσεις: απλές ακτινογραφίες, σπινθηρογράφημα, υπερηχογράφημα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία (CT ή MRI).⁸⁹

2.1.5 Αντιμικροβιακά φάρμακα

Η επιτυχής θεραπεία των λοιμώξεων βασίζεται στην αναγνώριση των παθογόνων μικροοργανισμών με τις κατάλληλες καλλιέργειες των δειγμάτων ή στα επιδημιολογικά δεδομένα των λοιμώξεων, καθώς και στην ορθή επιλογή των κατάλληλων αντιβιοτικών. Πληθώρα αντιβιοτικών διατίθενται στην κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση των νοσοκομειακών και των λοιμώξεων της κοινότητας. Τα αντιβιοτικά φάρμακα ταξινομούνται ανάλογα με τη θέση δράσης τους στο μικροβιακό κύτταρο και ανάλογα με το αποτέλεσμα της δράσης τους σε μικροβιοκτόνα ή μικροβιοστατικά.^{87,88}

Θέση δράσης και ταξινόμηση των αντιμικροβιακών παραγόντων α) Κυτταρικό τοίχωμα: Πενικιλίνες, Κεφαλοσπορίνες, Καρβαπενέμες, Βακιτρακίνη, Βανκομυκίνη, Τεϊκοπλανίνη, Δαπτομυκίνη β) Ριβοσώματα: Χλωραμφενικόλη, Μακρολίδες, Κετολίδες, Λινκοσαμίδες, Τετρακυκλίνες, Φουσιδικό οξύ, Αμινογλυκοσίδες, Οξαζολιδινόνες, Στρεπτογραμμίνες γ) Πυρηνικά οξέα: Κινολόνες, Ριφαμικίνη (Εικόνα 8).^{89,91}



Εικόνα 8: Ταξινόμηση των αντιβιοτικών ^{89,91}

2.2 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΙΦΝΕ

Η εμφάνιση λοιμώξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, μπορεί να συμβεί λόγω της κείμενης ανοσοκαταστολής και ως εκ τούτου να υπάρχει αναζωπύρωση ευκαιριακών λοιμώξεων, οι οποίες βρίσκονταν υπό λανθάνουσα μορφή στον οργανισμό, με αποτέλεσμα τη δυσχέρεια συνέχισης της θεραπείας των ΙΦΝΕ, την εμφάνιση επιπλοκών και την αύξηση της θνητότητας.⁸²

2.2.1 Κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Η εμφάνιση λοιμώξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να επιδεινώσει μια ήδη σοβαρή κολίτιδα και να χειροτερέψει την πρόγνωση της νόσου. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ αποτελούν έναν *arriogri* πληθυσμό με αμυντικό σύστημα σε καταστολή. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Infliximab.^{92,93} Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν ενδέχεται η χρήση του Infliximab σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζόντων λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης ταυτόχρονης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.⁹⁴ Ο ενδεδειγμένος εργαστηριακός και κλινικός έλεγχος των ασθενών με ΙΦΝΕ γενικά, για ανεύρεση τυχόν ευκαιριακών λοιμώξεων πρέπει να εφαρμόζεται και μάλιστα σε αρχικά στάδια διάγνωσης της νόσου και πριν την έναρξη θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.⁹⁵ Η δε συνεχής παρακολούθηση, η ενημέρωση και η εκπαίδευση του ασθενούς θα καταστήσει δυνατή την όσο το δυνατόν ορθότερη και αντικειμενικότερη θεραπευτική προσέγγιση.^{96,97} Ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ οφείλεται κυρίως, στην ανοσοκαταστολή των ασθενών, σε ιογενείς παράγοντες, την ύπαρξη ΗCV και HBV ιών, τον CMV, το *C. difficile* και τη Φυματίωση (Φυματίωση-TB).^{98,99}

2.2.1.1 Ανοσοκαταστολή

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ανοσοτροποποιητικούς και βιολογικούς παράγοντες χαρακτηρίζονται ως ανοσοκατασταλμένοι και σε κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Αντίστοιχες λοιμώξεις προκαλούνται από μικροοργανισμούς, οι οποίοι εκμεταλλεύονται το αποδυναμωμένο σύστημα άμυνας και προκαλούν λοίμωξη, ενώ συνήθως θα προκαλούσαν ήπια μορφή λοίμωξης ή καθόλου λοίμωξη σε ανοσοεπαρκείς

ξενιστές. Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων συμπεριλαμβάνονται: κακή διατροφή, μεγαλύτερη ηλικία, πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια, HIV λοίμωξη, χρόνιες ασθένειες, καθώς και η χρήση κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών παραγόντων και η θεραπεία με anti-TNF.^{100,101}

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι καταστολή του TNF-α μπορεί να αποκρύψει συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό. Η πρόωμη αναγνώριση των άτυπων κλινικών εμφανίσεων των σοβαρών λοιμώξεων και της τυπικής κλινικής εμφάνισης των σπάνιων και ασυνήθιστων λοιμώξεων είναι σημαντική, ούτως ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν δεσμευτές του TNF είναι περισσότερο επιρρεπείς σε σοβαρές λοιμώξεις.^{102,103} Έχουν παρατηρηθεί φυματίωση, βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης και της πνευμονίας, διηθητικές μυκητιασικές, ιογενείς και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με Infliximab. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις λοίμωξης ήταν θανατηφόρες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις με δείκτη θνησιμότητας > 5% περιλαμβάνουν πνευμονοκύστωση, καντιντίαση, λιστερίωση και ασπεργίλλωση.^{104,105}

2.2.1.2 Καρκινογένεση-ανοσοκαταστολή

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου λόγω της μακράς διάρκειας φλεγμονής του εντέρου, αλλά και λόγω των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει κίνδυνο για κακοήθειες που σχετίζονται με τη θεραπεία σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.¹⁰⁶ Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων κακοηθειών, δεδομένου ότι οι ανοσοτροποποιητές και οι βιολογικοί παράγοντες επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα και πιθανώς προάγουν την καρκινογένεση.¹⁰⁷ Συγκεκριμένα οι κακοήθειες στην ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν λεμφώματα, οξεία μυελογενή λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, καρκίνο δέρματος και καρκίνο του ουροποιητικού συστήματος.^{108,109} Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει υπερβολικός κίνδυνος για λέμφωμα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με έκθεση σε ανταγωνιστές TNF-α.¹¹⁰ Η χρήση των TNF-α παραγόντων και ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος μη-Hodgkin (NHL) σε ενήλικες ασθενείς με CD. Είναι σχεδόν βέβαιο, ότι η σοβαρή χρόνια ανοσοκαταστολή και η σχετιζόμενη με αυτήν ανοσοτροποποίηση μπορεί να οδηγήσουν στον ανώμαλο πολλαπλασιασμό των Β κυττάρων.^{111,112,113} Οι ασθενείς που

εκτέθηκαν σε ανταγωνιστές TNF-α έχει βρεθεί να είναι 1,5 έως 2 φορές πιο πιθανό να αναπτύξουν μελάνωμα σε σχέση με εκείνους που δεν εκτέθηκαν.¹¹⁰ Λόγω της ανοσοκαταστολής που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΙΦΝΕ, η οποία είναι απόρροια της νόσου, της φαρμακευτικής αγωγής και της πιθανής καρκινογένεσης δυνητικά αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς, παρότι η "ελάχιστη" ανοσοκαταστολή είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί.¹¹⁴

2.2.1.3 Γρίπη Α (H1N1) και Εποχική γρίπη

Ο ιός της πανδημικής γρίπης Α (H1N1) επηρεάζει κυρίως νεαρούς ασθενείς, ενώ όσοι ασθενείς είναι υπό ανοσοκαταστολή θεωρούνται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη Α (H1N1). Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική αγωγή βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών λοίμωξης από τον ιό της γρίπης (H1N1), με συχνότερη επιπλοκή την πνευμονοκοκκική λοίμωξη.^{115,116} Οι γενικές προφυλάξεις για τον περιορισμό της ανθρώπινης μετάδοσης του ιού θα πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς με ΙΦΝΕ, ανεξάρτητα από την κατάσταση του ανοσοποιητικού τους συστήματος. Τα ατομικά προστατευτικά μέτρα για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης ή μετάδοσης της γρίπης δε διαφέρουν για τον ασθενή με ΙΦΝΕ από το ευρύ κοινό. Τα μέτρα αυτοπροστασίας είναι κυρίως: α) αποφυγή στενής επαφής με άτομα που νοσούν β) συχνή υγιεινή των χεριών γ) αποφυγή μετάδοσης του ιού μέσω της επαφής με τα μάτια, τη μύτη ή το στόμα (European Center for Disease Control - ECDC).^{117,118}

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα θα πρέπει να εμβολιάζονται κατά της εποχικής γρίπης, έναντι του ιού H1N1, καθώς και με το εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου. Επίσης, θα πρέπει να λαμβάνονται επιπρόσθετα μέτρα πρόληψης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς όπως η χημειοπροφύλαξη μετά από ην έκθεση στον ιό, η οποία παρέχει αποτελεσματική αντιμετώπιση κατά το πρώιμο στάδιο της λοίμωξης. Η σοβαρή κλινική λοίμωξη με τη γρίπη Α (H1N1) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αντική θεραπεία και με συμβουλές από ειδικό Λοιμωξιολόγο. Επιπλέον, είναι απαραίτητη η διερεύνηση του αντίκτυπου της λοίμωξης από τη γρίπη Α (H1N1) σε νέους ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, όπως η ΙΦΝΕ.^{119,120}

2.2.1.4 Ηπατίτιδα Β και C

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις HBV και HCV λοίμωξης, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, απόρροια της χρήσης των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων και της ανοσοκατασταλτικής τους δράσης και ως εκ τούτου της αναζωπύρωσης της χρόνιας ιογενούς νόσου.^{121,122,123} Μελέτες δείχνουν, ότι υπάρχει πιθανότητα ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ από αυτόν του γενικού πληθυσμού και μάλιστα φάνηκε σε μικρότερης ηλικίας ασθενείς με CD. Από τη λήψη του ιστορικού δε, σε αυτούς τους ασθενείς πιθανολογείται ότι ο τρόπος μετάδοσης είχε συμβεί μέσω μετάγγισης μετά από χειρουργική επέμβαση.^{124,125} Σε περίπτωση ταυτόχρονης ύπαρξης HBV ή HCV λοίμωξης, σε ασθενή με ΙΦΝΕ, ο οποίος λαμβάνει θεραπεία με Infliximab πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αντικής αγωγής με ιντερφερόνη, η οποία θα δράσει με ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού, ενώ χρειάζεται συστηματική παρακολούθηση των τρανσαμινασών, αν και η παράλληλη θεραπεία της ηπατίτιδας δε φαίνεται να επηρεάζει την παράλληλη θεραπεία της ΙΦΝΕ. Θεωρείται αυτονόητο ότι οι HBV οροαρνητικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ, θα πρέπει να εμβολιάζονται, αν και πρέπει να συνυπολογίζεται η πιθανότητα επηρεασμού της αποτελεσματικότητάς του από την ανοσοανεπάρκεια, λόγω της θεραπευτικής προσέγγισης.^{122,123} Εκτός βέβαια από την εμφάνιση HCV λοίμωξης σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΙΦΝΕ, έχει παρατηρηθεί και η αντίστροφη κατάσταση της εμφάνισης της ΙΦΝΕ σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, πιθανώς μιας μορφής ΙΦΝΕ η οποία προϋπήρχε σε λανθάνουσα μορφή.^{125,126}

2.2.1.5 Κυτταρομεγαλοϊός

Ο CMV αποτελεί μια ευκαιριακή λοίμωξη, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η πλειοψηφία των πρωτοπαθών λοιμώξεων με CMV είναι ασυμπτωματικές, ενώ αν και ο ιός μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη δύναται να υπάρχει σε λανθάνουσα μορφή, εν τούτοις είναι σπάνια η παρουσία του σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, κυρίως σε χώρες με χαμηλό βιοτικό επίπεδο.⁹⁸ Η CMV κολίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί ως οξεία έξαρση της CD ή της UC και σε περίπτωση σοβαρής CMV λοίμωξης, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά και να εντάσσεται στην αντιμετώπιση η αντική αγωγή.^{102,103} Αυξημένο κίνδυνο επίσης, για εμφάνιση συμπτωμάτων (λεμφώματος) από τον ιό Epstein-Barr (EBV) έχουν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό λόγω της

ανοσοκαταστολής.¹²⁷ Στις περισσότερες δε περιπτώσεις EBV λοίμωξης, δεν απαιτείται αντική αγωγή, ενώ όταν χορηγηθεί αντική αγωγή με ακυκλοβίρη δεν εμφανίζει μεγάλη αποτελεσματικότητα.^{128,129}

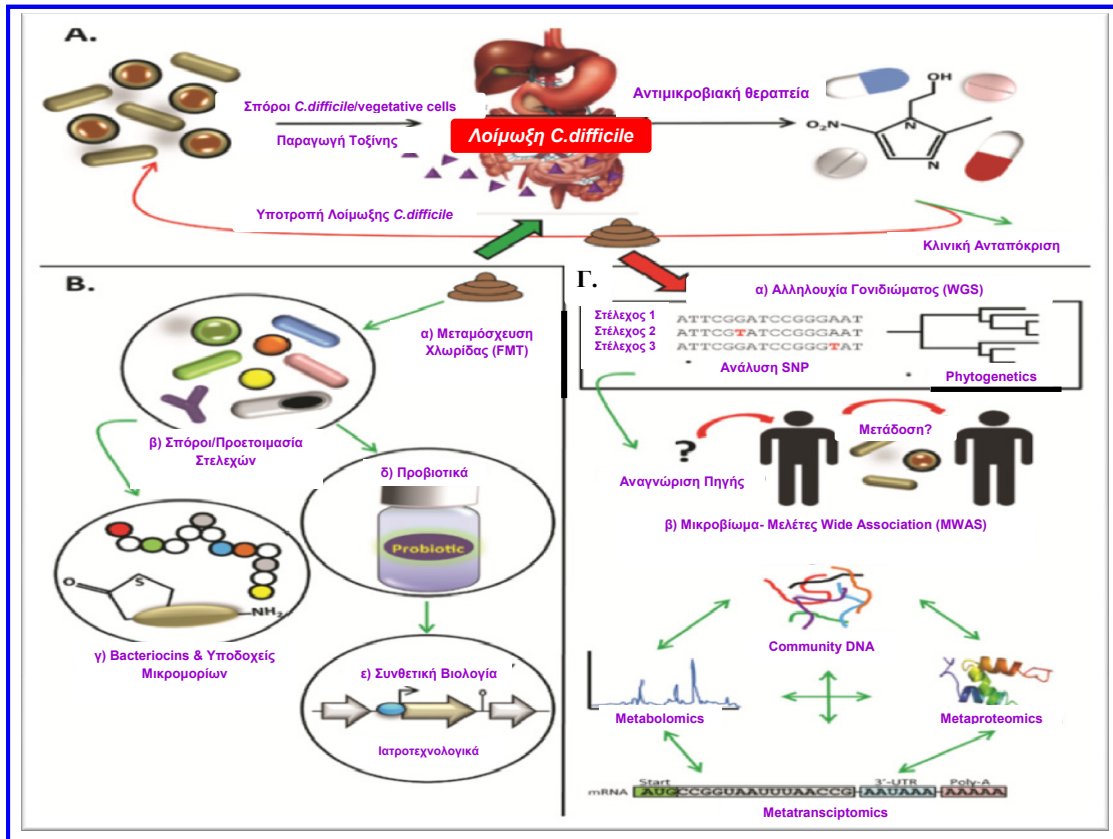
2.2.1.6 *Clostridium difficile*

Φυσιολογικά, οι μικροβιακές αποικίες εντοπίζονται σε όλες τις επιφάνειες του σώματος μας, με κυρίαρχη την εντερική χλωρίδα, η οποία διατηρεί εκατομμύρια βακτήρια, τα οποία ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των ατόμων και εξαρτώνται από την ηλικία, την διατροφή και την κατάσταση της υγείας του φορέα.¹³⁰ Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα βακτηριακά κύτταρα, τα οποία βρίσκονται στη γαστρεντερική οδό εμφανίζουν μια διαρκή επικοινωνία και συνεργασία με τα κύτταρα-ξενιστές, διαδραματίζοντας προστατευτικό ρόλο στην εύρυθμη λειτουργία της ανοσολογικής κατάστασης του εντερικού αυλού.¹³¹ Ως εκ τούτου, το *C. difficile* θεωρείται μέλος της εντερικής χλωρίδας, ενώ η άμεση αλληλεπίδρασή του με τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου δημιουργεί μια αλυσιδωτή κλιμάκωση φλεγμονών, οι οποίες συμβάλλουν σε εντερικές παθήσεις, όπως η διάρροια και η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα. Η αλόγιστη χορήγηση αντιβιοτικών φαρμάκων προκαλεί την καταστροφή αυτών των προστατευτικών βακτηρίων με αποτέλεσμα το *C. difficile* να ακμάζει προκαλώντας έντονου βαθμού αλλοιώσεις στον εντερικό χιτώνα.^{132,133} Ως κύριος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της λοίμωξης με *C.difficile* ενοχοποιείται η παρατεταμένη κατανάλωση αντιβιοτικών κυρίως «ευρέως» φάσματος, όπως κεφαλοσπορίνες, μακρολίδες, κλινδαμυκίνη και οι κινολόνες σε αντίθεση με ελάχιστες περιπτώσεις, οι οποίες έχουν καταγραφεί με ενοχοποίηση της μετρονιδαζόλης και της βανκομυκίνης. Επίσης, η χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η μεθοτρεξάτη ή η ιντερλευκίνη, καθώς και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων είναι δυνατόν να προκαλέσουν απορρύθμιση της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας, καθιστώντας το εντερικό τοίχωμα εύπορο έδαφος προς ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό του *C.difficile*, το οποίο προκαλεί την έκκριση υψηλών επιπέδων τοξινών.^{134,135}

Η συχνότητα της λοίμωξης με *C.difficile* σε ασθενείς με ΙΦΝΕ αποτελεί ένα υπαρκτό ερώτημα για τη σύγχρονη επιστημονική κοινότητα και φαίνεται ότι έχει αυξητική τάση, με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να εμφανίζουν επιβαρυσμένη κλινική εικόνα, αύξηση της ανθεκτικότητας στις κινολόνες, καθώς και αύξηση της θνητότητας.^{136,137} Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας και η πιθανότητα υποτροπής εξαρτάται από την αμυντική δυνατότητα

του ασθενούς. Η δε, πιθανότητα υποτροπής είναι συχνή και μπορεί να επαναλαμβάνεται. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών και όχι βιολογικών παραγόντων έχει συσχετιστεί με την επιμόλυνση με *C. difficile* σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.¹³⁸ Η πλειοψηφία των ατόμων που έχουν *C. difficile* στο σώμα τους είναι ασυμπτωματικοί φορείς. Στον υγιή ενήλικα πληθυσμό, ο ρυθμός μεταφοράς του *C. difficile* κυμαίνεται μεταξύ 4% και 8%. Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, λόγω αυξημένου κινδύνου και σοβαρών επιπλοκών της λοίμωξης με *C. difficile* είτε και συλλοίμωξης με CMV, συστήνεται αναζήτηση λοιμώξεων στην αρχική διερεύνηση κάθε έξαρσης της νόσου, με στόχο έγκαιρη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας και προσοχή στη λήψη αντιβιοτικών για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης αντοχής.^{139,140} Τα τυπικά χαρακτηριστικά της λοίμωξης με *C. difficile* αφορούν σε: υδαρή διάρροια (15-30 ημερησίως με αίμα, βλέννη και πύον), κοιλιακό άλγος ή κολικό με ευαισθησία στην ψηλάφηση και κράμπες, πυρετό, ναυτία, λευκοκυττάρωση και υπολευκωματιναιμία. Ενώ, η κερανοβόλος κολίτιδα περιλαμβάνει συμπτώματα παραλυτικού ειλεού, με διάρροια, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ταχυκαρδία, υπόταση, περιφερικό οίδημα και τοξικό megacolon. Κύριες επιπλοκές από τη λοίμωξη αποτελούν η αφυδάτωση, η νεφρική ανεπάρκεια, η βακτηριαιμία και πιο σπάνια το τοξικό megacolon, καθώς και η διάτρηση εντέρου με ανάπτυξη περιτονίτιδας και σηψαιμίας.^{141,142}

Τα κλωστηρίδια του *C. difficile* είναι αναερόβια κινητά βακτήρια, θετικά κατά Gram χρώση, τα οποία παρουσιάζουν βέλτιστη ανάπτυξη σε άγαρ ανθρώπινου αίματος σε θερμοκρασίες σώματος με απουσία οξυγόνου, η οποία όταν ενισχύεται διεγείρει την παραγωγή σπόρων, τα οποία είναι ανθεκτικά σε ακραίες συνθήκες.^{143,144} Ο κύκλος ζωής του *C. difficile* αρχίζει με τη μορφή σπορίων, τα οποία μεταδίδονται εύκολα και είναι ανθεκτικά στη θερμότητα, τα οξέα, τα αντιβιοτικά και τα αντισηπτικά προϊόντα καθαρισμού. Αμέσως μετά την κατάποση, επέρχεται η καταστροφή των βλαστικών κυττάρων από τα γαστρικά όξινα υγρά, ενώ τα σπόρια διαπερνούν τον στόμαχο και ενδέχεται να αναπτυχθούν στο λεπτό έντερο σε βλαστικά κύτταρα μετά την επαφή τους με τα χολικά άλατα, αποικίζοντας εν συνεχεία το κόλον (Εικόνα 9).^{145,146} Καθώς, οι σπόροι του *C. difficile* ανευρίσκονται σε ποικίλα περιβάλλοντα εντός και εκτός νοσοκομειακού χώρου, ενδέχεται σε ορισμένα άτομα, τα οποία λαμβάνουν αντιβιοτική θεραπεία να μεταβάλλουν την μικροβιακή εντερική χλωρίδα τους, με κυρίαρχα τα βακτηριοειδή (>90%), οδηγώντας σε υπερανάπτυξη του κλωστηριδίου.^{147,148}



Εικόνα 9: Ο κύκλος μόλυνσης με *C. difficile* ^{145,146}

Η διάγνωση της λοίμωξης με *C. difficile* στηρίζεται στην κλινική εικόνα του ασθενούς, καθώς και στην αποδεδειγμένη παρουσία τοξικογόνου στελέχους του *C. difficile* στα κόπρανα. Πριν τη χρήση των δοκιμαστικών μέσων ανίχνευσης των τοξινών του *C. difficile*, κυρίως διαγνωστικά μέσα αποτελούσαν οι ενδοσκοπήσεις (κολονοσκόπηση και σιγμοειδοσκόπηση), οι οποίες αναδείκνυαν την ύπαρξη βλαβών ή το σχηματισμό «ψευδομεμβράνης» στον αυλό του παχέος εντέρου ή του ορθού, κατέχοντας εξαιρετικά υποδηλωτική θέση, αλλά όχι διαγνωστική της λοίμωξης.^{149,150,151} Όμως, σήμερα ο έλεγχος των τοξινών, κυρίως των τοξινών A και B αποτελεί διαγνωστική προσέγγιση πρώτης γραμμής λειτουργώντας συνδυαστικά με τις ενδοσκοπήσεις, αλλά και με άλλες τεχνικές όπως: απεικονιστικές (ακτινογραφία, υπερηχογραφία, αξονική τομογραφία).^{152,153} Μια νέα μέθοδος αντιμετώπισης της λοίμωξης με *C. difficile* είναι ο εμβολιασμός με ελάχιστα χειρισμένων μικροβίων από υγιείς δότες σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προσβληθεί, με στόχο τη διόρθωση της δυσβολίας και την αποκατάσταση της ομοιότητας της εντερικής χλωρίδας. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά

επιτυχημένη στη θεραπεία της υποτροπιάζουσας λοίμωξης του *C. difficile*, μιας ασθένειας, στην οποία η δυσβολία πιστεύεται ότι παίζει έναν κυρίαρχο παθογόνο ρόλο. Στον γενικό πληθυσμό, πολλαπλές μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού για υποτροπιάζουσα λοίμωξη με *C. difficile*, προσεγγίζει το 90%. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεθόδου αυτής για την ΙΦΝΕ είναι λιγότερο εδραιωμένη, αλλά τα αναδυόμενα δεδομένα υποστηρίζουν έναν πιθανό αυξημένο ρόλο σε αυτές τις ασθένειες.¹⁵⁴

2.2.1.7 Φυματίωση

Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης TB σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και μάλιστα, όταν αυτοί λαμβάνουν κορτικοστεροειδή και είναι και καπνιστές.¹⁵⁵ Έχουν γίνει αναφορές ενεργούς φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν Infliximab. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της TB ήταν η θεραπεία με αντι-TNF, η ανοσοκαταστολή καθώς και η νοσηλεία σε νοσοκομείο. Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι στην πλειοψηφία αυτών των αναφορών η TB ήταν εξωπνευμονική, εμφανιζόμενη είτε ως τοπική ή γενικευμένη νόσος.¹⁵⁶ Πριν την έναρξη της θεραπείας με Infliximab, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργή και μη ενεργή (λανθάνουσα) φυματίωση. Αν διαγνωστεί ενεργή TB, δεν πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία με το Infliximab.^{157,158} Χρήση αντιφυματικής θεραπείας θα πρέπει επίσης, να εξετάζεται πριν την έναρξη του Infliximab σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργούς φυματίωσης στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ένα επαρκές σχήμα θεραπείας. Κάθε ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι σε περίπτωση εμφάνισης σημείων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν TB (δηλ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Infliximab πρέπει να ζητά τη συμβουλή ιατρού.¹⁵⁹

2.2.2 Λοιμώδεις παράγοντες ως αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ

Στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ έχουν ενοχοποιηθεί λοιμώδεις παράγοντες, και ιδιαίτερα στην CD, στην οποία έχουν αναγνωριστεί άτυπα μυκοβακτηρίδια σε μικρή μειοψηφία ασθενών. Αρκετοί λοιμώδεις παράγοντες ενοχοποιούνται για την CD όπως το *Mycobacterium paratuberculosis*, ο ιός της ιλαράς paramyxovirus και κάποιες μορφές του *Ελικοβακτηριδίου* του πυλωρού. Για την UC ενοχοποιούνται μεταλλαγμένα στελέχη του

E. coli, καθώς και η συμμετοχή ποικίλων μικροβιακών προϊόντων.^{15,160} Οι παθογόνοι παράγοντες ενεργοποιούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις, τις οποίες αδυνατεί να ελέγξει και να αντιμετωπίσει το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου. Στις φλεγμονώδεις εντεροπάθειες έχουν διαπιστωθεί ποικίλες ανοσολογικές διαταραχές πιθανής παθογενετικής σημασίας. Συγκεκριμένα, μπορεί να ανευρεθεί αυξημένος αριθμός κυττάρων που φέρουν IgG και αύξηση των επιπέδων αυτών στον ορό και τον εντερικό βλεννογόνο, καθώς και αυξημένος αριθμός κυτταροτοξικών CD-8 λεμφοκυττάρων, στοιχεία ενδεικτικά έντονης ανοσολογικής αντίδρασης.^{161,162}

Οι συχνότητες εμφάνισης της UC και της CD δε σχετίζονται ευθέως με αυτή των λοιμωδών δυσεντεριών. Παρόλα αυτά, όμως, οι μικροβιακές λοιμώξεις παραμένουν ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της νόσου, δεδομένου ότι υπάρχουν φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων που οφείλονται σε γνωστά βακτηρίδια, ενώ πρόσφατα έχουν αναγνωρισθεί νέα βακτηρίδια, τα οποία προκαλούν εντερίτιδα και κολίτιδα, όπως π.χ. *Yersinia enterocolitica*, *Non-O group 1 Vibrio cholerae*. Επίσης, πολυάριθμες φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στα ζώα, οι οποίες έχουν κάποια ομοιότητα με τις μη ειδικές φλεγμονώδεις παθήσεις εντέρων στους ανθρώπους, οφείλονται σε βακτήρια ή ιούς και ειδικότερα, η υπόνοια ότι οι δύο αυτές παθήσεις μπορεί να έχουν σαν αίτιο κάποιο ιό ή ιούς, ξεκινά από παρατηρήσεις όπως κλινική ομοιότητα της UC με την κολίτιδα από τον ιό Lymphopathia-Venereum και πρόκληση εντερίτιδας πειραματικά μετά από μόλυνση με τον ιό rotavirus.^{161,162,163}

2.2.3 Λοιμώδεις νοσογόνοι παράγοντες των ΙΦΝΕ

Αρκετοί λοιμώδεις παράγοντες ενοχοποιούνται για την CD, όπως το *Mycobacterium paratuberculosis*, ο ιός της ιλαράς paramyxovirus και κάποιες μορφές του *Ελικοβακτηριδίου* του πυλωρού. Για την UC ενοχοποιούνται μεταλλαγμένα στελέχη του *E.coli*, καθώς και η συμμετοχή ποικίλων μικροβιακών προϊόντων. Οι παθογόνοι παράγοντες ενεργοποιούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις, τις οποίες αδυνατεί να ελέγξει και να αντιμετωπίσει το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου. Σε ασθενείς με CD και UC έχει διαπιστωθεί αυξημένη συγκέντρωση στελεχών *E.coli* και ιδιαίτερα της κατηγορίας Adherent-invasive *E.coli* (Adherent-invasive *E.coli*- AIEC). Τα στελέχη της κατηγορίας AIEC προσκολλώνται και διεισδύουν στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, απελευθερώνοντας μεγάλες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτταροκινών.^{164,165} Ασθενείς με

CD έχουν επίσης, αυξημένες συγκεντρώσεις *Proteobacteria* και *Bacteroidetes* και μειωμένες συγκεντρώσεις των στελεχών *Clostridia* σε σχέση με τους υγιείς ασθενείς και τους πάσχοντες από UC.¹⁶⁴

Οι συχνότητες εμφάνισης της UC και της CD δε σχετίζονται ευθέως με αυτή των λοιμωδών δυσεντερικών. Παρόλα αυτά όμως, οι μικροβιακές λοιμώξεις παραμένουν μια πιθανή αιτία, διότι υπάρχουν φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων που οφείλονται σε γνωστά βακτηρίδια, ενώ πρόσφατα έχουν αναγνωρισθεί νέα βακτηρίδια, τα οποία προκαλούν εντερίτιδα και κολίτιδα, όπως π.χ. *Yersinia enterocolitica*, *Non-O group 1 Vibrio cholera*. Επιπρόσθετα, υπάρχουν πολυάριθμες φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στα ζώα, οι οποίες έχουν κάποια ομοιότητα με τις μη ειδικές φλεγμονώδεις παθήσεις εντέρων στους ανθρώπους και οφείλονται σε βακτήρια ή ιούς. Ειδικότερα, η υπόνοια ότι οι δύο αυτές παθήσεις μπορεί να έχουν σαν αίτιο κάποιο ιό ή ιούς, ξεκινά από παρατηρήσεις όπως κλινική ομοιότητα της UC με την κολίτιδα από τον ιό Lymphopathia-Venereum και πρόκληση εντερίτιδας πειραματικά μετά από μόλυνση με τον ιό rotavirus.^{15,166}

2.2.4 Λοιμώδεις Κολίτιδες

Οι λοιμώδεις κολίτιδες, είτε αφορούν σε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή διεργασία, φαίνεται ότι εμφανίζουν αυξητική τάση σε παγκόσμιο επίπεδο. Επίσης, φαίνεται ότι αποτελεί την αιτία 211-375 εκατομμυρίων ιατρικών επισκέψεων, 1,8 εκατομμυρίων εισαγωγών σε νοσοκομεία και 3.100 θανάτων ετησίως στις ΗΠΑ. Σε αναπτυγμένες χώρες, η νοσηρότητα και η θνητότητα αφορά κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ή ανοσοκατασταλμένα άτομα.^{167,168} Η αξιολόγηση των ασθενών με λοιμώδη κολίτιδα αποτελεί διαγνωστική πρόκληση, ενώ οι τρόποι μετάδοσης της λοίμωξης γίνονται κυρίως μέσω της τροφής ή του νερού και ως εκ τούτου φαίνεται ότι η μετάδοση αυτή σχετίζεται με τις συνθήκες διαβίωσης και το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, αλλά και με την εποχική διασπορά. Η συσχέτιση της λοιμώδους κολίτιδας με τις ΙΦΝΕ, έγκειται στο γεγονός, ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά των δύο νοσημάτων συχνά, μπορεί να χρειάζονται προσεκτική διαφοροδιάγνωση. Η διαγνωστική προσέγγιση της λοιμώδους κολίτιδας αφορά στην ανίχνευση του μικροβιακού παράγοντα που προκαλεί την νόσο. Τα μικρόβια, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν λοιμώδη κολίτιδα είναι συνήθως το *Campylobacter jejuni*, *E. coli*, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *C. difficile*, καθώς και πλήθος ιών.^{169,170}

Η πολυμορφία της κλινικής εικόνας και τα συνοδά συμπτώματα, όπως πυρετός, τεινεσμός και κοιλιακό άλγος μπορεί συχνά, να οδηγήσουν τον ιατρό στην κλινική προσέγγιση των ΙΦΝΕ, ειδικά αν οι εντερικές λοιμώξεις αυτές περιλαμβάνουν και αιματηρές κενώσεις. Όταν υπάρξουν αλλοιώσεις στο ορθό, οι οποίες μοιάζουν με βλάβες μη ειδικής ορθρίτιδας και όταν η αιτία είναι τα *χλαμύδια*, μπορεί να δημιουργηθεί στένωση στο ορθό και παρουσία αποστημάτων, που παρομοιάζουν με την CD. Η εξέλιξη της λοιμώδους κολίτιδας σε ΙΦΝΕ, αν και έχει αναφερθεί σε λίγα περιστατικά, εντούτοις, φαίνεται ότι η εγκατεστημένη λοιμώδης κολίτιδα, ακόμα και μετά την εκρίζωση του μικροβίου μπορεί να εμφανιστεί ως τυπική εικόνα ελκώδους κολίτιδας, με συχνότερα μικροβιακά αίτια την *αμοιβάδα*, τη *σιγγέλλα*, τη *σαλμονέλλα*, την *αερομονάδα* και τον *κυτταρομεγαλοϊό*.^{171,172}

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ
ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ ΤΑ
ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ 30 ΕΤΗ

ΕΣΑΓΩΓΗ

Η ΙΦΝΕ αποτελεί μια νοσογόνο κατάσταση η οποία έχει άμεση σχέση με μολυσματικούς παράγοντες και λοιμώξεις, τόσο σε ότι αφορά στην αιτοπαθογένειά της, όσο και στην εξελισσόμενη κλινική της πορεία. Κατά την κλινική εξέλιξη της νόσου μπορεί οι λοιμώξεις να εμφανιστούν ως επιπλοκή της θεραπείας, ως απόρροια της ανοσοκαταστολής, αλλά και ως επιπλοκή της ίδιας της ασθένειας.^{94,173,174}

Η Ευρωπαϊκή Οργάνωση Crohn's & Colitis (ECCO), έπειτα από ομόφωνη απόφαση, κατέγραψε ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν πρέπει εκ προοιμίου να θεωρούνται ότι βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή.⁹⁶ Εν τούτοις, η θεραπεία της ΙΦΝΕ απαιτεί μακρόχρονη χρήση κορτικοειδών, ανοσοτροποποιητικών και βιολογικών παραγόντων, ως εκ τούτου αυτό αποτελεί βάση ανάπτυξης λοιμώξεων σε ένα εξασθενημένο αμυντικό σύστημα, ενώ θα πρέπει να σημειωθεί, ότι καταστολή του οργανισμού μετά από χορήγηση anti-TNF παραγόντων, μπορεί να αποκρύψει συμπτώματα λοίμωξης όπως, πυρετό, με αποτέλεσμα συχνά τη μη έγκαιρη διάγνωση και την επιβάρυνση του ασθενούς.⁸²

Επιπρόσθετα, δεν πρέπει να παραβλέπονται και άλλοι παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να επιδράσουν στην ανάπτυξη μιας λοίμωξης, όπως είναι το φύλο ή η ηλικία του ασθενούς, το είδος της νόσου ή της θεραπείας, το επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης και οι συννοσηρότητες.^{15,83,103} Η μεγάλη ηλικία αναφέρεται συχνότερα, ως επιβαρυντικός παράγοντας ανάπτυξης λοίμωξης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και μάλιστα φαίνεται ότι σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων κατά 1,5 φορές. Επίσης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανό να έχουν παράλληλα κάποιο χρόνιο νόσημα, το οποίο δυσχεραίνει την έγκαιρη διάγνωση αυτής.^{76,175}

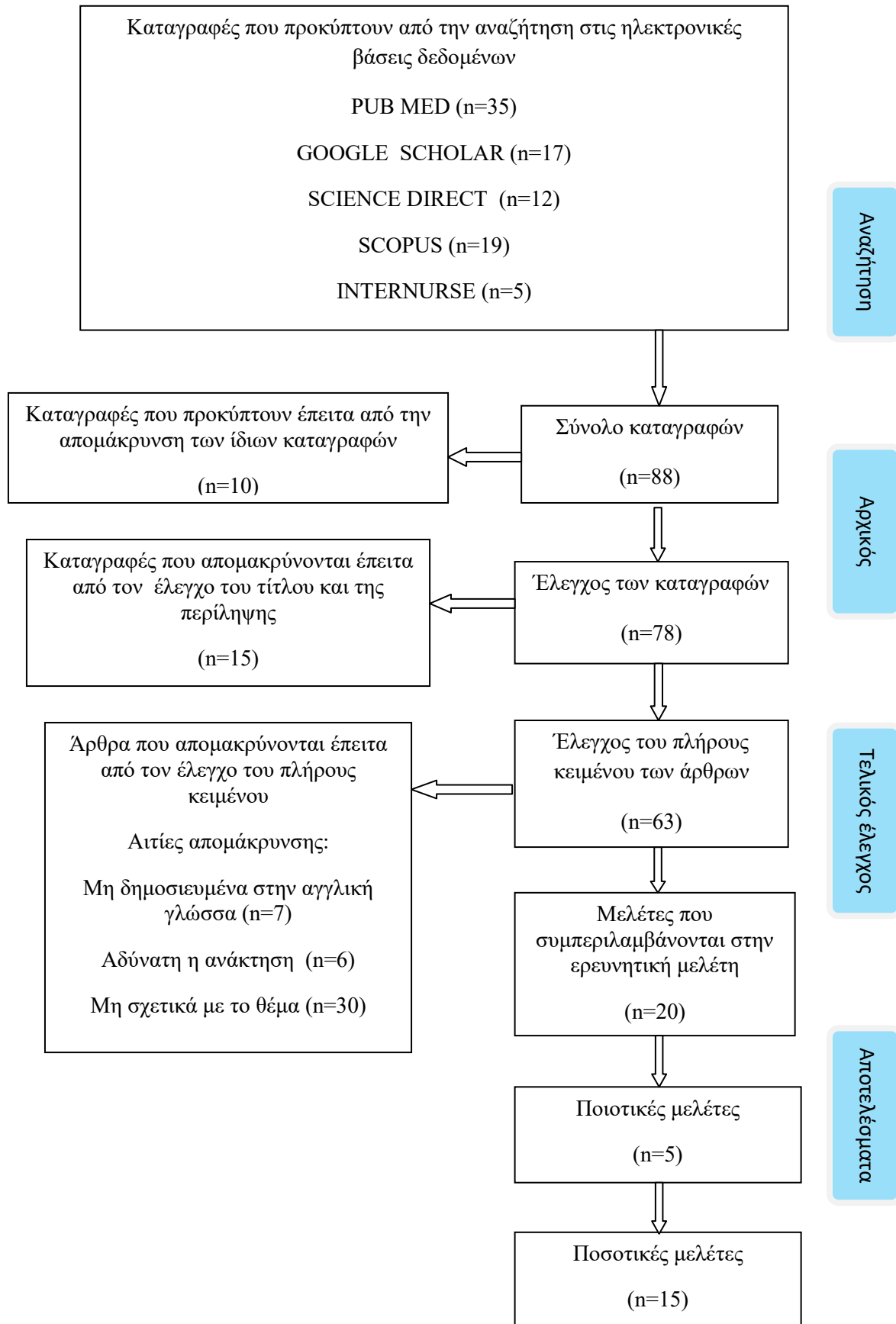
Το φάσμα των λοιμώξεων, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί στην ΙΦΝΕ, τόσο στην CD όσο και στην UC, καθώς και στην IC, είναι ευρύ και περιλαμβάνει συχνά τα *C. difficile*,

enteropathogenic E. coli, *Salmonella spp*, *Shigella spp* και *Campylobacter*. Το *C. difficile* αποτελεί ίσως τον συχνότερο μολυσματικό παράγοντα σε αυτή τη νόσο και απαιτεί ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση.^{105,137,176} Αυξημένος κίνδυνος υπάρχει επίσης, στην εμφάνιση της ΤΒ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ειδικότερα σε εκείνους που λαμβάνουν Infliximab ή άλλους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες.⁸⁶

3.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η ποσοτική έρευνα βασίζεται κυρίως, στην προηγμένη γνώση. Αν και η βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι απαραίτητη για όλα τα στάδια της ερευνητικής διαδικασίας, ο ερευνητής προκειμένου να προχωρήσει στη μελέτη του φαινομένου που τον ενδιαφέρει πρέπει να πραγματοποιήσει μια προκαταρκτική αναζήτηση και συλλογή των βιβλιογραφικών δεδομένων, τα οποία θα τον οδηγήσουν στον καθορισμό του πλαισίου της έρευνας.¹⁷⁷ Για την ανεύρεση των κατάλληλων ερευνητικών άρθρων είναι απαραίτητη η ανάπτυξη στρατηγικής αναζήτησης. Η επιλογή των βάσεων δεδομένων, για τη βιβλιογραφική αναζήτηση, μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στον αριθμό των ανακτηθέντων αρχείων,¹⁷⁸ ενώ προτείνεται η χρήση άρθρων, τα οποία έχουν υποβληθεί σε διαγνωστικούς ελέγχους πριν τη δημοσίευσή τους.¹⁷⁹ Η βιβλιογραφική αναζήτηση, αναφορικά με τις λοιμώξεις, οι οποίες σχετίζονται με την ΙΦΝΕ, πραγματοποιήθηκε στις εξής ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: PUB MED, GOOGLE SCHOLAR, SCOPUS, SCIENCE DIRECT και INTERNURSE. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις κλειδιά: ΙΦΝΕ (IBD), Ελκώδης Κολίτιδα (Ulcerative Colitis), Νόσος του Crohn (Crohn's Disease), λοιμώξεις (infections). Αφού ολοκληρώθηκε η ηλεκτρονική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και αποκλείστηκαν αρκετά άρθρα με τη χρήση των περιορισμών της κάθε μηχανής, τα αποτελέσματα καταγράφηκαν συγκεντρωτικά σε ένα διάγραμμα ροής PRISMA, στο οποίο συγκεντρώθηκαν όλα τα αποτελέσματα, με στόχο την αξιολόγηση της αξίας της συστηματικής αναθεώρησης, προσφέροντας μία συνολική εικόνα της ηλεκτρονικής αναζήτησης.^{180,181}

Διάγραμμα ροής PRISMA



Με τη χρήση του διαγράμματος ροής και αφού αξιολογήθηκαν οι τίτλοι, οι περιλήψεις και τα κείμενα όλων των αποτελεσμάτων, επιλέχθηκαν 20 σχετικά άρθρα για τον καθορισμό του πλαισίου της έρευνας. Τα σχετικά άρθρα συμπεριλήφθησαν τόσο στο γενικό μέρος της εργασίας, όσο και στο ειδικό μέρος και ειδικότερα στο υποκεφάλαιο «Συζήτηση». Επιπρόσθετα, για τις ανάγκες της ερευνητικής εργασίας διερευνήθηκαν άρθρα από ηλεκτρονικά περιοδικά, κυρίως της τελευταίας δεκαετίας, καθώς και πληροφορίες από ηλεκτρονικά βιβλία και συγγράμματα από τη Βιβλιοθήκη του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Έπειτα από τον καθορισμό του πλαισίου της ερευνητικής διαδικασίας, διατυπώθηκε ο γενικός σκοπός της μελέτης.

3.1.1 Σκοπός της μελέτης

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη καταγραφής στους υπό παρακολούθηση ασθενείς, μέσα από τα αρχεία της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων-ΠΓΝΙ). Με την αναδρομική μελέτη προσδιορίζονται τα άτομα, τα οποία έχουν ορισμένα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά, τα οποία μπορούν να θεωρηθούν ως καταληκτικά σημεία μίας έρευνας και μελετώνται.¹⁸² Ο σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των λοιμώξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι παρακολουθούνταν τα τελευταία 30 χρόνια (1982-2012).

3.1.2 Δείγμα μελέτης

Εφαρμόστηκε η δειγματοληψία μη πιθανότητας και ειδικότερα η τεχνική της δειγματοληψίας ευκολίας, στην οποία οι ερευνητές επιλέγουν υποκείμενα ανάλογα με την προσβασιμότητα και τη διαθεσιμότητα τους.¹⁸³ Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρακολουθούνταν στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική και την Α΄ Παθολογική Κλινική του ΠΓΝΙ, στο Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων "Γ. Χατζηκόστα", καθώς και από τους Γαστρεντερολόγους της Υγειονομικής Περιφέρειας. Ελέγχτηκαν 527 ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι παρακολουθούνταν στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική και το Εξωτερικό Ιατρείο της εν λόγω Κλινικής του ΠΓΝΙ και αποτέλεσαν τον προσβάσιμο πληθυσμό της μελέτης, ενώ στο δείγμα της μελέτης, δηλαδή στο υποσύνολο του προσβάσιμου πληθυσμού^{184,185} συγκαταλέγηκαν 225 ασθενείς, στους οποίους καταγράφηκε κάποιο είδος λοίμωξης.

3.1.3 Ηθική και δεοντολογία

Στην παρούσα μελέτη τηρήθηκαν οι αρχές ηθικής και δεοντολογίας, όπως ορίζει η Διακήρυξη του Ελσίνκι, οι οποίες προάγουν και διασφαλίζουν τον σεβασμό για όλα τα ανθρώπινα υποκείμενα και τα δικαιώματά τους.¹⁸⁶ Ειδικότερα, στην παρούσα ερευνητική διαδικασία τηρήθηκε η ανωνυμία και η εμπιστευτικότητα των στοιχείων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

3.1.4 Στατιστική ανάλυση

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό SPSS Statistics έκδοση 25 (statistical package for social sciences Version 25) για τα Windows, πρόκειται για στατιστικό πρόγραμμα με ευρύτατη χρήση σε όλους τους ερευνητικούς χώρους και ιδιαίτερα στον χώρο των κοινωνικών επιστημών.¹⁸⁷ Υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές και οι σταθερές αποκλίσεις ή οι διάμεσες τιμές. Οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις, οι διάμεσοι και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (n) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών.

3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

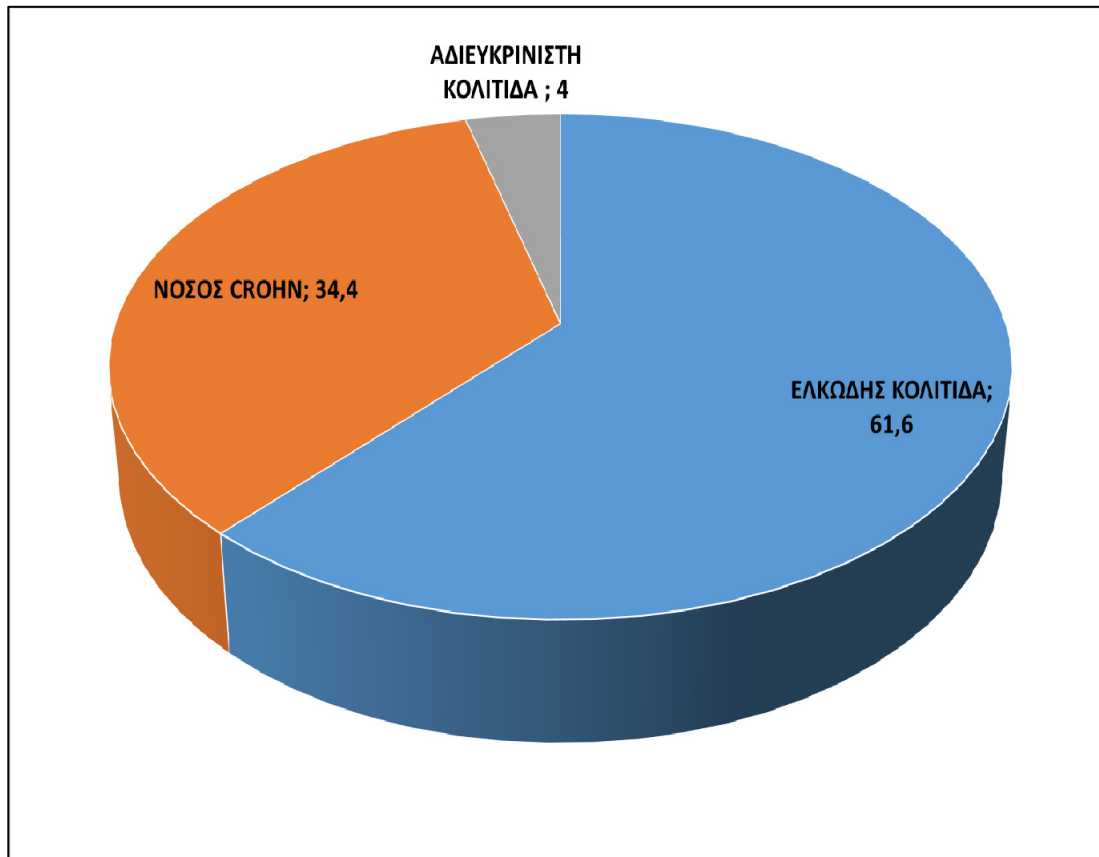
Η πλειοψηφία του δείγματος των ασθενών ήταν άνδρες (59,6%). Η μέση τιμή ηλικίας ήταν $63,4 \pm 19$ ετών και το 35,9% ανήκε στην ηλικιακή ομάδα 61-80 ετών. Το 40,6% των ασθενών προερχόταν από τα Ιωάννινα.

Πίνακας 2: Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών

	Αριθμός	Ποσοστό %
ΦΥΛΟ		
Άρρεν	134	59,6
Θήλυ	91	40,4
Μέση τιμή ηλικίας: $63,4 \pm 19$		
ΟΜΑΔΕΣ ΗΛΙΚΙΩΝ		
20-40 ετών	28	10,5
41-60 ετών	77	35,0
61-80 ετών	79	35,9
81+ ετών	41	18,6
ΝΟΜΟΣ ΔΙΑΜΟΝΗΣ		
Ιωάννινα	92	40,6
Άρτα	29	12,9
Πρέβεζα	21	9,4
Θεσπρωτία	19	8,5
Κέρκυρα	16	7,1
Λευκάδα	7	3,1
Εκτός ΒΔ Ελλάδας	34	15,2
Αλβανία	7	3,1

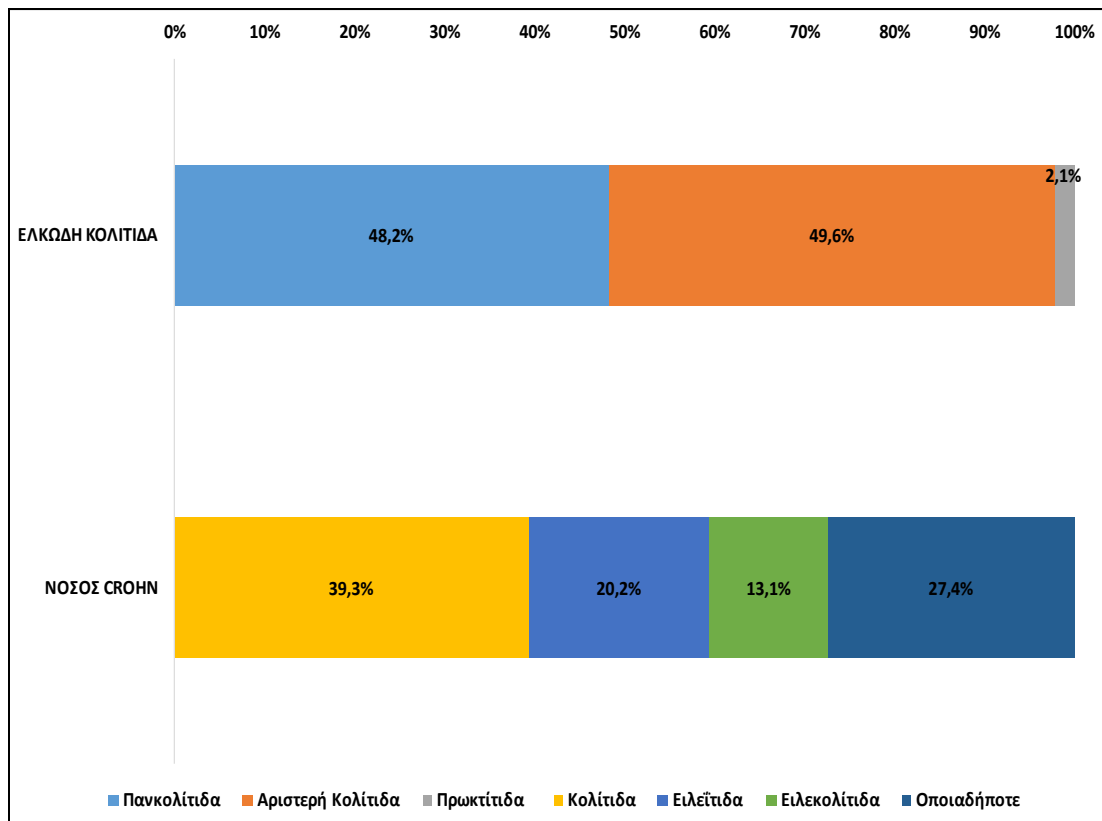
Το 61,6% των ασθενών έπασχε από ελκώδη κολίτιδα, ενώ το 34,4% από νόσο Crohn και το υπόλοιπο 4% έπασχε από αδιευκρίνιστη κολίτιδα (διάγραμμα 1).

Διάγραμμα 1: Τύπος Ασθένειας επί τοις %



Στο διάγραμμα 2 παρουσιάζεται η εντόπιση της νόσου. Όσον αφορά στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα: στο 48,2% των ασθενών εντοπίστηκε πανκολίτιδα, στο 49,6% εντοπίστηκε αριστερή κολίτιδα και μόνο στο 2,1% πρωκτίτιδα. Σχετικά, με τους ασθενείς με νόσο Crohn: στο 39,3% εντοπίστηκε κολίτιδα, στο 20,2% ειλεΐτιδα, στο 13,1% ειλεκολίτιδα και στο 27,4% οποιαδήποτε άλλη εντόπιση (πίνακας 3).

Διάγραμμα 2: Εντόπιση Νόσου

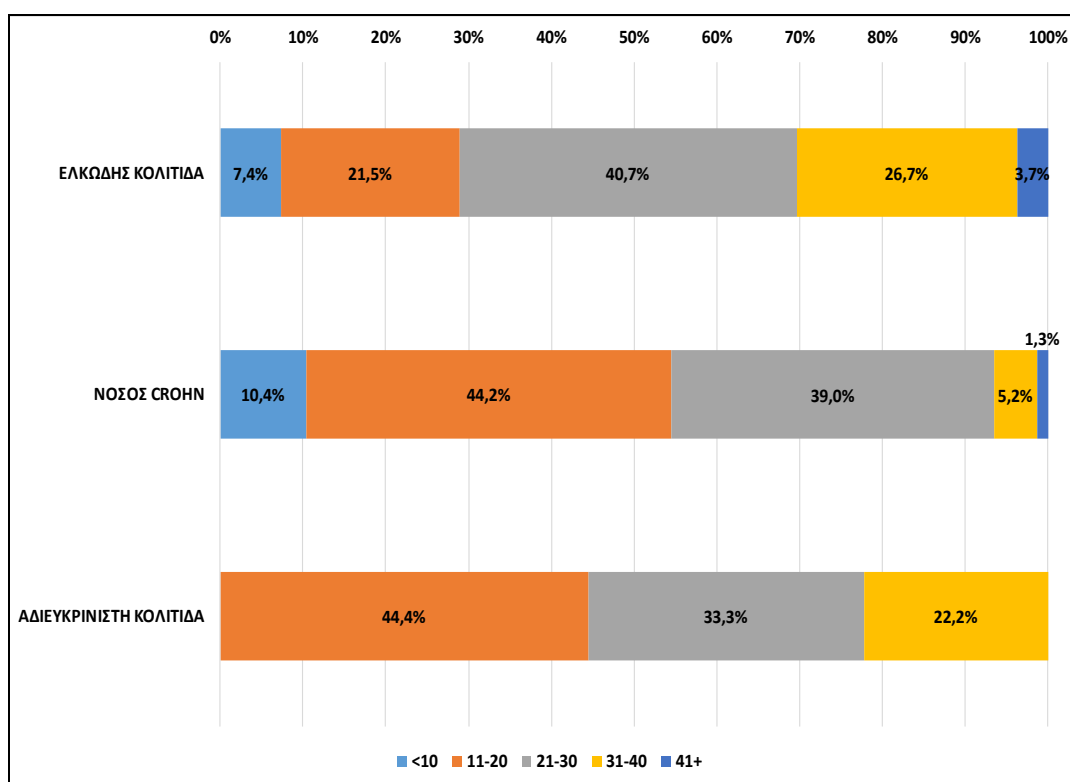


Πίνακας 3: Ασθένεια και Εντόπιση Νόσου

		ΑΣΘΕΝΕΙΑ	
		ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	ΝΟΣΟΣ CROHN
ΠΑΝΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	68	0
	%	48,2%	0,0%
ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	70	0
	%	49,6%	0,0%
ΠΡΩΚΤΙΤΙΔΑ	Αριθμός	3	0
	%	2,1%	0,0%
ΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	0	33
	%	0,0%	39,3%
ΕΙΛΕΙΤΙΔΑ	Αριθμός	0	17
	%	0,0%	20,2%
ΕΙΛΕΟΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	0	11
	%	0,0%	13,1%
ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ	Αριθμός	0	23
	%	0,0%	27,4%

Στο διάγραμμα 3 παρουσιάζονται τα έτη διάγνωσης της ασθένειας. Για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, το 7,4% έχει παρουσιάσει την ασθένεια λιγότερο από 10 έτη, το 21,5% από 11 έως 20 έτη, το 40,7% από 21 έως 30 έτη, το 26,7% από 31 έως 40 έτη και το 3,7% είχε την ασθένεια 41 και άνω έτη. Αντίστοιχα, για τους ασθενείς με νόσο Crohn: το 10,4% έχει παρουσιάσει την ασθένεια λιγότερο από 10 έτη, το 44,2% από 11 έως 20 έτη, το 39,0% από 21 έως 30 έτη, το 5,2% από 31 έως 40 έτη και το 1,3% είχε την ασθένεια 41 και άνω έτη. Ακόμη, για τους ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα: το 44,4% έχει παρουσιάσει την ασθένεια από 11 έως 20 έτη, το 33,3% από 21 έως 30 έτη, το 22,2% από 31 έως 40 έτη (πίνακας 4).

Διάγραμμα 3: Έτη διάγνωσης ανά ασθένεια

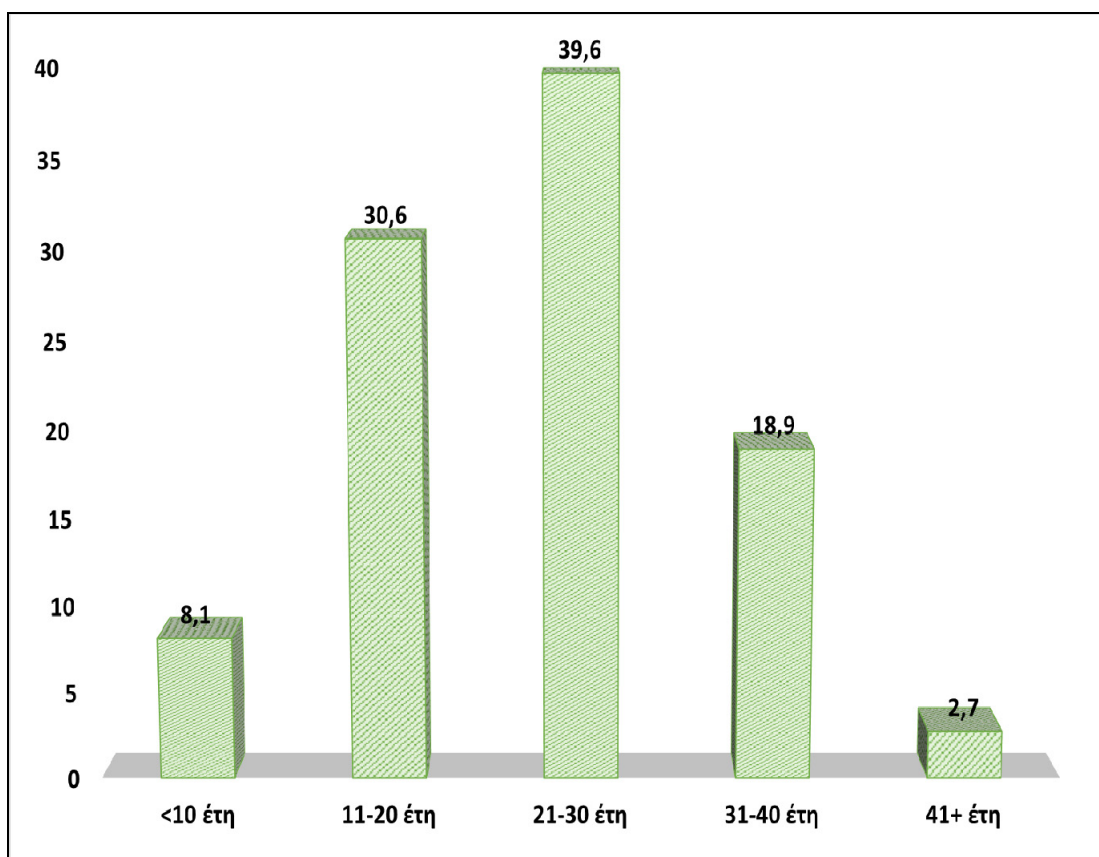


Πίνακας 4: Έτη διάγνωσης ανά ασθένεια

		Έτη διάγνωσης				
		<10	11-20	21-30	31-40	41+
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	10	29	55	36	5
	%	55,6%	43,3%	62,5%	85,7%	83,3%
ΝΟΣΟΣ CROHN	Αριθμός	8	34	30	4	1
	%	44,4%	50,7%	34,1%	9,5%	16,7%
ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	0	4	3	2	0
	%	0,0%	6,0%	3,4%	4,8%	0,0%

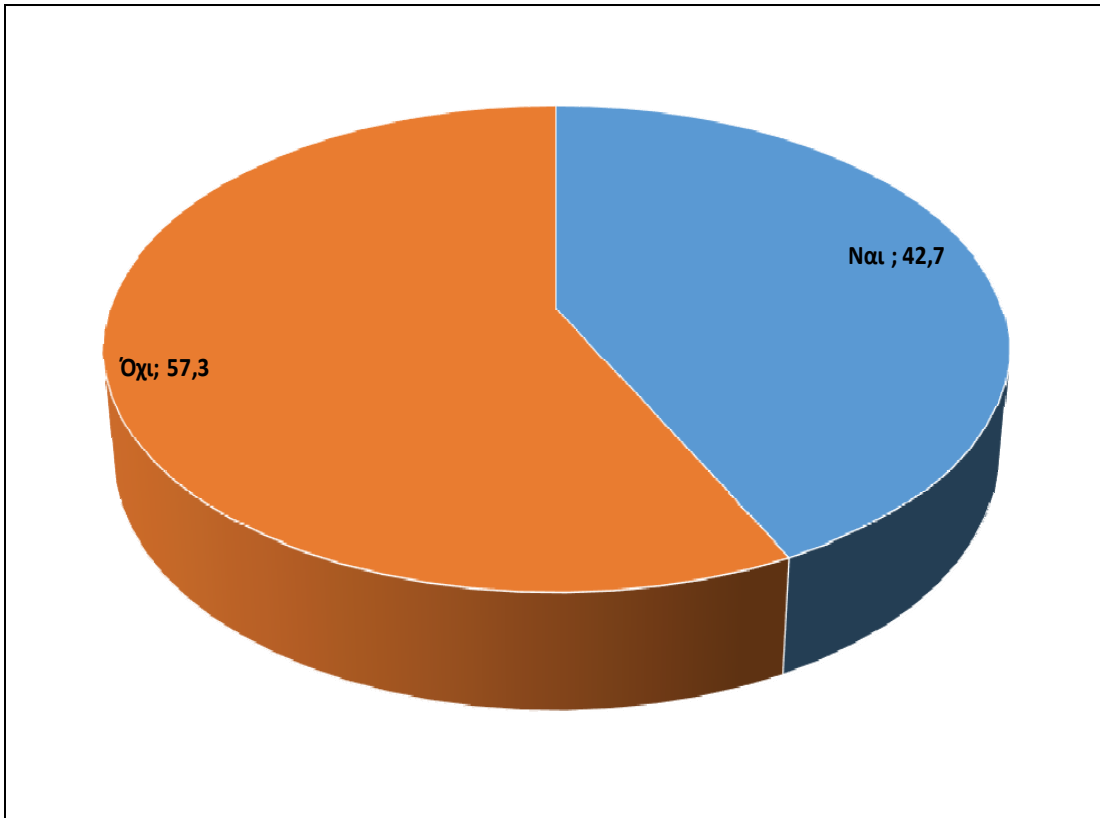
Η μέση διάρκεια διάγνωσης της ασθένειας ήταν τα 23,2 ($\pm 9,3$) έτη. Το 39,6% των ασθενών έπασχε από την ασθένεια 21 έως 30 έτη. Το 30,6% έπασχε από την ασθένεια 11 έως 20 έτη. Το 18,9% έπασχε 31 έως 40 έτη, το 8,1% λιγότερο από 10 έτη και τέλος, το 2,7% έπασχε περισσότερο από 41 έτη (διάγραμμα 4).

Διάγραμμα 4: Έτη διάγνωσης της ασθένειας επί τοις %



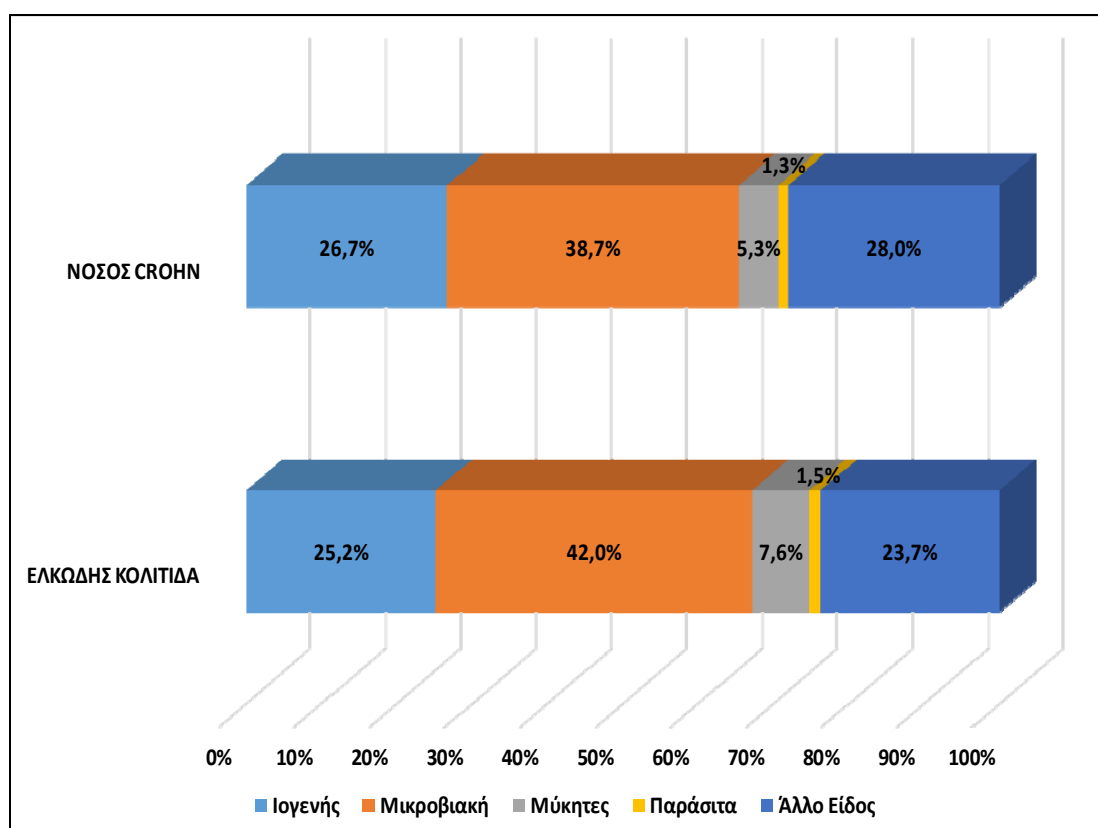
Στο διάγραμμα 5 παρουσιάζεται ο αριθμός των ασθενών με ΙΦΝΕ που εμφάνισαν ή όχι λοίμωξη. Από το σύνολο των 527 περιστατικών με ΙΦΝΕ που ελέγχθηκαν, τα 225 (42,7%) εμφάνισαν λοίμωξη και το υπόλοιπο 302 (57,3%) δεν εμφάνισε. Επίσης, στους 225 ασθενείς καταγράφηκαν 453 λοιμώξεις.

Διάγραμμα 5: Εμφάνιση λοίμωξης επί τοις %



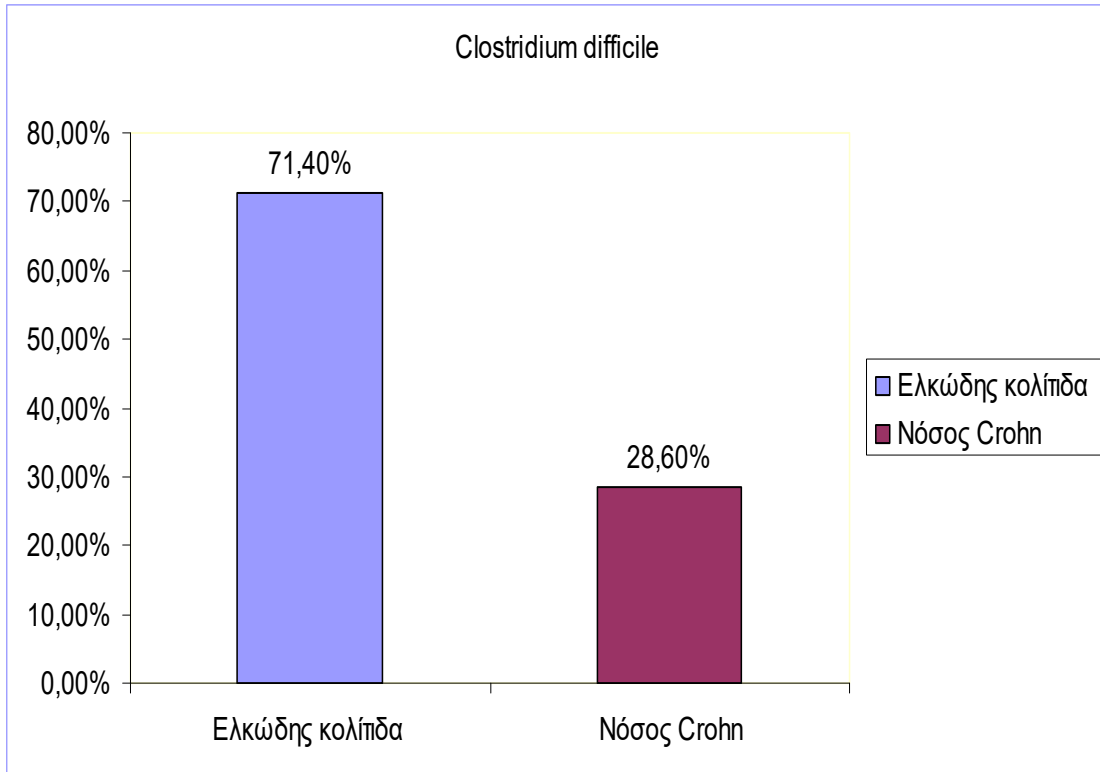
Στο διάγραμμα 6 παρουσιάζεται το αίτιο της λοίμωξης ανά ασθένεια. Ειδικότερα, όσον αφορά στους ασθενείς με νόσο Crohn: στο 26,7% το αίτιο της λοίμωξης ήταν ιογενές, στο 38,7% βακτηριακό, στο 5,3% μύκητες, στο 1,3% παράσιτα και στο 28% άλλο είδος ή αδιευκρίνιστο. Επίσης, για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα: στο 25,2% το αίτιο της λοίμωξης ήταν ιογενές, στο 42% βακτηριακό, στο 7,6% μύκητες, στο 1,5% παράσιτα και στο 23,7% άλλο είδος ή αδιευκρίνιστο. Ωστόσο, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αιτίου της πιθανής λοίμωξης και της ασθένειας ($p = 0,652$).

Διάγραμμα 6: Αίτιο Λοίμωξης



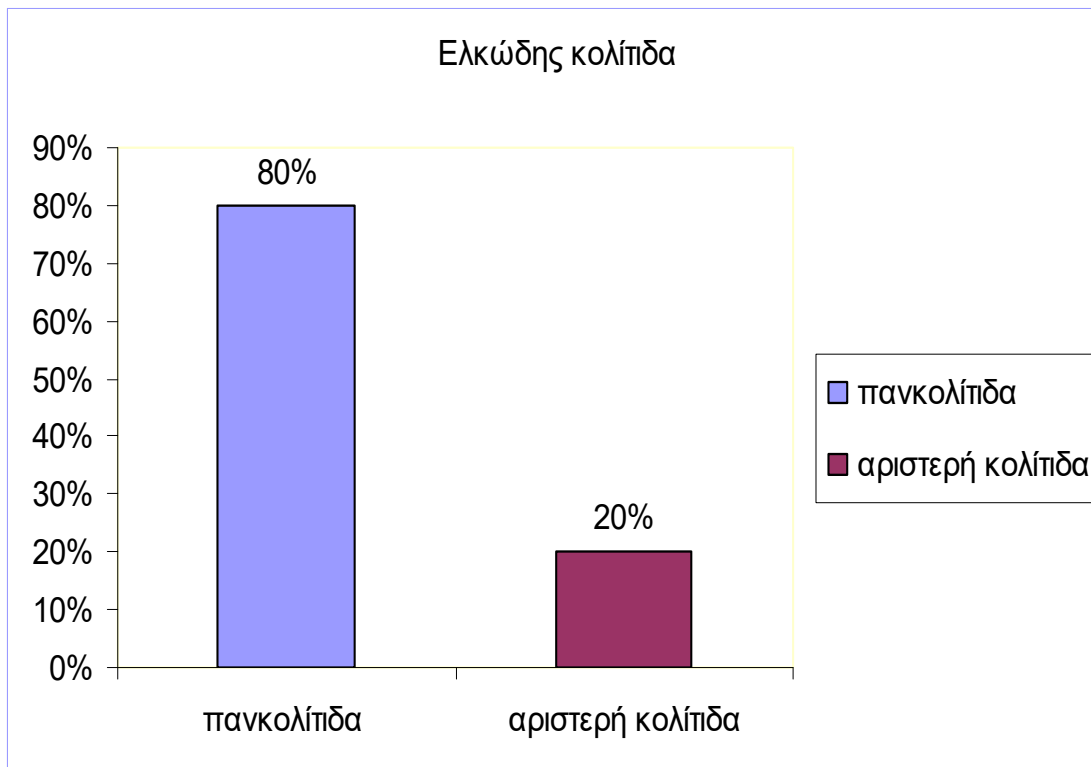
Από τους 7 ασθενείς με λοίμωξη με *C. difficile* οι 5 (71,4%) έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα και οι 2 (28,6%) από νόσο Crohn (διάγραμμα 7).

Διάγραμμα 7: Λοίμωξη με *Clostridium difficile*



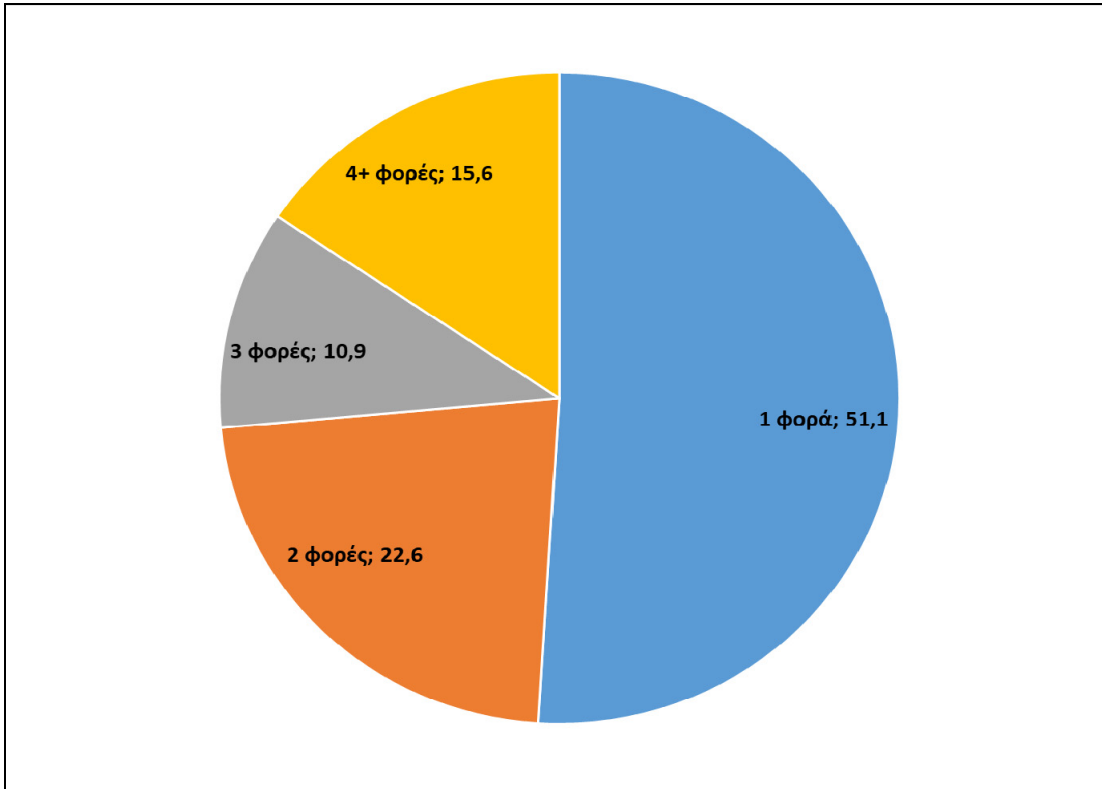
Επίσης, από τους 5 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που εμφάνισαν λοίμωξη με *C. difficile* στους 4 (80%) η εντόπιση ήταν πανκολίτιδα και στον 1 ασθενή (20%) ήταν αριστερή κολίτιδα (διάγραμμα 8).

Διάγραμμα 8: Ελκώδης κολίτιδα και λοίμωξη με *Clostridium difficile*



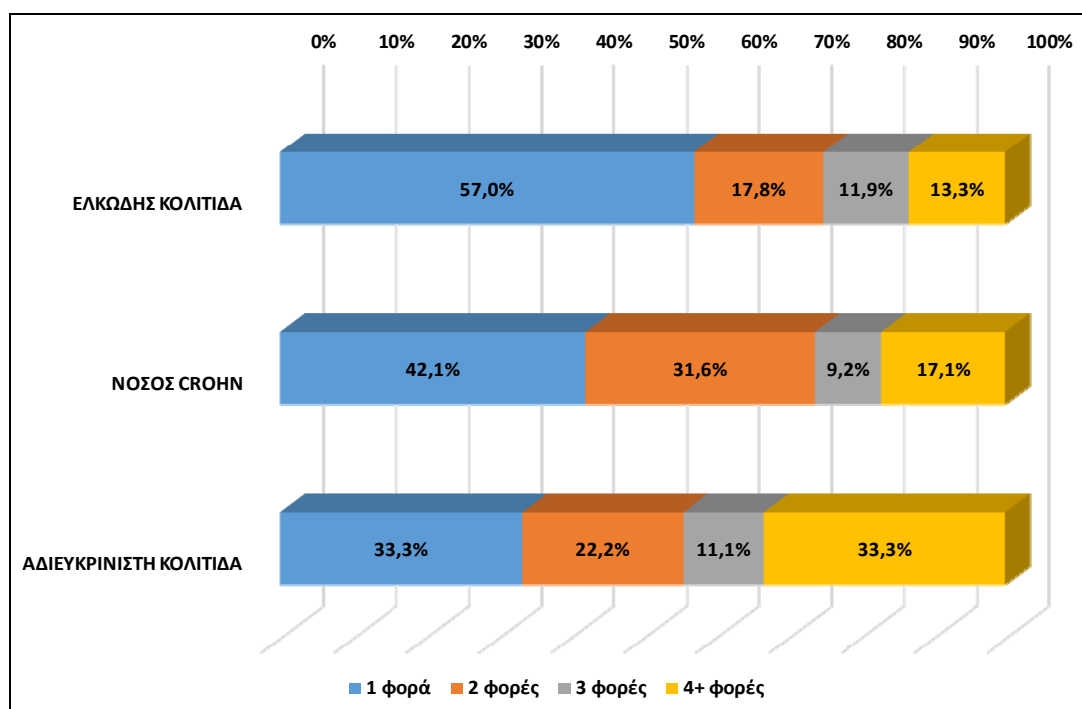
Σχεδόν οι μισοί ασθενείς (51,1%) παρουσίασαν λοίμωξη 1 φορά, το 22,6% παρουσίασε 2 φορές, το 15,6% παρουσίασε 3 φορές και το 10,9% 4 και άνω φορές (διάγραμμα 9).

Διάγραμμα 9: Συχνότητα λοιμώξεων επί τοις %



Στο διάγραμμα 10 παρουσιάζεται η συχνότητα των λοιμώξεων των ασθενών ανά ασθένεια, χωρίς να προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του είδους ΙΦΝΕ και της συχνότητας λοίμωξης ($p=0,149$). Για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, το 57% έχει παρουσιάσει λοίμωξη 1 φορά, το 17,8% 2 φορές, το 11,9% 3 φορές και το 13,3% έχει παρουσιάσει λοίμωξη 4 και άνω φορές. Αντίστοιχα, για τους ασθενείς με νόσο Crohn: το 42,1% έχει παρουσιάσει λοίμωξη 1 φορά, το 31,6% 2 φορές, το 9,2% 3 φορές και το 17,1% έχει παρουσιάσει λοίμωξη 4 και άνω φορές. Ακόμη, για τους ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα: το 33,3% έχει παρουσιάσει λοίμωξη 1 φορά, το 22,2% 2 φορές, το 11,1% 3 φορές και το 33,3% έχει παρουσιάσει λοίμωξη 4 και άνω φορές (πίνακας 5).

Διάγραμμα 10: Συχνότητα λοιμώξεων ανά ασθένεια

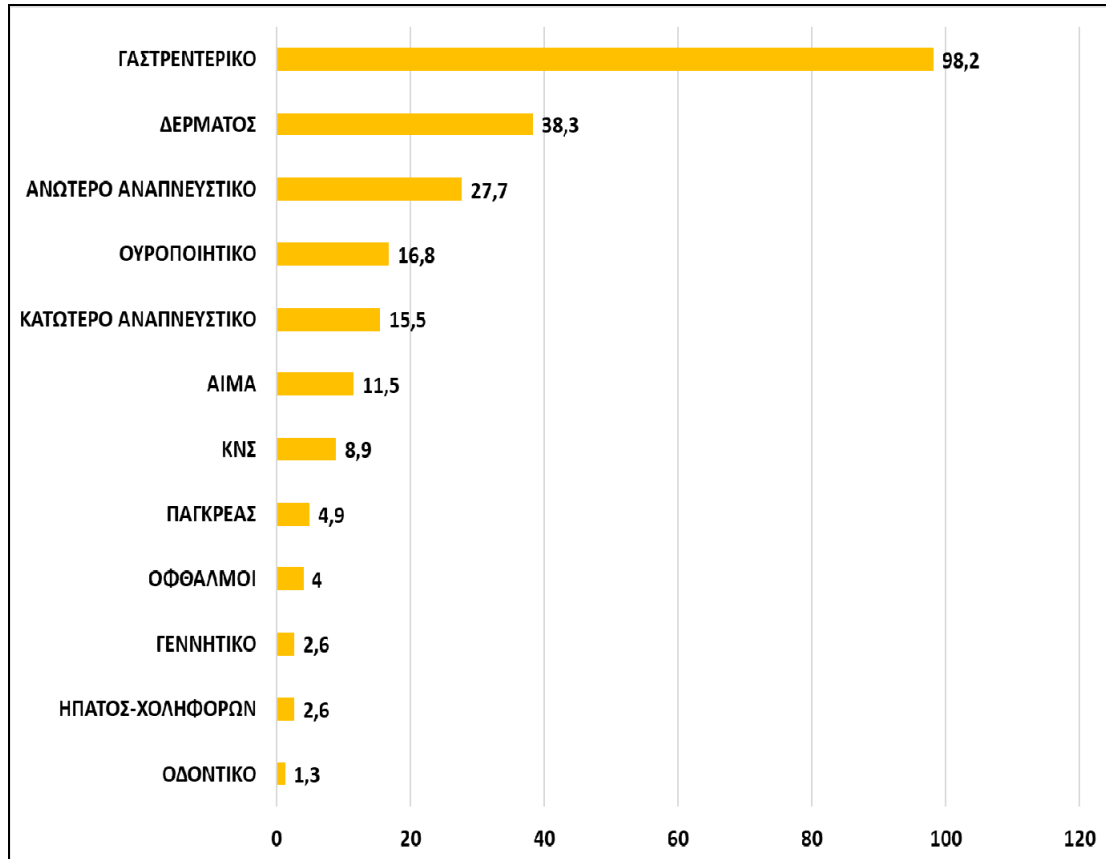


Πίνακας 5: Συχνότητα λοιμώξεων ανά ασθένεια

		Συχνότητα λοίμωξης			
		1 φορά	2 φορές	3 φορές	4+ φορές
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	77	24	16	18
	%	57,0%	17,8%	11,9%	13,3%
ΝΟΣΟΣ CROHN	Αριθμός	32	24	7	13
	%	42,1%	31,6%	9,2%	17,1%
ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	3	2	1	3
	%	33,3%	22,2%	11,1%	33,3%

Στο 98,2% των ασθενών, η λοίμωξη εντοπίστηκε στο γαστρεντερικό σύστημα. Στο 38,3% στο δέρμα, στο 27,7% στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα και στο 16,8% στο ουροποιητικό σύστημα. Χαμηλότερα ήταν τα ποσοστά προσβολής των υπολοίπων συστημάτων που προσεβλήθησαν (διάγραμμα 11).

Διάγραμμα 11: Σύστημα που προσεβλήθη από λοίμωξη



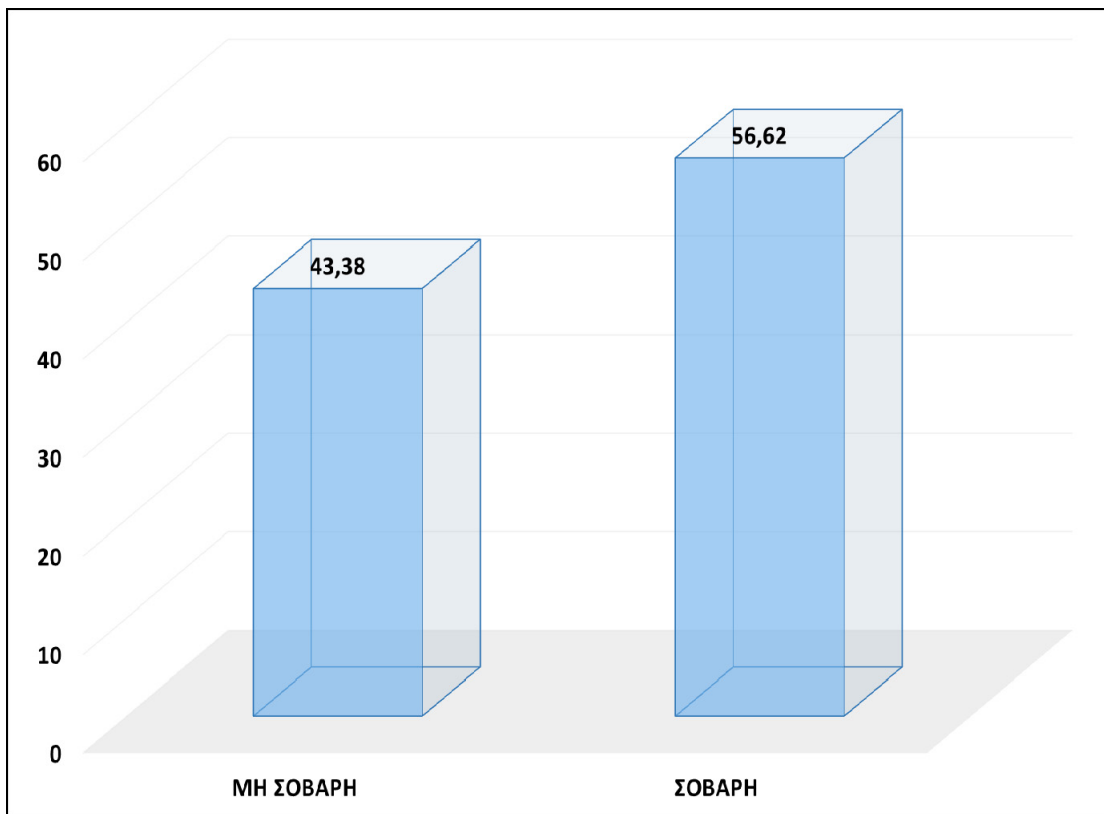
Στην πλειοψηφία του δείγματος των ασθενών με αίτιο λοίμωξης την ιογενή λοίμωξη προσεβλήθη το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, το κατώτερο αναπνευστικό, το γεννητικό και το αιμοποιητικό σύστημα. Αντίστοιχα, στην πλειοψηφία του δείγματος των ασθενών με αίτιο λοίμωξης τη βακτηριακή λοίμωξη προσεβλήθη το γαστρεντερικό και το ουροποιητικό σύστημα (πίνακας 6).

Πίνακας 6: Αίτιο λοίμωξης σε σύγκριση με σύστημα που προσεβλήθη από τη λοίμωξη

		ΑΙΤΙΟ ΛΟΙΜΩΞΗΣ				
		ΙΟΓΕΝΗΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	ΜΥΚΗΤΕΣ	ΠΑΡΑΣΙΤΑ	ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ
ΑΝΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Αριθμός	26	3	0	0	5
	%	76,5%	8,8%	0,0%	0,0%	14,7%
ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Αριθμός	7	4	0	0	5
	%	43,8%	25,0%	0,0%	0,0%	31,3%
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	Αριθμός	48	134	9	5	96
	%	16,4%	45,9%	3,1%	1,7%	32,9%
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	Αριθμός	1	16	1	0	4
	%	4,5%	72,7%	4,5%	0,0%	18,2%
ΗΠΑΤΟΣ-ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ	Αριθμός	2	1	0	0	3
	%	33,3%	16,7%	0,0%	0,0%	50,0%
ΚΝΣ	Αριθμός	2	2	0	0	6
	%	20,0%	20,0%	0,0%	0,0%	60,0%
ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ	Αριθμός	5	0	2	0	0
	%	71,4%	0,0%	28,6%	0,0%	0,0%
ΔΕΡΜΑΤΟΣ	Αριθμός	6	11	15	1	5
	%	15,8%	28,9%	39,5%	2,6%	13,2%
ΠΑΓΚΡΕΑΣ	Αριθμός	1	0	0	0	2
	%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	66,7%
ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	Αριθμός	8	6	0	0	1
	%	53,3%	40,0%	0,0%	0,0%	6,7%
ΟΦΘΑΛΜΟΙ	Αριθμός	1	1	0	0	3
	%	20,0%	20,0%	0,0%	0,0%	60,0%
ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ	Αριθμός	1	0	0	0	1
	%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%

Στο διάγραμμα 12 παρουσιάζεται η βαρύτητα της λοίμωξης. Ειδικότερα, το 56,62% των ασθενών παρουσίασε σοβαρή λοίμωξη* και το 43,38% παρουσίασε ηπιότερη μορφή λοίμωξης.

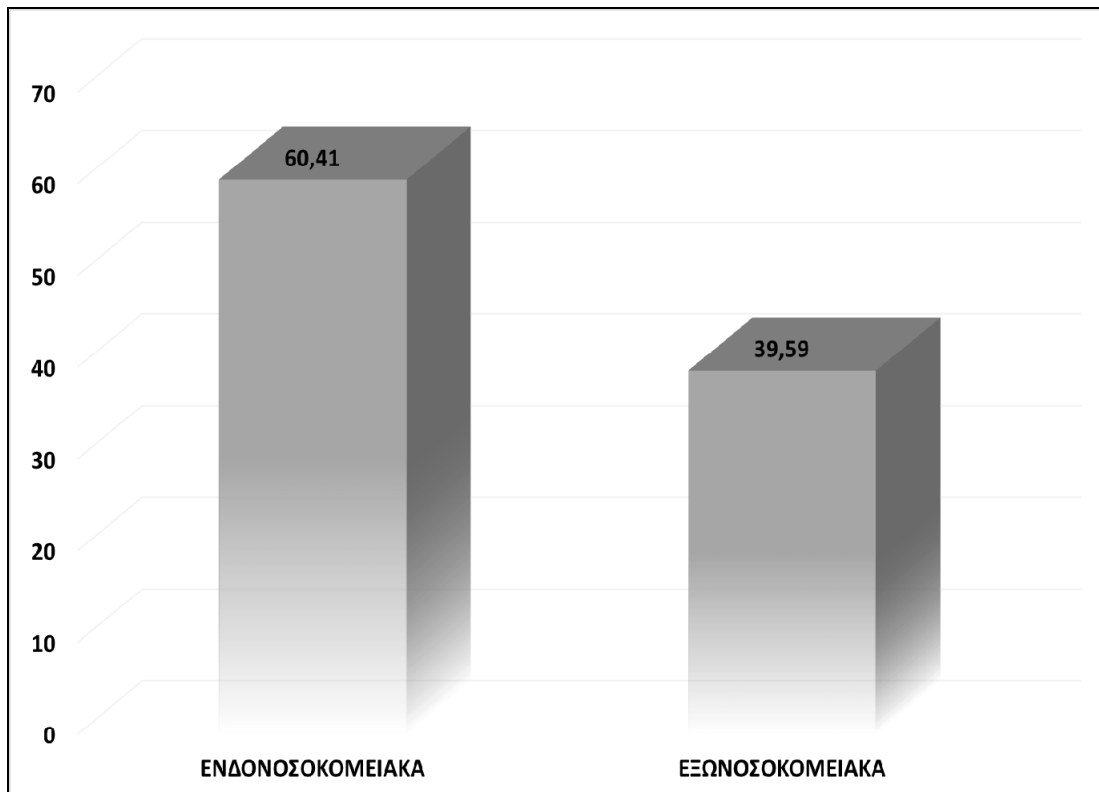
Διάγραμμα 12: Βαρύτητα λοίμωξης επί τοις %



* εμφάνιση εμπύρετου, επιβαρυσμένη κλινική εικόνα, εργαστηριακή τεκμηρίωση λοίμωξης.

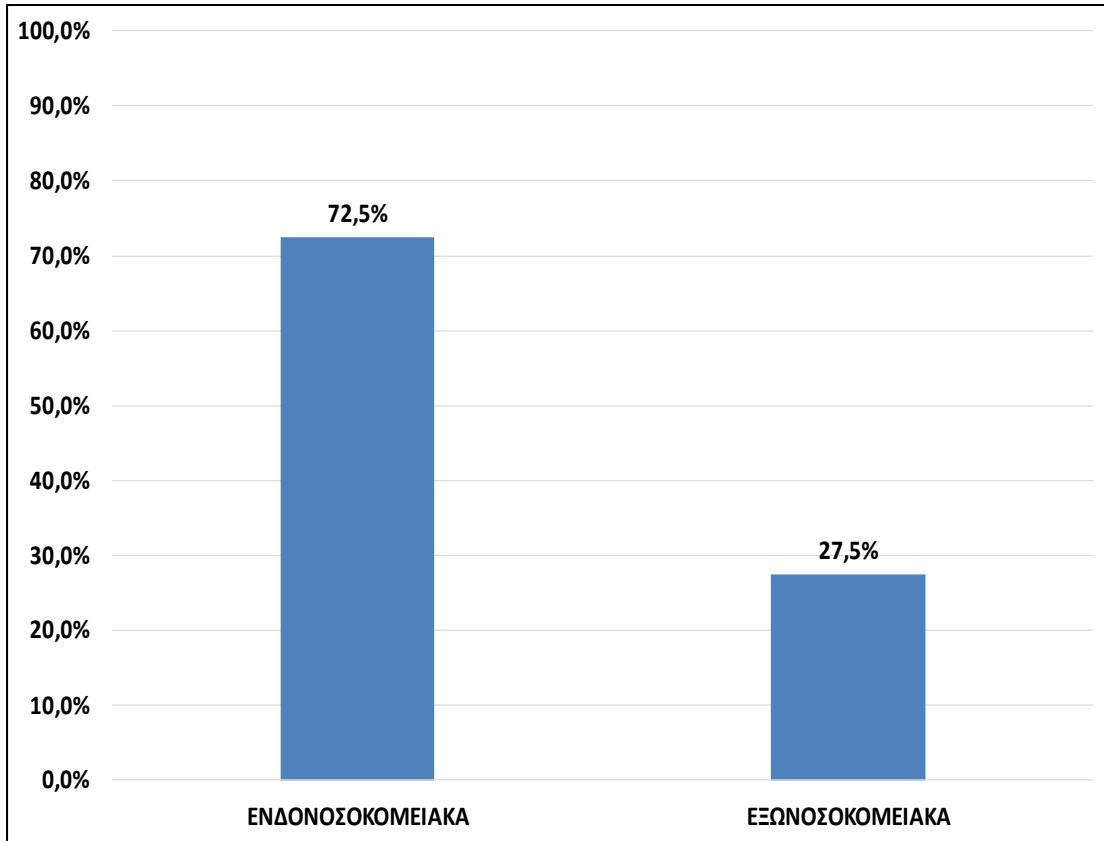
Στο διάγραμμα 13 παρουσιάζεται η θεραπεία της λοίμωξης. Στο 60,4% των ασθενών, αντιμετωπίστηκε η λοίμωξη ενδονοσοκομειακά και στο 39,6% αντιμετωπίστηκε εξωνοσοκομειακά.

Διάγραμμα 13: Θεραπεία λοίμωξης επί τοις %



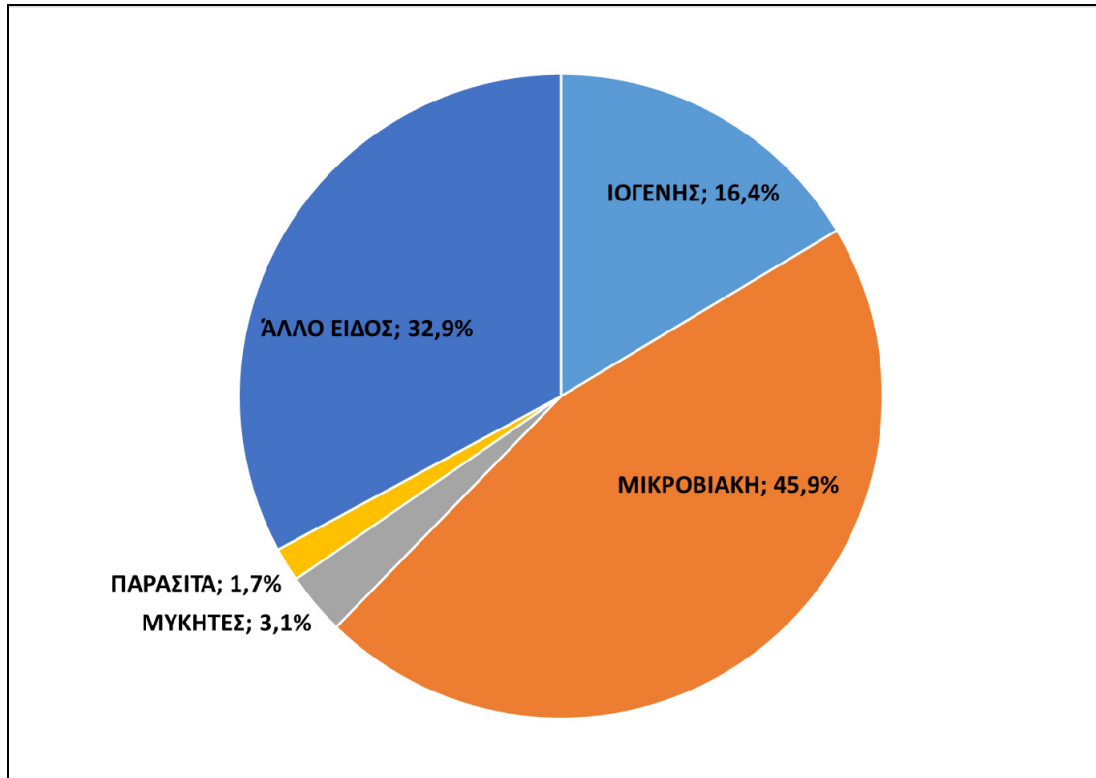
Στο 72,5% των ασθενών που προσεβλήθη από λοίμωξη το γαστρεντερικό σύστημα, αντιμετωπίστηκε ενδονοσοκομειακά ($p < 0,05$) (διάγραμμα 14).

Διάγραμμα 14: Γαστρεντερικό σύστημα και αντιμετώπιση



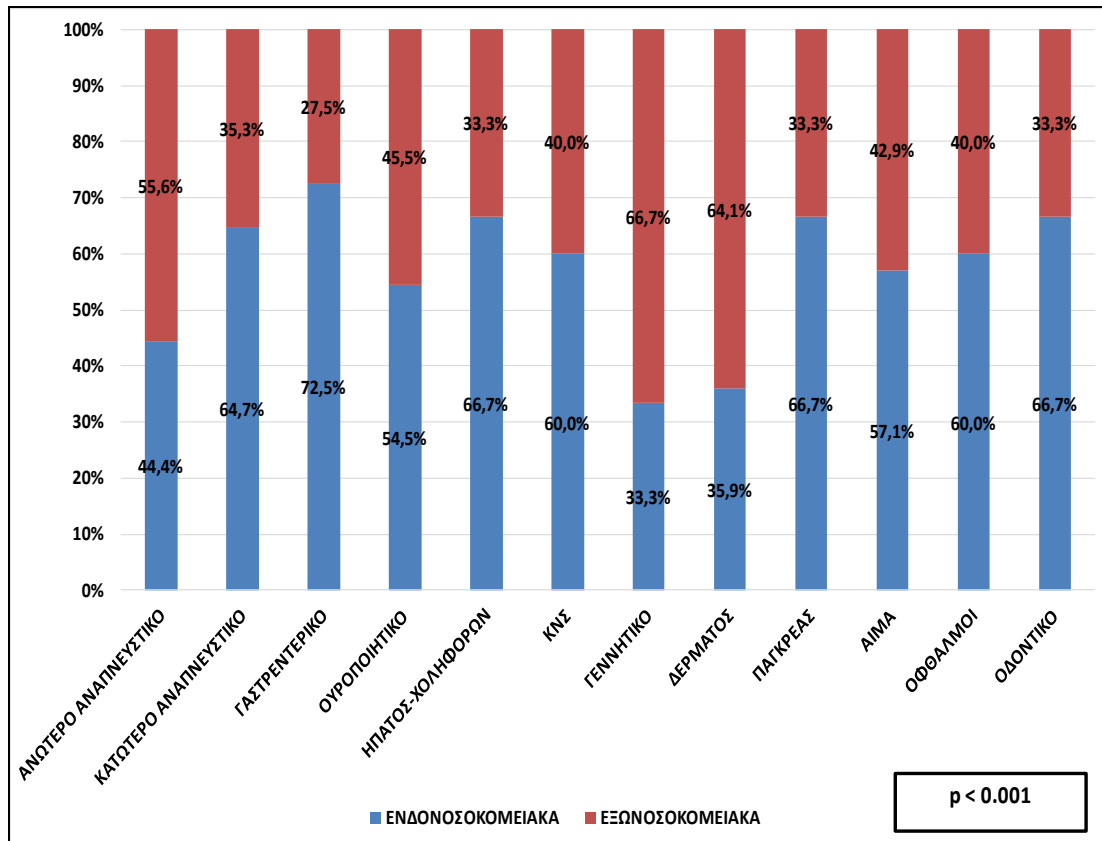
Στο διάγραμμα 15 παρουσιάζεται το αίτιο λοίμωξης σε σύγκριση με το γαστρεντερικό σύστημα. Το 45,9% των ασθενών προσεβλήθη από βακτηριακή λοίμωξη, το 32,9% από άλλο είδος λοίμωξης, το 16,4% από ιογενή λοίμωξη και μόνο το 3,1% από μύκητες και το 1,7% από παράσιτα.

Διάγραμμα 15: Αίτιο λοίμωξης σε σύγκριση με το γαστρεντερικό σύστημα



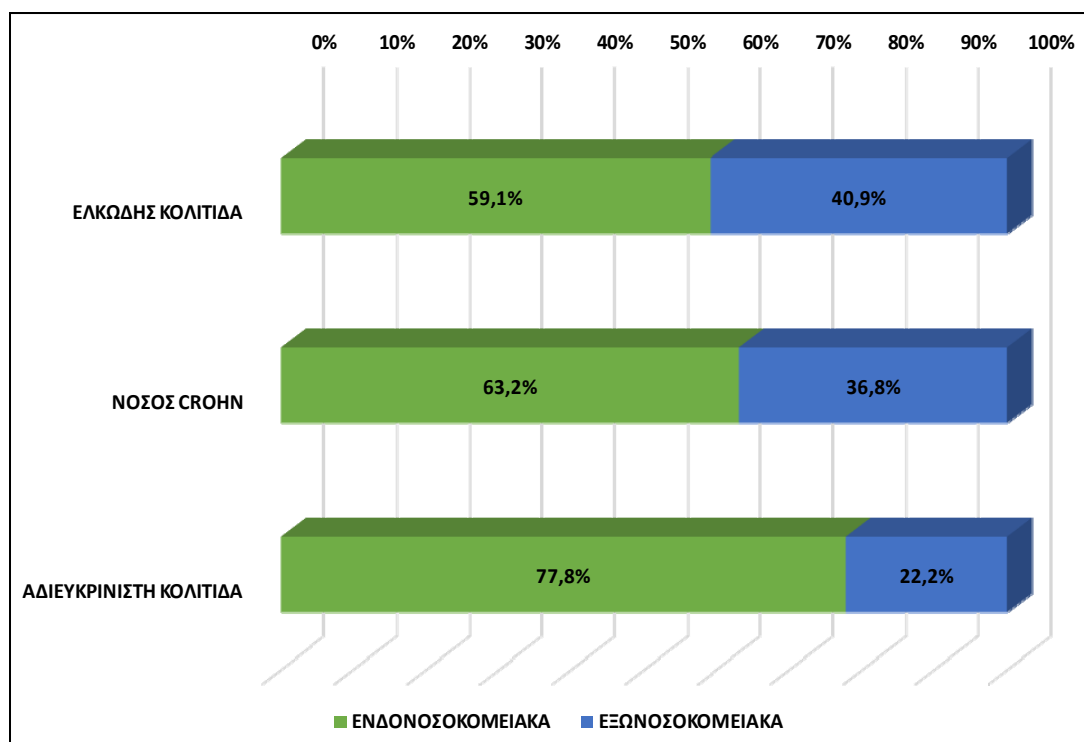
Στο 66,7% των ασθενών η λοίμωξη του ηπατοχολικού συστήματος, παγκρέατος και στοματικής κοιλότητας αντιμετωπίστηκε ενδοноσοκομειακά, ενώ χαμηλότερα ήταν τα ποσοστά ενδοноσοκομειακής αντιμετώπισης των λοιπών προσβεβλημένων από λοίμωξη συστημάτων ($p < 0,001$) (διάγραμμα 16).

Διάγραμμα 16: Σύστημα που προσεβλήθη και αντιμετώπιση



Στο διάγραμμα 17 παρουσιάζεται η θεραπεία της λοίμωξης ανά ασθένεια, βρέθηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του είδους ΙΦΝΕ και της ανάγκης ενδονοσοκομειακής αντιμετώπισης ($p=0,493$). Για τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα: στο 59,1% αντιμετωπίστηκε η λοίμωξη ενδονοσοκομειακά και στο 40,9% αντιμετωπίστηκε εξωνοσοκομειακά, για τους ασθενείς με νόσο Crohn: στο 63,2% αντιμετωπίστηκε η λοίμωξη ενδονοσοκομειακά και στο 36,8% αντιμετωπίστηκε εξωνοσοκομειακά, ακόμη, για τους ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα: στο 77,8% αντιμετωπίστηκε η λοίμωξη ενδονοσοκομειακά και στο 22,2% αντιμετωπίστηκε εξωνοσοκομειακά (πίνακας 7).

Διάγραμμα 17: Θεραπεία λοίμωξης ανά ασθένεια

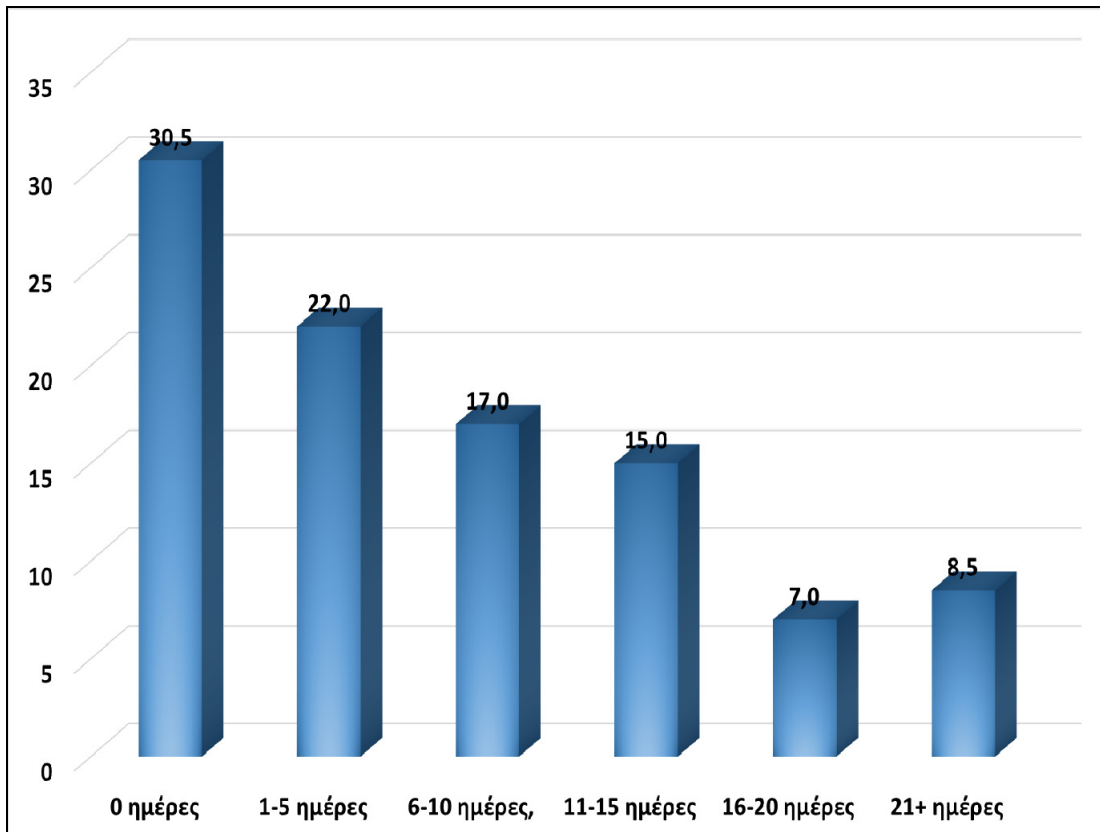


Πίνακας 7: Θεραπεία λοίμωξης ανά ασθένεια

		ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ	
		ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ	ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	81	56
	%	59,1%	40,9%
ΝΟΣΟΣ CROHN	Αριθμός	48	28
	%	63,2%	36,8%
ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	Αριθμός	7	2
	%	77,8%	22,2%

Η μέση τιμή των ημερών νοσηλείας των ασθενών ήταν 11,1 (± 9) ημέρες. Συγκεκριμένα, το 30,5% των ασθενών δε χρειάστηκε να νοσηλευτεί στο νοσοκομείο. Το 22% νοσηλεύτηκε 1 έως 5 ημέρες, το 17% 6 έως 10 ημέρες, το 15% 11 έως 15 ημέρες, το 7% 16 έως 20 ημέρες και το 8,5% περισσότερες από 21 ημέρες (διάγραμμα 18).

Διάγραμμα 18: Ημέρες νοσηλείας επί τοις %



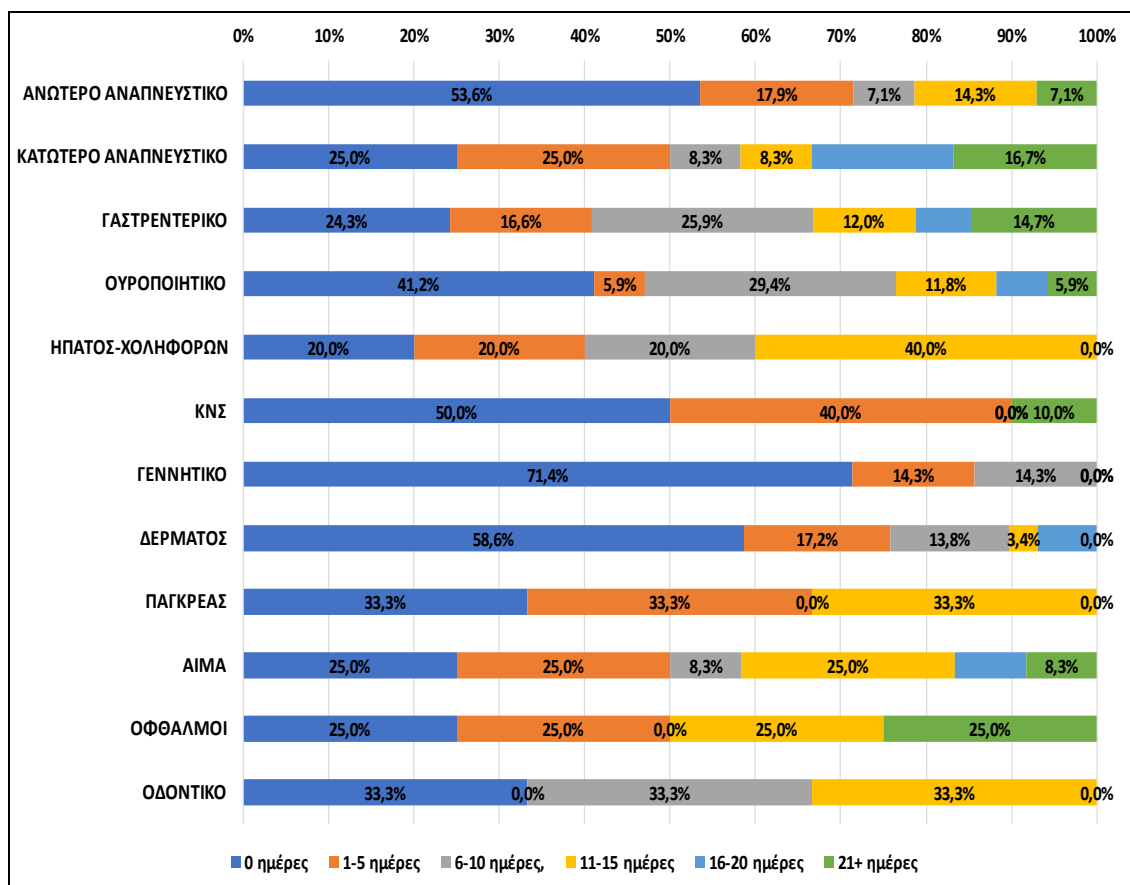
Στους ασθενείς που προσεβλήθη το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα νοσηλεύτηκαν 15 ημέρες. Στους ασθενείς που προσεβλήθη το γαστρεντερικό σύστημα νοσηλεύτηκαν 13,63 ημέρες ($\pm 3,41$). Στους ασθενείς που προσεβλήθη το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα νοσηλεύτηκαν 13 ημέρες. Στους ασθενείς που προσεβλήθη το αιμοποιητικό σύστημα νοσηλεύτηκαν 9 ($\pm 6,08$) ημέρες. Στους ασθενείς που προσεβλήθη το ήπαρ νοσηλεύτηκαν 8,5 ($\pm 3,54$) ημέρες. Στους ασθενείς που προσεβλήθη το κεντρικό νευρικό σύστημα νοσηλεύτηκαν 8,5 ($\pm 3,67$) ημέρες. Στους ασθενείς που προσεβλήθη το ουροποιητικό σύστημα νοσηλεύτηκαν 6 ημέρες. Στους ασθενείς που προσεβλήθη το δέρμα νοσηλεύτηκαν 6 ($\pm 4,8$) ημέρες. Στους ασθενείς που προσεβλήθη η στοματική κοιλότητα νοσηλεύτηκαν 11 ($\pm 1,41$) ημέρες (πίνακας 8).

Πίνακας 8: Ημέρες νοσηλείας σε σύγκριση με το σύστημα που προσεβλήθη

	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	15	-
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	13,63	3,41
ΑΝΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	13	-
ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	9	6,08
ΗΠΑΤΟΣ- ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ	8,5	3,54
ΚΝΣ	8,5	3,67
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	6	-
ΔΕΡΜΑ	6	4,8
ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ	11	1,41

Στο διάγραμμα 19 και πίνακα 8 παρουσιάζονται οι ημέρες νοσηλείας σε σύγκριση με το σύστημα που προσεβλήθη. Η πλειοψηφία των ασθενών, στους οποίους προσεβλήθη το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, το ουροποιητικό σύστημα, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το γενετικό σύστημα και το δέρμα δεν νοσηλεύτηκαν. Αντίστοιχα, η πλειοψηφία των ασθενών, στους οποίους προσεβλήθη το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, το γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ, το αιμοποιητικό σύστημα, οι οφθαλμοί, και η στοματική κοιλότητα νοσηλεύτηκαν 1 και άνω ημέρες.

Διάγραμμα 19: Ημέρες νοσηλείας σε σύγκριση με το σύστημα που προσεβλήθη

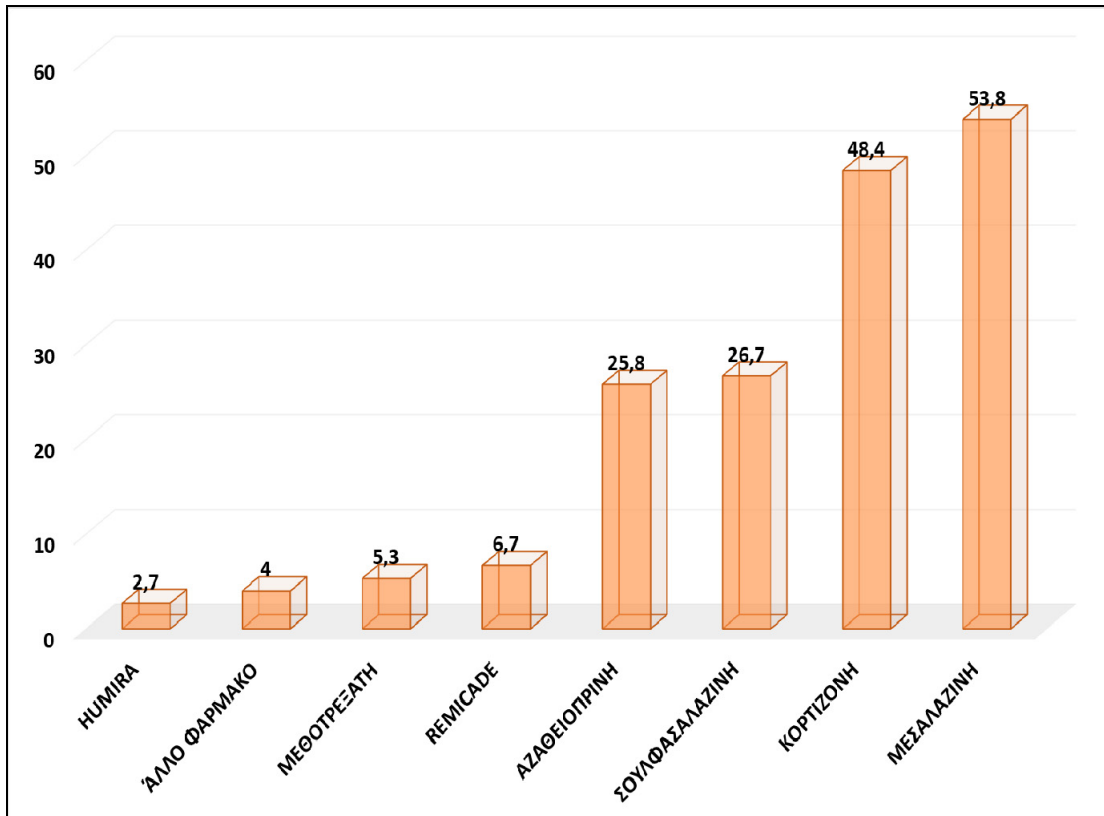


Πίνακας 9: Ημέρες νοσηλείας σε σύγκριση με το σύστημα που προσεβλήθη

		Ημέρες νοσηλείας					
		0 ημέρες	1-5 ημέρες	6-10 ημέρες	11-15 ημέρες	16-20 ημέρες	21+ ημέρες
ΑΝΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Αριθμός	15	5	2	4	0	2
	%	53,6%	17,9%	7,1%	14,3%	0,0%	7,1%
ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Αριθμός	3	3	1	1	2	2
	%	25,0%	25,0%	8,3%	8,3%	16,7%	16,7%
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	Αριθμός	63	43	67	31	17	38
	%	24,3%	16,6%	25,9%	12,0%	6,6%	14,7%
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	Αριθμός	7	1	5	2	1	1
	%	41,2%	5,9%	29,4%	11,8%	5,9%	5,9%
ΗΠΑΤΟΣ- ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ	Αριθμός	1	1	1	2	0	0
	%	20,0%	20,0%	20,0%	40,0%	0,0%	0,0%
ΚΝΣ	Αριθμός	5	4	0	0	0	1
	%	50,0%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%
ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ	Αριθμός	5	1	1	0	0	0
	%	71,4%	14,3%	14,3%	0,0%	0,0%	0,0%
ΔΕΡΜΑΤΟΣ	Αριθμός	17	5	4	1	2	0
	%	58,6%	17,2%	13,8%	3,4%	6,9%	0,0%
ΠΑΓΚΡΕΑΣ	Αριθμός	1	1	0	1	0	0
	%	33,3%	33,3%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%
ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	Αριθμός	3	3	1	3	1	1
	%	25,0%	25,0%	8,3%	25,0%	8,3%	8,3%
ΟΦΘΑΛΜΟΙ	Αριθμός	1	1	0	1	0	1
	%	25,0%	25,0%	0,0%	25,0%	0,0%	25,0%
ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ	Αριθμός	1	0	1	1	0	0
	%	33,3%	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%	0,0%

Στο διάγραμμα 20 παρουσιάζεται η κύρια θεραπεία της ΙΦΝΕ κατά τη λοίμωξη. Η πλειοψηφία του δείγματος (53,8%) ελάμβανε μεσαλαζίνη, το 48,4% κορτιζόνη, το 26,7% σουλφασαλαζίνη και το 25,8% αζαθειοπρίνη. Χαμηλότερα ήταν τα ποσοστά στις υπόλοιπες θεραπείες.

Διάγραμμα 20: Κύρια Θεραπεία ΙΦΝΕ κατά τη λοίμωξη επί τοις %



Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αιτίου λοίμωξης και της θεραπείας με ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ (πίνακας 10).

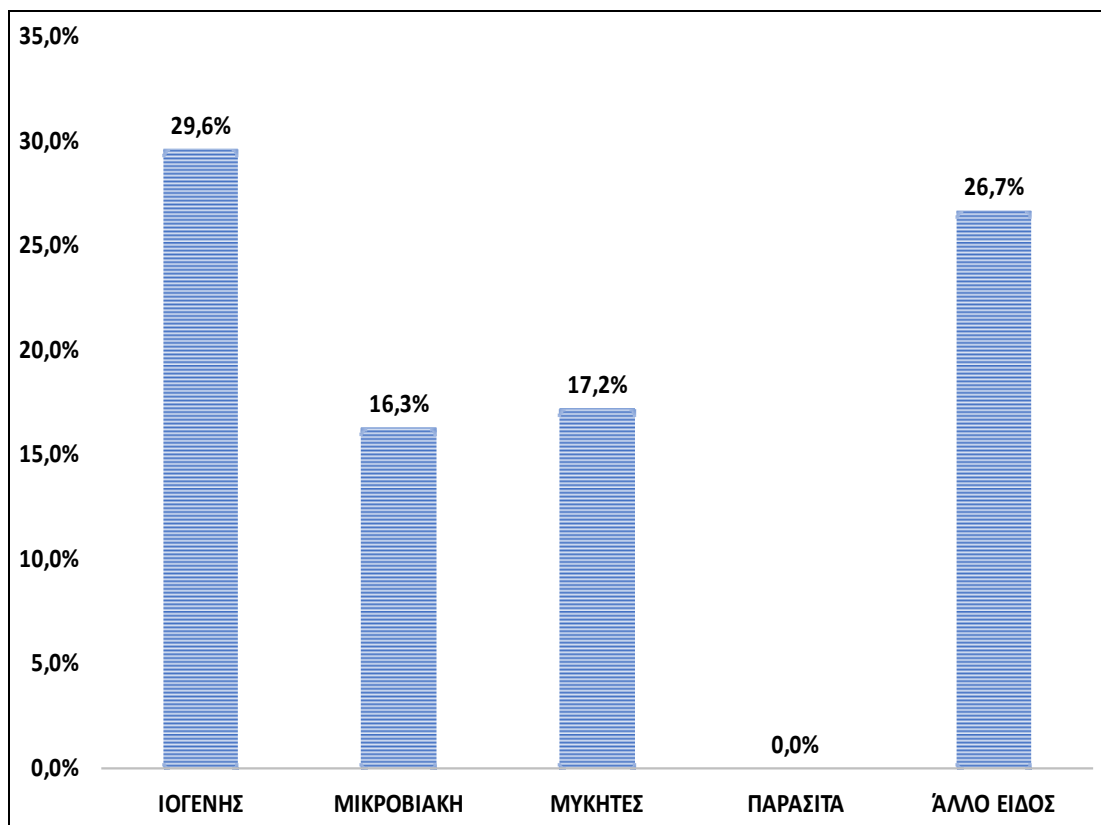
Πίνακας 10: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ

		ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΙΟΓΕΝΗΣ	Αριθμός	51	57	0,125
	%	47,2%	52,8%	
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	Αριθμός	109	69	
	%	61,2%	38,8%	
ΜΥΚΗΤΕΣ	Αριθμός	17	12	
	%	58,6%	41,4%	
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	Αριθμός	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ	Αριθμός	74	57	
	%	56,5%	43,5%	

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ και της ιογενούς λοίμωξης. Ειδικότερα, υψηλό ήταν το ποσοστό των ασθενών (29,6%) που ελάμβανε ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ και εμφάνισε ιογενή λοίμωξη (πίνακας 11, διάγραμμα 21).

Πίνακας 11: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

		ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΙΟΓΕΝΗΣ	Αριθμός	76	32	0,031
	%	70,4%	29,6%	
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	Αριθμός	149	29	
	%	83,7%	16,3%	
ΜΥΚΗΤΕΣ	Αριθμός	24	5	
	%	82,8%	17,2%	
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	Αριθμός	6	0	
	%	100,0%	0,0%	
ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ	Αριθμός	96	35	
	%	73,3%	26,7%	

Διάγραμμα 21: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αιτίου λοίμωξης και της θεραπείας με ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ (πίνακας 12).

Πίνακας 12: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

		ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ		P value
		OXI	NAI	
ΙΟΓΕΝΗΣ	Αριθμός	102	6	0,336
	%	94,4%	5,6%	
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	Αριθμός	175	3	
	%	98,3%	1,7%	
ΜΥΚΗΤΕΣ	Αριθμός	27	2	
	%	93,1%	6,9%	
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	Αριθμός	6	0	
	%	100,0%	0,0%	
ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ	Αριθμός	127	4	
	%	96,9%	3,1%	

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αιτίου λοίμωξης και της θεραπείας με INFLIXIMAB (πίνακας 13).

Πίνακας 13: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με INFLIXIMAB

		INFLIXIMAB		P value
		OXI	NAI	
ΙΟΓΕΝΗΣ	Αριθμός	104	4	0,424
	%	96,3%	3,7%	
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	Αριθμός	170	8	
	%	95,5%	4,5%	
ΜΥΚΗΤΕΣ	Αριθμός	28	1	
	%	96,6%	3,4%	
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	Αριθμός	6	0	
	%	100,0%	0,0%	
ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ	Αριθμός	130	1	
	%	99,2%	0,8%	

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αιτίου λοίμωξης και της θεραπείας με ADALIMUMAB (πίνακας 14).

Πίνακας 14: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με ADALIMUMAB

		ADALIMUMAB		P value
		OXI	ΝΑΙ	
ΙΟΓΕΝΗΣ	Αριθμός	105	3	0,614
	%	97,2%	2,8%	
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	Αριθμός	173	5	
	%	97,2%	2,8%	
ΜΥΚΗΤΕΣ	Αριθμός	29	0	
	%	100,0%	0,0%	
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	Αριθμός	6	0	
	%	100,0%	0,0%	
ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ	Αριθμός	130	1	
	%	99,2%	0,8%	

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αιτίου λοίμωξης και της θεραπείας με ΑΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ (πίνακας 15).

Πίνακας 15: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με ΑΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

		ΑΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ		P value
		OXI	ΝΑΙ	
ΙΟΓΕΝΗΣ	Αριθμός	106	2	0,871
	%	98,1%	1,9%	
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	Αριθμός	171	7	
	%	96,1%	3,9%	
ΜΥΚΗΤΕΣ	Αριθμός	28	1	
	%	96,6%	3,4%	
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	Αριθμός	6	0	
	%	100,0%	0,0%	
ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ	Αριθμός	126	5	
	%	96,2%	3,8%	

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αιτίου λοίμωξης και της θεραπείας με ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ (πίνακας 16).

Πίνακας 16: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ

		ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΙΟΓΕΝΗΣ	Αριθμός	57	51	0,667
	%	52,8%	47,2%	
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	Αριθμός	92	86	
	%	51,7%	48,3%	
ΜΥΚΗΤΕΣ	Αριθμός	19	10	
	%	65,5%	34,5%	
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	Αριθμός	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ	Αριθμός	71	60	
	%	54,2%	45,8%	

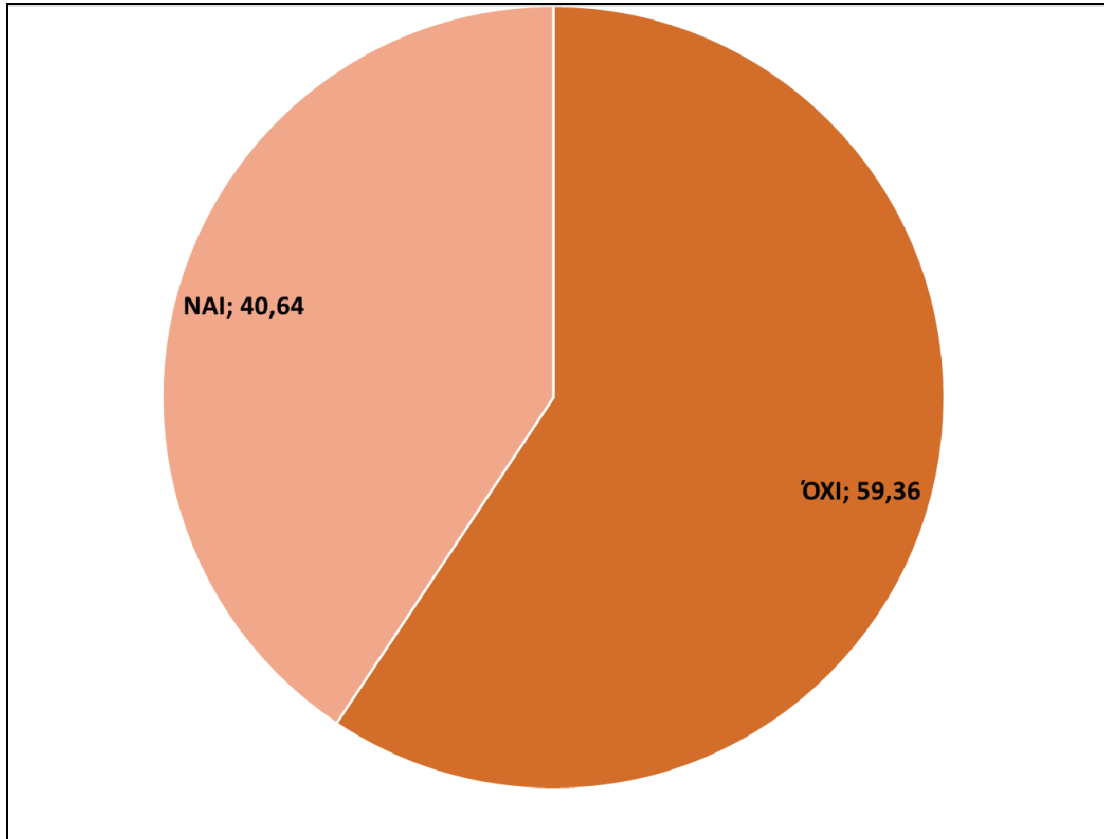
Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αιτίου λοίμωξης και της θεραπείας με ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗ (πίνακας 17).

Πίνακας 17: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗ

		ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗ		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΙΟΓΕΝΗΣ	Αριθμός	87	21	0,130
	%	80,6%	19,4%	
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	Αριθμός	136	42	
	%	76,4%	23,6%	
ΜΥΚΗΤΕΣ	Αριθμός	17	12	
	%	58,6%	41,4%	
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	Αριθμός	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ	Αριθμός	104	27	
	%	79,4%	20,6%	

Το 40,64% των ασθενών ελάμβανε κορτιζονοθεραπεία κατά τη λοίμωξη, ενώ το 59,36% των ασθενών δεν ελάμβανε κορτιζονοθεραπεία κατά τη λοίμωξη (διάγραμμα 22).

Διάγραμμα 22: Ποσοστό λήψης κορτιζόνης κατά τη λοίμωξη επί τοις %



Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αιτίου λοίμωξης και της θεραπείας με ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ κατά τη λοίμωξη (πίνακας 18).

Πίνακας 18: Αίτιο λοίμωξης και θεραπεία με ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ κατά τη λοίμωξη

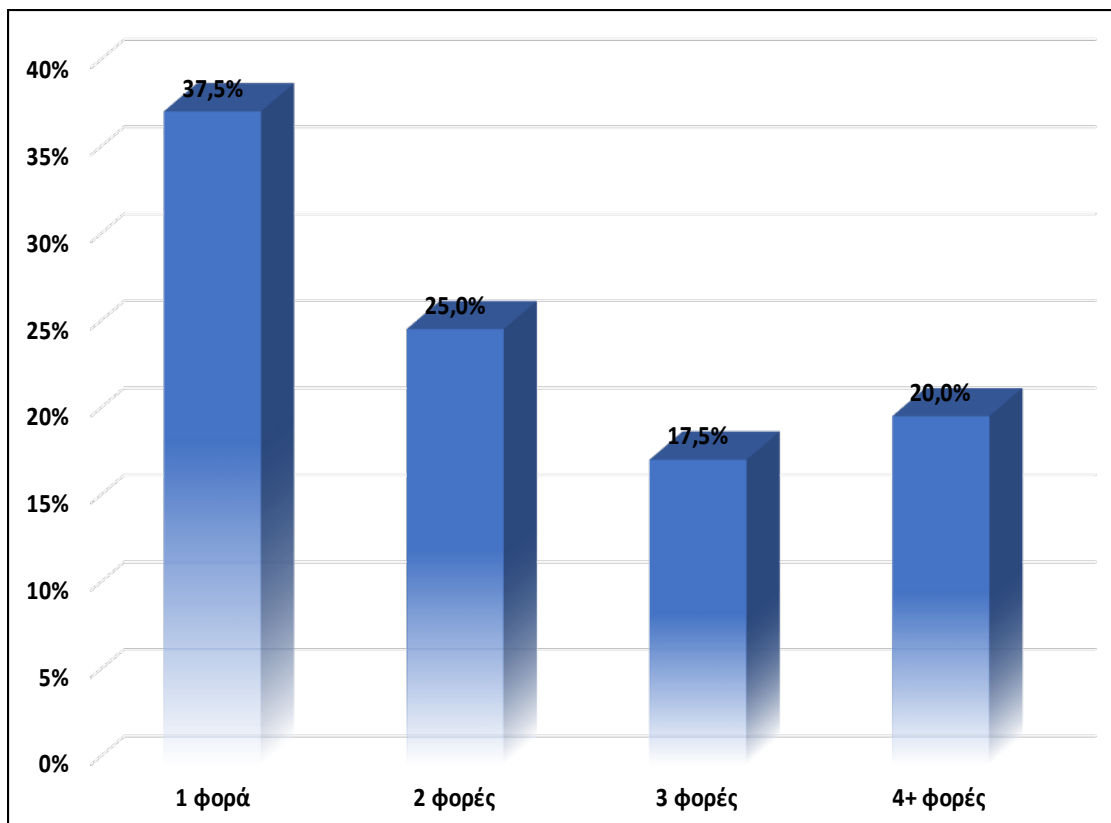
		ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΙΟΓΕΝΗΣ	Αριθμός	61	42	0,590
	%	59,2%	40,8%	
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ	Αριθμός	110	67	
	%	62,1%	37,9%	
ΜΥΚΗΤΕΣ	Αριθμός	18	11	
	%	62,1%	37,9%	
ΠΑΡΑΣΙΤΑ	Αριθμός	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
ΑΛΛΟ ΕΙΔΟΣ	Αριθμός	68	60	
	%	53,1%	46,9%	

Το 37,5% των ασθενών που ελάμβανε μεσαλαζίνη εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη, το 25% 2 φορές, το 17,5% 3 φορές και το 20% εμφάνισε 4 και άνω φορές λοίμωξη (πίνακας 19, διάγραμμα 23).

Πίνακας 19: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗΣ

		Αριθμός λοιμώξεων				P value
		1 φορά	2 φορές	3 φορές	4+ φορές	
ΟΧΙ	Αριθμός	68	20	3	10	0.001
	%	67,3%	19,8%	3,0%	9,9%	
ΝΑΙ	Αριθμός	45	30	21	24	
	%	37,5%	25,0%	17,5%	20,0%	

Διάγραμμα 23: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗΣ

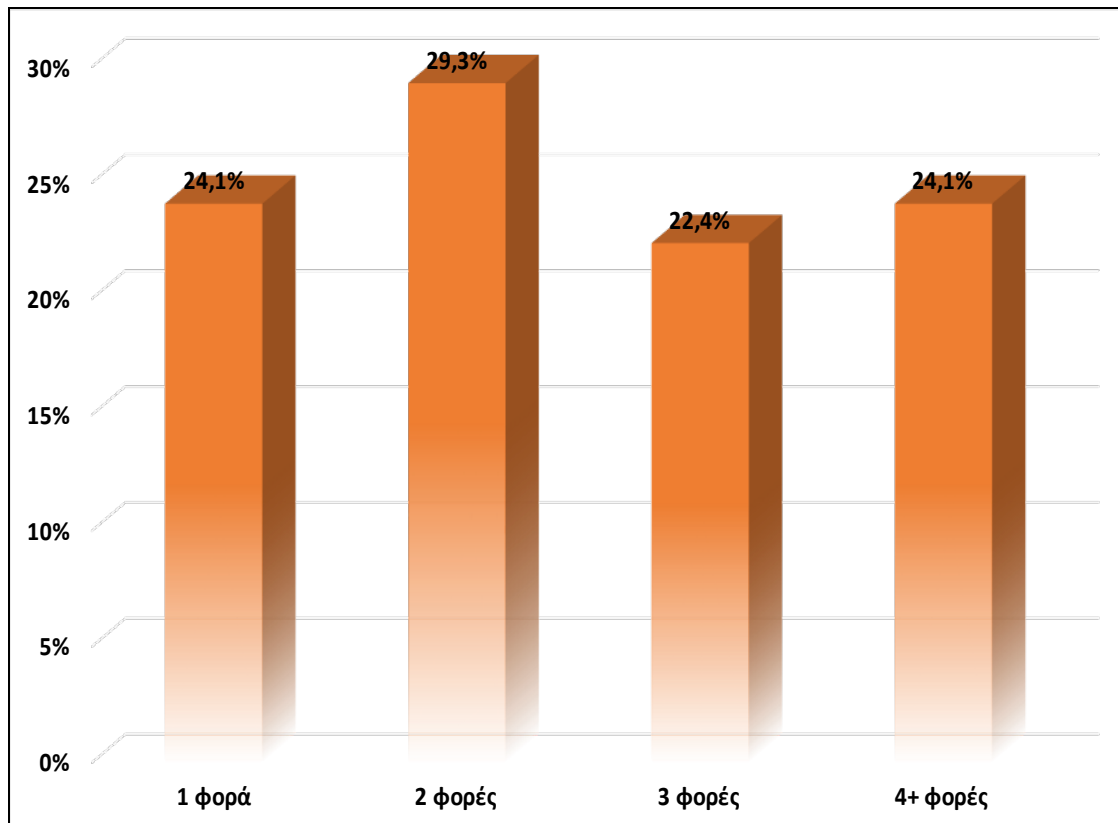


Το 24,1% των ασθενών που ελάμβανε αζαθειοπρίνη εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη, το 29,3% 2 φορές, το 22,4% 3 φορές και το 24,1% εμφάνισε 4 και άνω φορές λοίμωξη (πίνακας 20, διάγραμμα 24).

Πίνακας 20: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ

		Αριθμός λοιμώξεων				P value
		1 φορά	2 φορές	3 φορές	4+ φορές	
ΟΧΙ	Αριθμός	99	33	11	20	0.001
	%	60,7%	20,2%	6,7%	12,3%	
ΝΑΙ	Αριθμός	14	17	13	14	
	%	24,1%	29,3%	22,4%	24,1%	

Διάγραμμα 24: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ

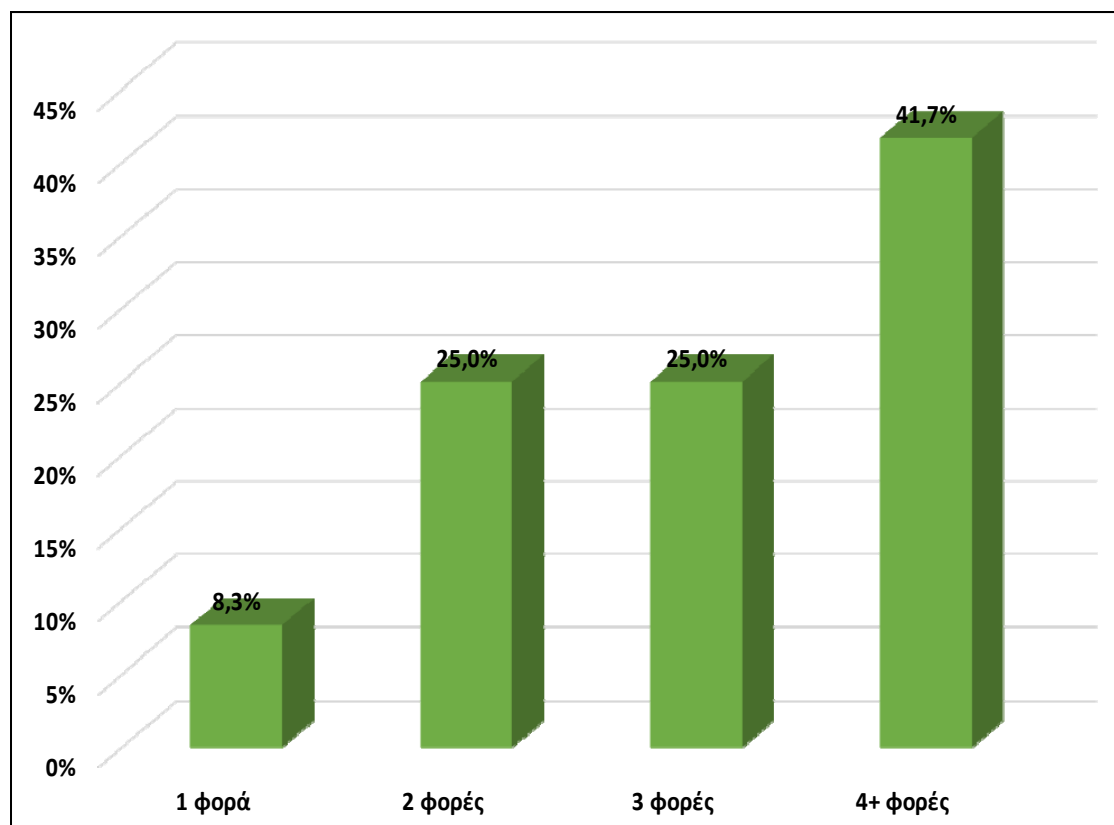


Το 8,3% των ασθενών που ελάμβανε μεθοτρεξάτη εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη, το 25% 2 φορές, το 25% 3 φορές και το 41,7% εμφάνισε 4 και άνω φορές λοίμωξη (πίνακας 21, διάγραμμα 25).

Πίνακας 21: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ

		Αριθμός λοιμώξεων				P value
		1 φορά	2 φορές	3 φορές	4+ φορές	
ΟΧΙ	Αριθμός	112	47	21	29	0.006
	%	53,6%	22,5%	10,0%	13,9%	
ΝΑΙ	Αριθμός	1	3	3	5	
	%	8,3%	25,0%	25,0%	41,7%	

Διάγραμμα 25: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ

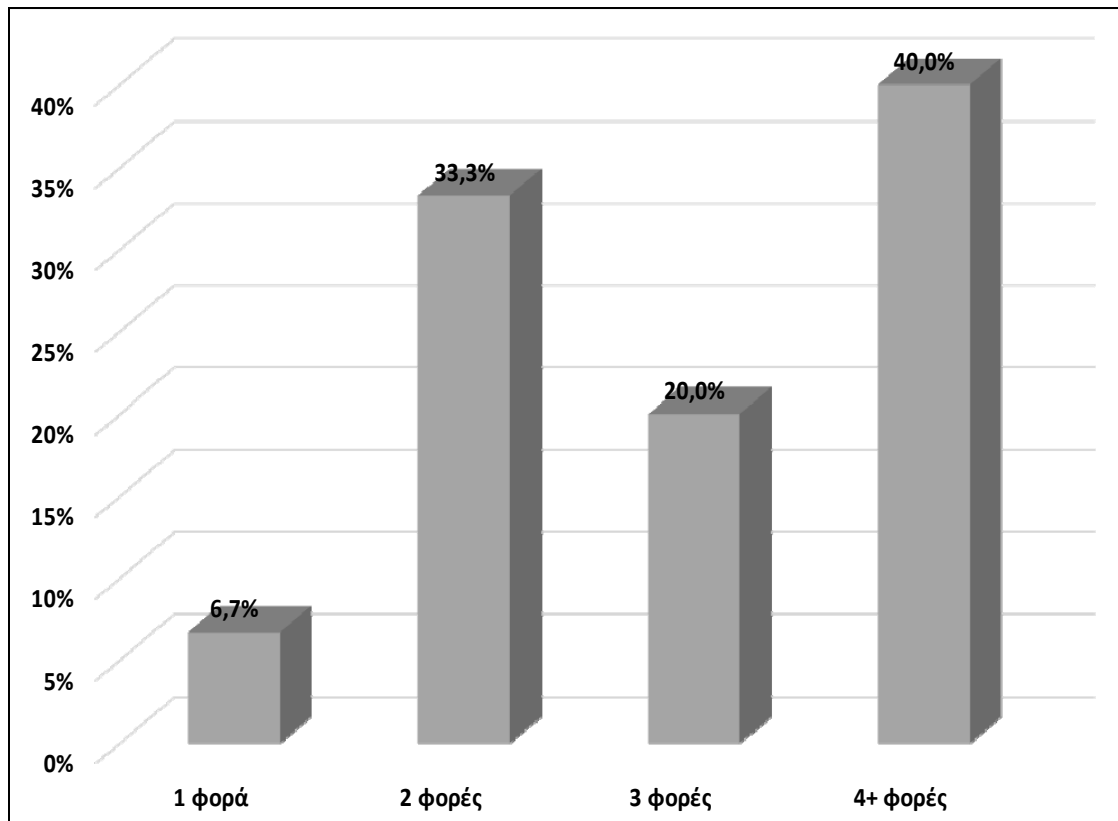


Το 6,7% των ασθενών που ελάμβανε INFLIXIMAB εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη, το 33,3% 2 φορές, το 20% 3 φορές και το 40% εμφάνισε 4 και άνω φορές λοίμωξη (πίνακας 22, διάγραμμα 26).

Πίνακας 22: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη INFLIXIMAB

		Αριθμός λοιμώξεων				P value
		1 φορά	2 φορές	3 φορές	4+ φορές	
OXI	Αριθμός	112	45	21	28	0.002
	%	54,4%	21,8%	10,2%	13,6%	
NAI	Αριθμός	1	5	3	6	
	%	6,7%	33,3%	20,0%	40,0%	

Διάγραμμα 26: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη INFLIXIMAB



Το 33,3% των ασθενών που ελάμβανε ADALIMUMAB εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη, το 33,3% 3 φορές και το 33,3% εμφάνισε 4 και άνω φορές λοίμωξη (πίνακας 23).

Πίνακας 23: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ADALIMUMAB

		Αριθμός λοιμώξεων				P value
		1 φορά	2 φορές	3 φορές	4+ φορές	
OXI	Αριθμός	111	50	22	32	0.115
	%	51,6%	23,3%	10,2%	14,9%	
NAI	Αριθμός	2	0	2	2	
	%	33,3%	0,0%	33,3%	33,3%	

Το 22,2% των ασθενών που ελάμβανε άλλο φάρμακο εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη, το 44,4% 2 φορές, το 11,1% 3 φορές και το 22,2% εμφάνισε 4 και άνω φορές λοίμωξη (πίνακας 24).

Πίνακας 24: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΑΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

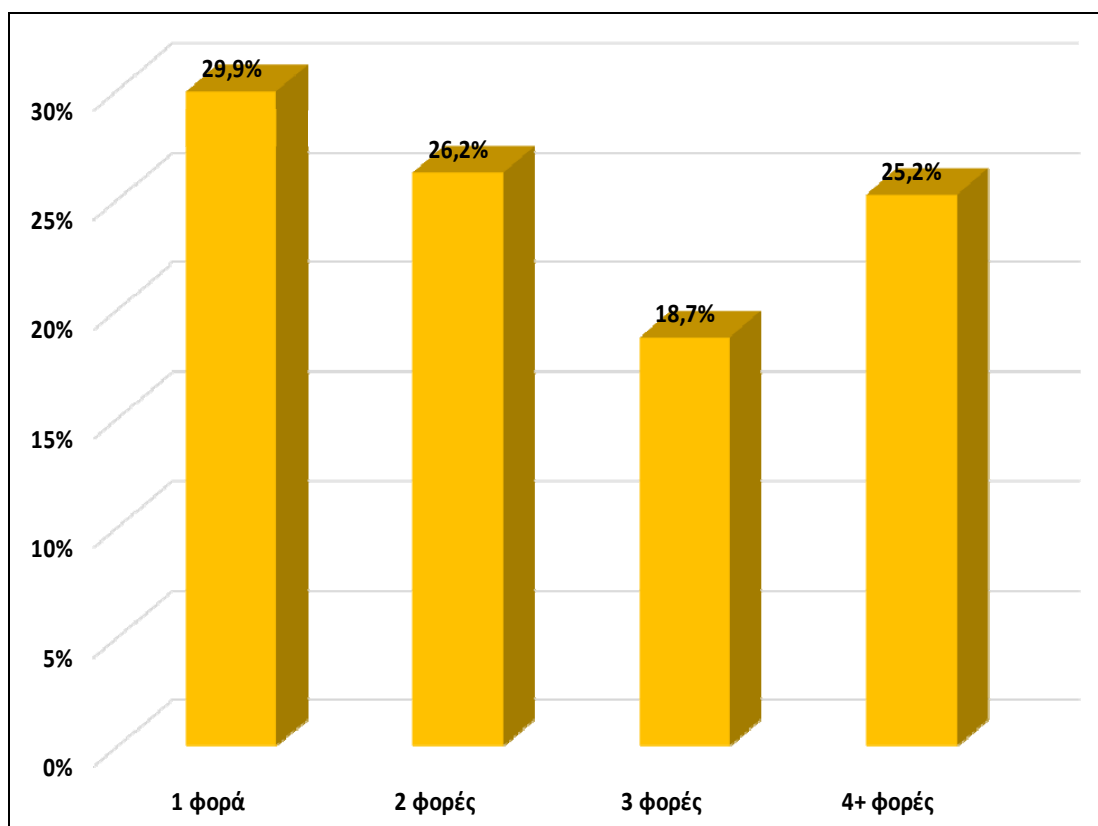
		Αριθμός λοιμώξεων				P value
		1 φορά	2 φορές	3 φορές	4+ φορές	
OXI	Αριθμός	111	46	23	32	0.285
	%	52,4%	21,7%	10,8%	15,1%	
NAI	Αριθμός	2	4	1	2	
	%	22,2%	44,4%	11,1%	22,2%	

Το 29,9% των ασθενών που ελάμβανε κορτιζόνη εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη, το 26,2% 2 φορές, το 18,7% 3 φορές και το 25,2% εμφάνισε 4 και άνω φορές λοίμωξη (πίνακας 25, διάγραμμα 27).

Πίνακας 25: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ

		Αριθμός λοιμώξεων				P value
		1 φορά	2 φορές	3 φορές	4+ φορές	
ΟΧΙ	Αριθμός	81	22	4	7	0.001
	%	71,1%	19,3%	3,5%	6,1%	
ΝΑΙ	Αριθμός	32	28	20	27	
	%	29,9%	26,2%	18,7%	25,2%	

Διάγραμμα 27: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ

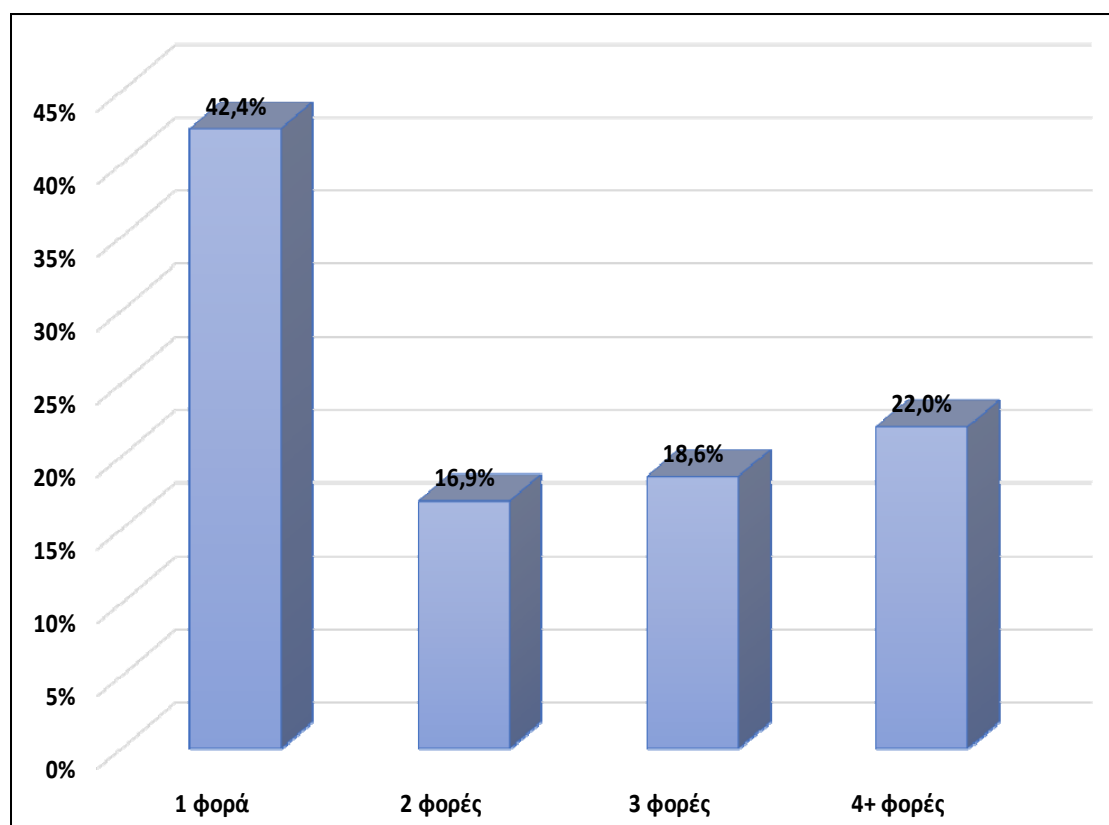


Το 42,4% των ασθενών που ελάμβανε σουλφασαλαζίνη εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη, το 16,9% 2 φορές, το 18,6% 3 φορές και το 22% εμφάνισε 4 και άνω φορές λοίμωξη (πίνακας 26, διάγραμμα 28).

Πίνακας 26: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗΣ

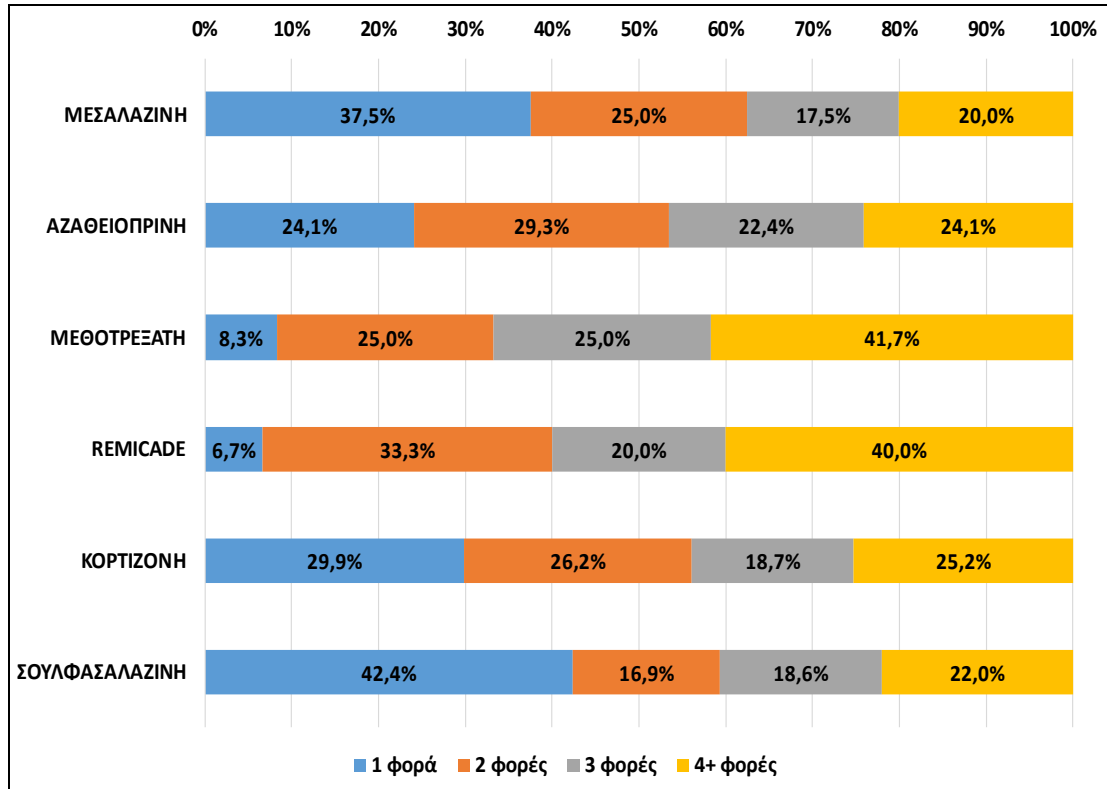
		Αριθμός λοιμώξεων				P value
		1 φορά	2 φορές	3 φορές	4+ φορές	
ΟΧΙ	Αριθμός	88	40	13	21	0.027
	%	54,3%	24,7%	8,0%	13,0%	
ΝΑΙ	Αριθμός	25	10	11	13	
	%	42,4%	16,9%	18,6%	22,0%	

Διάγραμμα 28: Αριθμός λοιμώξεων & λήψη ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗΣ



Στο διάγραμμα 29 παρουσιάζεται ο αριθμός των λοιμώξεων και η θεραπεία. Παρατηρείται, ότι η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβανε μεθοτρεξάτη και infliximab εμφάνισε 4 και άνω φορές λοίμωξη. Επίσης, η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβανε μεσαλαζίνη και κορτιζόνη εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη.

Διάγραμμα 29: Αριθμός λοιμώξεων & θεραπεία



Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ του αριθμού των λοιμώξεων και της θεραπείας με μεσαλαζίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβανε μεσαλαζίνη εμφάνισε λοίμωξη 1 φορά (πίνακας 27).

Πίνακας 27: Αριθμός λοιμώξεων & θεραπεία με ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ

		ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
1 φορά	Αριθμός	68	45	0,001
	%	67,3%	37,5%	
2 φορές	Αριθμός	20	30	
	%	19,8%	25,0%	
3 φορές	Αριθμός	3	21	
	%	3,0%	17,5%	
4+ φορές	Αριθμός	10	24	
	%	9,9%	20,0%	

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ του αριθμού των λοιμώξεων και της θεραπείας με αζαθειοπρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβανε αζαθειοπρίνη εμφάνισε λοίμωξη 2 φορές (πίνακας 28).

Πίνακας 28: Αριθμός λοιμώξεων & θεραπεία με ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

		ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
1 φορά	Αριθμός	99	14	0,001
	%	60,7%	24,1%	
2 φορές	Αριθμός	33	17	
	%	20,2%	29,3%	
3 φορές	Αριθμός	11	13	
	%	6,7%	22,4%	
4+ φορές	Αριθμός	20	14	
	%	12,3%	24,1%	

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ του αριθμού των λοιμώξεων και της θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβανε μεθοτρεξάτη εμφάνισε λοίμωξη 2 και 3 φορές (πίνακας 29).

Πίνακας 29: Αριθμός λοιμώξεων & θεραπεία με ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

		ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
1 φορά	Αριθμός	112	1	0,006
	%	53,6%	8,3%	
2 φορές	Αριθμός	47	3	
	%	22,5%	25,0%	
3 φορές	Αριθμός	21	3	
	%	10,0%	25,0%	
4+ φορές	Αριθμός	29	5	
	%	13,9%	41,7%	

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ του αριθμού των λοιμώξεων και της θεραπείας με INFLIXIMAB. Η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβανε INFLIXIMAB εμφάνισε λοίμωξη 4 και άνω φορές (πίνακας 30).

Πίνακας 30: Αριθμός λοιμώξεων & θεραπεία με INFLIXIMAB

		INFLIXIMAB		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
1 φορά	Αριθμός	112	1	0,002
	%	54,4%	6,7%	
2 φορές	Αριθμός	45	5	
	%	21,8%	33,3%	
3 φορές	Αριθμός	21	3	
	%	10,2%	20,0%	
4+ φορές	Αριθμός	28	6	
	%	13,6%	40,0%	

Πίνακας 31: Αριθμός λοιμώξεων & θεραπεία με ADALIMUMAB

		ADALIMUMAB		P value
		OXI	NAI	
1 φορά	Αριθμός	111	2	0,115
	%	51,6%	33,3%	
2 φορές	Αριθμός	50	0	
	%	23,3%	0,0%	
3 φορές	Αριθμός	22	2	
	%	10,2%	33,3%	
4+ φορές	Αριθμός	32	2	
	%	14,9%	33,3%	

Πίνακας 32: Αριθμός λοιμώξεων & θεραπεία με ΑΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

		ΑΛΛΟ ΦΑΡΜΑΚΟ		P value
		OXI	NAI	
1 φορά	Αριθμός	111	2	0,285
	%	52,4%	22,2%	
2 φορές	Αριθμός	46	4	
	%	21,7%	44,4%	
3 φορές	Αριθμός	23	1	
	%	10,8%	11,1%	
4+ φορές	Αριθμός	32	2	
	%	15,1%	22,2%	

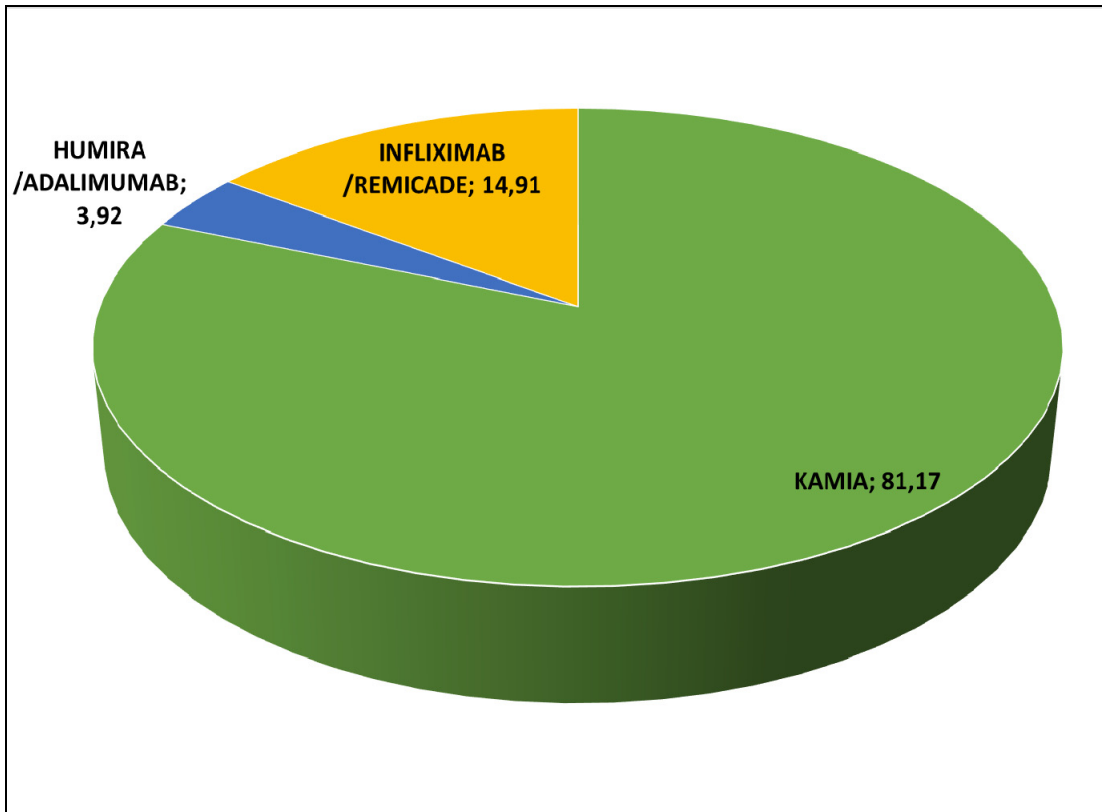
Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ του αριθμού των λοιμώξεων και της θεραπείας με κορτιζόνη. Η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβανε κορτιζόνη εμφάνισε λοίμωξη 1 φορά (πίνακας 33).

Πίνακας 33: Αριθμός λοιμώξεων & θεραπεία με ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ

		ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ		P value
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
1 φορά	Αριθμός	81	32	0,001
	%	71,1%	29,9%	
2 φορές	Αριθμός	22	28	
	%	19,3%	26,2%	
3 φορές	Αριθμός	4	20	
	%	3,5%	18,7%	
4+ φορές	Αριθμός	7	27	
	%	6,1%	25,2%	

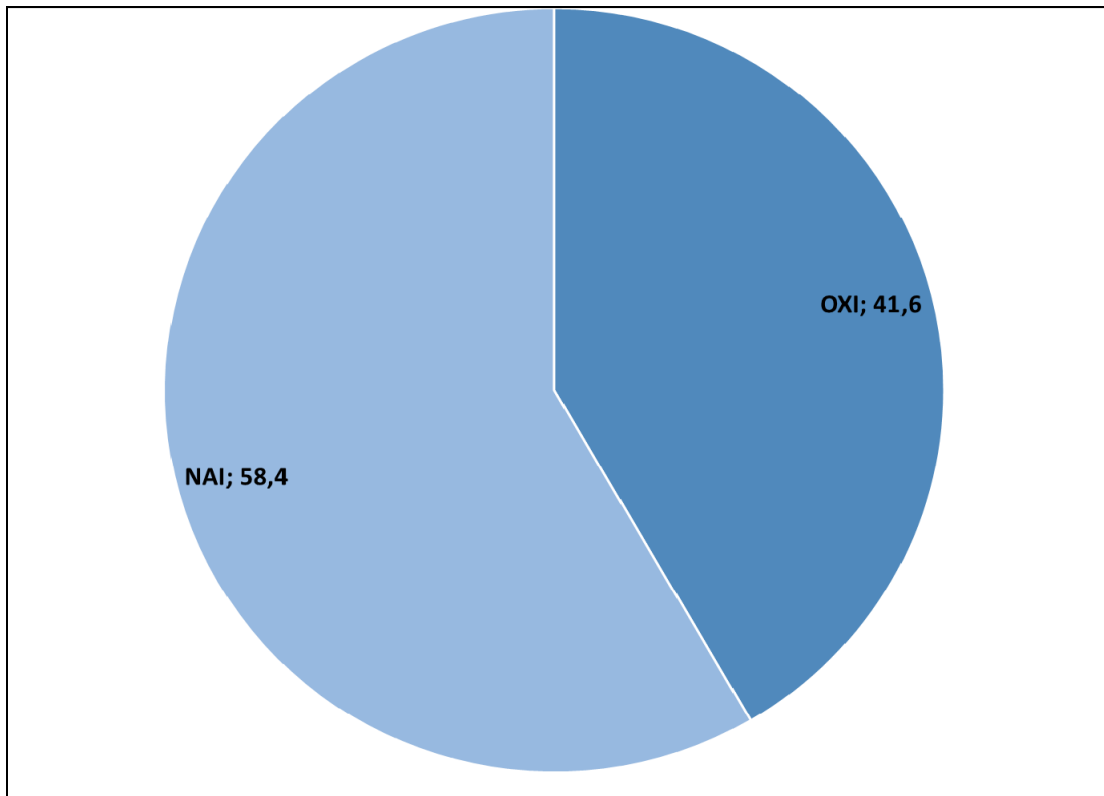
Η πλειοψηφία του δείγματος (81,17%) δεν ελάμβανε βασική κύρια θεραπεία με ANTI-TNF, ενώ το 14,91% ελάμβανε Infliximab και το 3,92% ελάμβανε Adalimumab (διάγραμμα 30).

Διάγραμμα 30: Βασική Κύρια Θεραπεία με ANTI-TNF επί τοις %



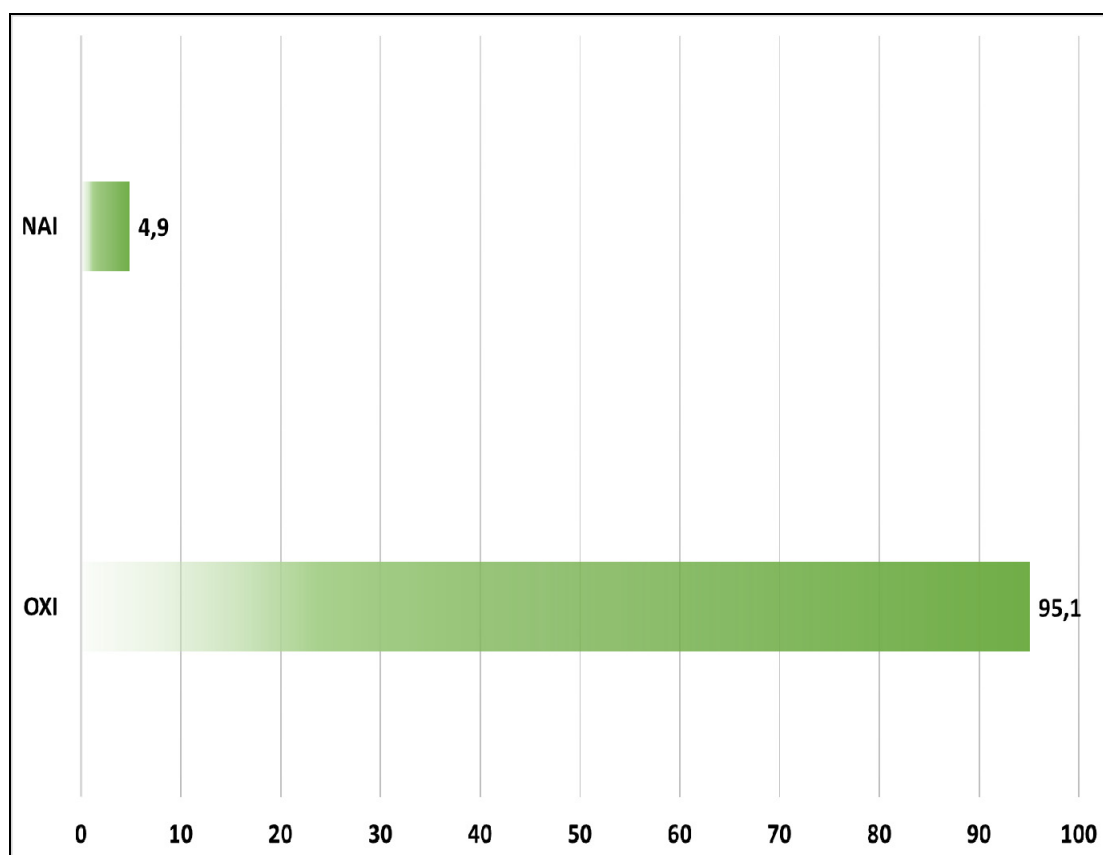
Η πλειοψηφία των ασθενών (58,4%) άλλαξε την κύρια θεραπεία μετά την λοίμωξη, ενώ το 41,6% δεν άλλαξε θεραπεία (διάγραμμα 31).

Διάγραμμα 31: Αλλαγή Κύριας Θεραπείας μετά τη λοίμωξη επί τοις %



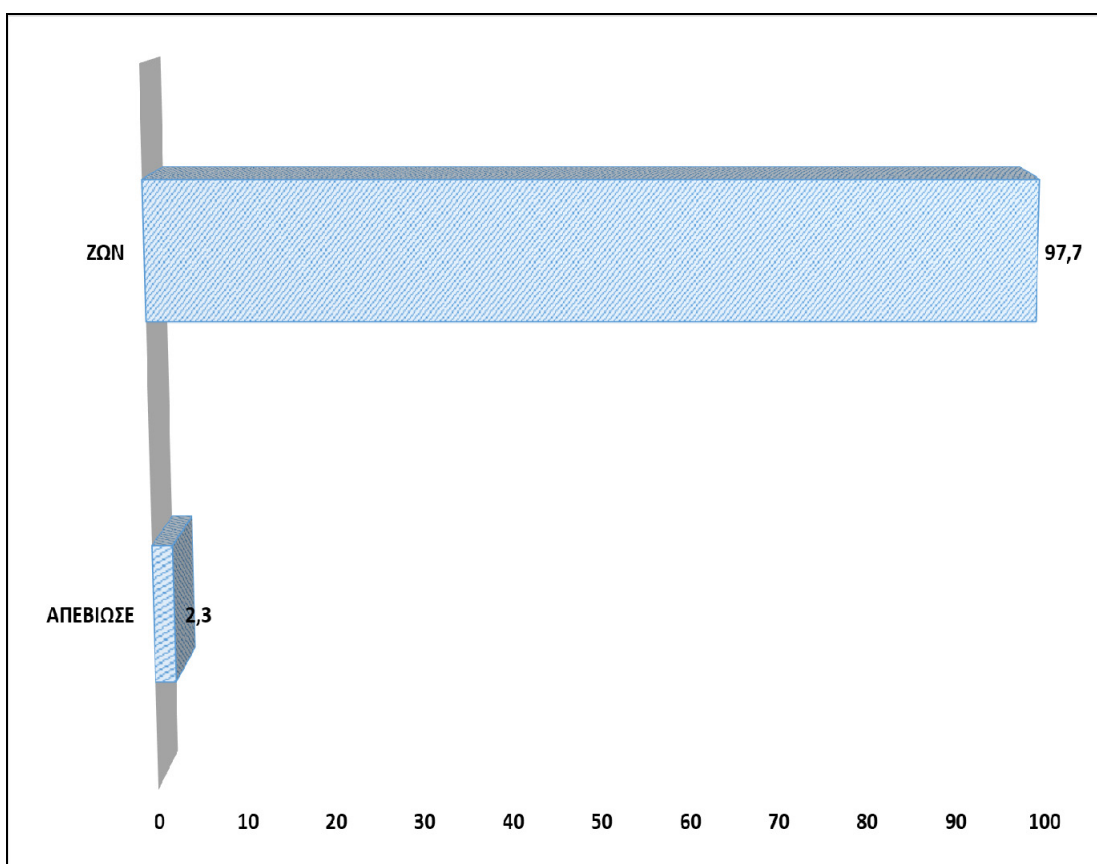
Στο 95,1% των ασθενών δε βρέθηκε φυματίωση, ενώ το 4,9% των ασθενών παρουσίασε την εν λόγω λοίμωξη (διάγραμμα 32). Από τους 7 ασθενείς με φυματίωση, και οι 7 είχαν θετική δοκιμασία Mantoux, δίχως τη διενέργεια της δοκιμασίας IGRA ((IGRA- interferon gamma release assay), ενώ 6 είχαν αρνητική α/α θώρακα και μόνο 1 ασθενής είχε θετική α/α θώρακα. Οι ασθενείς με φυματίωση ελάμβαναν ως θεραπεία κατά τη λοίμωξη τα ακόλουθα: 4 ασθενείς ελάμβαναν μεσαλαζίνη και κορτιζόνη, 2 ασθενείς ελάμβαναν αζαθειοπρίνη, infliximab, κορτιζόνη και 1 ασθενής ελάμβανε μεθοτρεξάτη.

Διάγραμμα 32: TB



Το 97,7% των ασθενών ήταν εν ζωή κατά τη διάρκεια καταγραφής, ενώ το 2,3% είχε αποβιώσει (διάγραμμα 33). Ένας ασθενής που απεβίωσε λόγω καρδιακής ανακοπής εμφάνισε μικροβιακή λοίμωξη. Αντίστοιχα, 1 ασθενής που απεβίωσε λόγω καρδιακής ανακοπής εμφάνισε ιογενή λοίμωξη, 1 ασθενής που απεβίωσε λόγω πνευμονικής εμβολής εμφάνισε ιογενή λοίμωξη και 1 ασθενής που απεβίωσε λόγω κίρρωσης ήπατος εμφάνισε επίσης, ιογενή λοίμωξη. Η πλειοψηφία των αποβιωσάντων ασθενών δεν είχε καλυφθεί εμβολιαστικά έναντι των ιών γρίπης και ηπατίτιδας, καθώς και λοιπών ιών.

Διάγραμμα 33: Κατάσταση ασθενούς λόγω λοίμωξης



3.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΙΦΝΕ αποτελεί μια ιδιαίτερη νοσογόνο κατάσταση, η οποία τα τελευταία τριάντα χρόνια έχει αρχίσει να μελετάται εκτενώς από την επιστημονική κοινότητα. Οι ασθενείς πλέον, παρακολουθούνται με σχολαστικότητα από συγκεκριμένα κέντρα ή ιατρεία και η αντιμετώπιση της ασθένειας εξατομικεύεται, με προσπάθεια της επιστημονικής κοινότητας να τηρεί σε ύφεση τη νόσο και να μειώνει τις επιπλοκές της. Η καταγραφή των λοιμώξεων, σε ασθενείς που παρακολουθούνται συστηματικά, μπορεί να προσδώσει σημαντικές πληροφορίες στην επιστημονική κοινότητα, με αποτέλεσμα ο ειδικός ιατρός να προσεγγίζει και να αναπροσαρμόζει με το βέλτιστο θεραπευτικό μέσο τον ασθενή με ΙΦΝΕ.¹⁰¹

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί μια πολύχρονη, συστηματική και λεπτομερή καταγραφή των υπό παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ, οι οποίοι εκτός από τη νόσο αυτή καθαυτή ελέγχονταν και για την εμφάνιση λοιμώξεων σε όλο το χρονικό διάστημα παρακολούθησής τους.

Από το σύνολο των ασθενών που εκδήλωσαν κάποια λοίμωξη (n=225), το μεγαλύτερο ποσοστό ανήκε στην ηλικία άνω των 60 ετών. Σχεδόν οι διπλάσιοι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με UC σε σχέση με εκείνους που είχαν CD, ενώ πολύ μικρό ήταν το ποσοστό των ασθενών με αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Η νόσος είχε διαγνωστεί και οι ασθενείς παρακολουθούνταν, σε μεγάλο ποσοστό, για μεγάλο χρονικό διάστημα περίπου 20-30 έτη, στοιχείο το οποίο ενίσχυσε τη δυναμική της μελέτης μας, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς παρακολουθούνταν συστηματικά, καθώς καταγράφηκαν στην πλειοψηφία τους οι λοιμώξεις, τις οποίες εμφάνισαν. Το υψηλό ποσοστό δε των εν ζώη ασθενών επέτρεψε συχνά και την επικύρωση των δεδομένων, μέσα από τη δια ζώσης επικοινωνία με τους ίδιους. Σύμφωνα, με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν καθίστανται ανοσοκατασταλμένοι από την ίδια την νόσο αυτή καθαυτή, αλλά από τη φαρμακευτική αγωγή τους και την ανοσοτροποποιητική δράση αυτής της αγωγής στο ανοσοποιητικό τους σύστημα, αλλά και από την ατομική τους ανταπόκριση, καθώς και από το περιβάλλον, χωρίς αυτό μέχρι σήμερα να μπορεί να ποσοτικοποιηθεί.^{56,102} Η μεγάλη ηλικία του ασθενούς δεν αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα στην εμφάνιση λοιμώξεων, εκτός ίσως από αυτόν της φυματίωσης. Όμως, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι λοιμώξεις από βακτήρια, η πνευμονία, και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, είναι συχνότερες στους ηλικιωμένους.⁹⁷

Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ στη μελέτη μας, ήταν πολύ υψηλή, ανεξάρτητα από τον τύπο της νόσου και την εντόπισή της και ανεξάρτητα επίσης, από το σύστημα, το οποίο προσβλήθηκε. Βέβαια, οι ασθενείς με UC φάνηκε ότι υπερτερούν στη συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης σε σχέση με τους ασθενείς με CD, χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να επισημανθεί, ότι η συχνότητα της λοίμωξης μπορεί να οφείλεται και σε συννοσηρότητες, τις οποίες παρουσιάζουν συχνά οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο αλκοολισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι χρόνιες πνευμονοπάθειες κ.λπ.¹⁰⁰

Η βακτηριακή αιτιολογία στη μελέτη μας εμφανίστηκε συχνότερα στους ασθενείς με UC σε σχέση με εκείνους που είχαν CD χωρίς όμως, να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, ενώ το *C. difficile* ακολούθησε την ίδια επιλογή και απομονώθηκε συχνότερα σε ασθενείς με UC. Αντίθετα, οι ασθενείς με CD εμφάνισαν συχνότερα ιογενή λοίμωξη σε σχέση με τους ασθενείς που έπασχαν από UC. Από τη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί ο ρόλος ορισμένων παθογόνων παραγόντων στην ανάπτυξη και επιδείνωση της ΙΦΝΕ, με συχνότερα εμφανιζόμενα τα υποείδη *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* κλπ, ενώ ορισμένα παθογόνα παράσιτα μπορεί επίσης, να εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου. Φαίνεται, ότι η συνεχής παρουσία βακτηριακών ουσιών στον γαστρεντερικό βλεννογόνο, μπορεί να οδηγήσει τόσο στην απώλεια της ανοσολογικής αντοχής του οργανισμού στα βακτήρια όσο και στην ανάπτυξη φλεγμονής.^{92,95} Το *C. difficile*, φαίνεται ότι εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (συχνότερα δε, σε ασθενείς με UC) και έχει ενοχοποιηθεί για υψηλά ποσοστά κολεκτομής και άλλων επιπλοκών, όπως το τοξικό megacolon σε αυτούς τους ασθενείς.^{132,136}

Σημαντικό είναι το εύρημα ότι στο 98.2% των ασθενών καταγράφηκε λοίμωξη από το γαστρεντερικό σύστημα. Άλλα συστήματα, στα οποία καταγράφηκε, ότι εμφάνισαν λοίμωξη ήταν με τη σειρά το δέρμα, το ανώτερο αναπνευστικό και το ουροποιητικό σύστημα. Σε ότι αφορά στην ιογενή λοίμωξη, αυτή φάνηκε ότι προσέβαλε κυρίως το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό, σε αντίθεση με της βακτηριακής αιτιολογίας λοίμωξη, η οποία προσέβαλε κυρίως το γαστρεντερικό και το ουροποιητικό σύστημα.

Η ενδονοσοκομειακή κυρίως, αντιμετώπιση της νόσου και η περίπου δεκαήμερη παραμονή των ασθενών στο νοσοκομειακό αυτό χώρο, αποτέλεσε έναν δείκτη της σοβαρότητας της

κατάστασης αυτής. Οι ασθενείς δε, οι οποίοι είχαν υποστεί προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος είχαν και τη μεγαλύτερη νοσοκομειακή παραμονή, με τους ασθενείς με CD να έχουν μεγαλύτερη νοσοκομειακή νοσηλεία. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία φαίνεται, ότι η αντιμετώπιση των ασθενών με λοίμωξη εντός του νοσοκομείου είναι συχνή, δεδομένης της ανάγκης ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκων για τη θεραπεία της λοίμωξης, αλλά και λόγω της αυξημένης πιθανότητας επιπλοκών του ασθενούς και ως εκ τούτου της ανάγκης παρακολούθησής του με σύγχρονα κλινικοεργαστηριακά μέσα.^{130,131,165}

Σε ότι αφορά στη συσχέτιση λοίμωξης και θεραπευτικής/φαρμακευτικής προσέγγισης της ΙΦΝΕ φάνηκε ότι η λήψη κορτιζόνης συσχετίζεται με την αυξημένη εμφάνιση λοίμωξης, χωρίς στη μελέτη μας τα ευρήματα να φτάνουν στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας και έπεται η μεσαλαζίνη, η αζαθειοπρίνη και η σουλφασαλαζίνη, ενώ αντίθετα το αίτιο της λοίμωξης δε συσχετίστηκε με τη φαρμακευτική θεραπεία, παρά μόνο στους ασθενείς που ελάμβαναν αζαθειοπρίνη και εμφάνισαν συχνότερα ιογενή λοίμωξη. Στη διεθνή βιβλιογραφία, έχουν καταγραφεί πνευμονικές λοιμώξεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν κορτιζόνη.¹⁰⁴ Επίσης, έχει τεκμηριωθεί ότι ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία αζαθειοπρίνης μπορεί να εμφανίσουν συχνότερα εκδηλώσεις από το δέρμα ή το ουρογεννητικό σύστημα σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν μεσαλαζίνη.⁹⁹

Η χρήση κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών παραγόντων και η θεραπεία με anti-TNF δημιουργεί μια κατάσταση ανοσοκαταστολής στον ασθενή, με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων και την συχνά άτυπη παρουσίαση αυτών, λόγω της προαναφερθείσας ανοσοκαταστολής.^{93,139} Η λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής, εκτός από το Adalimumab, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης σε σχέση με τους ασθενείς, οι οποίοι δεν ελάμβαναν ανοσοτροποποιητική αγωγή, με υπαρκτό γεγονός όμως, το μικρό δείγμα ασθενών που ελάμβανε anti-TNF παράγοντες.¹⁵⁷

Τέλος, η φυματίωση στους ασθενείς που εμφάνισαν λοίμωξη καταγράφηκε στο 5% περίπου, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών ελάμβαναν ως φαρμακευτική αγωγή μεσαλαζίνη και κορτιζόνη. Ο αποκλεισμός της ύπαρξης TB πριν την έναρξη της θεραπείας δεν ήταν δυνατόν να διερευνηθεί και ως εκ τούτου, η εμφάνιση της λοίμωξης δε δύναται να προσδιοριστεί χρονικά και να συσχετιστεί με τη φαρμακευτική αγωγή, αλλά μπορεί να χαρακτηριστεί ως αποτέλεσμα ανοσοκαταστολής, εύρημα, το οποίο συμφωνεί με αντίστοιχες μελέτες, οι οποίες δείχνουν αυξημένα ποσοστά TB σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.^{155,156,159}

3.3.1 Περιορισμοί και Δυναμικά σημεία της Μελέτης

Η μελέτη μας αποτελεί μια σημαντική προσπάθεια πολύχρονης καταγραφής αναλυτικών στοιχείων των υπό παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ, μιας μεγάλης υγειονομικής περιφέρειας της χώρας για πάνω από 30 χρόνια. Η εμπιστοσύνη των ασθενών σε αυτή την ομάδα και η απρόσκοπτη φροντίδα των επιστημόνων που ασχολούνται με αυτή τη νόσο δείχνει τη δυναμική αυτής της μελέτης. Σίγουρα τα ευρήματα της μελέτης δεν μπορούν να αποδώσουν αποτελέσματα, τα οποία θα μπορούν να αναχθούν σε όλη της επικράτεια της Ελλάδας, κάτι που θα ήταν σκόπιμο να γίνει στο μέλλον. Είναι σημαντικό, για αυτό το θέμα να διερευνηθούν και άλλα στοιχεία των ασθενών, όπως είναι τα συνοδά τους νοσήματα, το εμβολιαστικό τους ιστορικό, κ.λπ. Εν τούτοις, το δείγμα των ασθενών και η πολυετής και συστηματική παρακολούθησή τους, κατέστησαν δυνατή την αποτύπωση σημαντικών δεδομένων με επιστημονικό ενδιαφέρον, το οποίο μπορεί να συσχετιστεί και με άλλες διεθνείς μελέτες.

3.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1) Η εμφάνιση των λοιμώξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, αποτελεί συχνό φαινόμενο και μπορεί να είναι απόρροια πολλών παραγόντων, όπως είναι η ηλικία του ασθενούς, η θεραπευτική του αγωγή, οι συννοσηρότητες που μπορεί συχνά να συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες, οι οποίοι διαφοροποιούν το αποτέλεσμα και εξατομικεύουν την κάθε περίπτωση.

2) Εν τούτοις, ως παραδοχή, φαίνεται ότι η εμφάνιση λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς είναι συχνή και για τη βέλτιστη αντιμετώπισή τους οφείλει η επιστημονική ομάδα να βρίσκεται σε εγρήγορση και να λαμβάνει όλες εκείνες τις πληροφορίες που θα δώσουν έγκαιρα και έγκυρα τη διάγνωση και ως εκ τούτου θα προταθεί η καλύτερη αντιμετώπιση.

3) Οι ίδιοι δε, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους ανάπτυξης λοίμωξης, να εκπαιδεύονται στους τρόπους πρόληψης (εμβολιασμός, στοματική υγιεινή) και να απευθύνονται άμεσα στον ιατρό που τους παρακολουθεί και γνωρίζει το πλήρες ιστορικό τους.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου-ΙΦΝΕ) αποτελεί μια νοσογόνο κατάσταση, η οποία έχει άμεση εμπλοκή με μολυσματικούς παράγοντες και λοιμώξεις, τόσο σε ότι αφορά στην αιτιοπαθογένειά της, όσο και στην εξελισσόμενη κλινική της πορεία. Κατά την κλινική εξέλιξη της νόσου μπορεί οι λοιμώξεις να εμφανιστούν ως επιπλοκή της θεραπείας, ως απόρροια της ανοσοκαταστολής, αλλά και ως επιπλοκή της ίδιας της ασθένειας.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των λοιμώξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι παρακολουθούνταν τα τελευταία 30 χρόνια.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη καταγραφής, μέσα από τα αρχεία της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής και του αντίστοιχου Εξωτερικού Ιατρείου, όπου και παρακολουθούνταν οι ασθενείς. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι παρακολουθούνταν στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική και την Α΄ Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, το Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων "Γ. Χατζηκόστα", καθώς και από τους Γαστρεντερολόγους της Υγειονομικής Περιφέρειας, μεταξύ των ετών 1982-2012.

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των 527 περιστατικών με ΙΦΝΕ που ελέγχθηκαν, το 42,7%, (n=225) εμφάνισε λοίμωξη. Επικρατέστερο αίτιο λοίμωξης ανά ασθένεια και στις δύο υποκατηγορίες ασθενών αποδείχθηκε ο βακτηριακός παράγοντας και συγκεκριμένα στους ασθενείς με νόσο Crohn (Crohn's Disease-CD) σε ποσοστό 38,7%, ενώ στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Ulcerative Colitis-UC) σε μεγαλύτερο ποσοστό 42%. Οι μισοί ασθενείς (51.1%) παρουσίασαν λοίμωξη 1 φορά, το 22,6% 2 φορές, το 15,6% 3 φορές και το 10,9% πάνω από 4 φορές. Οι ασθενείς με UC παρουσίασαν περισσότερες λοιμώξεις σε σχέση με τους ασθενείς με CD και αδιευκρίνιστη κολίτιδα (Indeterminate Colitis-IC) χωρίς όμως, αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό (57% vs 42.1% vs 33.3%, p=0.149). Όσων αφορά στην εντόπιση της λοίμωξης η καταγραφή κατά φθίνουσα συχνότητα επί του ποσοστού λοιμώξεων κατέδειξε ότι προσβλήθηκε το γαστρεντερικό σύστημα στο 98.2% των ασθενών, στο 38.3% το δέρμα, στο 27.7% το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα και στο 16.8% το ουροποιητικό σύστημα. Ιδιαίτερα, σε σχέση με την προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος, το οποίο είναι κύριο όργανο έκφρασης της ΙΦΝΕ, το 45.9% ήταν λοιμώξεις βακτηριακής αιτιολογίας. Από το σύνολο των

ασθενών, το 39.6% χρειάστηκε να εισαχθεί στο νοσοκομείο και να αντιμετωπιστεί η λοίμωξη ενδονοσοκομειακά, λόγω βαρύτητας της νόσου, με μέση διάρκεια νοσηλείας τις 11,1 (± 9) ημέρες, ενώ η προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος συνοδεύτηκε με αύξηση του μέσου όρου ημερών νοσηλείας κατά περίπου 3 ημέρες (13.6 ± 3.4). Σε ότι αφορά στη θεραπεία που ελάμβαναν οι ασθενείς για την ΙΦΝΕ, κατά το χρόνο εμφάνισης της λοίμωξης, η πλειοψηφία του δείγματος ελάμβανε κορτιζόνη 45%, το 42.2% μεσαλαζίνη, το 21.6% αζαθειοπρίνη και το 21.4% σουλφασαλαζίνη, ενώ χαμηλότερα ήταν τα ποσοστά που ανέφεραν άλλη θεραπεία. Μόνο το 14.9% των ασθενών ελάμβανε Infliximab και το 3.9% Adalimumab ως βασική κύρια θεραπεία της ΙΦΝΕ. Σημαντικό ήταν το εύρημα ότι το 58.4% των ασθενών, μετά από τη λοίμωξη οδηγήθηκε σε τροποποίηση του κύριου θεραπευτικού σχήματος της ΙΦΝΕ. Επιπρόσθετα, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με αζαθειοπρίνη και του κινδύνου για ιογενή λοίμωξη (29.6%, $p=0.031$). Το 37.5% των ασθενών που ελάμβανε μεσαλαζίνη εμφάνισε 1 φορά λοίμωξη, το 29.3% των ασθενών που ελάμβανε αζαθειοπρίνη εμφάνισε 2 φορές, το 41.7% των ασθενών που ελάμβανε μεθοτρεξάτη εμφάνισε 4 φορές, όπως και το 40% των ασθενών που ελάμβανε Infliximab, ευρήματα με στατιστική σημαντικότητα ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,006$, $p=0,002$, αντίστοιχα). Τέλος, το 4.9% των ασθενών εμφάνισε φυματίωση (TB). Συγκεκριμένα, από τους 7 ασθενείς με TB και οι 7 είχαν θετική δοκιμασία Mantoux, δίχως τη διενέργεια της δοκιμασίας IGRA (IGRA- interferon gamma release assay), ενώ 6 είχαν αρνητική α/α θώρακος και μόνο 1 ασθενής είχε θετική α/α θώρακος. Οι ασθενείς με TB ελάμβαναν ως θεραπεία κατά τη λοίμωξη τα ακόλουθα: 4 ασθενείς ελάμβαναν μεσαλαζίνη και κορτιζόνη, 2 ασθενείς ελάμβαναν αζαθειοπρίνη, Infliximab, κορτιζόνη και 1 ασθενής ελάμβανε μεθοτρεξάτη.

Συμπεράσματα: Η εμφάνιση λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς είναι συχνή και για τη βέλτιστη αντιμετώπισή τους οφείλει η επιστημονική ομάδα να βρίσκεται σε εγρήγορση και να λαμβάνει όλες εκείνες τις πληροφορίες που θα δώσουν έγκαιρα και έγκυρα τη διάγνωση και ως εκ τούτου θα προταθεί η καλύτερη αντιμετώπιση. Οι ίδιοι δε, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους ανάπτυξης λοίμωξης, να εκπαιδεύονται στους τρόπους πρόληψης και να απευθύνονται άμεσα στον ιατρό που τους παρακολουθεί και γνωρίζει το πλήρες ιστορικό τους.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου, Ελκώδης Κολίτιδα, Νόσος του Crohn, λοιμώξεις.

Abstract

Infections in Inflammatory Bowel Disease

Karavasili Nicoletta

Introduction: Inflammatory Bowel Disease (Inflammatory Bowel Disease-IBD) is a disease that has a direct involvement with infectious agents and infections, both in its pathogenesis and in its ongoing clinical course. During the clinical development of the disease, infections may appear as a complication of treatment, as a result of immunosuppression, but also as a complication of the disease itself.

Aim: The aim of the present study was to explore infections in IBD patients monitored for the past 30 years.

Methods: This is a retrospective study through the records of the University Gastroenterology Dept. of the General University Hospital of Ioannina, Greece and the associated Outpatient Clinic where patients were scrutinized. In this study we included patients treated in the University Gastroenterology Dept. and the 1st Internal Medicine Dept. of the General University Hospital of Ioannina, the “G. Hadjicostas” General Hospital of Ioannina and gastroenterologists of the District between 1982-2012.

Results: Out of a total of 527 cases with IBD examined 42.7% (n=225) experienced an infection. The most prevalent cause of infections per disease in both subsets of patients was the bacterial factor, in particular in patients with Crohn’s Disease (Crohn’s Disease-CD) at a percentage of 38.7%, while in patients with Ulcerative Colitis (Ulcerative Colitis-UC) at a higher percentage of 42%. Half of the patients (51.1%) experienced an infection 1 time, 22.6% 2 times, 15.6% 3 times and 10.9% more than 4 times. Patients with UC had more infections than CD patients and indeterminate colitis (Indeterminate Colitis-IC), statistically non-significant (57% vs 42.1% vs 33.3%, p=0.149). Regarding the detection of the infection, the frequency of incidence of infections showed that the gastrointestinal tract was infected at 98.2% of the patients, the skin at 38.3%, the upper respiratory tract at 27.7% and the urinary tract at 16.8%. Particularly, in relation to the infestation of the gastrointestinal tract, which is the main organ of IBD expression, 45.9% were bacterial etiology infections. Out of all patients, 39.6% had to be admitted to the hospital and to treat the infection in hospital due to the severity of the disease, with an average duration of hospitalization of 11,1 (±9), while in case of a gastrointestinal associated infection, the

hospital stay duration increased in average by 3 days (13.6 ± 3.4). Regarding the treatment received by patients with IBD at the time of infection, the majority of the sample received cortisone 45%, 42.2% mesalazine, 21.6% azathioprine and 21.4% sulphasalazine, while other treatment reported lower percentages. Only 14.9% of the patients received Infliximab and 3.9% Adalimumab as the main basic treatment of IBD. It was important to find that 58.4% of the patients, following the infection, were led to a change in the main therapeutic regimen of IBD. Additionally, a positive correlation was found between treatment with azathioprine and the risk of viral infection (29.6%, $p=0.031$). The percentage of 37.5% of the patients receiving mesalazine experienced an infection 1 time, 29.3% of the patients receiving azathioprine experienced an infection 2 times, 41.7% of methotrexate-treated patients showed an infection 4 times, as 40% of the patients receiving Infliximab, statistically significant ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.006$, $p=0.002$, respectively). Finally, 4.9% of the patients experienced tuberculosis (TB). In particular, among the 7 patients with TB all 7 had positive Mantoux test, but not tested for IGRA (IGRA- interferon gamma release assay) test, while 6 patients had negative chest X-rays and only 1 patient had positive chest X-rays. Tuberculosis patients received the following treatment at the time of infection: 4 patients received mesalazine and cortisone, 2 patients received azathioprine, Infliximab, cortisone and 1 patient received methotrexate.

Conclusion: The incidence of infections in these patients is frequent. In order to best address them, the scientific team must be alert and take all the information that will set the diagnosis in a timely and valid manner, therefore the best treatment will be proposed. Patients themselves should be informed about the risks of developing an infection, be trained in prevention methods and addressed directly to the attending physician who is aware of their full history.

Key words: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, infections

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2009 Apr;3(7):390-408.
2. Ko KJ, Auyeung KK. Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(7):1082-1096.
3. Greenberger N. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal Liver Disease. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1387.
4. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology-WJG*. 2006;12(30):4807-4812.
5. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018 Feb;64(2):20-57.
6. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *Journal of inflammation research*. 2014 Jun; 7:113-120.
7. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007 Jul;448(7152):427-434.
8. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH et al. Indeterminate colitis: a review of the concept-what's in a name? *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Jun;14(6):850-857.
9. Butcher GP. *Gastroenterology, An Illustrated Colour Text*. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Γ. Κολιό. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδη. 2008. Σελ.42-55.
10. McDowell C, Haseeb M. *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*. Treasure Island (FL): Publishing StatPearls;2019.p.1-5.
11. Chung AE, Vu MB, Myers K, Burris J, Kappelman MD. Crohn's and Colitis Foundation of America Partners Patient-Powered Research Network: Patient Perspectives on Facilitators and Barriers to Building an Impactful Patient-Powered Research Network. *Med Care*. 2018 Oct;56 10(1):33-40.

12. Colombel JF, Shin A, Gibson PR. AGA Clinical Practice Update on Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019 Feb;17(3):380-390.
13. Limdi JK. Dietary practices and inflammatory bowel disease. *Indian Journal of Gastroenterology.* 2018 Sep;37(4):284-292.
14. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet.* 2017 Oct;390(10114):2769-2778.
15. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126:1504-1517.
16. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2008;57(9):1185-1191.
17. Misra R, Faiz O, Munkholm P, Burisch J, Arebi N. Epidemiology of inflammatory bowel disease in racial and ethnic migrant groups. *World journal of gastroenterology.* 2018 Jan;24(3):424-437.
18. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International journal of clinical and experimental medicine.* 2015 Dec;8(12):22529-22542.
19. Katsanos KH, Giga A, Christodoulou DK, Tsianos EV, for the Northwest Greece IBD Study Group. Familial inflammatory bowel diseases in Northwest Greece. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology.* 2015;28(4):507-509.
20. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 10th ed. USA ELSEVIER. 2015;p.1990-2016.
21. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785-1794.
22. Chung AE, Vu MB, Myers K, Burris J, Kappelman MD. Crohn's and Colitis Foundation of America Partners Patient-Powered Research Network: Patient

- Perspectives on Facilitators and Barriers to Building an Impactful Patient-Powered Research Network. *Med Care*. 2018 Oct;5(10):1:33-40.
23. Μανούσος Ο. Κολίτιδες και «Κολίτιδες». Β' Έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις ΖΗΤΑ. 2003. Σελ. 21-186.
 24. Nemati S, Teimourian S. An overview of inflammatory bowel disease: general consideration and genetic screening approach in diagnosis of early onset subsets. *Middle East journal of digestive diseases*. 2017 Apr;9(2):69-80.
 25. Keshav S. The Gastrointestinal System at a Glance. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Σ.Α. Σουγιουλτζή. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισσιανού. 2009. Σελ.78-79.
 26. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz G. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 9th ed.. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Μ. Αγγελάκη και συν. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδη. 2018. Σελ. 387-395.
 27. Nguyen VQ, Mays JL, Lang M, Wu Y, Dassopoulos T, Regueiro M et al. Knowledge Gaps in the Management of Postoperative Crohn's Disease: A US National Survey. *Dig. Dis. Sci*. 2018 Jan;63(1):53-60.
 28. Park SK, Duk YeB, Yang SK, Kim SO, Jihun K, Jong Wook K et al. Clinical features and course of ulcerative colitis diagnosed in asymptomatic subjects. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014 Oct;8(10):1254-1260.
 29. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2013;9(6):367-374.
 30. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010 May;6(5):339-346.
 31. Frolkis AD, De Bruyn J, Jette N, Lowerison M, Engbers J, Ghali W et al. The association of smoking and surgery in inflammatory bowel disease is modified by age at diagnosis. *Clinical and translational gastroenterology*. 2016;7(4):165.
 32. Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless T M, Hutfless S. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(11):1480-1497.

33. Wu J, Xue P, Yang C, He H, Mao B. Dietary fat and risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE*. 2016;9(6):11072-11077.
34. Eiden KA. Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. *Practical Gastroenterology*. 2003;27(5):33-54.
35. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*. 2016;387(10014):156-167.
36. Rivas MA, Avila BE, Koskela J, Huang H, Stevens C, Pirinen M et al. Insights into the genetic epidemiology of Crohn's and rare diseases in the Ashkenazi Jewish population. *PLoS genetics*. 2018;14(5):1-25.
37. Viganò CA, Beltrami MM, Bosi MF, Zanella R, Valtorta M, Maconi G. Alexithymia and Psychopathology in Patients Suffering From Inflammatory Bowel Disease: Arising Differences and Correlations to Tailoring Therapeutic Strategies. *Front Psychiatry*. 2018;9:324.
38. Hauser SC, Oxentenko AS, Sanchez W. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. 5th ed. USA MAYO CLINIC. 2015;p.155-220.
39. Mulde DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014 May;8(5):341-348.
40. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1031.
41. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*. 2014 Apr.-May;13(4-5):463-466.
42. Stjernman H. Crohn's Disease in Sickness and in Health Studies of Health Assessment Strategies and Impact on Health-Related Quality of Life. 2011;Sweden: Publication LINKÖPING UNIVERSITY.

43. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH et al. Indeterminate colitis: a review of the concept—what's in a name?. *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Jun;14(6):850-857.
44. Tremaine WJ. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. *Gastroenterology & hepatology*. 2011 Dec;7(12):826-828.
45. Guindi M, Riddell RH. 2004. Indeterminate colitis. *Journal of Clinical Pathology*. 2004 Dec;57(12):1233-1244.
46. Boldeanu MV, Silosi I, Ghilusi M, Cojocar M, Biciusca V, Avramescu C et al. Investigation of inflammatory activity in ulcerative colitis. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2014;55:1345-1351.
47. Henao MP, Bewtra M, Osterman MT, Aberra FN, Scott FI, Lichtenstein GR et al. Measurement of inflammatory bowel disease symptoms: reliability of an abbreviated approach to data collection. *Inflammatory bowel diseases*. 2015 Oct;21(10):2262-2271.
48. Malhotra S, Bhasin D, Shafiq N, Pandhi P. Drug treatment of ulcerative colitis: unfractionated heparin, low molecular weight heparins and beyond. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2004;5(2):329-334.
49. Μαυρογιάννης ΧΚ. Ενδοσκοπήσεις Πεπτικού Συστήματος: Βασικές Αρχές, Κλινικές Εφαρμογές, Περιενδοσκοπική Φροντίδα. Αθήνα: Εκδόσεις ΒΗΤΑ. 2008. Σελ. 23-30, 41-54, 203-102.
50. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011 Jul 21;17(27):3204-3212.
51. Kuehn F, Klar E. Surgical principles in the treatment of ulcerative colitis. *Visceral Medicine*. 2015 Aug;31(4):246-250.
52. Anbazhagan AN, Priyamvada S, Alrefai WA, Dudeja PK. Pathophysiology of IBD associated diarrhea. *Tissue barriers*. 2018;6(2):1-21.
53. Binder HJ. Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1165(1):285-293.

54. Elsherif Y, Alexakis C, Mendall M. Determinants of weight loss prior to diagnosis in inflammatory bowel disease: a retrospective observational study. *Gastroenterology research and practice*. 2014;1-7.
55. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(6):1120-1128.
56. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012; 380:1590-605.
57. Ge X, Hu D, Cao Y, Liu Z, Ding C, Tian H et al. Procalcitonin in Crohn's disease with fever episodes, a variable to differentiate intra-abdominal abscess from disease flares. *International Journal of Surgery*. 2016;36:34-39.
58. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010 Oct;7(11):599-610.
59. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011 Jun;46(3):304-309.
60. Ossum AM, Palm Ø, Cvancarova M, Solberg IC, Vatn M, Moum B et al. Peripheral arthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease. Results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018; 53(10-11):1250-1256.
61. Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. *CURRENT Diagnosis & Treatment Rheumatology*. Third Ed.USA: The McGraw-Hill Education. 2013;p.332-339,521-525.
62. Witges K, Targownik LE, Haviva C, Walker JR, Graff LA, Sexton KA et al. Living With Inflammatory Bowel Disease: Protocol for a Longitudinal Study of Factors Associated With Symptom Exacerbations. *JMIR research protocols*. 2018;7(11):1-11.
63. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(20):4794-4801.

64. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(29):9872-9881.
65. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(12):1915-1924.
66. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(4):235-241.
67. Olpin JD, Sjoberg BP, Stilwill SE, Jensen LE, Rezvani M, Shaaban AM. Beyond the bowel: extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Radio Graphics*. 2017;37(4):1135-1160.
68. Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in physiology*. 2012;3:13-26.
69. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes Jr HV, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug;23(32):5836-5848.
70. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014 May;40(1):3-15.
71. Rogler G. Resolution of inflammation in inflammatory bowel disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(7):p.521-530.
72. Ha F, Khalil H. Crohn's disease: a clinical update. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2015 Jul;8(6):352-359.
73. Haapamäki J, Turunen U, Roine RP, Färkkilä MA, Arkkila PE. Finnish patients with inflammatory bowel disease have fewer symptoms and are more satisfied with their treatment than patients in the previous European survey. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2008 Jul;43(7):821-830.
74. Trivedi PJ, Adams DH. Chemokines and Chemokine Receptors as Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease; Pitfalls and Promise. *J Crohns Colitis*. 2018 Aug 22;12:641-652.

75. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 Apr;60(5):571-607.
76. Stallmach A, Hagel S, Gharbi A, Settmacher U, Hartmann M, Schmidt C et al. Medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease in the elderly - prospects and complications. *J Crohns Colitis*. 2011;5:177-188.
77. Eisenstein M. Ulcerative colitis: towards remission. *Nature*. 2018;563: p.33-37.
78. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports*. 2011;63(3):629-642.
79. Rogler G. Resolution of inflammation in inflammatory bowel disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(7):521-530.
80. Su HJ, Chiu YT, Chiu CT, Lin YC, Wang CY, Hsieh JY et al. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J. Formos. Med. Assoc.* 2018 Jul;24:1-6.
81. Flamant M, Roblin X. Inflammatory bowel disease: towards a personalized medicine. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2018;11:1-15.
82. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol*. 2018 Mar;1521-6616(17):30901-30904.
83. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. Anti-TNF-alpha inhibitors: a new therapeutic approach for inflammatory immune-mediated diseases: an update upon efficacy and adverse events. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(3):557-65.
84. Biesalski HK, Grimm P. *Pocket Atlas of Nutrition*. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Α. Σταθόπουλος & Α. Τριανταφύλλου. 2008. Αθήνα. Εκδόσεις ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ. Σελ.354.
85. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2010;6(5):339-46.
86. Ramos GP, Stroh G, Al-Bawardy B, Faubion WA, Papadakis KA, Escalante P. Outcomes of Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Patients with

- Inflammatory Bowel Disease Receiving Biologic Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Sep 15;24(10):2272-2277.
87. Centers of Diseases Control and Prevalence (CDC). Infection control: How Infections Spread. 2016. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/spread/index.html>.
 88. Ιατράκης Γ. Νοσοκομειακές Λοιμώξεις: Τελευταία Δεδομένα. Αθήνα: Εκδόσεις ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ. 2010. Σελ.119-160.
 89. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ). Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και την Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων. ΕΟΔΥ. 2009. Διαθέσιμο από: https://keelpno.gr/wp-content/uploads/2018/12/Infections_Book.pdf.
 90. World Health Organization (WHO). Infectious diseases. WHO. 2019. Available at: https://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/.
 91. Botnita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Basic Epidemiology. 2nd ed. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Μ. Διομήδους. Αθήνα: Εκδόσεις ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ. Σελ.113-127.
 92. Azimi T, Nasiri MJ, Chirani AS, Pouriran R, Dabiri H. The role of bacteria in the inflammatory bowel disease development: a narrative review. *APMIS*. 2018 Apr;126(4):275-283.
 93. Kucharzik T, Maaser C. Infections and Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Viszeralmedizin*. 2014 Oct;30(5):326-32.
 94. Irving PM, Gibson PR. Infections and IBD. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2008 Jan;(5):18-27.
 95. Shanahan F. Host-flora interactions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Feb;10(1):16-24.
 96. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014 Jun;8(6):443-468.

97. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2013 May;48(5):595-600.
98. Rowan C, Judge C, Cannon MD, Cullen G, Mulcahy HE, Ryan E et al. Severe Symptomatic Primary CMV Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients with Low Population Seroprevalence. *Gastroenterology research and practice*. 2018. Jun; 1-6.
99. Seksik P, Cosnes J, Sokol H, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Beaugerie L. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May;15; 29(10):1106-13.
100. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *Send to J Crohns Colitis*. 2013 Mar;7(2):107-12.
101. Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov;20(43):16014-9.
102. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov;491:119-24.
103. Maruotti N, D'Onofrio F, Neve A, Santoro N, Corrado A, Cantatore FP. Anti-TNF- α and risk of infections: the experience in one center Panminerva Medica. 2014 Mar; 56(1):31-34.
104. Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and Nocardia pulmonary infections. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 May;12:228-234.
105. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Aug;16: 775-778.
106. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator

- therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009 Aug;7(8):874-881.
107. Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, O'briain DS, Kelleher D, Keeling PW et al. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut*. 2000 Aug;47(4):514-519.
108. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *American journal of epidemiology*. 2013 Jun;177(11):1296-1305.
109. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014;63(9):1416-1423.
110. Andersen NN, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S et al. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Jama*. 2014 Jun;311(23):2406-2413.
111. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *The Lancet*. 2009 Nov;374(9701):1617-1625.
112. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *The American journal of gastroenterology*. 1999 Nov;94(11): 3248-3253.
113. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1080-1087.
114. Krishnan B, Morgan GJ. Non-Hodgkin lymphoma secondary to cancer chemotherapy. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007 Dec;16(3):377-380.

115. Tinsley A, Navabi S, Williams ED, Liu G, Kong L, Coates MD et al. Increased risk of influenza and influenza-related complications among 140, 480 patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2018 Jul;25(2):369-376.
116. Rahier JF, Yazdanpanah Y, Viget N, Travis S, Colombel JF. Influenza A (H1N1) virus in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010 Jan;31(1):5-10.
117. European Center for Disease Control - ECDC. Commission paves the way for vaccinations for influenza pandemic (H1N1) 2009. ECDC. Available at: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A\(H1N1\)_Outbreak.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A(H1N1)_Outbreak.aspx).
118. Marín AC, Gisbert JP, Chaparro M. Immunogenicity and mechanisms impairing the response to vaccines in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015 Oct;21(40):11273-11281.
119. Shirai S, Hara M, Sakata Y, Tsuruoka N, Yamamoto K, Shimoda R et al. Immunogenicity of quadrivalent influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressive therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2018 Mar;24(5):1082-1091.
120. Narula N, Dhillon AS, Chauhan U, Marshall JK. An audit of influenza vaccination status in adults with inflammatory bowel disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012 Sep;26(9):593-596.
121. Li YD, Lin JJ, Zheng SS. Inflammatory bowel diseases and hepatitis C virus infection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Aug;9(4):398-401.
122. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyanaka Y, Hiyama T, Ito M et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2005; 50:163-166.
123. Horn TL, Reynolds J, de Villiers W, Peña LR. Hepatitis C virus and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2009 Jun;54(6):1171-1177.
124. Bronowicki JP, Barraud H, Peyrin-Biroulet L. Epidemiology and natural history of hepatitis C. *Rev Prat*. 2005;55(6):607-614.

125. Longo F, Hebuterne X, Tran A, Staccini P, Hastier P, Schneider S et al. Prevalence of hepatitis C in patients with chronic inflammatory bowel disease in the region of Nice and evaluation of risk factors. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000;24(1):77-81.
126. Khalil A, Lucidarme D, Desurmont P, Hamdan-Khalil R, Filoche B et al. Crohn's disease associated with interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(2):193-196.
127. Nissen LH, Nagtegaal ID, de Jong DJ, Kievit W, Derikx LA, Groenen PJ et al. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders. *J Crohns Colitis*. 2015 May;9(5):398-403.
128. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):383-392.
129. Garrido E, Carrera E, Manzano R, Lopez-Sanroman A. Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(1):17-25.
130. Regnault H, Bourrier A, Lalande V, Nion-Larmurier I, Sokol H, Seksik P et al. Prevalence and risk factors of *Clostridium difficile* infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Dig Liver Dis*. 2014 Dec;46:1086-1092.
131. Ricciardi R, Ogilvie JW Jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum*. 2009 May;52:40-45.
132. Karagozian R, Turbide C, Szilagyi A. Henoch-Schonlein purpura presenting with ileal involvement in an adult. *Dig Dis Sci*. 2004 Oct;49(10):1722-1726.
133. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004;3:394-400.
134. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. *Clostridium difficile* infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflammatory bowel diseases*. 2012 Apr;18(12):1-15.

135. Cojocariu C, Stanciu C, Stoica O, Singeap AM, Sfarti C, Girleanu I et al. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease. Turk J Gastroenterol. 2014;25(6): 603-610.
136. Binion D. Clostridium difficile Infection and Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2016;12(5):334-337.
137. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Mar;5:345-351.
138. Högenauer C, Mahida Y, Stallmach A, Marteau P, Rydzewska G, Ivashkin V et al. Pharmacokinetics and safety of fidaxomicin in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection: an open-label Phase IIIb/IV study (PROFILE). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018 Sep;73(12):3430-3441.
139. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. J Immunol. 2002 May;168:4620-4627.
140. Li Y, Xu H, Xu Tb, Xiao M, Tang H, Wu D et al. Case–Control Study of Inflammatory Bowel Disease Patients with and without Clostridium difficile Infection and Poor Outcomes in Patients Coinfected with C. difficile and Cytomegalovirus. Digestive Diseases and Sciences. 2018 Nov;63(1):3074-3083.
141. Hui L, Zang K, Wang M, Shang F, Zhang G. Coculture with Clostridium difficile promotes apoptosis of human intestinal microvascular endothelial cells. Journal of International Medical Research. 2018 Nov;46(11):4731-4739.
142. Hibbard J, Jiang ZD, DuPont HL. Fecal Calprotectin and Fecal Indole Predicts Outcome of Fecal Microbiota Transplantation in Subjects with Recurrent Clostridium difficile Infection. Anaerobe. 2019 Apr;56:102-105.
143. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007 Mar;5(3):339-344.

144. D'Aoust J, Battat R, Bessissow T. Management of inflammatory bowel disease with Clostridium difficile infection. *World journal of gastroenterology*. 2017 Jul;23(27):4986-5003.
145. David B. Clostridium difficile Infection and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2016;12(5):334-337.
146. Hasegawa M, Kamada N, Jiao Y, Liu MZ, Nunez G, Inohara N. Protective role of commensals against Clostridium difficile infection via an IL-1 β -mediated positive-feedback loop. *The Journal of Immunology*. 2012 Sep;189:3085-3091.
147. McFarland LV. Update on the changing epidemiology of Clostridium difficile associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;5:40-48.
148. Shomron B-H, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojc D et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and C. Difficile infection. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2009 Sep;7:981-987.
149. Sinh P, Barrett TA, Yun L. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterology research and practice*. 2011 Jul;1-11.
150. Shomron B-H, Margalit Maya, Bossuyt P, Mau J, Shapira Y, Bojc D et al for ECCO. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and C. Difficile infection. *Journal of Crohns and Colitis*. 2010 Jun;4:194-198.
151. Maroo S, Lamont JT. Recurrent Clostridium difficile. *Gastroenterology*. 2006 Jun;130:1311-1316.
152. Joshi NM, Marks IH, Crowson R, Ball D, Rampton DS. Incidence and outcome of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease in the UK. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016 Jan;11(1):70-76.
153. Maharshak N, Barzilay I, Zinger H, Hod K, Dotan I. Clostridium difficile infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, and prognosis. *Medicine*. 2018 Feb;97(5):1-7.

154. Levy AN, Allegretti JR. Insights into the role of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2019 Mar;12:1-10.
155. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;5(9):1070-1075.
156. Abreu C, Magro F, Santos-Antunes J, Pilão A, Rodrigues-Pinto E, Bernardes J et al. Tuberculosis in anti-TNF-alpha treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: analysis of 25 patients matched with a control population. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7:486-492.
157. Yoo IK, Choung RS, Hyun JJ, Kim SY, Jung SW, Koo JS et al. Incidences of serious infections and tuberculosis among patients receiving anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Yonsei Med J*. 2014 Mar;55:442-448.
158. Ramos GP, Stroh G, Al-Bawardy B, Faubion WA, Papadakis KA, Escalante P. Outcomes of Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Biologic Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Sep 15;24(10):2272-2277.
159. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 Oct;345:1098-1104.
160. Dave M, Purohit T, Razonable R, Loftus Jr EV. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2014 Jan;20(1):196-212.
161. Katsanos KH, Karetzos V, Tsianos EV. A family report of Crohn's disease in three children immigrating from Albania to Greece and review of the literature. *J Crohns Colitis*. 2010;4:582-585.
162. Burisch J, Munkholm R. The epidemiology of inflammatory bowel disease, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015;50:8, 942-951.

163. Conte MP, Schippa S, Zamboni I, Penta M, Chiarini F, Seganti L et al. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006; 55:1760-67.
164. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J*. 2007;1:403-18.
165. Weizman AV, Nguyen GC. Quality of care delivered to hospitalized inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct;19(38):6360-6366.
166. Gophna U, Sommerfeld K, Gophna S, Ford Doolittle W, Veldhuyzen van Zanten SJO. Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol*. 2006;44:4136-41.
167. DuPont HL. Approach to the patient with infectious colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Jan;28(1):39-46.
168. Navaneethan U, Giannella RA. Infectious colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011 Jan; 27(1):66-71.
169. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease: the British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol*. 1997;50:93-105.
170. Ananthkrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(4):976-983.
171. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875-880.
172. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:558-565.

173. Albasri AM. Histopathological profile of benign colorectal diseases in Al-Madinah region of Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(18):7673-7.
174. Barber GE, Hendler S, Okafor P, Limsui D, Limketkai BN. Rising Incidence of Intestinal Infections in Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Analysis. *Inflammatory bowel diseases.* 2018 Jul;24(8):1849-1856.
175. Al-Jashamy K, Murad A, Zeehaida M, Rohaini M, Hasnan J. Prevalence of colorectal cancer associated with *Streptococcus bovis* among inflammatory bowel and chronic gastrointestinal tract disease patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010; 11(6):1765-1768.
176. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2013 Nov;19(43):7577-7585.
177. Μερκούρης AB. Μεθοδολογία Νοσηλευτικής Έρευνας. 1^η εκδ. Αθήνα: Εκδόσεις ΙΩΝ. 2008. Σελ.106-116.
178. Wright K, Golder S, Lewis - Light K. What value is the CINAHL database when searching for systematic reviews of qualitative studies? *Syst. Rev.* 2015 Jun;4:p.104-112.
179. Ecker ED, Skelly AC. Conducting a winning literature search. *Evid. Based Spine Care.* 2010 May;1(1):p.9-14.
180. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting reviews and meta-analysis of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann. Intern. Med.* 2009 Jul;151(4): p.94-99.
181. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis: the PRISMA statement. *PLOS medicine.* 2009 Jul;6(7): p.1-6.
182. Γαλάνης Π. Μεθοδολογία της Έρευνας στις Επιστήμες Υγείας. Αθήνα: Εκδόσεις KPITIKH. 2017. Σελ.137-141.

183. Elfil M, Negida A. Sampling methods in clinical research; an educational review. *Emergency*. 2017;5(1):p.1-3.
184. Παναγιωτάκος ΔΒ. Μεθοδολογία Έρευνας και Ανάλυσης Δεδομένων: Για τις Επιστήμες της Υγείας. 2^η εκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδη. 2006. Σελ.41-45.
185. Δαρβίρη Χ. Μεθοδολογία Έρευνας στον Χώρο της Υγείας. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδη. 2009. Σελ.147-170.
186. Barrow JM, Gossman WG. Ethics, research. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2018.
187. Bruland P, Dugas M. S2O-A software tool for integrating research data from general purpose statistic software into electronic data capture systems. *BMC medical informatics and decision making*. 2017;17(1):p.3-13.