



Τμήμα Ιατρικής  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Διατμηματικό Πρόγραμμα  
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ  
ΕΝΗΛΙΚΩΝ



Τμήμα Νοσηλευτικής  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Αλεξάνδρα Νταλαμάγκου

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα για την εκπλήρωση των προϋποθέσεων απονομής του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Νοσηλευτική Φροντίδα Ενηλίκων του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

2021

© Αλεξάνδρα Νταλαμάγκου



Τμήμα Ιατρικής  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Διατμηματικό Πρόγραμμα  
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ  
ΕΝΗΛΙΚΩΝ



Τμήμα Νοσηλευτικής  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

---

## TREATMENT WITH BIOLOGICAL FACTORS IN THE IDIOPATHIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Alexandra Dalamagou

Master Thesis presented to the University Ioannina School of Medicine as part of  
the requirements for the Master of Science Degree in Adult Nursing.

2021

© Alexandra Dalamagou

---

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

---

**Επιβλέπων:**

**ΚΑΤΣΑΝΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

*Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

**Μέλη:**

**ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

*Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

**ΑΛΜΠΙΑΝΗ ΕΛΕΝΗ**

*Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών*

---

## Ευχαριστίες

*Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε για την επίτευξη των σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Νοσηλευτική Φροντίδα Ενηλίκων. Πριν την παρουσίαση της διπλωματικής μου θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην διεκπεραίωσή της.*

*Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου τον κ Κατσάνο Κωνσταντίνο ο οποίος μου έδειξε εμπιστοσύνη και με καθοδήγησε καθ'ολη τη διάρκεια της συγγραφής.*

*Ευχαριστώ πολύ την τριμελή επιτροπή και τους καθηγητές μου που τα 4 αυτά εξάμηνα με την υπομονή, την επιμονή και την προσπάθειά τους κατάφεραν να μου μεταλαμπαδεύσουν τις πολύτιμες γνώσεις τους.*

*Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, τους γονείς μου, τα αδέρφια μου, τον γιό μου, τον σύντροφό μου και τον αγέννητο γιό μου (που τον ταλαιπώρησα λίγο) για την υποστήριξη που μου έδειξαν σε αυτή την πορεία.*

# Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου αποτελούν μια ομάδα νοσολογικών οντοτήτων με χρόνια πορεία, ουσιαστικά άγνωστη μέχρι στιγμής αιτιολογία και καλή ανταπόκριση στις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χορηγούνται. Στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΠΕ) περιλαμβάνονται δύο κύριες παθήσεις η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn.

**Σκοπός :** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών σκευασμάτων (ANTI-TNFα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ασθενών με ΙΦΠΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα, κατά το τρέχον έτος που παρακολουθούνται στην Γαστρεντερολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων (κέντρο αναφοράς) και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

**Δεδομένα και μεθοδολογία :** Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη παρατήρησης της ενδοφλέβιας θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με ΙΦΠΕ, χρησιμοποιώντας την επιλογή του δείγματος ορισμένων ομάδων (ή περιπτώσεων) του πληθυσμού, που ικανοποιούν ορισμένες υποθέσεις. Το δείγμα βασίζεται στη συγχρονική καταγραφή των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών θεραπειών των ασθενών με ΙΦΠΕ (ANTI-TNFα) κατά το τρέχον έτος με στόχο την αναζήτηση όλων των ειδών των θεραπειών και κατόπιν θα γίνει συσχέτιση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Η καταγραφή των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του προγράμματος excel και η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα STATA 14.

**Αποτελέσματα :** Τα βασικά αποτελέσματα της έρευνας σχετικά με την θεραπεία των ΙΦΠΕ από τη χορήγηση Remicade δείχνουν ότι στην ελκώδη κολίτιδα δόση 5 mg χορηγήθηκε σε όλο το δείγμα (N=15). Ωστόσο, στη νόσο Crohn μόλις ένας ασθενής έλαβε δόση 10 mg ενώ στο 96% (N=23) χορηγήθηκε δόση 5 mg . Ως προς τη συχνότητα δόσης στην ελκώδη κολίτιδα στο 37.5% η αγωγή χορηγήθηκε

ανά 8 εβδομάδες, στο 50% χορηγήθηκε ανά 6 εβδομάδες και στο 12.5% χορηγήθηκε ανά 2 εβδομάδες. Στη νόσο Crohn στο 63% χορηγήθηκε ανά 8 εβδομάδες, στο 20% χορηγήθηκε ανά 6 εβδομάδες και στο 17% χορηγήθηκε ανά 2 εβδομάδες.

Από την λογιστική παλινδρόμηση παρατηρείτε ότι αν αυξηθούν τα έτη νόσου κατά μία μονάδα, η πιθανότητα για ύφεση ισούται με 45% και η πιθανότητα για έξαρση ισούται με 55%. Επίσης αν αυξηθεί κατά μία μονάδα ο αριθμός συνολικών δόσεων η πιθανότητα για ύφεση ισούται με 49% και η πιθανότητα για έξαρση ισούται με 51%. Τέλος η σχετική πιθανότητα για συχνότητα δόσεων ισούται με 1.56. Αν μειωθεί η συχνότητα δόσης κατά μία μονάδα, η πιθανότητα για ύφεση ισούται με 60% και η πιθανότητα για έξαρση ισούται με 40%.

**Συμπεράσματα :** Με βάση τα αποτελέσματα, καταλήξαμε ότι συμφωνούμε με την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία. Το σημαντικό και ταυτόχρονα καινοτόμο συμπέρασμα στο οποίο καταλήξαμε είναι ότι οι θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες όπως είναι το *remicade* οδήγησαν σε μεγάλο ποσοστό ύφεσης της νόσου.

**Λέξεις κλειδιά:** ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (ΙΦΠΕ), *remicade*, ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn

# Summary

**Introduction :** *Idiopathic inflammatory bowel diseases are a group of nosological entities with a chronic course, a virtually unknown until now etiology and good response to administered immunosuppressive therapies. Idiopathic inflammatory bowel diseases (IBD) include two major conditions: ulcerative colitis and Crohn's disease.*

**Purpose :** *The purpose of this study is to record the intravenous drugs la (ANTI-TNF $\alpha$ ) used for the treatment of patients with IBD in Northwestern Greece, that are monitored at the Gastroenterology Clinic of the P.G.N. Ioannina (reference center) and by the Gastroenterological Team of Northwestern Greece during the current year.*

**Data and Methodology :** *A retrospective observational study of intravenous therapy with biological agents was performed in patients with IBD, using the selection of a sample of certain groups (or cases) of the population that satisfy certain hypotheses. The sample is based on the simultaneous recording of intravenous drug treatments of patients with IBD (ANTI-TNF $\alpha$ ) during the current year with the aim of searching for all types of treatments and then will be correlated with existing literature data. The recording of the results was done using the program la excel and the statistical processing of the data was done with the statistical program la STATA 14.*

**Results:** *The main results of the research on the treatment of IBD with administration of Remicade show that for ulcerative colitis a dose of 5 mg was administered throughout the sample (N = 15). However, for Crohn's disease only one patient received a dose of 10 mg while 96 % (N = 23) was given a dose of 5 mg. Regarding the dosage frequency for ulcerative colitis in 37.5 % treatment was administered every 8 weeks, in 50 % it was administered every 6 weeks and in 12.5*

*% it was administered every 2 weeks. For Crohn's disease in 63 % treatment was administered every 8 weeks, in 20 % it was administered every 6 weeks and in 17 % it was administered every 2 weeks.*

*From the logistic regression it is noticed that if the years of illness increase by one unit, the probability of remission is equal to 45 % and the probability of outbreak equal to 55 %. Also, if the number of total doses increases by one unit, the probability of remission is equal to 49 % and the probability of outbreak equal to 51 %. Finally, the relative probability of dosage frequency is equal to 1.56. If the dosage frequency is reduced by one unit, the probability of remission is 60% and the probability of outbreak is 40%.*

***Conclusion:*** *Based on the results, we concluded that we agree with the existing literature. The important and at the same time innovative conclusion we came to is that treatments with biological agents such as Remicade have led to a large percentage of remission of the disease.*

***Keywords:*** *Idiopathic inflammatory bowel diseases (IBD), Remicade, ulcerative colitis, Crohn disease*



# Περιεχόμενα

<b>1</b>	<b>Εισαγωγή</b>	<b>1</b>
	<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Σκοπός και στόχοι της εργασίας</b>	<b>3</b>
2.1	Ερευνητική ερώτηση (PICO) . . . . .	3
2.2	Αιτιολόγηση/ σκεπτικό της εργασίας . . . . .	4
2.3	Αναστοχασμός . . . . .	5
<b>3</b>	<b>Βιβλιογραφική ανασκόπηση</b>	<b>6</b>
3.1	Το υπόβαθρο του θέματος . . . . .	6
3.2	Συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση . . . . .	6
3.3	Κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας . . . . .	7
3.3.1	Παράγοντες κινδύνου . . . . .	13
3.3.2	Νόσος του Crohn . . . . .	18
3.3.3	Ελκώδης Κολίτιδα . . . . .	20
3.3.4	Διάγνωση . . . . .	22
3.3.5	Επιπλοκές . . . . .	23
3.3.6	Εξωεντερικές εκδηλώσεις . . . . .	24
3.3.7	Θεραπεία . . . . .	28
3.3.8	Φαρμακευτική αγωγή . . . . .	30
3.4	Ερευνητικό Κενό . . . . .	42
	<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>44</b>
<b>4</b>	<b>Σχεδιασμός της Έρευνας</b>	<b>45</b>
4.1	Επιστημολογία . . . . .	45

4.2	Μεθοδολογία . . . . .	46
4.3	Περιγραφή του Δείγματος και του Χώρου . . . . .	48
4.4	Ερευνητικά και Ηθικά Ζητήματα . . . . .	48
<b>5</b>	<b>Αποτελέσματα</b>	<b>50</b>
5.1	Αποτελέσματα Δείγματος . . . . .	50
5.2	Διασταυρωμένοι πίνακες και Ανάλυση διακύμανσης . . . . .	55
5.3	Λογιστική παλινδρόμηση . . . . .	58
<b>6</b>	<b>Συζήτηση</b>	<b>60</b>
6.1	Συμπεράσματα . . . . .	60
6.2	Περιορισμοί . . . . .	62
	<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>63</b>
	Αναφορές . . . . .	63

## Κατάλογος Πινάκων

5.1	Γενικά χαρακτηριστικά του δείγματος . . . . .	50
5.2	Στατιστικά Διάγνωσης, εντόπισης και ενεργητότητας κατά την μελέτη	51
5.3	Στοιχεία για θεραπείες πριν την έναρξη Remicade . . . . .	51
5.4	Προφυλακτική θεραπεία πριν την έγχυση Remicade . . . . .	52
5.5	Θεραπεία Remicade . . . . .	52
5.6	Ανεπιθύμητες ενέργειες . . . . .	54
5.7	Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς το φύλο	55
5.8	Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς την δι- άγνωση . . . . .	56
5.9	Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς την θε- ραπεία πριν την έναρξη Remicade . . . . .	56
5.10	Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς την θε- ραπεία Remicade . . . . .	57
5.11	Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς την συγ- χορήγηση θεραπείας κατά την έγχυση . . . . .	57
5.12	Λογιστική Παλινδρόμηση . . . . .	58

# Κατάλογος Σχημάτων

5.1	θηκόγραμμα για τον αριθμό δόσεων <i>Remicade</i> . . . . .	53
-----	--	----

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου αποτελούν μια ομάδα νοσολογικών οντοτήτων με χρόνια πορεία, ουσιαστικά άγνωστη μέχρι στιγμής αιτιολογία και καλή ανταπόκριση στις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χορηγούνται. Στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΠΕ) περιλαμβάνονται δύο κύριες παθήσεις η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn.

Στην παρούσα εργασία, στο γενικό μέρος, θα δούμε τους στόχους της εργασίας και θα ορίσουμε την PICO, θα γίνει βιβλιογραφική ανασκόπηση και έπειτα θα περιγραφούν οι δύο αυτές παθήσεις κάνοντας αναφορά στα συμπτώματα, τη διάγνωση, τις επιπλοκές και θα δώσουμε περισσότερο έμφαση στις θεραπείες που χρησιμοποιούνται και κυρίως στις φαρμακευτικές. Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στο φάρμακο remicade που χρησιμοποιείται στη θεραπεία αυτών των παθήσεων. Στο ειδικό μέρος θα γίνει αναλυτική καταγραφή των τρεχόντων ενδοφλέβιων φαρμακευτικών θεραπειών σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται από την Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## Κεφάλαιο 2

### Σκοπός και στόχοι της εργασίας

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών σκευασμάτων (ANTI-TNFα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ασθενών με ΙΦΠΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα, κατά το τρέχον έτος που παρακολουθούνται στην Γαστρεντερολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων (κέντρο αναφοράς) και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

Οι επίμερους στόχοι είναι:

1. Αναλυτική καταγραφή των τρεχόντων ενδοφλέβιων φαρμακευτικών θεραπειών σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται από την Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.
2. Αναζήτηση όλων των ειδών των θεραπειών και κατόπιν θα γίνει συσχέτιση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα.
3. Η μελέτη θα αποτελέσει τη συνέχεια προηγούμενων μελετών στο τμήμα.

#### 2.1 Ερευνητική ερώτηση (PICO)

Για να μπορέσουμε να μελετήσουμε ένα επιστημονικό πρόβλημα σωστά πρέπει να βασιστούμε στην PICO. Το ερευνητικό ερώτημα πρόκειται για μια ξεκάθαρη αντικειμενική και στοχευμένη ερώτηση που παρουσιάζει συνοπτικά το θέμα με το οποίο πρόκειται να ασχοληθεί ο ερευνητής. Ο σχεδιασμός του ερευνητικού ερωτήματος

πρόκειται για ένα από τα σημαντικότερα βήματα της ερευνητικής διαδικασίας. Το μοντέλο PICO εστιάζει στον πληθυσμό πάνω στον οποίο γίνεται η έρευνα και τα χαρακτηριστικά του (Population), την παρέμβαση (Intervention), το μέτρο σύγκρισης (Comparison) και το προσδοκώμενο αποτέλεσμα (Outcome).

Η ερευνητική ερώτηση της παρούσας εργασίας είναι: Ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων και καταγραφή όλων των τρέχοντων φαρμακευτικών θεραπειών σε σύγκριση με τη θεραπεία Remicade για την καλύτερη αντιμετώπιση των ΙΦΠΕ.

## 2.2 Αιτιολόγηση/ σκεπτικό της εργασίας

Οι Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου αποτελούν μέχρι και σήμερα ένα ενδιαφέρον πεδίο για έρευνα μιας και ο λόγος για τον οποίο εκδηλώνεται και τι ακριβώς τις προκαλεί παραμένει ένα άγνωστο κομμάτι της ιατρικής. Για το λόγο αυτό συγκαταλέγονται στην κατηγορία των αυτοάνοσων και βάση μελετών έχει αποδειχθεί ότι εκτός από το πεπτικό σύστημα μπορεί να επηρεάζουν και άλλα όργανα. Μερικοί από τους παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν αυτές τις παθήσεις είναι το κάπνισμα, διάφορες λοιμώξεις, φάρμακα κ.α., με σημαντικότερη τη διατροφή που συνδέεται άμεσα με το πεπτικό σύστημα. Η ιδιαιτερότητα με αυτές τις παθήσεις έγκειται στο γεγονός ότι οι ασθενείς χρειάζονται φροντίδα όχι μόνο για τα σωματικά συμπτώματα που τους εκδηλώνονται όπως είναι η διάρροια, τα αιμορραγικά κόπρανα, οι κοιλιακές κράμπες και η κούραση, αλλά και τα ψυχικά προβλήματα που αποκτούν επειδή η παθήσεις αυτές επηρεάζουν τη ζωή τους σε όλους τους τομείς. Επίσης, η πάθηση που οι επαγγελματίες υγείας καλούνται να αντιμετωπίσουν μπορεί να είναι ίδια σε όλους τους ασθενείς αλλά χρήζει διαφορετικής αντιμετώπισης λόγω του διαφορετικού ιστορικού που ο καθένας έχει. Έτσι, η ενασχόληση με τέτοιου είδους παθήσεις αποτελεί μια συνεχή πρόκληση και εκπαίδευση που σου δίνουν το κίνητρο να βοηθήσεις στην καλύτερευση του τρόπου ζωής των ατόμων που πάσχουν από ΙΦΠΕ.



## 2.3 Αναστοχασμός

*Η νοσηλευτική είναι μια μεγάλη επιστήμη που έχει πολλούς ενδιαφέροντες κλάδους με τους οποίους μπορεί κάποιος να ασχοληθεί. Ο κλάδος της Γαστρεντερολογίας αποτελεί έναν από τους πιο ενδιαφέροντες μιας και σου προσφέρει πολύπλευρες γνώσεις και σου αφήνει το περιθώριο να προσφέρεις και εσύ με τις γνώσεις και την εμπειρία σου. Η επιλογή του σου δίνει τη δυνατότητα να εξελιχθείς και να αναδείξεις τις γνώσεις που έχεις αποκτήσει μέσα από την συνεχή σου εκπαίδευση καθώς και να βοηθήσεις και εσύ ώστε να καλυφθούν τα κενά που υπάρχουν στην έρευνα και τη βιβλιογραφία βοηθώντας έτσι τα άτομα που πάσχουν από Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου να έχουν ένα καλύτερο τρόπο ζωής.*

# Κεφάλαιο 3

## Βιβλιογραφική ανασκόπηση

### 3.1 Το υπόβαθρο του θέματος

Οι ΙΦΠΕ είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει κυρίως νεαρές ηλικίες, από 20 έως 40 ετών. Οι πιο γνωστές είναι η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως φλεγμονές του πεπτικού συστήματος, χωρίς όμως να προσβάλλουν μόνο αυτό<sup>1</sup>. Η αντιμετώπισή τους είναι εφικτή τα τελευταία χρόνια, κυρίως με τη βοήθεια φαρμακευτικών θεραπειών, αλλά οποιαδήποτε στιγμή μπορεί να υποτροπιάσουν. Η μελέτη αυτή θα επικεντρωθεί στις θεραπείες με φαρμακευτική αγωγή και ιδίως σε εκείνη που βασίζεται στο φάρμακο remicade.

### 3.2 Συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε με βάση την PICO που συντάξαμε παραπάνω. Η αναζήτηση μας πραγματοποιήθηκε στο google scholar και επικεντρώθηκε σε λέξεις-κλειδιά από την ερευνητική ερώτηση. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι *Inflammatory bowel disease(s)*, *ιδιοπαθή φλεγμονώδης νόσος του εντέρου* και *θεραπεία με remicade*, *ιδιοπαθή φλεγμονώδης νόσος του εντέρου* και *θεραπεία*, *ιδιοπαθή φλεγμονώδης νόσος του εντέρου*, *idiopathic inflammatory bowel disease*. Η αναζήτηση μου περιορίστηκε κατά κύριο λόγο σε άρθρα που δημοσιεύτηκαν την τελευταία εικοσαετία δηλαδή τη χρονική περίοδο 2001-2021 αλλά στην εργασία έχουν συμπεριληφθεί και άρθρα παλαιότερα σημαντικά όμως στην εξέλιξη της έρευνας.

---

<sup>1</sup>Iatronet,2010,

### 3.3 Κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας

#### Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Τα τελευταία είκοσι χρόνια πολλά βιολογικά φάρμακα και το πρώτο μικρό μόριο έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (IBD). Ωστόσο, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνεται στις θεραπείες και η ζήτηση για νέα αποτελεσματικά φάρμακα εξακολουθεί να είναι μια ανεκπλήρωτη ανάγκη. Η καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου επέτρεψε τον εντοπισμό νέων θεραπευτικών στόχων από τους (D'Amico, Peyrin-Biroulet, Danese, & Fiorino, 2020) για τον αποκλεισμό των φλεγμονωδών οδών. Μέχρι σήμερα, πολλά αναδυόμενα φάρμακα έχουν αναπτυχθεί και δοκιμάζονται τόσο για την ελκώδη κολίτιδα όσο και για τους ασθενείς με νόσο του Crohn.

Ο αριθμός των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) αυξάνεται σταθερά, πολλές αποτελεσματικές θεραπείες έχουν καταστεί διαθέσιμες, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών φαρμάκων. Ωστόσο, εξακολουθεί να μην υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία παγκοσμίως για όλους τους τύπους ασθενών με IBD. Οι (Aoyama & Shimizu, 2021) έθεσαν ως θέμα συζήτησης την «Ολική Φροντίδα» για ασθενείς με IBD. Αρχικά ξεκίνησαν αναλύοντας το θέμα «Από τη Συνολική Φροντίδα στα Μικροβίота», ακολούθησε η «Συναίνεση και παγίδες σε ειδικές καταστάσεις», όπου συζητήθηκε η θεραπεία με θειοπουρίνη για τους ασθενείς κατά την παιδική τους ηλικία ή την εγκυμοσύνη και την περίοδο γαλουχίας, καθώς και τη θεραπεία με κυτταροπάθεια για ηλικιωμένους ασθενείς κα τέλος τονίστηκαν τα «Μελλοντικά ζητήματα σε ειδικές καταστάσεις: Συμπεριλαμβανομένης της επιβάρυνσης της νόσου», με στόχο να εξεταστεί η προοπτική της κοινής λήψης αποφάσεων.

Σημαντική θεωρείται η έλευση της βιολογίας και της βιολογικής θεραπείας που έχει ως στόχο τη διαχείριση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD) με βελτιωμένη έγκαιρη και επαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία, λιγότερες νοσηλείες, μειωμένη ανάγκη χειρουργικής επέμβασης και πρωτοφανή αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων πλήρους βλεννογόνου και ιστολογικής θεραπείας. Οι (Banerjee, Ali, Wei, & Adsul, 2020), διαπίστωσαν ένα σημαντικό ζήτημα με τη χρήση παραγόντων κατά του όγκου παράγοντα νέκρωσης (αντι-TNF) στην IBD και κατέληξαν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος φυματίωσης (TB). Αυτό επιδεινώνεται από το διαγνωστικό

δίλημμα όταν γίνεται διάκριση μεταξύ της νόσου του Crohn και της γαστρεντερικής φυματίωσης και των δυνητικά σοβαρών συνεπειών της έναρξης εσφαλμένης θεραπείας σε περίπτωση εσφαλμένης διάγνωσης.

Υπάρχουν μοναδικές προκλήσεις για τη διάγνωση και τη διαχείριση του IBD στην Ασία. Αφενός, η ανεπαρκής ευαισθητοποίηση σχετικά με τις ασθένειες στους γιατρούς και τον γενικό πληθυσμό, η ανεπάρκεια διαγνωστικών υπηρεσιών, οι μολυσματικές μιμήσεις του IBD (συγκεκριμένα της εντερικής φυματίωσης) και η ευρεία χρήση εμπειρικών αντιβιοτικών και αντικαρκινικής θεραπείας δημιουργούν διαγνωστικές προκλήσεις. Από την άλλη πλευρά, η απουσία κεντρικού συστήματος παροχής υγειονομικής περίθαλψης ή καθολικής ασφάλισης υγείας, το υψηλό κόστος της θεραπείας, η περιορισμένη πρόσβαση σε βιολόγους και ο υψηλός κίνδυνος ευκαιριακών λοιμώξεων με ανοσοκατασταλτική θεραπεία αποτελούν θεραπευτικές προκλήσεις. Η μελέτη των (Banerjee, Pal, Mak, & Ng, 2020) κατέληξε ότι η υψηλή πιθανότητα επανενεργοποίησης της φυματίωσης συχνά αποκλείει τη βιολογική θεραπεία επειδή η Ασία είναι πολύ ενδημική για τη φυματίωση και έχει υψηλό επιπολασμό της λανθάνουσας φυματίωσης. Οι τρέχουσες στρατηγικές διαλογής είναι συχνά αναποτελεσματικές για τον αποκλεισμό της λανθάνουσας φυματίωσης.

Η ανοσία του βλεννογόνου έχει καθοριστικούς ρόλους σε ανθρώπινες ασθένειες όπως λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (IBD) και καρκίνο του παχέος εντέρου (CRC). Η μελέτη των (Chen & Shen, 2020) δείχνει ότι το μονοπυρηγικό σύστημα φαγοκυττάρων, τα καρκινικά κύτταρα, τα βακτήρια και οι ιοί προκαλούν την ανοσολογική αντίδραση του βλεννογόνου από διάφορες οδούς και μπορεί να είναι σημαντικοί παράγοντες στην παθογένεση αυτών των ασθενειών. Στην παρούσα ανασκόπηση, διεξάγουμε μια ολοκληρωμένη συζήτηση σχετικά με τους συγκεκριμένους ρόλους των tRNA, tRFs και tiRNA που σχετίζονται με την ανοσία του βλεννογόνου και τις σχετικές ασθένειες.

Οι στρατηγικές θεραπείας για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) στοχεύουν όλο και περισσότερο σε βαθιά ύφεση, ωστόσο η επακόλουθη πιο επιθετική χρήση της ιατρικής θεραπείας σχετίζεται με δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και σημαντικό κόστος. Είναι, επομένως, ζωτικής σημασίας να εξεταστεί πότε, πώς και σε ποιον μπορεί να αποσυρθεί με ασφάλεια η ιατρική θεραπεία. Αυτό το ζήτημα έχει μεγάλη πιθανή σημασία για την τρέχουσα πανδημία SARS-CoV-2. Οι (Gomes, Char-

man, & Satsangi, 2020), πρότειναν την απόσυρση φαρμάκων στο IBD. Μελέτησαν το πώς να προσδιορίσουν τους ασθενείς που είναι πιο κατάλληλοι για απόσυρση φαρμάκων και σκιαγράφησαν μια πιθανή στρατηγική παρακολούθησης για την έγκαιρη ανίχνευση υποτροπής μετά την απόσυρση του φαρμάκου.

Η διευρυμένη γνώση μας για την παθοφυσιολογία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD) οδήγησε στην ανάπτυξη ενός πλήθους νέων θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των παρεντερικώς χορηγούμενων βιολογικών παραγόντων και νέων στοματικών μικρών μορίων. Το *ofacitinib* είναι η πρώτη ένωση μιας πολλά υποσχόμενης κατηγορίας νέων μικρών μορίων εγκεκριμένων για τη θεραπεία του IBD. Αυτός ο αναστολέας παν-*Janus* κινάσης (JAK) στοχεύει τις τέσσερις ισομορφές των σχετιζόμενων με την κυτοκίνη JAKs (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3* και *TYK2*). Οι επόμενες γενιές JAKi με αξιοσημείωτη επιλεκτικότητα για συγκεκριμένες ισομορφές JAK ή αποτέλεσμα περιορισμένου εντέρου βρίσκονται σε εξέλιξη, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε κλινικές δοκιμές φάσης I και II. Το εάν η αυξημένη επιλεκτικότητα του JAK θα μεταφραστεί σε ευνοϊκότερη κλινική αποτελεσματικότητα και τα προφίλ ασφάλειας πρέπει να αποδειχθούν σε μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές. Η μελέτη των (Hernandez-Rocha & Castele, 2020) παρέχει μια επισκόπηση των κλινικών και φαρμακολογικών πτυχών αυτών των φαρμάκων και συζητάμε πώς μπορούν να ενσωματωθούν στο τρέχον παράδειγμα θεραπείας για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα.

Η ανάπτυξη της IBD σε οποιοδήποτε άτομο σχετίζεται στενά με την αυτοάνοση ρύθμιση, τις αλληλεπιδράσεις γονιδίων-μικροβίων και τους διαιτητικούς παράγοντες. Η διατροφική τρυπτοφάνη (Trp) είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ για τα εντερικά βλεννογόνα κύτταρα και συνδέεται με την εντερική φλεγμονή, το επιθηλιακό φράγμα και την ενεργειακή ομοίωση του ξενιστή. Σύμφωνα με τη μελέτη των (Li κ. συν., 2021), η οδός Trp και οι τρεις κύριες μεταβολικές της οδούς, συγκεκριμένα η οδός κυουρενίνης (KYN), η οδός ινδόλης και η οδός 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT), έχουν ζωτικό ρόλο στη ρύθμιση της εντερικής φλεγμονής ενεργώντας άμεσα ή έμμεσα στο προ / αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, λειτουργίες διαφόρων ανοσοκυττάρων, καθώς και την εντερική μικροβιακή σύνθεση και ομοίωση. Συγκέντρωσαν τις πρόσφατες εξελίξεις στην εντερική φλεγμονή που σχετίζονται με το Trp και μελέτησαν τους περίπλοκους μηχανισμούς και τις σχέσεις των τριών κύριων μεταβολικών

οδών του Ttr στη ρύθμιση της φλεγμονής, οι οποίες θα μπορούσαν να αποσαφηνίσουν την αξία του διαιτητικού Ttr που θα χρησιμοποιηθεί ως θρεπτικό συστατικό για ασθενείς με IBD.

Παρά το εξελισσόμενο θεραπευτικό εξοπλισμό, η θεραπεία ασθενών με IBD παραμένει δύσκολη και πολλοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε βιολογικούς παράγοντες. Με την περιορισμένη απόδοση κλινικών παραγόντων για την πρόβλεψη του αποτελέσματος των βιολογικών θεραπειών, οι μελέτες των (Mahajna & Ben-Horin, 2020) επικεντρώθηκαν στον εντοπισμό γενετικών αλλοιώσεων και κυκλοφορούντων ή βιοδεικτών ιστών για την αναγνώριση ασθενών που είναι πιθανό να ανταποκριθούν στη θεραπεία. Εξέτασαν την τρέχουσα γνώση και την κατάσταση των γενετικών, των βιοδεικτών έκφρασης και των προγνωστών μικροβίων. Η αναζήτηση γενετικών προγνωστικών έχει δώσει πολλές παραλλαγές γενετικών τόπων, αλλά λίγες ήταν αναπαραγωγίμες. Μελέτες έκφρασης υποτιθέμενων βιοδεικτών δείχνουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, ειδικά με τους βιοδείκτες TREM1, ογκοστατίνης M και TNF, αλλά απαιτούνται επιβεβαιωτικές μελέτες.

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD), είναι μια ομάδα εξουθενωτικών αυτοάνοσων διαταραχών, η οποία αυξάνει επίσης τον κίνδυνο καρκίνου που σχετίζεται με κολίτιδα. Η επούλωση του βλεννογόνου αποκτά αποδοχή ως μέτρο της δραστηριότητας της νόσου σε ασθενείς με IBD, καθώς οι μελέτες έχουν συσχετίσει την επιτυχία της επούλωσης των βλεννογόνων με βελτιωμένη πρόγνωση. Ωστόσο, παρά την αυξανόμενη κλινική συνειδητοποίηση της σημασίας της έννοιας της θεραπείας των βλεννογόνων, η ρύθμιση και τα μέσα της θεραπευτικής στόχευσης παραμένουν σε μεγάλο βαθμό ασαφή. Εδώ, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα, η οποία χρησιμοποιεί αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα ή μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, παραμένει μια πολλά υποσχόμενη επιλογή. Τα βλαστικά κύτταρα είναι τα πολυδύναμα κύτταρα με ικανότητα διαφοροποίησης στα επιθηλιακά και ανοσοδιαμορφωτικά κύτταρα. Η γενική ιδέα είναι ότι τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να μεταναστεύσουν στις κατεστραμμένες περιοχές του εντέρου για να παρέχουν θεραπευτική βοήθεια στη διαδικασία επούλωσης των βλεννογόνων. Επιπλέον, με τη διαφοροποίηση στα ώριμα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, τα βλαστικά κύτταρα βοηθούν επίσης στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του φραγμού της εντερικής επένδυσης και ως εκ τούτου αποτρέπουν την ανοσορυθμιστική επαγωγή, τη βασική αιτία του IBD. Οι (Mishra, Dhawan,

*Srivastava, & Singh, 2020*) επεξεργάστηκαν την τρέχουσα κατάσταση της κλινικής διαχείρισης του IBD και τον πιθανό ρόλο της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα στη βελτίωση της θεραπείας με IBD και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Κατά τη διάρκεια του 21ου αιώνα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) έχει γίνει παγκόσμια ασθένεια με αυξανόμενο επιπολασμό που αναφέρθηκε στην ασιατική ήπειρο ως αποτέλεσμα της ταχείας αστικοποίησης, της εκβιομηχάνισης και του εξευτελισμού του τρόπου ζωής. Αν και τα ποσοστά χειρουργικής επέμβασης έχουν δείξει μια χρονική μείωση παγκοσμίως λόγω της αυξανόμενης διαθεσιμότητας νέων φαρμάκων και της πρόωξης έναρξης αποτελεσματικής θεραπείας, το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με την IBD συνέχισε να αυξάνεται. Η αύξηση του επιπολασμού της IBD σε χώρες με περιορισμένους πόρους δημιουργεί σημαντική επιβάρυνση για την υγειονομική περίθαλψη. Τα ναρκωτικά δεν είναι καθολικά προσβάσιμα ή διαθέσιμα. Απαιτείται επείγοντως μια βελτιστοποιημένη και πρακτική στρατηγική διαχείρισης του IBD σε χώρες με περιορισμένους πόρους στην Ασία. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να ληφθεί για την εξισορρόπηση του κινδύνου θεραπείας λόγω οικονομικών περιορισμών με τον κίνδυνο υπερθεραπείας, ο οποίος σχετίζεται με παρενέργειες και δαπανηρές θεραπευτικές αγωγές. Οι (*Ng, Mak, Pal, & Banerjee, 2020*) μελέτησαν τη βελτιστοποίηση των συμβατικών θεραπειών, τη χρήση άλλων θεραπειών και την αποκλιμάκωση των βιολογικών σε περιβάλλοντα χαμηλών πόρων στην Ασία. Ο μακροπρόθεσμος στόχος τους είναι να αγωνιστούν για πιο αποτελεσματικές και προσιτές θεραπείες με διαρκή διάρκεια ωφέλειας.

Η υποφωσφαταιμία είναι μια ολοένα και πιο αναγνωρισμένη παρενέργεια της σιδήρου καρβοξυμαλτόζης (FCM) και ενδεχομένως σιδήρου ισομαλτοσίδη / σιδήρου δερισομαλτόζη (IIM), οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανεπάρκειας σιδήρου. Ο στόχος αυτής της μελέτης των (*Schaefer κ. συν., 2021*) ήταν να προσδιορίσει τη συχνότητα, τη σοβαρότητα, τη διάρκεια και τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υποφωσφαταιμίας μετά από θεραπεία με FCM και IIM. Καταλήγοντας στο ότι η FCM σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο υποφωσφαταιμίας, η οποία δεν υποχωρεί για τουλάχιστον 3 μήνες σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών που πάσχουν. Η πιο σοβαρή ανεπάρκεια σιδήρου και η φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι παράγοντες κινδύνου για υποφωσφαταιμία.

## Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Παθήσεις των Εντέρων (ΙΦΠΕ)

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων (ΙΦΠΕ), αφορούν τις ομάδες ατόμων που πάσχουν από φλεγμονώδεις βλάβες του γαστρεντερικού σωλήνα. Η ΙΦΠΕ είναι μια πολυσυστηματική νόσος καθώς μπορεί να υπάρξουν εκδηλώσεις της νόσου από άλλα συστήματα. Οι πιο γνωστές ΙΦΠΕ είναι η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, ενώ λιγότερο γνωστές και σπανιότερες είναι η κολλαγονώδης και η λεμφοκυτταρική κολίτιδα (Αργυρίου, 2011).

Αρχικά θα γίνει μια βιβλιογραφική ανασκόπηση για τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου ποίες είναι, που μπορεί να οφείλονται και από ποιούς παράγοντες επιρεάζονται σύμφωνα πάντα με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία. Έπειτα θα επικεντρωθούμε σε κάθε μια νόσο ξεχωριστά αναλύοντας τα συμπτώματα, τη διάγνωση, τη θεραπεία και τι αποτέλεσμα έχει η κάθε θεραπεία στον ασθενή. Τέλος, θα δούμε αναλυτικότερα τις θεραπευτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται γενικά για αυτές τις παθήσεις δίνοντας έμφαση στη θεραπεία με *remicade*.

Οι (B. E. Sands, 2007) υπογράμμισαν τις βασικές περιγραφές του παρελθόντος και τα βασικά ευρήματα των τρεχουσών μελετών στην παθογένεση της νόσου του Crohn και της ελκώδης κολίτιδας, γνωστές συλλογικά ως ασθένειες του φλεγμονώδους εντέρου (IBD), είναι σε μεγάλο βαθμό ασθένειες του εικοστού αιώνα και σχετίζονται με την άνοδο της σύγχρονης, δυτικοποιημένης βιομηχανικής κοινωνίας και τη σύνδεσή τους με την ιατρική θεραπεία. Αν και οι αιτίες αυτών των ασθενειών παραμένουν ακατανόητες, το επικρατέστερο μοντέλο είναι ότι η εντερική χλωρίδα οδηγεί σε μια ασυναγώνιστη εντερική ανοσοαπόκριση και φλεγμονή στον γενετικά ευαίσθητο ξενιστή. Μια ανασκόπηση του παρελθόντος και του παρόντος αυτών των ασθενειών δείχνει ότι η λεπτομερής περιγραφή προηγήθηκε της πιο θεμελιώδους διευκρίνισης των διεργασιών της νόσου. Η επεξεργασία των λεπτομερειών της παθογένεσης της νόσου, με τη σειρά της, απέδωσε μερίσματα σε μια πιο εστιασμένη και αποτελεσματική θεραπεία για την IBD.

Στη Δύση, όπως υποστηρίζουν οι (Cosnes, Gower-Rousseau, Seksik, & Cortot, 2011), η συχνότητα και ο επιπολασμός των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου έχει αυξηθεί τα τελευταία 50 χρόνια. Μελέτες πληθυσμών μεταναστών και πληθυσμών αναπτυσσόμενων χωρών έδειξαν μια αργή αύξηση της συχνότητας εμφάνισης UC, ενώ αυτή του CD παρέμεινε χαμηλή, αλλά η συχνότητα εμφάνισης CD αυ-



ξήθηκε τελικά στο επίπεδο της UC. Το CD και το UC είναι ανιάτα, και ξεκινούν από την ενηλικίωση και συνεχίζονται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Η ανατομική εξέλιξη του CD έχει προσδιοριστεί από μελέτες μετεγχειρητικής υποτροπής. Το CD ξεκινά με άφθονα έλκη που μετατρέπονται σε συστολές ή συρίγγια. Οι βλάβες εμφανίζονται συνήθως σε ένα μόνο πεπτικό τμήμα. Αυτή η θέση τείνει να είναι σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Οι καταστάσεις και τα συρίγγια είναι συχνότερα σε ασθενείς με ειλείκη νόσο, ενώ η κολίτιδα του Crohn παραμένει απλή για πολλά χρόνια. Δεν υπάρχει θεραπεία για το IBD. Ακόμη και ασθενείς με μεγάλες περιόδους ηρεμίας μπορεί να παρουσιάσουν μια καταστροφική φλεγμονή ή επιπλοκή που απαιτεί χειρουργική επέμβαση.

Η αιτιολογία των ιδιοπαθών φλεγμονώδων παθήσεων του εντέρου προσδιορίζονται από τρία χαρακτηριστικά όπως αναφέρει ο (Μπαμπαλή, 2014):

1. Τη γενετική προδιάθεση
2. Την κατάλληλη ανοσολογική απάντηση σε βλαπτικό παράγοντα
3. Και μια ανώμαλη ανοσολογική απάντηση στη φυσική χλωρίδα του εντέρου.

### 3.3.1 Παράγοντες κινδύνου

Τα αίτια εμφάνισης ΙΦΠΕ είναι ακόμα αδιευκρίνιστα αλλά υπάρχουν κάποιοι παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν την εμφάνιση, την επιδείνωση ή τη βελτίωση τους. Σε αυτούς εντάσσονται οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι γενετικοί παράγοντες, οι παράγοντες που σχετίζονται με την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και με το μικροβίωμα του ξενιστή. Είτε σε συνδυασμό είτε μεμονωμένα καθένας από αυτούς μπορεί να αποτελέσει αιτία εκδήλωσης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αναφέρονται κυρίως στον δυτικό τρόπο ζωής, ο οποίος χαρακτηρίζεται από έντονο άγχος σε όλες τις ηλικίες και στους άντρες και στις γυναίκες, το κάπνισμα είναι αποτελεί πλέον συνήθεια σε μικρές και μεγάλες ηλικίες. Ακόμη, συμπεριλαμβάνονται οι συνθήκες υγιεινής ή αποστείρωσης, η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος από την χρήση πολυδύναμων εμβολίων ακόμα και σε βρέφη ημερών καθώς και η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών και άλλων φαρμάκων. Σημαντικό ρόλο στην επιδείνωση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών έχει και η παχυσαρκία και γενικά όλος ο τρόπος διατροφής διαίτας και

σωματικής άσκησης. Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες είναι ένα πεδίο ακόμα θολό καθώς η εικόνα που έχουμε για τους πολυμορφισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση και στην εκδήλωση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών μέχρι τώρα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη (Κοτσαμίδα, 2021). Σημαντικό παράγοντα κινδύνου αποτελεί η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που είναι μία από τις κύριες αιτίες εκδήλωσης ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών. Τέλος άλλος ένας παράγοντας κινδύνου του οποίου η λειτουργία σχετίζεται με όλα τα παραπάνω είναι το εντερικό μικροβίωμα.

### **Κάπνισμα**

Το κάπνισμα είναι ο πιο σαφώς καθορισμένος παράγοντας περιβαλλοντικού κινδύνου για την ανάπτυξη και την εξέλιξη του IBD και, ωστόσο, ως αποτέλεσμα της χημικής πολυπλοκότητας του καπνού. Συνεπώς, δεν είναι σίγουρο γιατί επηρεάζει ασθενείς με UC και CD με διαφορετικούς τρόπους. Από κλινική άποψη, η διακοπή του καπνίσματος είναι αποδεδειγμένο όφελος σε ασθενείς με CD και ωστόσο δεν έχει αξιοποιηθεί επαρκώς και πρέπει να τεθεί ως σημαντικός στόχος θεραπείας με ειδικούς πόρους. Στο UC ένα συστατικό ή συστατικά του καπνού τσιγάρου προσφέρουν τη δυνατότητα για θεραπευτικούς στόχους που ενισχύονται από την πιλοτική μελέτη για την επανέναρξη του καπνίσματος (Parkes, Whelan, & Lindsay, 2014). Το κάπνισμα συνεισφέρει θετικά σε ασθενείς καπνιστές με ελκώδη κολίτιδα διότι καθυστερεί την ηλικία εμφάνισης της νόσου και επιβραδύνει την εξέλιξη της (Ananthakrishnan, 2015). Στη νόσο Crohn δεν επιφέρει θετικά αποτελέσματα και οι ασθενείς εμφανίζουν δυσμενέστερη κλινική εικόνα και χειρότερα προγνωστικά (Malik, 2015). Σημαντικό στοιχείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι η επίδραση του καπνίσματος στις ΙΦΠΕ συνδέεται με την ηλικία και το φύλο των ασθενών (Lakatos κ. συν., 2013), (Cosnes, Nion-Larmurier, Afchain, Beaugierie, & Gendre, 2004). Τέλος η διακοπή του καπνίσματος επηρεάζει και το ποσοστό υποτροπών. Ειδικότερα οι ασθενείς με νόσο Crohn που σταμάτησαν το κάπνισμα είχαν τις ίδιες πιθανότητες υποτροπών με ασθενείς που δεν ήταν καπνιστές. Επιπλέον αναφέρεται ότι τα ευεργετικά οφέλη της διακοπής του καπνίσματος στη νόσο Crohn φαίνονται από τα αρχικά στάδια (Nunes κ. συν., 2016).

## **Συνθήκες Υγιεινής**

Η μειωμένη επαφή με ζώα, η πρόσβαση σε ζεστό νερό, οι ολιγομελείς οικογένειες, η αυξημένη πρόσβαση σε ιατρική και οδοντιατρική φροντίδα συνδέονται με την αύξηση της περιβαλλοντικής υγιεινής και κατ' επέκταση με την αύξηση κινδύνου εμφάνισης ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών (Cholapranee & Ananthakrishnan, 2016). Οι συνθήκες υγιεινής δεν επηρεάζουν πλέον σε μεγάλο βαθμό τις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες αλλά εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού σε μετανάστες και κυρίως μετανάστες δεύτερης γενιάς (Leong, Mitrev, & Ko, 2016).

## **Υπέρμετρη Χρήση Αντιβιοτικών και άλλων Φαρμάκων**

Η υπέρμετρη χρήση αντιβιοτικών αυξάνει το ποσοστό υποτροπών στις φλεγμονώδεις εντεροπάθειες. Η αρνητική επίδραση εντοπίζεται κυρίως για τη νόσο Crohn. Η συχνή χρήση ή η ταυτόχρονη λήψη πολλών αντιβιοτικών αυξάνει το ποσοστό κινδύνου για εμφάνιση ΙΦΠΕ, όμως χρειάζεται να συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα αντιβιοτικά συμβάλλουν τόσο στην εκδήλωση όσο και στην πρόκληση υποτροπών είναι η μείωση και η καταστροφή της βακτηριακής ποικιλομορφίας του εντερικού μικροβιώματος (Theochari, Stefanopoulos, Mylonas, & Economopoulos, 2018), (Ianiro, Tilg, & Gasbarrini, 2016). Από τις μελέτες φαίνεται ότι όλα τα αντιβιοτικά ενοχοποιούνται αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό η μετρονιδαζόλη και οι φθοριοκινολόνες. Επίσης, η λήψη αντισυλληπτικών σχετίζεται με την εκδήλωση φλεγμονωδών εντεροπαθειών λόγω της δράσης που έχουν τα οιστρογόνα στον μηχανισμό πήξης που σε συνδυασμό με το υψηλό ποσοστό κιτοκινών οδηγεί σε απόφραξη, αγγειακή βλάβη και τελικά καταστροφή του εντερικού βλεννογόνου και φλεγμονή. Σημαντικό ρόλο παίζει η δόση, η διάρκεια λήψης των αντισυλληπτικών καθώς και ο συνδυασμός τους με κάπνισμα ή άλλα φάρμακα (Ortizo κ. συν., 2017).

## **Διατροφή και Σωματική Δραστηριότητα**

Το υψηλό ποσοστό παχυσαρκίας συνδέεται με το υψηλό ποσοστό των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών. Η παχυσαρκία από μόνη της δεν είναι παράγοντας κινδύνου αλλά σε συνδυασμό με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου υπάρχουν περισσότερες πιθανότητες υποτροπών, χειρουργικών επεμβάσεων και μη ανταπόκρισης του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή. Η παχυσαρκία συνδέεται με τις φλεγμο-

νώδεις νόσους εντεροπάθειας επειδή επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα και επειδή ο λιπώδης ιστός συμμετέχει στην έκκριση προφλεγμονωδών ουσιών (Harper & Zisman, 2016). Η κατανάλωση τροφών που είναι πλούσιες σε λίπη, κορεσμένα ή πολυακόρεστα, κρέας, σάκχαρα παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών και από την άλλη, η κατανάλωση φυτικών ινών και φρούτων έχει προστατευτική δράση (Niewiadowski κ. συν., 2016) (Kreuter, Wankell, Ahlenstiel, & Hebbard, 2019).

Η δραστηριότητα ή η έντονη καθιστική ζωή συνδέονται όχι μόνο με την εμφάνιση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών αλλά και με την μετέπειτα πορεία των ασθενών. Η θετική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας βελτιώνει την ανοσολογική απόκριση και προσδίδει καλύτερη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή, βελτίωση της ψυχολογικής υγείας των ασθενών, της διατροφικής κατάστασης και της κατάστασης του μυοσκελετικού συστήματος (Bilski, Brzozowski, Mazur-Bialy, Sliwowski, & Brzozowski, 2014).

### **Εντερικό Μικροβίωμα**

Ο όρος εντερικό μικροβίωμα αναφέρεται στα ενδογενή βακτήρια που υπάρχουν στον εντερικό βλεννογόνο του εκάστοτε ανθρώπου και αλληλοεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα του εντερικού βλεννογόνου του. Δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα πως ο μηχανισμός επιδρά με το εντερικό μικροβίωμα στην εκδήλωση φλεγμονωδών εντεροπαθειών αλλά θεωρούν ότι καταστρέφεται η ισορροπία της σχέσης μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού του βλεννογόνου. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε γενετική προδιάθεση ή σε εξωγενείς παράγοντες όπως η ηλικία, περιβαλλοντικοί παράγοντες, διατροφικές συνήθειες. Είναι γνωστό ότι το 90% της ανθρώπινης εντερικής μικροχλωρίδας αποτελείται από *Bacteroidetes* και *Firmicutes*, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό από είδη όπως πρωτεοβακτήρια, ακτινοβακτήρια, φουσοβακτήρια και βερουκομικρόβια (Prosberg, Bendtsen, Vind, Petersen, & Gluud, 2016). Από μελέτες φαίνεται ότι το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο ανάλογα με το αν η νόσος είναι σε έξαρση ή σε ύφεση. Σε ασθενείς με ενεργή νόσο παρατηρήθηκε μείωση του πληθυσμού του εντερικού μικροβιώματος στα είδη *Clostridium coccoïdes*, *Clostridium leptum*, *F.prausnitzii*, *Bifidobacterium*, ενώ *E.coli* και *Lactobacillus* δεν υπάρχει σημαντική αλλαγή. Διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα υπάρχουν και ανάμεσα στους ασθενείς

με ελκώδη κολίτιδα και στους ασθενείς με νόσο Crohn. Τέλος εκτός από το τις μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος και το μικροβίωμα των κοπράνων μεταβάλλεται στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου όπου υπάρχει αύξηση στον πληθυσμό του *E.coli* (Prosberg κ. συν., 2016).

### **Κληρονομικότητα**

Η εκδήλωση ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών σχετίζεται με την επίδραση της ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού και γενετικής προδιάθεσης. Η γενετική προδιάθεση δεν φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της νόσου, στη πορεία της και στη μετέπειτα ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή αλλά φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στις περιπτώσεις πρώιμης εκδήλωσης ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών (Bianco, Girardelli, & Tommasini, 2015). Τα άτομα με συγγένεια πρώτου βαθμού με ασθενείς με ΙΦΠΕ έχουν 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν πρώιμα συμπτώματα της νόσου (Girardelli κ. συν., 2018). Από την ανάλυση του γονιδιώματος ταυτοποιήθηκαν 163 γονιδιακές θέσεις που συνδέονται με την εκδήλωση ΙΦΠΕ. Συγκεκριμένα, 30 από αυτές συνδέονται μόνο με τη νόσο Crohn, 23 μόνο με την ελκώδη κολίτιδα και 60 και με τις δύο παθήσεις. Πολλά από αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού και την εκδήλωση φλεγμονής. Έχουν χαρακτηριστεί και διάφορες άλλες καταστάσεις, σύνδρομα που προκύπτουν λόγω πολυμορφισμών σε διάφορα γονίδια και οδηγούν σε δυσλειτουργίες ή ανοσοανεπάρκειες που συνδέονται άμεσα με την πρόκληση φλεγμονής και εμφάνιση νόσου Crohn ή ελκώδους κολίτιδας (Bianco κ. συν., 2015).

### **Λειτουργία Ανοσοποιητικού Συστήματος**

Η μη ρυθμισμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να οφείλεται στη γενετική προδιάθεση ή καταστροφή εντερικού μικροβιώματος και αποτελεί έναν από τους πιο ισχυρούς παράγοντες κινδύνου. Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος σχετίζεται είτε με την έμφυτη και είτε με επίκτητη ανοσία. Η νόσος Crohn συνδέεται κυρίως με τη δυσλειτουργία της έμφυτης ανοσίας και την αυτοφαγία ενώ η ελκώδης κολίτιδα με την δυσλειτουργία των T λεμφοκυττάρων (Bianco κ. συν., 2015). Η φυσική ανοσία ή δυσλειτουργία οφείλεται στην ύπαρξη πολυμορφισμών σε υποδοχείς αναγνώρισης μικροβιακών αντιγόνων ενώ όσον αφορά την

επίκτητη ανοσία, η μη ρυθμισμένη λειτουργία των Τκυττάρων οδηγεί στη πρόκληση φλεγμονής και καταστροφής της ομοιόστασης του γαστρεντερικού βλεννογόνου λόγω υπερέκκριση προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών κιτοκινών και χημειοκινών. Κυριότερο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν τα Th1 και Th17 φλεγμονώδη μονοπάτια στη νόσο Crohn ενώ αντίστοιχα στην ελκώδη κολίτιδα σημαντικότερο ρόλο έχουν τα μονοπάτια Th2 και Th17 (Geremia, Biancheri, Allan, Corazza, & Di Sabatino, 2014) (Bamias, Pizarro, & Cominelli, 2016).

### 3.3.2 Νόσος του Crohn

Η νόσος Crohn είναι μια από τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους που προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα και μαζί με άλλες εκδηλώσεις δυσκολεύεται ή καθυστερείται η διάγνωση. Η νόσος αυτή μελετήθηκε από τους Crohn, Ginsberg και Oppenheimer το 1932. Παρατήρησαν μια χρόνια διατοιχωματική φλεγμονή καθώς και κοκκιώματα, συρίγγια και αποστήματα που βρισκόντουσαν κατά κύριο λόγο στον τελικό ειλέο. Η νόσος του Crohn είναι εύκολο να υποτροπιάσει, και ως αποτέλεσμα αυτών εμφανίζει κάποιες επιπλοκές όπως ινώσεις και στενώσεις του αυλού του εντέρου, γνωστή και ως στενωτική νόσος του Crohn, αλλά και συρίγγια σε ιστούς ή ενδοκοιλιακά αποστήματα, γνωστά ως διατιτραίνουσα νόσος του Crohn. Τα συρίγγια που δημιουργούνται γύρω από τον πρωκτό είναι γνωστά ως περιπρωκτική ή περιεδρική νόσος ((Baumgart & Sandborn, 2007), (Wilkins, Jarvis, & Patel, 2011)). Οι αλλοιώσεις που δημιουργεί μπορεί να επεκταθούν από το τελικό ειλέο και στο τυφλό αλλά σε ένα μικρό ποσοστό μπορεί να προσβάλλει και το λεπτό έντερο αλλά και να τις εμφανίσει στη νηστιδο-ειλείτιδα ή στο άνω πεπτικό καθώς και στη νηστίδα ή τη σκωληκοειδή απόφυση (Ντάργαρα, 2020). Η νόσος αυτή δημιουργεί έλκη τα οποία διευρύνονται και συγκεντρώνονται κάνοντας την περιοχή να μοιάζει με ανώμαλο έδαφος.

#### Συμπτώματα

Σημαντικό είναι να γίνεται όσο το δυνατόν πιο γρήγορη διάγνωση και αυτό επιτυγχάνεται για αρχή με την παρακολούθηση των συμπτωμάτων που την προκαλούν. Τα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι:

1. Διάρροια

2. Κοιλιακό άλγος
3. Πυρετός
4. Καταβολή
5. Απώλεια βάρους
6. Ανορεξία
7. Κλινικά συμπτώματα απόφραξης του εντέρου
8. Διέλευση αίματος, βλέννης ή και τα δύο (Louis κ. συν., 2001)

Η νόσος του Crohn, αρχίζει ως ένα μικρό φλεγμονώδες αφθώδες έλκος (επιφανειακό έλκος με λευκή βάση και ανυψωμένα χείλη, παρόμοιο με αυτά της υποτροπιάζουσας αφθώδους στοματίτιδας) στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα του εντέρου. Αυτές οι αρχικές βλάβες είναι δυνατόν να υποχωρήσουν. Σε άλλες όμως περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθούν, προσβάλλοντας όλα τα στρώματα του εντερικού τοιχώματος. Στη συνέχεια, αναπτύσσονται βαθύτερες εξελκώσεις, κοκκιοματώδεις βλάβες και ρωγμές (Θεοδοσίου, 2021).

## **Διάγνωση**

Λόγω του ότι τα συμπτώματα μοιάζουν με αυτά του ευερέθιστου εντέρου η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει. Συνήθως γίνεται αντιληπτή όταν υπάρχουν παραπάνω από ένα συμπτώματα μαζί. Η σωστή διάγνωση λοιπόν απαιτεί έναν συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών, ιστολογικών και ακτινολογικών ευρημάτων (Θωμάς, 2016).

Η διάγνωση γίνεται αφού εμφανιστούν κάποια συμπτώματα. Συνήθως εμφανίζονται ταυτόχρονα η διάρροια, το κοιλιακό άλγος, ο πυρετός και η απώλεια βάρους. Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, με τη νόσο αυτή που φτάνει το 75% παρουσιάζει πυρετό και κοιλιακό άλγος. Οι αλλοιώσεις που προκαλούνται από τη νόσο όταν παρουσιάζονται στον τελικό ειλεό προκαλούν μεγάλη συχνότητα στις κενώσεις και είναι ογκώδης, ενώ όταν βρίσκονται στο παχύ έντερο ή στο ορθό προκαλούν έντονη διάρροια που συνοδεύεται από ακράτεια. Σπάνια είναι η ύπαρξη αίματος και εμφανίζεται συνήθως σε ένα μικρό ποσοστό μόλις 1-2% και συνήθως σε αυτούς που πάσχουν

από *Crohn* κολίτιδα. Το κοιλιακό άλγος εμφανίζεται συνήθως από κάποια φλεγμονή που έχει δημιουργηθεί. Ο πόνος που προκαλείται μπορεί να είναι περιομφαλικός (μέτριος ή ήπιος) και σχετίζεται με την ατελή απόφραξη του εντέρου, μπορεί να βρίσκεται στην ειλεοτυφλική περιοχή ή να είναι σπλαχνικός και να συνοδεύεται από ναυτία και εμετό. Σπάνια επίσης είναι και η εμφάνιση πυρετού, ο οποίος δημιουργείται από κάποιο απόστημα. Συχνή από την άλλη πλευρά, είναι η απώλεια βάρους που εντοπίζεται σε ένα ποσοστό του 25-40% και οφείλεται είτε σε ανορεξία είτε σε μη σωστή απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Τέλος, η εμφάνιση βλαβών στον πρωκτό, όπως ραγάδες και έλκη, είναι συχνή. Όπως αναφέραμε και παραπάνω για τη διάγνωση απαιτούνται αρκετές εξετάσεις που περιλαμβάνουν αιματολογικές, καλλιέργεια κοπράνων και απεικονιστικές εξετάσεις (Nguyen κ. συν., 2018) (Βελέντζα & Δημητράκη, 2019).

### 3.3.3 Ελκώδης Κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα χρησιμοποιήθηκε ως όρος το 1859 από τον *Wilks*. Η λεπτομερής καταγραφή της έγινε το 1909 από τους *sir Arthur Hurst* και *Hwakins*. Πρόκειται για μια υποτροπιάζουσα, χρόνια φλεγμονώδη νόσο με εξελκώσεις η οποία προσβάλλει επίσης το βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο του παχέως εντέρου και του ορθού με υπεραιμία και οίδημα τα οποία επηρεάζουν την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και τελικά προκαλούν ένα στενωμένο, άκαμπτο, ουλοποιημένο έντερο (Θεοδοσίου, 2021).

Η πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις. Η βαρύτητα των εξάρσεων κυμαίνεται από ήπια συμπτωματολογία μέχρι κεραυνοβόλο κολίτιδα. Όσον αφορά την ταξινόμηση της νόσου αυτή μπορεί να γίνει με βάση την έκταση της νόσου, την ενεργότητα της νόσου και την ενδοσκοπική εικόνα της νόσου (Φουσέκης, 2019).

Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει και εξαρτάται από την εμφάνιση και την ενεργότητα της. Η εκτεταμένη και ενεργή νόσος εμφανίζει διάρροιες και πρόσμιξη αίματος στις κενώσεις, ενώ η ορθίτιδα παρουσιάζει επιτακτικότητα στις κενώσεις, τεινεσμό και αιμορραγία από το ορθό. Ενδοσκοπικά, η προσβολή είναι συμμετρική και συνεχής και ξεκινάει πάντοτε από το ορθό. Παρατηρείται οίδημα, εξελκώσεις, λευκωπή βλέννη, ερύθημα και ευθρυπτότητα του βλεννογόνου, ενώ συνυπάρχει θολερότητα



του αγγειακού δικτύου. Μακροχρόνια παρατηρούνται στενώσεις και σωληνοειδής εμφάνιση του αυλού, ενώ σε περιόδους υποχώρησης της φλεγμονής ψευδοπολύποδες. Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται θρομβοκυττάρωση και αναιμία από τη γενική αίματος, ενώ η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη αποτελούν δείκτες του βαθμού της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Η καλλιέργεια και η παρασιτολογική κοπράνων καθώς και ο ανοσολογικός έλεγχος έναντι λοιμογόνων μικροβίων και ιών είναι απαραίτητα για τον αποκλεισμό λοιμωδών νοσημάτων του εντέρου που μπορεί να μιμηθούν την ΙΦΠΕ, πριν ξεκινήσει η ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η ιστολογική εικόνα της νόσου περιλαμβάνει κυρίως διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και συχνή παρουσία κρυπτικών αποστημάτων, βλεννοπενία λόγω μείωσης των καλυκοειδών κυττάρων και φλεγμονώδεις διηθήσεις από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα. Ακόμη παρατηρείται αγγειακή διάταση και συμφόρηση. Η ιστολογική εικόνα της ελκώδους κολίτιδας διαφοροποιείται ανάλογα με τη φάση της νόσου. Έτσι στην κεραυνοβόλο μορφή της νόσου μπορεί τα έλκη να είναι βαθιά και διατοιχωματικά. Η προσβολή από την ελκώδη κολίτιδα μόνο στο παχύ έντερο, δε μπορεί να ταξινομηθεί με κλινικά, ενδοσκοπικά, παθολογοανατομικά και απεικονιστικά κριτήρια και χαρακτηρίζεται ως «απροσδιόριστη κολίτις» (Dignass κ. συν., 2010), (Φουσέκης, 2019).

## Συμπτώματα

Όταν η νόσος είναι ενεργή, δηλαδή βρίσκεται σε οξεία φάση παρατηρούνται:

1. Πυρετός
2. Απώλεια βάρους
3. Ανορεξία
4. Εμετοί
5. Οιδήματα
6. Υπολευκωματιναιμία
7. Βαριά αναιμία

#### 8. Σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Η ένταση των συμπτωμάτων της ελκώδους κολίτιδας εξαρτάται από τις ιστολογικές αλλοιώσεις και την έκταση της προσβολής του παχέως εντέρου. Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτή τη νόσο παρουσιάζουν 5-10 ρευστές κενώσεις την ημέρα, νυχτερινή διάρροια, κενώσεις αμέσως μετά τα γεύματα, καθώς και πλήρης ακράτεια κοπράνων. Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών προέχει η δυσκοιλιότητα. Στην ελκώδη κολίτιδα δεν παρατηρείται ισχυρός κοιλιακός πόνος παρά μόνο στις σπάνιες περιπτώσεις κεραυνοβόλου μορφής της νόσου που επιπλέκεται από διάτρηση του παχέως εντέρου. Στις συνήθεις μορφές της νόσου παρατηρείται ήπιος κοιλιακός πόνος ιδίως στο υπογάστριο που συμβαίνει με την κένωση. Ο πόνος αποδίδεται στη διάταση του εντερικού αυλού. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι το αίμα, που είναι συνήθως αναμεμιγμένο με κοπρανώδη στοιχεία. Σπανίως παρατηρείται ραγδαία αιμορραγία που απαιτεί άμεση χειρουργική αντιμετώπιση (Γεωργίου, 2016)

Η ελκώδης κολίτιδα σε σχέση με τη νόσο του Crohn έχει πολλές εξωεντερικές εκδηλώσεις όπως στο δέρμα, στους οφθαλμούς, στις αρθρώσεις, στο ήπαρ και στην καρδιά (Danzi, 1988). Τα συμπτώματα που εμφανίζονται στην ήπια μορφή της νόσου είναι κυρίως αποβολή αίματος από το ορθό, αποβολή βλέννης και ήπια διάρροια. Στις σοβαρές μορφές της νόσου που έχει προσβληθεί το παχύ έντερο παρατηρούνται πάρα πολλές κενώσεις οι οποίες συνοδεύονται από κοιλιακό άλγος, πυρετό, αφυδάτωση και μεγάλη αιμορραγία (Kühn & Klar, 2015).

#### 3.3.4 Διάγνωση

Η διάγνωση καταρχάς προϋποθέτει τη λήψη του ιστορικού και την εξέταση του ασθενούς. Στην εξέταση γίνεται ορθοσιγμοειδοσκόπηση και ιστολογική εξέταση των βιοψιών του εντερικού βλεννογόνου (Le Berre κ. συν., 1995). Ακολουθεί η κολοноσκόπηση για να δούμε την έκταση της προσβολής του παχέως εντέρου. Τέλος, οι αιματολογικές εξετάσεις και οι εξετάσεις κοπράνων βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση της νόσου αλλά και στον αποκλεισμό άλλων αιτιών κολίτιδας (Βελέντζα & Δημητράκη, 2019).

### 3.3.5 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου καθορίζουν τη σοβαρότητα της νόσου καθώς και τις πολυπλοκότητες των ευκαιριών ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας. Επομένως, σε γνωστές φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, η πρόληψη, η έγκαιρη ανίχνευση και η κατάλληλη θεραπευτική απόκριση σε ορισμένες επιπλοκές είναι σημαντικοί στόχοι για την παρακολούθηση ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Οι επιπλοκές της νόσου χωρίζονται σε εντερικές και εξωεντερικές επιπλοκές. Οι εντερικές επιπλοκές είναι κάπως ειδικές για τη νόσο, πράγμα που σημαίνει ότι εμφανίζονται αποκλειστικά είτε στη νόσο του Crohn είτε στην ελκώδη κολίτιδα (π.χ. εντερικά συρίγγια βρίσκονται ιδιαίτερα στη νόσο του Crohn και τοξικά μεγακόλωνα στην ελκώδη κολίτιδα). Οι περισσότερες εξωεντερικές επιπλοκές εμφανίζονται και στις δύο μορφές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (π.χ. αναιμία, θρομβοεμβολικά επεισόδια ή οστεοπόρωση) (Gasche, 2000). Πιο συγκεκριμένα οι επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν και στις δυο παθήσεις είναι, καρκίνος του παχέος εντέρου, φλεγμονή του δέρματος, των ματιών και των αρθρώσεων όπως είναι η αρθρίτιδα, οι δερματικές αλλοιώσεις και η φλεγμονή των ματιών (ραγοειδίτιδα), παρενέργειες φαρμάκων τα οποία σε μικρό βαθμό μπορεί να σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων καρκίνων. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συσχετιστούν με κίνδυνο οστεοπόρωσης, υψηλής αρτηριακής πίεσης και άλλων παθήσεων. Επίσης μπορεί να εμφανίσουν θρομβοεμβολική νόσο και αναιμία, λόγω της χρονιότητας της νόσου ή της απώλειας σιδήρου. Στην νόσο του Crohn οι επιπλοκές που εμφανίζονται είναι:

1. Απόφραξη του εντέρου. Η νόσος του Crohn επηρεάζει το σύνολο του εντερικού τοιχώματος. Λόγω της φλεγμονής, τα μέρη του εντέρου μπορεί να παχύνουν και να στενεύσουν, γεγονός που μπορεί να εμποδίσει τη φυσιολογική ροή του εντερικού περιεχομένου. Σε κάποιες περιπτώσεις είναι αναγκαία η χειρουργική επέμβαση για να αφαιρεθεί το τμήμα του εντέρου που νοσεί (Fragar, 2002).
2. Δυσθρεψία. Η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και οι κοιλιακές κράμπες μπορεί να δυσκολεύουν τη σωστή σίτιση και διατροφή, ή να μην επιτρέπουν το έντερο να απορροφήσει το σύνολο των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών (Norman, Kirchner, Lochs, & Pirlich, 2006).

3. Απόστημα. Είναι η συσσώρευση πύου που προκαλείται από βακτηριακή λοίμωξη. Μπορεί να σχηματιστεί στο εντερικό τοίχωμα ή στο εσωτερικό της κοιλίας και της λεκάνης. Κάποια αποστήματα, εμφανίζονται γύρω από τον πρωκτό και ονομάζονται περιεδρικά αποστήματα. Τα αποστήματα πρέπει να παραχέτουνται (συνήθως χειρουργικά) (Makowiec, Jehle, Becker, & Starlinger, 1997).
4. Συρίγγια. Η παρουσία κάποιας μη φυσιολογικής επικοινωνίας εντέρου με διάφορα άλλα σημεία της κοιλίας ή του δέρματος, η οποία προκαλείται από βαθιά έλκη μέσα στον εντερικό σωλήνα. Συνήθως χρειάζεται χειρουργική επέμβαση για μεγάλα ή πολλαπλά συρίγγια, ειδικά αν προκαλούν επίμονα συμπτώματα (Levy & Tremaine, 2002).

Στην ελκώδη κολίτιδα η επιπλοκή που εμφανίζεται είναι το τοξικό megacolon. Είναι μια σπάνια αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας στην οποία το παχύ έντερο διογκώνεται λόγω του παγιδευμένου αερίου που δημιουργείται από τη φλεγμονή. Μπορεί, τελικά, να προκαλέσει ρήξη (διάτρηση) του παχέος εντέρου ή και σπληνίτιδα (λοίμωξη του αίματος) (Autenrieth & Baumgart, 2012).

### 3.3.6 Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι συχνές τόσο στην ελκώδη κολίτιδα όσο και στη νόσο του Crohn. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν το μυοσκελετικό και δερματολογικό σύστημα. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν το ηπατοπαγκρεατικό σύστημα (π.χ. πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα) καθώς και τα οφθαλμικά, νεφρικά και πνευμονικά συστήματα (Levine & Burakoff, 2011).

#### **Μυοσκελετικές Εκδηλώσεις**

Ο μυοσκελετικός πόνος εμφανίζεται σε ασθενείς με IBD και θεωρείται η πιο συνηθισμένη εξωεντερική εκδήλωση. Η διαφορική διάγνωση αυτής της κατάστασης περιλαμβάνει αρθρική, περιαρθρική και μυϊκή εμπλοκή, οστεοπόρωση και σχετικά κατάγματα και νοσημαλγία.

#### **Δερματολογικές Εκδηλώσεις**

Μπορεί να εμφανιστεί ένα ευρύ φάσμα δερματικών παθήσεων και οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ταυτόχρονα πολλαπλές δερματολογικές εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια

της φυσικής πορείας της νόσου τους (Veloso, Carvalho, & Magro, 1996). *Erythema nodosum* (EN) και *pyoderma gangrenosum* (PG) είναι οι πιο συχνές δερματικές εκδηλώσεις (Tavarela Veloso, 2004). Άλλες δερματικές βλάβες περιλαμβάνουν ψωρίαση, στοματική αφθώδη στοματίτιδα και σύνδρομο Sweet.

### **Σύνδρομο Sweet**

Το σύνδρομο Sweet, ή οξεία εμπύρετη ουδετερόφιλη δερμάτωση, είναι μια σπάνια δερματολογική εκδήλωση που σχετίζεται με CD και UC. Εκτός από το IBD, το σύνδρομο Sweet μπορεί επίσης να σχετίζεται με άλλες συστηματικές ασθένειες όπως η κακοήθεια. Η δερματική βλάβη του συνδρόμου Sweet εκδηλώνεται ως τρυφερό εξάνθημα ή οζίδια που περιλαμβάνουν το χέρι, τα πόδια, τον κορμό, τα χέρια ή το πρόσωπο. Άλλα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συνδρόμου Sweet είναι η λευκοκυττάρωση και ιστολογικά ευρήματα ουδετερόφιλου διήθησης. Οι συστηματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αρθρίτιδα, πυρετό και οφθαλμικά συμπτώματα, όπως επιπεφυκίτιδα. Η συσχέτιση του με το IBD συνήθως αντιστοιχεί στη δραστηριότητα της γαστρεντερικής νόσου, αλλά μπορεί να προηγηθεί της διάγνωσης του IBD (Vavricka κ. συν., 2015).

### **Ηπατοπαγκρεατικές Εκδηλώσεις**

Ηπατοπαγκρεατικές εκδηλώσεις της IBD περιλαμβάνουν PSC, χολολιθίαση, θρόμβωση πύλης φλέβας, ηπατοτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα και παγκρεατίτιδα που προκαλείται από φάρμακα. Μία από τις πιο σοβαρές επιπλοκές του IBD είναι το PSC, μια χρόνια, προοδευτική διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας που εκδηλώνεται ως φλεγμονή, στένωση και ίνωση μεσαίων και μεγάλων ενδο- και εξωηπατικών χολικών αγωγών. Η κλινική πορεία του PSC δεν έχει καμία σχέση με την υποκείμενη νόσο του εντέρου και η PSC μπορεί να αναπτυχθεί είτε χρόνια πριν είτε μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων του εντέρου.

### **Οφθαλμολογικές Εκδηλώσεις**

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με IBD. Μια αντίδραση υπερευαισθησίας ανοσοσυμπλόκου σε ένα αντιγόνο του παχέος εντέρου έχει θεωρηθεί ως εξήγηση για αυτήν τη διαφορά στην επίπτωση. Οι οφθαλμικές επιπλοκές παρουσιάζονται συχνά ταυτόχρονα με άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, ιδιαίτερα με τη περιφερική αρθρίτιδα και την EN. Λιγότερο συχνά, οι οφθαλμικές επιπλοκές μπορούν να παρατηρηθούν με αξονική. Η πιο συνηθισμένη

οφθαλμική εκδήλωση είναι η επισκληρίτιδα. Οι φλεγμονές χαρακτηρίζονται από παράλληλη εντερική δραστηριότητα και υποχωρούν με τη θεραπεία της εντερικής νόσου. Η επισκληρίτιδα πρέπει να υποψιάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία ερυθρότητα σε 1 ή και στα δύο μάτια, ερεθισμό και κάψιμο. Η σκληρίτιδα είναι μια πιο σοβαρή διαταραχή, καθώς μπορεί να βλάψει την όραση. Η κλινική παρουσίαση αυτής της κατάστασης μπορεί να είναι παρόμοια με την επισκληρίτιδα. Οι καταστάσεις μπορούν να διαφοροποιηθούν από την συχνά ροζ ή βιολετί φυσική εμφάνιση του σκληρού χιτώνα. Η ραγοειδίτιδα είναι λιγότερο συχνή και συχνά σχετίζεται με αρθρώσεις και δερματολογικές εκδηλώσεις. Η κατάσταση αυτή σχετίζεται επίσης με την περιφερική και την αξονική αρθρίτιδα. Η κλινική υποψία ραγοειδίτιδας πρέπει να είναι υψηλή σε οποιονδήποτε ασθενή με οφθαλμικά παράπονα και άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις. Το μάτι εμφανίζει έξαψη, στην οποία η ερυθρότητα είναι πιο έντονη στο κέντρο και ακτινοβολεί προς τα έξω με μειωμένη ένταση. Τέλος η επιπεφυκίτιδα αποτελεί την πιο κοινή αιτία κόκκινων ματιών, φαγούρας στον γενικό πληθυσμό. Έτσι, η επιπεφυκίτιδα είναι επίσης διαδεδομένη στους ασθενείς με IBD.

### **Πνευμονικές Εκδηλώσεις**

Οι πιο σπάνιες πνευμονικές εκδηλώσεις είναι η τραχειακή φλεγμονή και η απόφραξη και εμφανίζουν βήχα, δύσπνοια και βραχνάδα. Πιο συχνές είναι η βρογχική φλεγμονή και ο υπερκαπνισμός που παρουσιάζουν χρόνια βρογχίτιδα και βρογχεκτασία με κύριο σύμπτωμα το χρόνιο βήχα με πυώδη πτύελα. Η πιο συχνά ανιχνεύσιμη είναι η βρογχιολίτιδα που εμφανίζει ήπιο παραγωγικό βήχα και χρόνια βρογχόρροια. Τέλος, η παρεγχυματική νόσος των πνευμόνων είναι ασυνήθιστη και γνωστή ως κρυπτογενής πνευμονία. Προκαλείται από κάποια μόλυνση ή φάρμακο και εμφανίζει υποξία, πυρετό, βήχα και πλευρίτιδα στο στήθος (Ananthakrishnan, Xavier, & Podolsky, 2017).

### **Αίμα και Αγγεία Εκδηλώσεις**

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις που αφορούν το αίμα και τα αγγεία εμφανίζουν αναιμία, υπερπηκτικότητα του αίματος και αγγειίτιδες. Η αναιμία που είναι και η πιο συχνή, μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου και αναιμία χρόνιας νόσου. Η σιδηροπενία κατά κύριο λόγο οφείλεται στην απουσία σιδήρου από τον εντερικό σωλήνα.

### **Ουροποιητικές Εκδηλώσεις**

Η νεφρολιθίαση, η αποφρακτική ουροπάθεια και η συσώρευση του ουροποιητικού

συστήματος εμφανίζονται ως εξωεντερικές ουροποιητικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με IBD. Η δευτερογενής αμυλοείδωση είναι μια σπάνια συστηματική επιπλοκή που εμπλέκει τα νεφρά. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν πρωτεϊνουρία, νεφρική ανεπάρκεια και ουραιμία. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με βιοψία του ήπατος, του ορθού ή των νεφρών.

### **Στοματικές Εκδηλώσεις**

Η στοματική κοιλότητα επηρεάζεται συχνά σε ασθενείς με IBD, ειδικά σε αυτούς που πάσχουν από CD. Περιοδοντίτιδα και άλλες βλάβες όπως αφθονική στοματίτιδα και, σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, πυοστοματίτιδα. Οι άφθονες βλάβες συνήθως εντοπίζονται στον βλεννογόνο και στον στοματικό βλεννογόνο, αλλά μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη γλώσσα και τον στοματοφάρυγγα. Η *Pyostomatitis vegetans* εκδηλώνεται ως πολλαπλές φλυκταινώδεις μερικές φορές αιμορραγικές εκρήξεις οπουδήποτε στον στοματικό βλεννογόνο με μοτίβο κυβόλιθου. Η θεραπεία περιλαμβάνει αντισηπτικά στοματικά διαλύματα και τοπικά στεροειδή.

Στην ελκώδη κολίτιδα δεν είναι τόσο συχνές και παρουσιάζονται με έλκη, βλαστική πυοστοματίτιδα, συγχειλίτιδα και μονιλίαση. Στη νόσο του Crohn εμφανίζονται πιο συχνά και περιλαμβάνουν:

1. Διόγκωση χειλιών, διάχυτη και εμμένουσα
2. Κάθετες αύλακες στα χείλη
3. Περιστοματικό ερύθημα
4. Απολέπιση δέρματος
5. Συγχειλίτιδα
6. Φλεγμονώδη διόγκωση των ούλων
7. Ουλορραγίες
8. Διαβρώσεις ή έλκη
9. Οίδημα και πάχυνση του βλεννογόνου της παρειάς
10. Μονιλίαση
11. Ξηροστομία

12. Υπογνάθια λεμφαδενίτιδα (Lankarani, Sivandzadeh, & Hassanpour, 2013)

### 3.3.7 Θεραπεία

Οι θεραπείες τόσο της νόσου του Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας ακολουθούν την ίδια φαρμακευτική αγωγή και αν δεν καταφέρουν να ανακουφιστούν τα συμπτώματά τους, τότε ακολουθεί η χειρουργική θεραπεία.

#### Νόσος Crohn

Δεν υπάρχει θεραπεία για το CD, και το φυσικό ιστορικό της διαταραχής χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες εκρήξεις που εναλλάσσονται με περιόδους ύφεσης. Ενώ υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για την πρόκληση ύφεσης σε CD, δεν υπάρχει γνωστή θεραπεία που μπορεί να αποτρέψει εντελώς τις κλινικές υποτροπές, αν και χρησιμοποιούνται αρκετές παρεμβάσεις για να προσπαθήσουν να καθυστερήσουν τις κλινικές υποτροπές ή να παρατείνουν την περίοδο ύφεσης. Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας είναι η πρόκληση κλινικής ύφεσης και η διατήρηση της ύφεσης με την πάροδο του χρόνου. Οι στόχοι δευτεροβάθμιας θεραπείας περιλαμβάνουν την επούλωση του φλεγμονώδους βλεννογόνου, τη διατήρηση της ποιότητας ζωής του ασθενούς, τη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης και την πρόληψη επιπλοκών (Akobeng, 2008). Στη νόσο του Crohn ακολουθούνται τα δύο τρόποι θεραπείας που αναφέραμε παραπάνω. Η χορήγηση των κατάλληλων φαρμάκων σε συνδυασμό με ειδική διατροφή (Kakodkar & Mutlu, 2017) και ορισμένες φορές και ψυχολογική υποστήριξη (Schoultz, 2012) αποτελούν το πρώτο σκέλος της θεραπείας που καλείται συντηρητική. Η χειρουργική θεραπεία έπεται της πρώτης και συνιστάται όταν η συντηρητική δεν απέφερε κάποιο αποτέλεσμα ή παρουσιάστηκαν επιπλοκές και συμπτώματα οξείας κοιλίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν αυξημένα επίπεδα TNF-άλφα, ένα μόριο σηματοδότησης κυττάρων υπεύθυνο για χρόνιες εξάρσεις. Χρησιμοποιώντας TNF-αλφα αποκλειστές όπως το infliximab (Remicade), το certolizumab pegol (Cimzia) και το adalimumab (Humira), μειώνεται η ποσότητα του TNF-αλφα που μπορεί να συνδεθεί στους υποδοχείς του. Ο αποκλεισμός του σχηματισμού αυτού του συμπλόκου συνδέτη-υποδοχέα αναστέλλει τους (Ruemmele, Prieur, Talbotec, Goulet, & Schmitz, 2004) ενδοκυτταρικούς καταρράκτες σηματοδότησης που παράγουν προ-φλεγμονώδεις πρωτεΐνες. Η έρευ-



να έχει επίσης δείξει ότι τα μόρια προσκόλλησης των κυττάρων (CAMs) όπως οι ιντεγκρίνες μπορεί να είναι υπεύθυνα για χρόνιες εξάρσεις σε ασθενείς με νόσο του Crohn (Panés κ. συν., 2007). Με τον αποκλεισμό της ικανότητας αυτών των CAM να επικοινωνούν με άλλα κύτταρα, μειώνεται η ποσότητα της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων, η οποία με τη σειρά της μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της φλεγμονής (Bandzar, Gupta, & Platt, 2013). Ο έλεγχος των παθήσεων αυτών απαιτεί τροποποίηση της διαίτας για την πρόληψη της σιδηροπενικής αναιμίας, της έλλειψης βιταμινών και της απώλειας βάρους (Lenti κ. συν., 2018).

### **Ελκώδης Κολίτιδα**

Σκοπός της θεραπείας για την ελκώδη κολίτιδα είναι να ανακουφιστούν τα συμπτώματα της και να επουλωθούν οι βλάβες του βλεννογόνου και φυσικά να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές της νόσου. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τη σοβαρότητα, τον εντοπισμό και την πορεία της νόσου.

Συγκεκριμένα, η αντιμετώπιση της ορθίτιδας και της ορθο-σιγμοειδίτιδας πραγματοποιείται συνήθως με τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν σαλικυλικά κορτικοστεροειδή. Η πανκολίτιδα απαιτεί θεραπεία από το στόμα με σαλικυλικά. Επίσης χορηγούνται κορτικοστεροειδή σε ασθενείς μέσης ή υψηλής βαρύτητας. Σε ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα χορηγούνται κορτικοστεροειδή, ώστε να μπορεί να υπάρχει έλεγχος των συμπτωμάτων. Τα φάρμακα που τους χορηγούνται καταστέλλουν το ανοσοποιητικό τους σύστημα (αζαθειοπρίνηβιολογικοί παράγοντες). Για πρωκτίτιδα, χρησιμοποιείται τοπική θεραπεία με ενώσεις 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (5-ASA). Η πιο εκτεταμένη ή σοβαρή ασθένεια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με στοματικές και τοπικές ενώσεις 5-ASA και κορτικοστεροειδή για την πρόκληση ύφεσης.

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αυτήν τη θεραπεία χρειάζονται νοσηλεία. Ενδοφλέβια στεροειδή ή, όταν απαιτούνται αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους), αντισώματα παράγοντα-α νέκρωσης όγκου (infliximab) ή ανοσορυθμιστές (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη). Όταν η φαρμακευτική αγωγή αποτυγχάνει ή παρουσιάζονται επιπλοκές γίνεται κολεκτομή (Fakhoury, Negrulj, Mooranian, & Al-Salami, 2014). Οι ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση έκτακτης ανάγκης περιλαμβάνουν το τοξικό megacolon, διάτρηση και συνεχή σοβαρή ορθοκολική αιμορραγία. Η στενή συνεργασία μεταξύ γαστρεντερολόγου και χειρουργού είναι υποχρεωτική

για να μην καθυστερήσει η χειρουργική θεραπεία όταν χρειάζεται (Meier & Sturm, 2011).

### 3.3.8 Φαρμακευτική αγωγή

Όπως είδαμε και παραπάνω η θεραπεία των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων μπορεί να είναι είτε συντηρητική είτε χειρουργική. Η χειρουργική θεραπεία γίνεται όταν η συντηρητική δεν αποφέρει κανένα αποτέλεσμα και τα συμπτώματα επιδεινώνονται. Εδώ θα ασχοληθούμε με όλα τα συντηρητικά είδη θεραπείας, δηλαδή όλες τις φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων των ΙΦΠΕ. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται είτε μόνα είτε σε συνδυασμό με άλλα και είναι:

1. τα παράγωγα του 5 – αμινοσαλικυλικού οξέος (5 – ΑΣΑ)
2. τα κορτικοστεροειδή
3. τα ανοσοκατασταλτικά
4. οι βιολογικοί παράγοντες
5. τα αντιβιοτικά και
6. λοιποί παράγοντες (νικοτίνη, ηπαρίνη, λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, *mycophenolate mofetil*, υπερβαρικό οξυγόνο, προβιοτικά, ω-3 λιπαρά οξέα)

#### **Αμινοσαλικυλικά**

Τα αμινοσαλικυλικά, έχουν ως δραστική ουσία τη σουλφασαλαζίνη, χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ο συνδυασμός της σουλφαπυριδίνης και του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (5-ASA) συνθέτουν τη σουλφασαλαζίνη (B. Sands & Siegel, 2016). Το 5-ASA είναι το θεραπευτικό τμήμα της σουλφασαλαζίνης και όχι της σουλφαπυριδίνης, το οποίο σχετίζεται με παρενέργειες (Khan, Piris, & Truelove, 1977). Η σύνδεση των δύο μορίων γίνεται με έναν αζωδεσμό, ο οποίος διασπάται με τη δράση αζω-αναγωγικών ενζύμων των βακτηριδίων του παχέος εντέρου. Έτσι, απελευθερώνεται η δραστική ουσία στο παχύ έντερο. Η σουλφαπυριδίνη απορροφάται σχεδόν ολοκληρωτικά και αποβάλλεται με τα ούρα. Από την άλλη, το 5-ASA δεν απορροφάται και εκδηλώνει τις ποικίλες δράσεις του

(Kozuch & Hanauer, 2008). Έχει αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων, την αντιγονοπαρουσίαση στα Τλεμφοκύτταρα, την παραγωγή αντισωμάτων από τα Β-λεμφοκύτταρα, την προσκόλληση των μακροφάγων με τα ουδετερόφιλα. Επιπρόσθετα, η σουλφασαλαζίνη μειώνει τα επίπεδα των προ-φλεγμονώδων κυτταροκίνων IL-1 και TNF $\alpha$ , τα οποία κατέχουν σημαντική θέση στην παθογένεση (B. Sands & Siegel, 2016). Το 5-ASA αναστέλλει τη δράση της κυκλοοξυγενάσης και την παραγωγή της προσταγλαδίνης E2 (MacDermott, 2000). Τέλος, η σουλφασαλαζίνη ενεργοποιεί επιλεκτικά τον υποδοχέα Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), ο οποίος είναι ένας πυρηνικός υποδοχέας που ελέγχει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική απόπτωση (Τσιώτος, 2014).

Οι βασικές παρενέργειες των αμινοσαλικυλικών οφείλονται στην σουλφαπυριδίνης του μορίου τους. Τα φάρμακα που παρασκευάζονται περιέχουν μόνο το δραστικό τμήμα 5-ASA και απορροφούνται στο ανώτερο γαστρεντερικό όταν δίνονται από το στόμα και έτσι, έχουν παρασκευασθεί διαφορετικές φαρμακευτικές μορφές που περιλαμβάνουν, υπόθετα, υποκλυσμούς και γαστροανθεκτικά δισκία και κοκκία. Πιο συγκεκριμένα, για να επιτευχθεί αποδέσμευση σε συγκεκριμένα τμήματα του εντέρου, ανάλογα με τον εντοπισμό της νόσου του κάθε ασθενούς, υπάρχουν σκευάσματα με δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης ανάλογα με το pH (Asacol, Mezavant) και την ώρα από τη στιγμή της χορήγησης (Pentasa). Η χορηγούμενη δόση και η επιλογή του σκευάσματος εξαρτάται από τη νόσο του εκάστοτε ασθενούς, τον εντοπισμό και τη βαρύτητά της.

Οι παρενέργειες αυτών των φαρμάκων δεν είναι συχνές και περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, πονοκεφάλους, μετεωρισμό, ναυτία, αδυναμία, πυρετό και παραδόξως, έξαρση της κολίτιδας (Θωμάς, 2016). Αντενδείκνυνται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στα σαλικυλικά και στο 5-ASA, σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε παιδιά με ανεμοβλογιά. Όσον αφορά στις αλληλεπιδράσεις, τα αμινοσαλικυλικά δε θα πρέπει να συγχωρηγούνται με άλλα αντιφλεγμονώδη, καθώς υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας εξαιτίας φαρμακοδυναμικής συνέργειας. Επιπλέον, συγχωρήγηση με κυτταροτοξικά ή αζαθειοπρίνη αυξάνει τον κίνδυνο λευκοπενίας. Αυξάνεται ο κίνδυνος συνδρόμου Reye όταν έχει γίνει εμβολιασμός MMR εντός έξι εβδομάδων. Τέλος, η σουλφασαλαζίνη αυξάνει τη δράση των κουμαρινών και ως αποτέλεσμα, υπάρχει κίνδυνος

αιμορραγίας(Τσιώτος, 2014).

### **Κορτικοστεροειδή**

Τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν ισχυρά αντιφλεγμονώδη φάρμακα με επιπρόσθετες ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Η χρήση τους είναι σημαντική στη θεραπεία εξάρσεων της νόσου. Οι ασθενείς που θεραπεύονται με μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών από το στόμα η κατάστασή τους επιδεινώνεται μόλις σταματήσουν τη θεραπεία. Αυτό ονομάζεται εξάρτηση στα γλυκοκορτικοειδή και αποτελεί ένα από τα βασικά προβλήματα της θεραπείας ασθενών με ΙΦΠΕ. Τα στεροειδή εισέρχονται στα κύτταρα και αλληλεπιδρούν με τους πυρηνικούς υποδοχείς τους. Η μεταφορά στον πυρήνα επιτυγχάνεται με την πρόσδεση του στεροειδούς σε ένα κυτταροπλασματικό υποδοχέα. Εντός του πυρήνα, προσδέονται σε συγκεκριμένα σημεία στο DNA τα οποία ονομάζονται στοιχεία απόκρισης. Ανάλογα με το σημείο πρόσδεσης, είτε καταστέλλουν είτε επάγουν τη μεταγραφή των εκάστοτε γονιδίων (B. Sands & Siegel, 2016)(Kozuch & Hanauer, 2008). Έτσι, αναστέλλεται η προσέλευση και ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και μακροφάγων, και η μετανάστευση των ουδετερόφιλων στα σημεία της φλεγμονής, και μειώνεται η παραγωγή των φλεγμονωδών μεσολαβητών, δηλαδή κυτταροκίνων, λευκοτριενίων και προσταγλαδινών (Katz, 2004). Αυτά είναι αποτέλεσμα της μειωμένης ενεργοποίησης του NF-κB, ενός μεταγραφικού παράγοντα που συμβάλλει στην παθογένεση των ΙΦΠΕ (Thiele κ. συν., 1999). Παρά την αποτελεσματικότητα των γλυκοκορτικοειδών, η χρήση τους συνοδεύεται με συχνές, και αρκετές φορές σοβαρές παρενέργειες. Οι συχνότερες αυτών είναι τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα (εναλλαγές στη διάθεση και αϋπνίες), ακμή και τριχοφυΐα. Επιπλέον, διαταραχές του μεταβολισμού των οστών, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, μη ανοχή γλυκόζης και μυοπάθειες. Επίσης, αυξάνεται ο κίνδυνος λοιμώξεων όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με ανοσορρυθμιστικά φάρμακα και ινφλιξιμάβη (Lichtenstein κ. συν., 2006), (Lewis κ. συν., 2008).

Υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών ενισχύουν την αντιθρομβωτική δράση των κουμαρινών, μειώνουν τη συγκέντρωση στο πλάσμα ορισμένων αντικών (ινδιναβίρη, ριτοναβίρη) και αυξάνουν τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης. Ορισμένα αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά είτε επάγουν είτε αναστέλλουν το μεταβολισμό των γλυκοκορτικοειδών, με αποτέλεσμα να μειώνεται ή να αυξάνεται η συγκέντρωσή τους

στο αίμα αντίστοιχα. Συνεπώς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και πολλές φορές χρειάζεται να γίνει προσαρμογή της δόσης άλλων φαρμάκων. Σε μια προσπάθεια να αποφευχθούν οι παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών, έχουν συντεθεί ανάλογά τους με διάφορες ιδιότητες. Το πιο γνωστό είναι, η βουδεσονίδη, είναι ένα ανάλογο με μεγαλύτερη συγγένεια για τον υποδοχέα σε σχέση με τα παραδοσιακά γλυκοκορτικοειδή και έχει και το πλεονέκτημα του εκτενούς μεταβολισμού πρώτης διόδου, που προκαλεί λιγότερες παρενέργειες. Η βουδεσονίδη χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή ειλεϊκή, ειλεοτυφλική ή δεξιά κολίτιδα (Dignass κ. συν., 2012). Εκτός από τα λήψης δια του στόματος γλυκοκορτικοειδή, έχουν παρασκευαστεί κλύσματα για τοπική θεραπεία. Η χρήση τους είναι σημαντική σε ασθενείς με ενεργό αριστερή κολίτιδα, και αποτελούν μια εναλλακτική λύση εάν αποτύχει η θεραπεία με κλύσματα μεσαλαμίνης (Τσιώτος, 2014), (Lemann κ. συν., 1995)

### **Αντιβιοτικά**

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία εξάρσεων της νόσου του Crohn, και όχι της ελκώδους κολίτιδας. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία περιπρωκτικής νόσου, συρριγίων και ενεργής αυλικής νόσου. Το κύριο αντιβιοτικό που χορηγείται είναι η μετρονιδαζόλη. Τα αναερόβια βακτήρια, τα οποία είναι ευαίσθητα στη μετρονιδαζόλη, έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ (Duchmann κ. συν., 1999). Εκτός της μετρονιδαζόλης, χρησιμοποιείται και η σιπροφλοξασίνη στη θεραπεία περιπρωκτικών συρριγίων. Έχει την ίδια σχεδόν αποτελεσματικότητα με τη μετρονιδαζόλη, με λιγότερες παρενέργειες, και ταυτόχρονα βελτιώνει τη δράση της ινφλιξιμάβης (Thia κ. συν., 2009), (West κ. συν., 2004). Άλλα αντιβιοτικά, όπως η κλαριθρομυκίνη και η ριφαξιμίνη, δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικά.

### **Θειοπουρινικοί αντιμεταβολίτες**

Οι πιο γνωστοί είναι η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) και η αζαθειοπρίνη και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου του Crohn. Οι δύο παράγοντες χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn, στους οποίους οι θεραπείες πρώτης γραμμής απέτυχαν ή σε όσους η σταδιακή μείωση κορτικοστεροειδών δεν είναι επιτυχημένη. Χρησιμοποιούνται και για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας εμπειρικά λόγω της αποτελεσματικότητάς τους στη νόσο του Crohn. Η αζαθειοπρίνη είναι ένα προφάρμακο, το οποίο χωρίς τη συμβολή κάποιου ενζύμου μετατρέπεται εν μέρει

στην 6-MP και σε διάφορους άλλους ανοσολογικά ενεργούς, αλλά και αδρανείς μεταβολίτες. Το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 6-MP σε 6-θειουρικό οξύ, σε ανταγωνισμό με τη φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράση της υποξανθίνης. Το πρώτο μονοπάτι ευθύνεται για μια αρκετά σημαντική αλληλεπίδραση με την αλλοπουρινόλη (φάρμακο κατά της ουρικής αρθρίτιδας), η οποία είναι αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης.

Η μεθυλτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TMPT) συμβάλλει σημαντικά στο μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης. Άτομα ομόζυγα για το υπολειπόμενο μεταλλαγμένο γονίδιο που οδηγεί στην απενεργοποίηση του TMPT, παράγουν υπερβολικά υψηλά επίπεδα νουκλεοτιδίων 6-θειογουανίνης (6-TG). Αυτά τα άτομα δεν ανέχονται τους θειοπουρινικούς αντιμεταβολίτες και εμφανίζουν λευκοπενία και άλλες περιοριστικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντίθετα, άτομα ετερόζυγα για το μεταλλαγμένο γονίδιο, ενδέχεται να έχουν μετρίως υψηλά επίπεδα νουκλεοτιδίων 6-TG (Lennard, 2002). Αυτοί οι ασθενείς απαιτούν χαμηλότερες δόσεις των φαρμάκων και είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν σε σχέση με άλλους αντίστοιχους ασθενείς. Οι ασθενείς που δε συμμορφώνονται με τη λήψη του φαρμάκου τους, υποθεραπεύονται ή παρουσιάζουν ένα φαινόμενο που λέγεται «shunting». Το «shunting» είναι όταν το ένζυμο TMPT υπερλειτουργεί, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα 6-TG και υψηλά επίπεδα 6-MMP (μεταβολίτης του 6-MP) (Dubinsky κ. συν., 2002).

Η λύση σε τέτοιες περιπτώσεις είναι η προσθήκη αλλοπουρινόλης ώστε να χρησιμοποιηθεί προς όφελος του ασθενούς η αλληλεπίδραση που προαναφέρθηκε. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των θειοπουρινικών αντιμεταβολιτών δεν είναι γνωστός. Οι μεταβολίτες και των δύο παραγόντων αναστέλλουν την εκ νέου σύνθεση των πουρινικών ριβονουκλεοτιδίων, με αποτέλεσμα την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Και οι δύο παράγοντες έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, κυρίως εμποδίζοντας την κυτταρική ανοσία. Οι θειοπουρίνες μειώνουν τα κυκλοφορούντα φυσικά φονικά κύτταρα. Επίσης, ενεργοποιούν την Rac1 όταν η συνδιέγερση των CD4 + T-λεμφοκυττάρων πραγματοποιείται μέσω του CD28, επιδρώντας έτσι στην κυτταρική απόπτωση και ελαττώνοντας την ανοσιακή απόκριση. Σχετικά με την ασφάλεια των θειοπουρινικών παραγόντων, η λευκοπενία είναι από τις σοβαρότερες και συχνότερες παρενέργειές τους. Οι λοιμώξεις θεωρούνται η συχνότερη παρενέργεια μετά τη λευκοπενία, ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα κορτικοστε-

ροειδή (Colombel κ. συν., 2000). Οι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης έρπη ζωστήρα, αλλά και προσβολής από το κυτταρομεγαλοϊό (Long, Martin, Sandler, & Kappelman, 2013). Η ναυτία είναι μία από τις σχετικά συχνές παρενέργειες και εμφανίζεται κυρίως τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και μετά σταδιακά υποχωρεί. Αλλεργικές αντιδράσεις που εκδηλώνονται με πυρετό, δερματικά εξανθήματα ή αρθραλγίες και συνήθως εμφανίζονται στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Επιπλέον, μια σοβαρή παρενέργεια που εμφανίζεται εντός του πρώτου μήνα της θεραπείας είναι η παγκρεατίτιδα.

### **Μεθοτρεξάτη**

Η μεθοτρεξάτη είναι ένα ανάλογο του φυλλικού οξέος και είναι ένας αναστρέψιμος ανταγωνιστικός αναστολέας της διυδροφυλλινικής αναγωγής (DHFR). Μετατρέπει το φυλλικό οξύ στον δραστικό του μεταβολίτη, που είναι το τετραϋδροφυλλικό οξύ. Η μεθοτρεξάτη παρεμβαίνει στη σύνθεση του DNA, με αποτέλεσμα να οδηγεί στην απόπτωση των κυττάρων. Επίσης διαθέτει πολλαπλές αντιφλεγμονώδεις δράσεις, όπως είναι η μειωμένη παραγωγή προ-φλεγμονώδων κυτταροκίνων και η απόπτωση των λεμφοκυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, η μεθοτρεξάτη αναστέλλει τις IL-1, IL-2, IL-6, και IL-8 και επάγει τη δράση της αδενοσίνης, η οποία έχει άμεσες ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες (Cronstein, Naime, Ostad, κ. συν., 1993). Η μεθοτρεξάτη μπορεί να θεωρηθεί ως μια εναλλακτική λύση για τα ανάλογα θειοπουρίνης, ιδιαίτερα για τους ασθενείς οι οποίοι δεν ανέχονται αυτά τα φάρμακα στη θεραπεία της νόσου του Crohn (Lemann κ. συν., 1996).

Μερικοί ασθενείς που δεν αποκρίνονται στον παράγοντα 6-MP μπορεί να ανταποκριθούν στη μεθοτρεξάτη (Mack, Young, Kaufman, Ramey, & Vanderhoof, 1998). Αν και η μεθοτρεξάτη είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος, συνήθως το φάρμακο συγχορηγείται με φυλλικό οξύ για την πρόληψη της ναυτίας και της στοματίτιδας, και έτσι, φαίνεται πως είναι πιθανό η αποτελεσματικότητά της να μην οφείλεται αποκλειστικά στην αναστολή της δράσης της διυδροφυλλινικής αναγωγής. Εκτός από τη στοματίτιδα και τη ναυτία, άλλες παρενέργειες του φαρμάκου είναι η διάρροια, η απώλεια μαλλιών, και η ήπια λευκοπενία. Η μεθοτρεξάτη αλληλεπιδρά με τα αμινοσαλικυλικά και με τους θειοπουρινικούς αντιμεταβολίτες (αζαθειοπρίνη και 6-MP). Η αλληλεπίδραση αυτή χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση σοβαρής λευκοπενίας.

Σπάνια, είναι απειλητική για τη ζωή, και υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης διάμεσης

πνευμονίτιδας, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως βήχας και δύσπνοια. Η διακοπή της μεθοτρεξάτης άμεσα, με την εμφάνιση των συμπτωμάτων, και η έγκαιρη έναρξη θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή είναι απαραίτητη στην περίπτωση της διάμεσης πνευμονίτιδας. Η μεθοτρεξάτη είναι τοξική για το σπέρμα, και οι άνδρες θα πρέπει να περιμένουν τρεις μήνες μετά τη διακοπή της μεθοτρεξάτης πριν θελήσουν να τεκνοποιήσουν (Morris, Harrod, Menter, & Silverman, 1993). Επίσης, οδηγεί σε αποβολές και έχει ισχυρά τερατογόνο δράση, με αποτέλεσμα να συστήνεται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν μεθοτρεξάτη μόνο μαζί με υψηλής αποτελεσματικότητας μέτρα αντισύλληψης.

### **Κυκλοσπορίνη Α**

Η κυκλοσπορίνη Α (CSA) είναι ένα λιπόφιλο πεπτίδιο και είναι ισχυρός αναστολέας της κυτταρικής ανοσίας, με πολλαπλές αντιφλεγμονώδεις δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής της IL-2. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των T- 53 βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Jani & Regueiro, 2002). Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή, ενεργή ελκώδη κολίτιδα η οποία δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Είναι κατάλληλη για τον έλεγχο της νόσου μέχρι οι ασθενείς να υποβληθούν σε εγχείρηση ή μέχρι να δράσουν οι θειοπουρινικοί αντιμεταβολίτες. Μελέτες σε ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν δείξει κάποιο όφελος από τη χορήγηση υψηλών δόσεων κυκλοσπορίνης, που όμως συνοδεύεται με παρενέργειες. Η κυκλοσπορίνη έχει συσχετισθεί με πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως παραισθήσεις, τρόμος, κεφαλαλγία, υπερτρίχωση, και υπερπλασία των ούλων. Άλλες δυνητικά σοβαρές τοξικότητες είναι η υπέρταση, οι σπασμοί, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών της ηπατικής βιοχημείας, η νεφροτοξικότητα, η αναφυλαξία και οι ευκαιριακές λοιμώξεις (Sternthal κ. συν., 2008), (Moskovitz κ. συν., 2006).

### **Άλλοι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες**

Η δράση άλλων ανοσορρυθμιστικών παραγόντων όπως το τακρόλιμους και η μυκοφαινολάτη μοφετίλ έχει διερευνηθεί για τις περιπτώσεις ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στις προηγούμενες θεραπείες. Το τακρόλιμους είναι ένα ανοσοκατασταλτικό παρόμοιο με την κυκλοσπορίνη. Αναστέλλει την καλσινευρίνη και έτσι ελαττώνει την ενεργοποίηση των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Gerber, Bonham, & Thomson, 1998). Το τακρόλιμους μπορεί να είναι χρήσιμο στην ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή νόσο του Crohn και στην επούλωση των συριγγίων (Sandborn κ. συν., 2003),



(Fellermann, Ludwig, Stahl, David-Walek, & Stange, 1998) καθώς και για τοπική χρήση στην περιπρωκτική νόσο (Hart, Plamondon, & Kamm, 2007). Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ αναστέλλει τη σύνθεση των πουρινών, όπως και οι θειοπουρινικοί αντιμεταβολίτες. Για αυτόν το λόγο, θεωρείται η εναλλακτική λύση για ασθενείς με νόσο του Crohn που δεν ανταποκρίνονται ή είναι ανθεκτικοί στην αζαθειοπρίνη.

### **Βιολογικοί παράγοντες**

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι φαρμακευτικές ουσίες που παράγονται με βιολογικές διαδικασίες. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα εμβόλια, οι διάφοροι τύποι ινσουλίνης, η αυξητική ορμόνη, καθώς και άλλες ορμόνες (Field, Ellinger, & Boat, 2013). Η τεχνολογική και επιστημονική πρόοδος οδήγησαν στην παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία πολλών ασθενειών κυρίως, αυτοάνοσων νοσημάτων (Field κ. συν., 2013).

Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της ψωρίασης, της κατά πλάκας ψωρίασης, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας, της ελκώδους κολίτιδας, τη νόσου του Crohn και της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι παράγοντες που χορηγούνται για τη θεραπεία των ΙΦΠΕ είναι αντισώματα και διαλυτοί υποδοχείς που δρουν ως ανταγωνιστές του TNF. Η προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη TNF $\alpha$  έχει κεντρικό ρόλο στην εντερική φλεγμονή (Strober & Fuss, 2011). Τα συνθετικά αντισώματα έναντι του TNF $\alpha$  εξουδετερώνουν τη μεσολαβούμενη από τον TNF $\alpha$  σηματοδότηση (Nielsen & Ainsworth, 2013). Επιπλέον, οι αναστολείς του TNF $\alpha$  επάγουν την απόπτωση των κυττάρων του ανοσοποιητικού που παράγονται από τον TNF $\alpha$ , συμβάλλοντας στην καταστολή της φλεγμονής (Lügering κ. συν., 2001). Στην Ευρώπη χρησιμοποιούνται τρία μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF $\alpha$ : η ινφλιξιμάβη, η αδαλιμουμάβη και η γκολιμουμάβη.

Οι ανταγωνιστές του TNF $\alpha$  εξουδετερώνουν άμεσα τη δράση της διαλυτής μορφής του TNF $\alpha$  και αποτρέπουν την πρόσδεσή του στους δύο υποδοχείς του. Αυτοί οι δύο υποδοχείς που ονομάζονται p55 ή TNFR1 και p75 ή TNFR2 εκφράζονται στην επιφάνεια των μονοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων και κυκλοφορούν στο αίμα στη διαλυτή τους μορφή. Επιπλέον, οι αντι-TNF παράγοντες προκαλούν κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το σύστημα του συμπληρώματος και κυτταροτοξικότητα

εξαρτώμενη από αντισώματα, μέσω της πρόσδεσης σε διαμεμβρανικούς υποδοχείς διάφορων τύπων κυττάρων. Η πρόσδεση στους υποδοχείς επηρεάζει την ενδοκυτταρική σηματοδότηση, με το τελικό αποτέλεσμα να είναι η κυτταρική απόπτωση, η καταστολή της παραγωγής κυτταροκινών ή η αναστολή της ανάπτυξης του κυττάρου (Sfikakis, 2010).

### **Infliximab**

Η *infliximab* είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό που δεσμεύει και αδρανοποιεί τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF $\alpha$ ) προκαλώντας λύση των μακροφάγων και των T – λεμφοκυττάρων που συντηρούν τη φλεγμονή. Το εμπορικό όνομα του φαρμάκου είναι το *Remicade*. Χρησιμοποιείται δόση των 5mg ανά σωματικό βάρος στην αρχή και για συντήρηση μετά τη θεραπεία κάθε 8 εβδομάδες (Katsanos, Paramichael, Feuerstein, Christodoulou, & Cheifetz, 2019).

Ο ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων ως προς τη δραστική ουσία *infliximab* έχει πάρει έγκριση για την εφαρμογή της θεραπείας:

1. ως προς την αντιμετώπιση μέτριας και σοβαρής ενεργής νόσου Crohn, οι οποίοι είτε δεν έχουν ανταποκριθεί σε προηγούμενη πλήρη αγωγή με κορτικοστεροειδή ή ανοσοτροποποιητικά είτε εμφανίζουν ανοχή είτε συνυπάρχουν αντενδείξεις.
2. ως προς την αντιμετώπιση ενεργής νόσου Crohn με συρίγγια, σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη λάβει πλήρη και επαρκή θεραπεία με συμβατική αγωγή και δεν έχουν ανταποκριθεί.
3. ως προς την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής, ενεργής ελκώδους κολίτιδας σε ασθενείς οι οποίοι είτε είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη συμβατική αγωγή με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα είτε είναι δυσανεκτικοί σε άλλες αγωγές είτε συνυπάρχουν αντενδείξεις.

Η κατάλληλη δοσολογία για την σωστή αντιμετώπιση της νόσου με *infliximab* είναι για τη μέτρια έως σοβαρή νόσο Crohn 5mg/kg χορηγούμενα ενδοφλέβια ακολουθούμενα από μία επιπρόσθετη έγχυση 5mg/kg τη 2η εβδομάδα. Εάν κάποιος ασθενής δεν ανταποκριθεί δεν πρέπει να του χορηγηθεί άλλη δόση *infliximab*. Εάν ο ασθενής ανταποκριθεί η δόση συντήρησης είναι 5mg/kg στις 6 εβδομάδες από τη πρώτη έγχυση ακολουθούμενη από εγχύσεις κάθε 8 εβδομάδες. Επαναχορήγηση 5mg/kg

γίνεται εάν τα συμπτώματα υποτροπιάσουν. Για ενεργή νόσο Crohn με παρουσία συριγγίων είναι 5mg/kg χορηγούμενα ενδοφλέβια ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5mg/kg στη 2η και 6η βδομάδα μετά τη πρώτη έγχυση και μετά κάθε 8 εβδομάδες. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί δεν πρέπει να χορηγηθούν επιπλέον δόσεις *infliximab*. Εάν ο ασθενής ανταποκριθεί η δόση συντήρησης είναι 5mg/kg κάθε 8 εβδομάδες. Επαναχορήγηση 5mg/kg γίνεται εάν τα συμπτώματα υποτροπιάσουν ακολουθούμενα από εγχύσεις των 5mg/kg κάθε 8 εβδομάδες. Για την Ελκώδη Κολίτιδα είναι 5mg/kg χορηγούμενα ενδοφλέβια ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5mg/kg στη 2η και 6η βδομάδα μετά τη πρώτη έγχυση και μετά κάθε 8 εβδομάδες (Κοτσαμίδα, 2021). Σε ασθενείς με επίμονη φλεγμονή, που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα, που δεν υποχωρεί παρά τη χορήγηση των ενδεδειγμένων δόσεων *ινφλιξιμάβης*, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 10 mg/kg (από 5 mg/kg) ή να αυξηθεί η συχνότητα της χορήγησης στις 4 εβδομάδες (από 8) (Katz, 2004).

### **Adalimumab**

Το *adalimumab* είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF- $\alpha$ . Χορηγείται υποδορίως και δεν απαιτείται νοσηλεία. Η δόση που χρησιμοποιείται είναι 160 mg ανά βδομάδα και 80mg την επόμενη. Η δόση για συντήρηση είναι 40mg κάθε δεύτερη βδομάδα. Αν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία έως και τη 12η βδομάδα τότε το φάρμακο διακόπτεται (Katsanos κ. συν., 2019).

Ο ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων ως προς τη δραστική ουσία *adalimumab* έχει λάβει έγκριση για την εφαρμογή της θεραπείας:

1. ως προς την αντιμετώπιση μέτριας έως σοβαρής νόσο του Crohn σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είτε δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε προηγούμενες συμβατικές θεραπείες με κορτικοστεροειδή ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα είτε δεν ανταποκρίθηκαν ή ανέπτυξαν ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με *infliximab*
2. ως προς την αντιμετώπιση υποτροπών μέτριας έως σοβαρής ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικές αγωγές με άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα.

Η κατάλληλη δοσολογία για μέτρια έως σοβαρή νόσος Crohn είναι για ασθενείς άνω των 40kg, 160mg κατά τη πρώτη δόση και 80mg μετά από 2 εβδομάδες. Σε πε-

ρίπτωση ανταπόκρισης η δόση συντήρησης είναι 40mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Για μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, ισχύουν τα ίδια.

### **Golimumab**

Το golimumab είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στην αναστολή του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNF-α).

Ο ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων ως προς τη δραστική ουσία golimumab έχει λάβει έγκριση για την εφαρμογή της θεραπείας ως προς την αντιμετώπιση σοβαρής έως ενεργής ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είτε δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικές αγωγές με κορτικοστεροειδή ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα είτε υπάρχουν αντενδείξεις.

Η συνιστάμενη δοσολογία για σοβαρή ελκώδη κολίτιδα σε ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 80 kg είναι 200mg χορηγούμενα υποδόρια ακολουθούμενα από μία επιπρόσθετη δόση 100mg τη 2η εβδομάδα και εάν ο ασθενής ανταποκριθεί ακολουθεί μία δόση 100mg κάθε 4 εβδομάδες. Και για ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 80kg είναι 200mg χορηγούμενα υποδόρια ακολουθούμενα από μία επιπρόσθετη δόση 100mg τη 2η εβδομάδα και εάν ο ασθενής ανταποκριθεί ακολουθεί μία δόση 50mg κάθε 4 εβδομάδες.

### **Certolizumab pegol**

Το certolizumab pegol είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο κλάσμα αντισώματος Fab που εκφράζεται από πληθυσμούς *E.coli* και συζευγνύεται με πολυαιθυλενογλυκολη. Το certolizumab έχει δράση έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα) και έχει λάβει έγκριση από τον αμερικάνικο και ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής ενεργής νόσου Crohn όπου 400mg χορηγούνται υποδόρια ακολουθούμενα από μια επιπλέον δόση τη 2η εβδομάδα μετά τη πρώτη έγχυση και μία ακόμη δόση μετά από 4 εβδομάδες από τη πρώτη δόση.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα *infliximab*, *adalimumab*, *golimumab* και *certolizumab* δρουν αναστέλλοντας τον παράγοντα νέκρωσης όγκου- α που είναι μια ουσία που ανήκει στις προ-φλεγμονώδεις κιτοκίνες, εκκρίνεται κυρίως από τα λεφμοκύτταρα και ενεργοποιείται από διάφορους τύπους κυττάρων, όπως κύτταρα όγκων ή κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Τον συναντάμε σε δύο μορφές, διαμεμβρανική πρωτεΐνη ή σε διαλυτή μορφή. Οι αναστολείς του TNF-α δρουν έναντι του παράγο-

να και ανταγωνίζονται και εξουδετερώνουν και τις δύο μορφές του, αποκαθιστώντας τη καταστροφή του επιθηλίου του γαστρεντερικού βλεννογόνου και μειώνοντας την διαπερατότητα του από προ φλεγμονώδεις ουσίες, αναστέλλοντας την αγγειογένεση, εμποδίζοντας τη συσσώρευση ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων και τέλος, προάγοντας τον φυσιολογικό μηχανισμό της απόπτωσης, ώστε να μειώσουν την προσέλευση συν διεγερτικών κυττάρων και να εμποδίσουν τον πολλαπλασιασμό T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (Peake κ. συν., 2013)

Η απορρόφηση ενός φαρμάκου εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου και από τη θέση χορήγησης του. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μεγάλου μοριακού βάρους υδρόφιλα μόρια και χορηγούνται παρεντερικά. Το *infliximab* είναι ο μόνος *anti-TNF-α* παράγοντας που χορηγείται ενδοφλέβια έτσι όταν χορηγείται σε μεγάλες ποσότητες πετυχαίνει γρήγορη κατανομή στους ιστούς και σταθερά υψηλά επίπεδα βιοδιαθεσιμότητας που είναι σημαντικό στη περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας.

Τα αντισώματα *golimumab* και *adalimumab* χορηγούνται υποδόρια και έτσι το φάρμακο διαχέεται πρώτα στο λεμφικό σύστημα και μετά στο αγγειακό οπότε μπορεί να χρειαστούν κάποιες ώρες για την ολοκλήρωση της απορρόφησης. Η κατανομή των μονοκλωνικών *anti-TNF-α* παραγόντων κατανέμονται τόσο στο εξωκυττάριο υγρό όσο και ενδοκυτταρικά. Όπως ισχύει για όλα τα φάρμακα η κατανομή επιτυγχάνεται είτε μέσω διάχυσης είτε μέσω ενδοκυττάρωσης με σύνδεση με μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη.

### **Αποτελεσματικότητα**

Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου επηρεάζεται από παραμέτρους όπως από το χρονικό σημείο έναρξης χρήσης του φαρμάκου, από τα εντατικοποιημένα δοσολογικά σχήματα, τη συγχορήγηση *anti-TNF-α* και τη παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του φαρμάκου (O'Toole & Moss, 2015). Οι ασθενείς με πρόωμη εκδήλωση της νόσου, με περιπρωκτική νόσο ή με σοβαρές ενδοσκοπικές αλλοιώσεις η πιθανότητα να εμφανίσουν επιπλοκές είναι μεγάλη και η χρήση *anti-TNF-α* παράγοντα αυξάνει το ποσοστό επίτευξης επούλωσης του βλεννογόνου και μειώνει τις πιθανότητες υποτροπών (O'Toole & Moss, 2015). Η χορήγηση *infliximab* σε ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά φαρμάκου στο αίμα καθώς και επούλωσης του βλεννογόνου, αλλά μικρότερα ποσοστά κολεκτομής (O'Toole & Moss, 2015). Η χορήγηση *anti-TNF-α* παραγόντων μαζί με

ανοσοτροποποιητικά φάρμακα κυρίως αζαθειοπρίνη μειώνουν το ποσοστό υποτροπών, την ανάγκη για νοσοκομειακή νοσηλεία και τις χειρουργικές επιπλοκές σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Η χορήγηση anti-TNF- $\alpha$  παραγόντων έχει θετικά αποτέλεσμα αλλά οι ασθενείς μπορεί να χάνουν την ανταπόκριση (Thomas κ. συν., 2015), (Inamdar κ. συν., 2015) αλλά και να εμφανίζουν ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο κίνδυνος υποτροπής μετά τη διακοπή χορήγησης κυμαίνεται από 30-40% για το πρώτο χρόνο ενώ είναι πάνω από 50% για το δεύτερο χρόνο και υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην υποτροπή μετά τη διακοπή χορήγησης anti-TNF- $\alpha$  και αυτοί είναι το φύλο, η απουσία χειρουργικής εκτομής, ο υψηλός αριθμός λευκοκυττάρων, η υψηλή CRP, χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης ή η απουσία συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (Doherty κ. συν., 2018). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες τους διαχωρίζονται σε δύο σκέλη είτε όσες εμφανίζονται κατά την έγχυση είτε είναι γενικευμένες. Ενδεικτικά κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο κνησμός, η έξαψη, η δύσπνοια, η δυσφορία στο στήθος, η υπέρταση, η μυαλγία, η ναυτία, η κεφαλαλγία, η κνίδωση, εξάνθημα, ζάλη, λοιμώξεις, και κακοήθειες.

### 3.4 Ερευνητικό Κενό

Το ερευνητικό κενό πρόκειται για ένα πρόβλημα το οποίο δεν έχει απαντηθεί ή δεν έχουν γίνει πολλές έρευνες σχετικά με αυτό. Οι έρευνες σχετικά με τις ΙΦΠΕ αποτελούν η κάθε μια από μόνη της μια ξεχωριστή συνεισφορά αφού το δείγμα είναι περιορισμένο και ακόμη δεν έχει βρεθεί κάποια θεραπεία για την αντιμετώπισή τους, παρά μόνο θεραπείες για την ανακούφιση των συμπτωμάτων τους. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που παρακολουθούνται από την Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Σκοπός της έρευνας αυτής είναι η καταγραφή των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών θεραπειών των ασθενών με ΙΦΠΕ (ANTI-TNF $\alpha$ ) κατά το τρέχον έτος με στόχο την αναζήτηση όλων των ειδών των θεραπειών και κατόπιν θα γίνει συσχέτιση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Η μελέτη αυτή θα αποτελέσει τη συνέχεια προηγούμενων μελετών και θα συνεισφέρει στην

*ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία.*

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



# Κεφάλαιο 4

## Σχεδιασμός της Έρευνας

Στην διπλωματική θα πραγματοποιηθεί αναδρομική μελέτη παρατήρησης της ενδοφλέβιας θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, χρησιμοποιώντας την επιλογή του δείγματος ορισμένων ομάδων (ή περιπτώσεων) του πληθυσμού, που ικανοποιούν ορισμένες υποθέσεις. Τα κριτήρια εισόδου στο δείγμα είναι ασθενείς με παθήσεις του εντέρου που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

### 4.1 Επιστημολογία

Σύμφωνα με τον (Μαντζούκας, 2003) η επιστημολογία ή αλλιώς αντιληπτικό περιγράμμα είναι ένα σύνολο με τα πιστεύω του ερευνητή για τη φύση, την αλήθεια και το είδος του κόσμου. Μας δείχνει τον τρόπο με τον οποίο ο ερευνητής αντιλαμβάνεται τον κόσμο και μας δείχνει τη σχέση μεταξύ του ατόμου και του κόσμου και τον τρόπο με τον οποίο χωρίζονται τα είδη της επιστημολογίας. Η επιστημολογία αναφέρεται στη σχέση που υπάρχει με τον ερευνητή και του ατόμου που γνωρίζει.

Η αποσαφήνιση της επιστημολογικής θέσης καθορίζει τη σχέση του ερευνητή με το αντικείμενο της έρευνας. Επόμενος στόχος είναι να μεταφράσει μέσω της μεθοδολογίας το θεωρητικό υπόβαθρο της έρευνας και να εξηγήσει πως μπορεί να τη μελετήσει. Με τη μέθοδο θα δείξει τα εργαλεία που θα χρησιμοποιήσει για να αναλύσει τα δεδομένα του. Υπάρχουν τέσσερα είδη επιστημολογίας η θετικιστική όπου ο ερευνητής δέχεται ότι υπάρχει μια αντικειμενική και ανεξάρτητη πραγματικότητα που την απεικονίζουν οι ανθρώπινες απόψεις και μπορεί να γίνει η κατανόηση της

μέσω επανειλημμένων αξιολογήσεων. Σκοπός του ερευνητή είναι να ανακαλύψει την αντικειμενική αλήθεια γνωρίζοντας ότι ο ίδιος και το αντικείμενο της έρευνάς του είναι δύο ξεχωριστές οντότητες. Ο ερευνητής χρησιμοποιεί εμπειρικές μετρήσεις και οι συγκεκριμένες έρευνες είναι κυρίως εργαστηριακές και τυχαιοποιημένες.

Αμέσως μετά ακολουθεί η μετα (νεο)-θετικιστική επιστημολογία όπου η πραγματικότητα που υπάρχει δεν μπορεί να κατανοηθεί πλήρως. Και εδώ ο ερευνητής και το αντικείμενο της έρευνάς του είναι δύο ξεχωριστές οντότητες και χρησιμοποιεί εμπειρικές μετρήσεις που γίνονται με ερωτηματολόγια και κλίμακες. Στη συνέχεια έχουμε τη σχετιστική / ερμηνευτική επιστημολογία δεν υπάρχει μόνο μια πραγματικότητα αλλά ο καθένας έχει τη δική του πραγματικότητα που η κάθε μια διαφέρει ως προς το πόσο καλά ενημερωμένη και επεξεργασμένη είναι. Ο ερευνητής και το αντικείμενο της έρευνας αλληλοεπιδρούν ώστε να μπορέσουν να εξηγήσουν καλύτερα αυτό το φαινόμενο. Ο ερευνητής αλληλοεπιδρά και με τους συμμετέχοντες στην έρευνα όπου χρησιμοποιεί συνεντεύξεις, παρατηρήσεις και ποιοτική ανάλυση ντοκουμέντων για να ερμηνεύσει αυτά τα φαινόμενα.

Τέλος, είναι η κριτική/συμμετοχική επιστημολογία όπου η πραγματικότητα είναι απόρροια της συνεργίας των κοινωνικών, πολιτικών, πολιτισμικών και οικονομικών παραγόντων. Ο ερευνητής και το αντικείμενο της έρευνας αλληλοεπιδρούν και ως κύριο στόχο τους έχουν να βρουν ποιοι χαλάνε την πραγματικότητα και με ένα κοινό σχέδιο να την αλλάξουν. Η μέθοδος που εφαρμόζει αυτή η επιστημολογία είναι διάλογος και ερωτήσεις με σκοπό να βοηθήσει τους συμμετέχοντες να αλλάξουν.

## 4.2 Μεθοδολογία

Υπάρχουν δυο είδη μεθοδολογίας η ποιοτική και η ποσοτική αλλά και ο συνδυασμός και τον δύο. Η ποσοτική επιδιώκει να βρει και να μετατρέψει τα αντικειμενικά δεδομένα του θέματος που ερευνά σε αριθμητικά με σκοπό να συγκρίνει μεταβλητές και να δίνει αντικειμενικές εξηγήσεις για τις σχέσεις τους. Σύμφωνα με τον (Matveev, 2002) το λειτουργικό ή θετικιστικό παράδειγμα που καθοδηγεί τον ποσοτικό τρόπο έρευνας βασίζεται στην υπόθεση ότι η κοινωνική πραγματικότητα έχει μια αντικειμενική οντολογική δομή και ότι τα άτομα ανταποκρίνονται σε αυτό το αντικειμενικό περιβάλλον. Η ποσοτική έρευνα περιλαμβάνει τον υπολογισμό και τη

μέτρηση των γεγονότων και την εκτέλεση της στατιστικής ανάλυσης ενός αριθμού αριθμητικών δεδομένων. Οι κύριες ανησυχίες του ποσοτικού παραδείγματος είναι ότι η μέτρηση είναι αξιόπιστη, έγκυρη και γενικευμένη στη σαφή πρόβλεψη αιτίας και αποτελέσματος. Επίσης βασίζεται στη διαμόρφωση των ερευνητικών υποθέσεων και στην επαλήθευσή τους εμπειρικά σε ένα συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων.

Η ποιοτική επιδιώκει την εξερεύνηση και την κατανόηση των υποκειμενικών αντιλήψεων του θέματος σε βάθος από τον ερευνητή. Ο (Matveev, 2002) αναφέρθηκε και στην ποιοτική έρευνα που μοιράζεται τις θεωρητικές παραδοχές του ερμηνευτικού παραδείγματος, που βασίζεται στην αντίληψη ότι η κοινωνική πραγματικότητα δημιουργείται και διατηρείται μέσω της υποκειμενικής εμπειρίας των ανθρώπων που εμπλέκονται στην επικοινωνία. Οι ερευνητές που λειτουργούν στο πλαίσιο του ερμηνευτικού παραδείγματος επικεντρώνονται στη διερεύνηση της πολυπλοκότητας, της αυθεντικότητας, του πλαισίου, της κοινής υποκειμενικότητας του ερευνητή και του ερευνηθέντος και της ελαχιστοποίησης της ψευδαίσθησης.

Η σύγκριση της ποιοτικής με την ποσοτική έρευνα γίνεται μέσω των πλεονεκτημάτων και των αδυναμιών που έχει η κάθε μια. Σύμφωνα με την (Zawawi, 2007) τα μειονεκτήματα της μιας μεθόδου αποτελούν τα πλεονεκτήματα της άλλης. Η ποσοτική έρευνα παρέχει μια ευρεία κάλυψη του εύρους των καταστάσεων. Επιπλέον, η ποσοτική προσέγγιση είναι γρήγορη και οικονομική συνολικά. Αυτή η μέθοδος είναι κατάλληλη όταν ο χρόνος και οι πόροι είναι περιορισμένοι. Είναι επίσης καλύτερο να τη χρησιμοποιήσουμε όταν τονίζονται τα στατιστικά αποτελέσματα. Ωστόσο, μεταξύ των μειονεκτημάτων αυτής της προσέγγισης είναι ότι είναι κάπως άκαμπτη και τεχνητή. Παρέχει πολύ λίγη κατανόηση σχετικά με τις ενέργειες που επιδεικνύουν οι άνθρωποι και, ως εκ τούτου, δυσκολεύουν να προβλέψουν τυχόν αλλαγές στο μέλλον. Από την άλλη με την ποιοτική έρευνα αποκτάμε μια πιο ρεαλιστική αίσθηση του κόσμου που δεν μπορεί να βιώσει τα αριθμητικά δεδομένα και τη στατιστική ανάλυση που χρησιμοποιείται στην ποσοτική έρευνα. Οι ευέλικτοι τρόποι εκτέλεσης συλλογής δεδομένων, βοηθούν σε μεταγενέστερη ανάλυση και ερμηνεία συλλεγόμενων πληροφοριών. Επίσης παρέχει μια ολιστική εικόνα των φαινομένων που ερευνώνται. Έχει την ικανότητα να αλληλοεπιδρά με τα ερευνητικά θέματα στη δική τους γλώσσα και με τους δικούς τους όρους και η περιγραφική της ικανότητα είναι βασισμένη σε πρωτογενή και μη δομημένα δεδομένα. Τέλος, η ποσοτική έρευνα

απαντά στο «πόσο» και στο «τι», ενώ η ποιοτική στο «πως» και στο «γιατί».

Στην διπλωματική χρησιμοποιούμε κάποια στοιχεία ποιοτικής έρευνας μέσω της βιβλιογραφικής ανασκόπησης ωστόσο το ειδικό μέρος της εργασίας εντάσσεται εξολοκλήρου στην ποσοτική ανάλυση.

### 4.3 Περιγραφή του Δείγματος και του Χώρου

Το δείγμα βασίζεται στη συγχρονική καταγραφή των ενδοφλέβιων φαρμακευτικών θεραπειών των ασθενών με ΙΦΠΕ (ANTI-TNF $\alpha$ ) κατά το τρέχον έτος με στόχο την αναζήτηση όλων των ειδών των θεραπειών και κατόπιν θα γίνει συσχέτιση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Η μελέτη θα αποτελέσει τη συνέχεια προηγούμενων μελετών στο τμήμα. Αρχικά η καταγραφή των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του προγράμματος excel και η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα STATA 14.

Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρακολουθούνται στην Γαστρεντερολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων και η συλλογή των στοιχείων θα γίνει από τους ιατρικούς φακέλους και το ηλεκτρονικό αρχείο της μονάδας.

### 4.4 Ερευνητικά και Ηθικά Ζητήματα

Υπάρχουν κάποιοι κανόνες που πρέπει να ακολουθήσουν όλοι όσοι διεξάγουν έρευνα. Πρώτα απ' όλα πρέπει να έχουν τη συγκατάθεση του συμμετέχοντα καθώς και να τον έχουν ενημερώσει πλήρως οι στόχοι και τυχόν ρίσκα που μπορεί να πάρει με τη συμμετοχή του. Σημαντικό είναι η ενημέρωση να είναι γραπτή και προφορική καθώς και να παραθέσουν τις ερωτήσεις τους οι συμμετέχοντες σχετικά με την έρευνα.

Επίσης ο συμμετέχων πρέπει να είναι σε θέση να αποφασίσει αν θέλει να συμμετέχει ή όχι και φυσικά να υπογράψει. Επιπρόσθετα πρέπει να διατηρείται η ανωνυμία του συμμετέχοντα με ψευδώνυμο, κωδικό ή αριθμό καθώς και η απόκρυψή των στοιχείων του από οποιοδήποτε μέσο χρησιμοποιήθηκε. Για να φαίνονται τα ονόματά τους πρέπει να έχουν δώσει τη συγκατάθεσή τους. Η εμπιστευτικότητα είναι άλλο ένα σημαντικό στοιχείο που πρέπει να διαφυλάξει ο ερευνητής.

Στα δεδομένα για παράδειγμα δεν πρέπει να έχει προσβασιμότητα κανένας άλλος πέραν του ερευνητή και αν για οποιονδήποτε λόγο δεν μπορεί να τηρηθεί πρέπει οι συμμετέχοντες να είναι ενήμεροι. Αν υπάρξει κάποια εγκληματική ενέργεια γίνεται άρση απορρήτου. Τέλος, κάθε έρευνα για να είναι αξιόπιστη πρέπει να περνάει από δεοντολογική επιτροπή ώστε τα αποτελέσματά της να θεωρούνται αξιόπιστα (Doody & Noonan, 2016).

# Κεφάλαιο 5

## Αποτελέσματα

### 5.1 Αποτελέσματα Δείγματος

Στον πίνακα 5.1 παρουσιάζονται τα γενικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Πιο συγκεκριμένα το δείγμα περιλαμβάνει 24 άνδρες και 16 γυναίκες ενώ η μέση ηλικία είναι  $(56.17 \pm 15.02)$  με ελάχιστη ηλικία 31 και μέγιστη 86 έτη.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.1.** Γενικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Φύλο	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)	Ηλικία		
Άρρεν	24	60			
Θύλη	16	40			
Σύνολο	40	100			
			N	M.O.	T.A.
			40	56.175	15.02116
				Ελάχιστο	Μέγιστο
				31	86

Στον πίνακα 5.2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα σχετικά με την διάγνωση. Το 60% (N=24) του δείγματος πάσχει από νόσο Crohn και το 40% (N=16) από ελκώδη κολίτιδα. Και για τις δύο περιπτώσεις η εντόπιση έγινε στον τελικό ειλεό για το 2,5% (N=1), στην ειλεοκολίτιδα για το 32,5% (N=13), στην κολίτιδα για το 62,5% (N=25) και τέλος στην περιπρωκτική για το 2,5% (N=1). Κατά τη στιγμή της μελέτης ύφεση παρουσιάζει το 90% (N=36) ενώ μόλις το 10% (N=4) παρουσιάζει έξαρση.

Στον πίνακα 5.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για θεραπείες πριν την έναρξη της θεραπείας με την χρήση του Remicade. Σχετικά με τη χρήση κορτικοειδών

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.2.** Στατιστικά Διάγνωσης, εντόπισης και ενεργητότητας κατά την μελέτη

Διάγνωση	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Νόσος Crohn	24	60
Ελκώδης Κολίτιδα	16	40
Σύνολο	40	100
Εντόπιση	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Τελικός Είλεος	1	2.5
Είλεοκολίτιδα	13	32.5
Κολίτιδα	25	62.5
Περιπρωκτική	1	2.5
Σύνολο	40	100
Ενεργητότητα τη στιγμή της μελέτης	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Ύφεση	36	90
Έξαρση	4	10
Σύνολο	40	100

μόνο στο 2.5% (N=1) δεν υπήρξε καθόλου χορήγηση, μέχρι 16 mg έλαβε το 27.5% (N=11), δόση πάνω από 16 mg έλαβε το 70% (N=28).

Επιπρόσθετα η Azathioprine αποτελεί την πιο διαδομένη συγχωρηγούμενη θεραπεία με 45% (N=18) ενώ η χρήση Asacol και Methotrexate εντοπίζεται στο 25% (N=10) και 10% (N=4) αντίστοιχα. Τέλος συγχωρηγούμενη θεραπεία δεν έλαβε μόνο το 10% (N=4).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.3.** Στοιχεία για θεραπείες πριν την έναρξη Remicade

Κορτικοειδή <sup>1</sup> πριν την έναρξη Remicade	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Όχι	1	2.5
Μέχρι 16mg	11	27.5
Μεγαλύτερο από 16mg	28	70
Σύνολο	40	100
Επίτευξη πλήρους διακοπής κορτικοειδών	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Ναι	18	45
Όχι	22	55
Σύνολο	40	100
Άλλη συγχωρηγούμενη θεραπεία	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Azathioprine	22	55
Asacol	10	25
Methotrexate	4	10
Καμία	4	10
Σύνολο	40	100

Ο πίνακας 5.4 αναπαριστά πληροφορίες σχετικά με την προφυλακτική θεραπεία

πριν την έγχυση Remicade. Πιο συγκεκριμένα κορτικοειδή έλαβε το 12.5% (N=5) και αντισταμινικά έλαβε το 10%.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.4.** Προφυλακτική θεραπεία πριν την έγχυση Remicade

Προφυλακτική χρήση Κορτιζόνης πριν την έγχυση Remicade	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Όχι	35	87.5
Ναι	5	12.5
Σύνολο	40	100
Προφυλακτική χρήση αντισταμινικών πριν την έγχυση Remicade	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Όχι	36	90
Ναι	4	10
Σύνολο	40	100

Ο πίνακας 5.5 παρέχει τα δεδομένα σχετικά με την χορήγηση Remicade και θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι αποτελεί το σημαντικότερο μέρος της ειδικής έρευνας καθώς απαντά στο βασικό ερευνητικό ερώτημα της διπλωματικής δηλαδή στην αναλυτική καταγραφή των τρεχόντων ενδοφλέβιων φαρμακευτικών θεραπειών σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων. Δόση 5 mg χορηγήθηκε στην συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος 97.5% (N=39) ενώ μόλις ένας ασθενής έλαβε δόση 10 mg. Ως προς την συχνότητα δόσης το 52.5% (N=21) έλαβε δόση ανά 8 εβδομάδες, το 32.5% (N=16) έλαβε δόση ανά 6 εβδομάδες και το 15% (N=6) έλαβε δόση ανά 4 εβδομάδες. Ο συνολικός αριθμός δόσεων είναι κατά μέσο όρο ( $19.475 \pm 14.2$ ) με ελάχιστο αριθμό δόσεων 4 και μέγιστο 66.

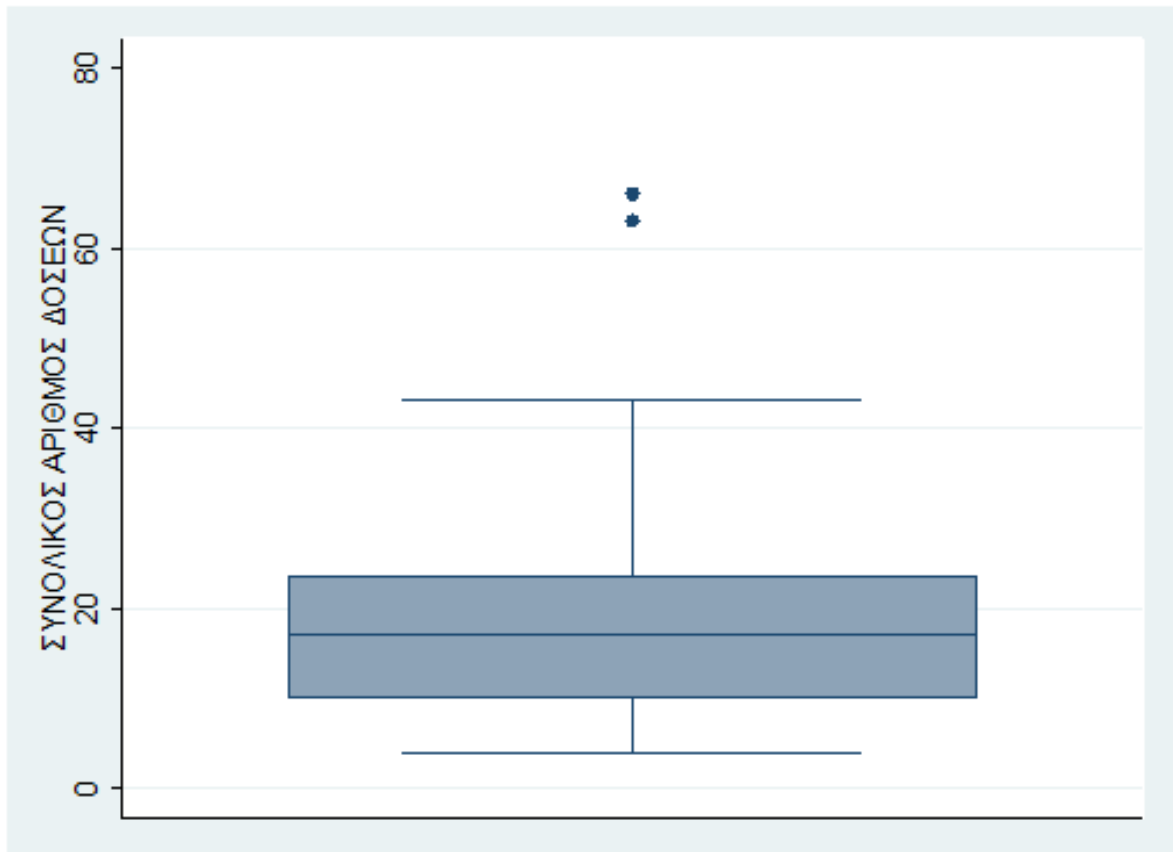
**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.5.** Θεραπεία Remicade

Δόση Remicade	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)		
5 mg	39	97.5		
10 mg	1	0.025		
Σύνολο	40	100		
Συχνότητα δόσης	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)		
Ανά 8 εβδομάδες	21	52.5		
Ανά 6 εβδομάδες	13	32.5		
Ανά 4 εβδομάδες	6	15		
Σύνολο	40	100		
Συνολικός αριθμός δόσεων				
N	M.O.	T.A.	Ελάχιστο	Μέγιστο
40	19.475	14.18195	4	66



Στο σχήμα 5.1 δείχνουμε το θηκόγραμμα για τον συνολικό αριθμό των δόσεων. Η διάμεσος ισούται με 17 δόσεις. Επιπρόσθετα βλέπουμε ότι υπάρχει μια μεροληψία προς τα πάνω καθώς υπάρχουν δύο ακραίες τιμές (53 και 66 δόσεις). Τέλος το 95% των παρατηρήσεων κατανέμεται κανονικά.

Γράφημα 5.1: θηκόγραμμα για τον αριθμό δόσεων Remicade



Στον πίνακα 5.6 παρουσιάζονται συνολικά οι ανεπιθύμητες παρενέργειες των ασθενών. Συνολικά φυσιολογική εξέλιξη διαπιστώθηκε στην πλειονότητα των περιπτώσεων στο 87.5% (N=35) ενώ το 12.5% (N=5) παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες. Κατά την παρακολούθηση το 92.3% (N=36) δεν παρουσίασε κανένα πρόβλημα ενώ μεμονομένες περιπτώσεις αποτέλεσαν η υποτροπή της νόσου από την χορήγηση Remicade, η δερματική αντίδραση και η αναιμία. Σοβαρή λοίμωξη και νοσηλεία κατά την διάρκεια χορήγησης Remicade παρουσίασε το 18%. Πιο αναλυτικά υποτροπή νόσου παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς, οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε 1 ασθενή, νοσηλεία για ειλεό και φυματίωση σε 1 ασθενή και νοσηλεία για συψαιμία μετά ειλεού σε 1 ασθενή.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.6.** Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Όχι	35	87.5
Ναι	5	12.5
Σύνολο	40	100
Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την παρακολούθηση	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Όχι	36	92.3
Υποτροπή της νόσου υπό Remicade	1	2.56
Δερματική αντίδραση	1	2.56
Αναιμία	1	2.56
Σύνολο	39	100
Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την παρακολούθηση	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Όχι	36	90
Ναι	4	10
Σύνολο	40	100
Σοβαρή λοίμωξη και νοσηλεία κατά τη διάρκεια του Remicade	Συχνότητα (N)	Ποσοστό (%)
Όχι	32	82
Ναι	2	5.12
Υποτροπή νόσου	2	5.12
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	1	2.56
Νοσηλεία για ειλεό και φυματίωση	1	2.56
Νοσηλεία για συψαιμία μετά ειλεού	1	2.56
Σύνολο	39	100

## 5.2 Διασταυρωμένοι πίνακες και Ανάλυση διακύμανσης

Έχοντας περιγράψει το δείγμα συνολικά, θα αναλύσουμε τα προηγούμενα δεδομένα διακρίνοντας τα, ανάλογα με την πάθηση. Πιο συγκεκριμένα παραθέτουμε πληροφορίες ανάλογα με το αν πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα, ή από νόσο Crohn.

Στον πίνακα 5.7 αναπαριστούμε τα διασταυρωμένα δεδομένα ως προς το φύλο. Στην ελκώδη κολίτιδα τα περιστατικά είναι μοιρασμένα (8 άνδρες και 8 γυναίκες) ενώ στην περίπτωση Νόσου Crohn πάσχουν 16 άνδρες και 8 γυναίκες. Από την ανάλυση διακύμανσης παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην διάγνωση ανάλογα με το φύλο  $F=1.09$ ,  $p\text{-value}=0.304 > 0,05$ .

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.7.** Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς το φύλο

Φύλο	Ελκώδης Κολίτιδα	Νόσος Crohn	F	p value
Άρρεν	8 [50%]	16 [67%]	1.09	0.304
Θύλη	8 [50%]	8 [33%]		

Στον πίνακα 5.8 αναπαριστούμε τα διασταυρωμένα δεδομένα ως προς το στάδιο εντόπισης της νόσου. Στην ελκώδη κολίτιδα η εντόπιση έγινε στην κολίτιδα σε όλες τις περιπτώσεις [ $N=16$ , (54 %)], ενώ στην περίπτωση Νόσου Crohn σε 13[54 %] περιστατικά η εντόπιση έγινε στην ειλεοκολίτιδα, σε [ $N=9$ , (38 %)] στην κολίτιδα ενώ από ένα περιστατικό η εντόπιση έγινε στον τελικό ειλεό και την περιπρωκτική. Από την ανάλυση διακύμανσης παρατηρήθηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην εντόπιση της πάθησης ανάλογα με την διάγνωση  $F=8$ ,  $p\text{-value}=0.0003 < 0,05$ . Επίσης σχετικά με την ενεργητικότητα κατά τη στιγμή της μελέτης, στην ελκώδη κολίτιδα διαπιστώνεται ύφεση σε ποσοστό 93.75% ( $N=15$ ) και στη νόσο Crohn σε ποσοστό 87.5% ( $N=21$ ). Ωστόσο παρατηρείτε έξαρση σε ποσοστό 6.25% ( $N=1$ ) στην ελκώδη κολίτιδα και 12.5% ( $N=3$ ) στη νόσο Crohn. Από την ανάλυση διακύμανσης παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενεργητικότητα την στιγμή της μελέτης ανάλογα με την διάγνωση ( $F=0.4$ ,  $p\text{-value}=0.5309 > 0.05$ ).

Στον πίνακα 5.9 αναπαριστούμε τα διασταυρωμένα δεδομένα ως προς την θεραπεία πριν την έναρξη Remicade. Ως προς την χορήγηση κορτικοειδών, η συντριπτική

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.8.** Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς την διάγνωση

Διάγνωση	Ελκώδης Κολίτιδα	Νόσος Crohn	F	p value
Τελικός Είλεος	0 [0%]	1 [4%]	8	0.0003
Είλεοκολίτιδα	0 [0%]	13 [54%]		
Κολίτιδα	16 [100%]	9 [38%]		
Περιπρωκτική	0 [0%]	1 [4%]		
Ενεργητικότητα κατά τη μελέτη	Ελκώδης Κολίτιδα	Νόσος Crohn	F	p value
Ύφεση	15 [93.75%]	21 [87.5%]	0.4	0.5309
Έξαρση	1 [6.25%]	3 [12.5%]		

πλειοψηφία και στις δύο περιπτώσεις λαμβάνει κορτικοειδή σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%. Επίσης ως προς την επίτευξη πλήρους διακοπής κορτικοειδών στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε στο 56.25%(N=9) ενώ στη νόσο Crohn παρατηρήθηκε στο 37.4%(N=9). Τέλος παραθέτουμε και τα στοιχεία ως προς άλλες συγχωρηγούμενες θεραπείες ανάλογα την διάγνωση. Και στις τρεις περιπτώσεις παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την διάγνωση ( $F=2.15$   $p$ -value=0.1309>0,05), ( $F=1.34$ ,  $p$ -value=0.2541 >0,05), ( $F=1.76$ ,  $p$ -value=0.1725 >0,05) αντίστοιχα .

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.9.** Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς την θεραπεία πριν την έναρξη Remicade

Κορτικοειδή πριν την έναρξη Remicade	Ελκώδης Κολίτιδα	Νόσος Crohn	F	p value
Όχι	1 [6.25%]	0 [0%]	2.15	0.1309
Μέχρι 16mg	2 [12.5%]	9 [37.5%]		
Μεγαλύτερο από 16mg	13 [81.25%]	15 [62.5%]		
<b>Επίτευξη πλήρους διακοπής κορτικοειδών</b>				
Όχι	7 [43.75%]	15 [62.5%]	1.34	0.2541
Ναι	9 [56.25%]	9 [37.5%]		
<b>Άλλη συγχωρηγούμενη θεραπεία</b>				
Azathioprine	7 [43.75%]	15 [62.5%]	1.76	0.1725
Asacol	7 [43.75%]	3 [12.5%]		
Methotrexate	1 [6.25%]	3 [12.5%]		
Καμία	1 [6.25%]	3 [12.5%]		

Στον πίνακα 5.10 αναπαριστούμε τα διασταυρωμένα δεδομένα ως προς την θεραπεία με την χορήγηση Remicade. Στην ελκώδη κολίτιδα δόση 5 mg χορηγήθηκε σε όλο το δείγμα (N=15). Στη νόσο Crohn μόλις ένας ασθενής έλαβε δόση 10 mg ενώ στο 96% (N=23) χορηγήθηκε δόση 5 mg . Σχετικά με τη συχνότητα δόσης στην ελκώδη κολίτιδα στο 37.5% (N=6) χορηγήθηκε ανά 8 εβδομάδες, στο 50% (N=8) χορηγήθηκε ανά 6 εβδομάδες και στο 12.5% (N=2) χορηγήθηκε ανά 2 εβδομάδες.

Στη νόσο Crohn στο 63% (N=15) χορηγήθηκε ανά 8 εβδομάδες, στο 20% (N=5) χορηγήθηκε ανά 6 εβδομάδες και στο 17% (N=4) χορηγήθηκε ανά 2 εβδομάδες. Από την ανάλυση διακύμανσης παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την δόση και την συχνότητα δόσης ανάλογα με την διάγνωση  $F=0.71$ ,  $p\text{-value}=0.6473 > 0,05$  και  $F=1.92$ ,  $p\text{-value}=0.1605 > 0,05$  αντίστοιχα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.10.** Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς την θεραπεία Remicade

Δόση Remicade	Ελκώδης Κολίτιδα	Νόσος Crohn	F	p value
5 mg	15 [100%]	23 [96%]	0.71	0.6473
10 mg	0 [0%]	1 [4%]		
<b>Συχνότητα δόσης</b>				
Ανά 8 εβδομάδες	6 [37.5%]	15 [63%]	1.92	0.1605
Ανά 6 εβδομάδες	8 [50%]	5 [20%]		
Ανά 4 εβδομάδες	2 [12.5%]	4 [17%]		

Στον πίνακα 5.11 αναπαριστούμε τα διασταυρωμένα δεδομένα ως προς τη χορήγηση επιπλέον θεραπείας κατά την έγχυση Remicade. Στην ελκώδη κολίτιδα κορτικοειδή χορηγήθηκαν στο 18.75% (N=3) και αντιισταμινικά χορηγήθηκαν στο 12.5% (N=2). Στη νόσο Crohn χορηγήθηκαν στο 8% (N=2) και αντιισταμινικά χορηγήθηκαν στο 8% (N=2). Από την ανάλυση διακύμανσης παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη χορήγηση κορτικοειδών και αντιισταμινικών ανάλογα με την διάγνωση  $F=0.93$ ,  $p\text{-value}=0.3418 > 0,05$  και  $F=0.18$ ,  $p\text{-value}=0.6766 > 0,05$  αντίστοιχα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.11.** Διασταυρωμένος πίνακας και Ανάλυση διακύμανσης ως προς την συγχορήγηση θεραπείας κατά την έγχυση

Χρήση Κορτιζόνης	Ελκώδης Κολίτιδα	Νόσος Crohn	F	p value
Όχι	13 [81.25%]	22 [92%]	0.93	0.3418
Ναι	3 [18.75%]	2 [8%]		
<b>Χρήση αντιισταμινικών</b>				
Όχι	14 [87.5%]	22 [92%]	0.18	0.6766
Ναι	2 [12.5%]	2 [8%]		

### 5.3 Λογιστική παλινδρόμηση

Η λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιείται όταν η εξαρτημένη μεταβλητή δεν είναι μία ποσοτική αλλά μια ποιοτική-κατηγορική μεταβλητή (Menard, 2002), (Hosmer Jr, Lemeshow, & Sturdivant, 2013). Σε αυτή την περίπτωση δεν θα υπήρχε νόημα να χρησιμοποιηθεί η γραμμική παλινδρόμηση και το κλασικό γραμμικό υπόδειγμα καθώς δεν έχει καμία ερμηνευτική ικανότητα. Το υπόδειγμα το οποίο αναλύουμε περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση.

$$Pr(\text{Ύφεση}/\text{Έξαρση}) = c_0 + \text{Έτη νόσου} + \text{Συνολικός αριθμός δόσεων Remicade} + \text{Συχνότητα δόσης} \quad (5.1)$$

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.12. Λογιστική Παλινδρόμηση

Ενεργητότητα τη στιγμή της μελέτης, Ύφεση=0, Έξαρση=1			
	Odds Ratio	S.E	p-value
Έτη νόσου	0.82	0.067	0.013
Συνολικός αριθμός δόσεων Remicade	0.98	0.050	0.708
Συχνότητα Δόσεων	1.56	1.379	0.612
Σταθερός όρος	0.65	0.690	0.683
Log pseudolikelihood	-10.824801		

<sup>1</sup>Όπου Odds Ratio είναι η σχετική πιθανότητα  
<sup>2</sup>Όπου S.E είναι τα αξιόπιστα τυπικά σφάλματα

Τα αποτελέσματα της εξίσωσης (5.1) παρουσιάζονται στον πίνακα 5.12. Η σχετική πιθανότητα για τα έτη νόσου μας δείχνει ότι αν αυξηθούν κατά μία μονάδα τα έτη νόσου τότε η σχετική πιθανότητα ύφεσης/έξαρσης ισούται με 0.82. Από την σχετική πιθανότητα μπορούμε να υπολογίσουμε την πιθανότητα ύφεσης και την πιθανότητα έξαρσης.  $Odds\ ratio = Pr(\text{ύφεση}/\text{έξαρση}) = Pr(\text{ύφεση}/1-\text{ύφεση})$ . Συνεπώς αν αυξηθούν τα έτη νόσου κατά μία μονάδα, η πιθανότητα για ύφεση ισούται με 45% και η πιθανότητα για έξαρση ισούται με 55%. Η μεταβλητή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

Η σχετική πιθανότητα για τον συνολικό αριθμό δόσεων ισούται με 0.98. Συνεπώς, αν αυξηθεί κατά μία μονάδα ο αριθμός συνολικών δόσεων η πιθανότητα για ύφεση ισούται με 49% και η πιθανότητα για έξαρση ισούται με 51%. Ωστόσο η μεταβλητή δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Η σχετική πιθανότητα για συχνότητα δόσεων ισούται με 1.56. Αν μειωθεί<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Η μεταβλητή έχει κατηγοριοποιηθεί αντίστροφα δηλαδή χορήγηση δόσης Ανά 8 εβδομάδες=0,

η συχνότητα δόσης κατά μία μονάδα, η πιθανότητα για ύφεση ισούται με 60% και η πιθανότητα για έξαρση ισούται με 40%. Η μεταβλητή δεν είναι στατιστικά σημαντική.

---

Ανά 6 εβδομάδες=1, Ανά 4 εβδομάδες=2. Άρα όταν αυξάνεται η κωδικοποίηση μειώνεται η συχνότητα δόσης

# Κεφάλαιο 6

## Συζήτηση

### 6.1 Συμπεράσματα

Η νόσος του Crohn (CD) και η ελκώδης κολίτιδα (UC) ανήκουν στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΠΕ), πρόκειται για δυο χρόνιες παθήσεις, οι οποίες παρουσιάζονται με χρόνια διάρροια με βλέννα και αίμα και δεν υπάρχει ολική θεραπευτική αντιμετώπιση αλλά ανακούφιση των συμπτωμάτων για ένα χρονικό διάστημα, μείωση παρενεργειών έτσι ώστε να υπάρχει όσο το δυνατόν γίνεται φυσιολογική ποιότητα ζωής των ασθενών. Χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του βλεννογόνου, του υποβλεννογόνου και σε οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα το δείγμα περιλαμβάνει 24 άνδρες και 16 γυναίκες ενώ η μέση ηλικία είναι  $(56.17 \pm 15.02)$  με ελάχιστη ηλικία 31 και μέγιστη 86 έτη. Όπως είδαμε, υπάρχουν δυο είδη θεραπείας η συντηρητική και η χειρουργική. Η χειρουργική έπεται της συντηρητικής και γίνεται όταν τα συμπτώματα των ΙΦΠΕ υποτροπιάζουν. Η ανάλυση μας εστίασε κυρίως στη συντηρητική θεραπεία που πρόκειται για τη χορήγηση των κατάλληλων φαρμάκων στους ασθενείς με ΙΦΠΕ. Και εδώ η έρευνα μας επικεντρώθηκε στην θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες και συγκεκριμένα στο *infliximab* γνωστό και ως *remicade* ως φάρμακο στην αγορά.

Τα αποτελέσματα από την αναλυτική καταγραφή των τρεχόντων ενδοφλέβιων φαρμακευτικών θεραπειών σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων έδειξαν, ότι δόση 5 mg χορηγήθηκε στην συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος 97.5% (N=39) ενώ μόλις ένας ασθενής έλαβε δόση 10 mg, από τη βιβλιογραφία καταλαβαίνουμε ότι αυτός ο ασθενής πάσχει από ελκώδη κολίτιδα αφού η παραπάνω δόση



χρησιμοποιείται κυρίως για αυτές τις περιπτώσεις και σπάνια χορηγείται μεγαλύτερη δόση στη νόσο του Crohn (Τσιώτος, 2014). Επιπρόσθετα, το 92.3% δεν παρουσίασε κανένα πρόβλημα ενώ μεμονομένες περιπτώσεις αποτέλεσαν η υποτροπή της νόσου από την χορήγηση Remicade, η δερματική αντίδραση και η αναιμία. Σοβαρή λοίμωξη και νοσηλεία κατά την διάρκεια χορήγησης Remicade παρουσίασε το 18%. Πιο αναλυτικά υποτροπή νόσου παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς, οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε 1 ασθενή, νοσηλεία για ειλέο και φυματίωση σε 1 ασθενή και νοσηλεία για συφαιμία μετά ειλεού σε 1 ασθενή. Αυτές είναι ανεπιθύμητες παρενέργειες οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν <sup>1</sup>.

Από τα διασταυρωμένα δεδομένα ως προς το φύλο. Στην ελκώδη κολίτιδα τα περισσότερα είναι μοιρασμένα (8 άνδρες και 8 γυναίκες) ενώ στην περίπτωση Νόσου Crohn πάσχουν 16 άνδρες και 8 γυναίκες. Από την ανάλυση διακύμανσης παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην διάγνωση ανάλογα με το φύλο  $F=1.09$ ,  $p\text{-value}=0.304 > 0,05$ . Υπάρχουν μελέτες που δεν θεωρούν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στο ποσοστό των αντρών και των γυναικών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Malik, 2015) ενώ υπάρχουν και κάποιες άλλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι υπάρχει μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών με Crohn και αντρών με ελκώδη κολίτιδα (Cosnes κ. συν., 2011). Στη βιβλιογραφία επίσης αναγράφεται ότι το φύλο επηρεάζει την ανταπόκριση στο βιολογικό παράγοντα (Malik, 2015) και ειδικότερα φαίνεται ότι στη νόσο Crohn οι άντρες ανταποκρίνονται καλύτερα από τις γυναίκες (Lie, Kreijne, & van der Woude, 2017).

Ως προς την θεραπεία πριν την έναρξη Remicade, στη χορήγηση κορτικοειδών, η συντριπτική πλειοψηφία και στις δύο περιπτώσεις λαμβάνει κορτικοειδή σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%. Επίσης ως προς την επίτευξη πλήρους διακοπής κορτικοειδών στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε στο 56.25%(N=9) ενώ στη νόσο Crohn παρατηρήθηκε στο 37.4%(N=9). Τέλος παραθέτουμε και τα στοιχεία ως προς άλλες συγχρηγούμενες θεραπείες ανάλογα την διάγνωση. Και στις τρεις περιπτώσεις παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την διάγνωση ( $F=2.15$   $p\text{-value}=0.1309 > 0,05$ ), ( $F=1.34$ ,  $p\text{-value}=0.2541 > 0,05$ ), ( $F=1.76$ ,  $p\text{-value}=0.1725 > 0,05$ ) αντίστοιχα. Στη βιβλιογραφία τα κορτικοειδή θεωρούνται φάρμακα πρώτης γραμμής μαζί με τη μεσαλαζίνη και την αζαθειοπρίνη όμως θεμελι-

---

<sup>1</sup>Remicade spc

ώδους σημασίας είναι οι καινοτόμες βιολογικές θεραπείες που στοχεύουν στην αναστολή της δράσης προ φλεγμονωδών κιτοκινών και ειδικότερα του παράγοντα νέκρωσης όγκου  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) (Κοτσαμίδα, 2021).

Από την λογιστική παλινδρόμηση τα βασικότερα συμπεράσματα είναι ότι αν αυξηθούν τα έτη νόσου τότε η πιθανότητα για ύφεση ισούται με 45% και η πιθανότητα για έξαρση ισούται με 55%. Αν  $a$  ο αριθμός συνολικών δόσεων η πιθανότητα για ύφεση ισούται με 49% και η πιθανότητα για έξαρση ισούται με 51%. Αν μειωθεί η συχνότητα δόσης, η πιθανότητα για ύφεση ισούται με 60% και η πιθανότητα για έξαρση ισούται με 40%.

## 6.2 Περιορισμοί

Η διπλωματική παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς χωρίς όμως να αποτελούν πρόβλημα για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Ο βασικότερος περιορισμός είναι το μικρό δείγμα σε συνδυασμό με το περιορισμένο γεωγραφικό χώρο όπου συλλέχτηκε το δείγμα. Για να καλυφθεί αυτό το κενό προτείνουμε μια συλλογική έρευνα από όλα τα νοσοκομεία της Ελλάδας αλλά με τα ίδια χαρακτηριστικά για να έχουμε συγκρίσιμα μεγέθη.

## Αναφορές

- Akobeng, A. K. (2008). *Crohn's disease: current treatment options*. Archives of disease in childhood, 93(9), 787–792.
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). *Epidemiology and risk factors for ibd*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 12(4), 205–217.
- Ananthakrishnan, A. N., Xavier, R. J., & Podolsky, D. K. (2017). *Inflammatory bowel diseases: A clinician's guide*. John Wiley & Sons.
- Aoyama, N., & Shimizu, T. (2021). *Approach to the seamless management of inflammatory bowel disease, considering special situations, shared decision-making, and disease burden*. Digestion, 102(1), 12–17.
- Αργυρίου, Κ. Ν. (2011). *ποιότητα ζωής ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (Αδημοσίευτη μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία)*.
- Autenrieth, D. M., & Baumgart, D. C. (2012). *Toxic megacolon*. Inflammatory bowel diseases, 18(3), 584–591.
- Bamias, G., Pizarro, T. T., & Cominelli, F. (2016). *Pathway-based approaches to the treatment of inflammatory bowel disease*. Translational Research, 167(1), 104–115.
- Bandzar, S., Gupta, S., & Platt, M. O. (2013). *Crohn's disease: a review of treatment options and current research*. Cellular immunology, 286(1-2), 45–52.
- Banerjee, R., Ali, R. A. R., Wei, S. C., & Adsul, S. (2020). *Biologics for the management of inflammatory bowel disease: A review in tuberculosis-endemic countries*. Gut and Liver, 14(6), 685.
- Banerjee, R., Pal, P., Mak, J. W. Y., & Ng, S. C. (2020). *Challenges in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in resource-limited settings in asia*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 5(12), 1076–1088.
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2007). *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*. The Lancet, 369(9573), 1641–1657.
- Bianco, A. M., Girardelli, M., & Tommasini, A. (2015). *Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms*. World journal of

- gastroenterology, 21(43), 12296.
- Bilski, J., Brzozowski, B., Mazur-Bialy, A., Sliwowski, Z., & Brzozowski, T. (2014). *The role of physical exercise in inflammatory bowel disease*. BioMed Research International, 2014.
- Βελέντζα, Α., & Δημητράκη, Γ. (2019). *Νοσηλευτικές διεργασίες στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων*.
- Chen, Y., & Shen, J. (2020). *Mucosal immunity and trna, trf, and tirna*. Journal of Molecular Medicine, 1–10.
- Cholapranee, A., & Ananthakrishnan, A. N. (2016). *Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis*. Inflammatory bowel diseases, 22(9), 2191–2199.
- Colombel, J.-f., Ferrari, N., Debuysere, H., Marteau, P., Gendre, J.-p., Bonaz, B., ... others (2000). *Genotypic analysis of thiopurine s-methyltransferase in patients with crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy*. Gastroenterology, 118(6), 1025–1030.
- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 140(6), 1785–1794.
- Cosnes, J., Nion-Larmurier, I., Afchain, P., Beaugerie, L., & Gendre, J.-p. (2004). *Gender differences in the response of colitis to smoking*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2(1), 41–48.
- Cronstein, B. N., Naime, D., Ostad, E., κ. συν. (1993). *The antiinflammatory mechanism of methotrexate. increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation*. The Journal of clinical investigation, 92(6), 2675–2682.
- Danzi, J. T. (1988). *Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease*. Archives of internal medicine, 148(2), 297–302.
- Dignass, A., Lindsay, J. O., Sturm, A., Windsor, A., Colombel, J.-F., Allez, M., ... others (2012). *Second european evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management*. Journal of Crohn's and Colitis, 6(10), 991–1030.
- Dignass, A., Van Assche, G., Lindsay, J., Lémann, M., Söderholm, J., Colombel,

- J., ... others (2010). *The second european evidence-based consensus on the diagnosis and management of crohn's disease: current management*. Journal of Crohn's and Colitis, 4(1), 28–62.
- Doherty, G., Katsanos, K. H., Burisch, J., Allez, M., Papamichael, K., Stallmach, A., ... others (2018). *European crohn's and colitis organisation topical review on treatment withdrawal ['exit strategies'] in inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 12(1), 17–31.
- Doody, O., & Noonan, M. (2016). *Nursing research ethics, guidance and application in practice*. British Journal of Nursing, 25(14), 803–807.
- Dubinsky, M. C., Yang, H., Hassard, P. V., Seidman, E. G., Kam, L. Y., Abreu, M. T., ... Vasilias, E. A. (2002). *6-mp metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-mp resistance in patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 122(4), 904–915.
- Duchmann, R., May, E., Heike, M., Knolle, P., Neurath, M., & zum Büschenfelde, K. M. (1999). *T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans*. Gut, 44(6), 812–818.
- D'Amico, F., Peyrin-Biroulet, L., Danese, S., & Fiorino, G. (2020). *New drugs in the pipeline for the treatment of inflammatory bowel diseases: what is coming?* Current Opinion in Pharmacology, 55, 141–150.
- Fakhoury, M., Negrulj, R., Mooranian, A., & Al-Salami, H. (2014). *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments*. Journal of inflammation research, 7, 113.
- Fellermann, K., Ludwig, D., Stahl, M., David-Walek, T., & Stange, E. (1998). *Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (fk506)*. The American journal of gastroenterology, 93(10), 1860–1866.
- Field, M. J., Ellinger, L. K., & Boat, T. F. (2013). *10m review of fda-approved biologics labeled or studied for pediatric use*. Pediatrics, 131(2), 328–335.
- Frager, D. (2002). *Intestinal obstruction: role of ct*. Gastroenterology Clinics, 31(3), 777–799.
- Γεωργίου, Μ. (2016). *Ελκώδης κολίτιδα & νοσηλευτικές διεργασίες*.

- Gasche, C. (2000). *Complications of inflammatory bowel disease*. *Hepato-gastroenterology*, 47(31), 49–56.
- Gerber, D., Bonham, C., & Thomson, A. (1998). *Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application*. Στο *Transplantation proceedings* (τ. 30, σελ. 1573–1579).
- Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2014). *Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease*. *Autoimmunity reviews*, 13(1), 3–10.
- Girardelli, M., Basaldella, F., Della Paolera, S., Vuch, J., Tommasini, A., Martelossi, S., . . . Bianco, A. M. (2018). *Genetic profile of patients with early onset inflammatory bowel disease*. *Gene*, 645, 18–29.
- Gomes, C. F., Chapman, T. P., & Satsangi, J. (2020). *De-escalation of medical therapy in inflammatory bowel disease*. *Current opinion in pharmacology*, 55, 73–81.
- Harper, J. W., & Zisman, T. L. (2016). *Interaction of obesity and inflammatory bowel disease*. *World journal of gastroenterology*, 22(35), 7868.
- Hart, A. L., Plamondon, S., & Kamm, M. A. (2007). *Topical tacrolimus in the treatment of perianal crohn’s disease: exploratory randomized controlled trial*. *Inflammatory bowel diseases*, 13(3), 245–253.
- Hernandez-Rocha, C., & Castele, N. V. (2020). *Jak inhibitors: current position in treatment strategies for use in inflammatory bowel disease*. *Current Opinion in Pharmacology*, 55, 99–109.
- Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (τ. 398). *John Wiley & Sons*.
- Ianiro, G., Tilg, H., & Gasbarrini, A. (2016). *Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil*. *Gut*, 65(11), 1906–1915.
- Inamdar, S., Volfson, A., Rosen, L., Sunday, S., Katz, S., & Sultan, K. (2015). *Smoking and early infliximab response in crohn’s disease: a meta-analysis*. *Journal of Crohn’s and Colitis*, 9(2), 140–146.
- Jani, N., & Regueiro, M. D. (2002). *Medical therapy for ulcerative colitis*. *Gastroenterology Clinics*, 31(1), 147–166.
- Kakodkar, S., & Mutlu, E. A. (2017). *Diet as a therapeutic option for adult*

- inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology Clinics*, 46(4), 745–767.
- Katsanos, K. H., Papamichael, K., Feuerstein, J. D., Christodoulou, D. K., & Cheifetz, A. S. (2019). *Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-tnf therapies*. *Clinical Immunology*, 206, 9–14.
- Katz, J. A. (2004). *Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids*. *Gastroenterology Clinics*, 33(2), 171–189.
- Khan, A. A., Piris, J., & Truelove, S. (1977). *An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine*. *The Lancet*, 310(8044), 892–895.
- Κοτσαμίδα, Ε. Σ. (2021). *Κλινική εμπειρία από τη χορήγηση αντί-tnf στη θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντεροπαθειών*.
- Kozuch, P. L., & Hanauer, S. B. (2008). *Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy*. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(3), 354.
- Kreuter, R., Wankell, M., Ahlenstiel, G., & Hebbard, L. (2019). *The role of obesity in inflammatory bowel disease*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865(1), 63–72.
- Kühn, F., & Klar, E. (2015). *Surgical principles in the treatment of ulcerative colitis*. *Visceral Medicine*, 31(4), 246–250.
- Lakatos, P. L., Vegh, Z., Lovasz, B. D., David, G., Pandur, T., Erdelyi, Z., ... others (2013). *Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? results from a population-based incident cohort*. *Inflammatory bowel diseases*, 19(5), 1010–1017.
- Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). *Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review*. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(46), 8571.
- Le Berre, N., Heresbach, D., Kerbaol, M., Caulet, S., Bretagne, J., Chaperon, J., ... Ramée, M. (1995). *Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis*. *Journal of clinical pathology*, 48(8), 749–753.
- Lemann, M., Chamiot-Prieur, C., Mesnard, B., Halphen, M., Messing, B., Rambaud, J., ... Modigliani, R. (1996). *Methotrexate for the treatment of*

- refractory crohn's disease*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 10(3), 309–314.
- Lemann, M., Galian, A., Rutgeerts, P., HEUVERZWIJN, R. V., Cortot, A., Viteau, J., ... Modigliani, R. (1995). *Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 9(5), 557–562.
- Lennard, L. (2002). *Tpmt in the treatment of crohn's disease with azathioprine*. *Gut*, 51(2), 143–146.
- Lenti, M. V., Levison, S., Eliadou, E., Willert, R., Kemp, K., Carter, A., ... others (2018). *A real-world, long-term experience on effectiveness and safety of vedolizumab in adult patients with inflammatory bowel disease: The cross pennine study*. *Digestive and Liver Disease*, 50(12), 1299–1304.
- Leong, R. W., Mitrev, N., & Ko, Y. (2016). *Hygiene hypothesis: is the evidence the same all over the world?* *Digestive diseases*, 34(1-2), 35–42.
- Levine, J. S., & Burakoff, R. (2011). *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology & hepatology*, 7(4), 235.
- Levy, C., & Tremaine, W. J. (2002). *Management of internal fistulas in crohn's disease*. *Inflammatory bowel diseases*, 8(2), 106–111.
- Lewis, J. D., Gelfand, J. M., Troxel, A. B., Forde, K. A., Newcomb, C., Kim, H., ... Strom, B. L. (2008). *Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease*. *American Journal of Gastroenterology*, 103(6), 1428–1435.
- Li, X., Zhang, Z.-H., Zayed, H. M., Yun, J., Zhang, G., & Qi, X. (2021). *An insight into the roles of dietary tryptophan and its metabolites in intestinal inflammation and inflammatory bowel disease*. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(5), 2000461.
- Lichtenstein, G. R., Feagan, B. G., Cohen, R. D., Salzberg, B. A., Diamond, R. H., Chen, D. M., ... Sandborn, W. J. (2006). *Serious infections and mortality in association with therapies for crohn's disease: Treat registry*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(5), 621–630.
- Lie, M. R., Kreijne, J. E., & van der Woude, C. J. (2017). *Sex is associated with adalimumab side effects and drug survival in patients with crohn's disease*.



- Inflammatory bowel diseases, 23(1), 75–81.
- Long, M. D., Martin, C., Sandler, R. S., & Kappelman, M. D. (2013). *Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37(4), 420–429.
- Louis, E., Collard, A., Oger, A., Degroote, E., El Yafi, F. A. N., & Belaiche, J. (2001). *Behaviour of crohn's disease according to the vienna classification: changing pattern over the course of the disease*. *Gut*, 49(6), 777–782.
- Lügering, A., Schmidt, M., Lügering, N., Pauels, H.-G., Domschke, W., & Kucharzik, T. (2001). *Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active crohn's disease by using a caspase-dependent pathway*. *Gastroenterology*, 121(5), 1145–1157.
- MacDermott, R. P. (2000). *Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid*. *The American journal of gastroenterology*, 95(12), 3343.
- Mack, D. R., Young, R., Kaufman, S. S., Ramey, L., & Vanderhoof, J. A. (1998). *Methotrexate in patients with crohn's disease after 6-mercaptopurine*. *The Journal of pediatrics*, 132(5), 830–835.
- Mahajna, H., & Ben-Horin, S. (2020). *Novel bio-genetic predictors of response to biologic treatment in inflammatory bowel diseases*. *Current Opinion in Pharmacology*, 55, 132–140.
- Makowiec, F., Jehle, E. C., Becker, H.-D., & Starlinger, M. (1997). *Perianal abscess in crohn's disease*. *Diseases of the colon & rectum*, 40(4), 443–450.
- Malik, T. A. (2015). *Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors*. *Surgical Clinics*, 95(6), 1105–1122.
- Matveev, A. V. (2002). *The advantages of employing quantitative and qualitative methods in intercultural research: Practical implications from the study of the perceptions of intercultural communication competence by american and russian managers*. *Theory of communication and applied communication*, 1(6), 59–67.
- Meier, J., & Sturm, A. (2011). *Current treatment of ulcerative colitis*. *World journal of gastroenterology: WJG*, 17(27), 3204.
- Menard, S. (2002). *Applied logistic regression analysis (τ. 106)*. Sage.

- Mishra, R., Dhawan, P., Srivastava, A. S., & Singh, A. B. (2020). *Inflammatory bowel disease: Therapeutic limitations and prospective of the stem cell therapy*. *World Journal of Stem Cells*, 12(10), 1050.
- Morris, L. F., Harrod, M. J., Menter, M. A., & Silverman, A. K. (1993). *Methotrexate and reproduction in men: case report and recommendations*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 29(5), 913–916.
- Moskovitz, D. N., Van Assche, G., Maenhout, B., Arts, J., Ferrante, M., Vermeire, S., & Rutgeerts, P. (2006). *Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(6), 760–765.
- Μπαμπαλή, Α. (2014). *συσχετίσεις ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου με διαφορετικές εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα (Αδημοσίευτη διδακτορική διατριβή)*. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης (ΔΠΘ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής.
- Ng, S. C., Mak, J. W. Y., Pal, P., & Banerjee, R. (2020). *Optimising management strategies of inflammatory bowel disease in resource-limited settings in asia*. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(12), 1089–1100.
- Nguyen, V. Q., Mays, J. L., Lang, M., Wu, Y., Dassopoulos, T., Regueiro, M., . . . Sorrentino, D. (2018). *Knowledge gaps in the management of postoperative crohn's disease: a us national survey*. *Digestive diseases and sciences*, 63(1), 53–60.
- Nielsen, O. H., & Ainsworth, M. A. (2013). *Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease*. *New England Journal of Medicine*, 369(8), 754–762.
- Niewiadomski, O., Studd, C., Wilson, J., Williams, J., Hair, C., Knight, R., . . . others (2016). *Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease*. *Internal medicine journal*, 46(6), 669–676.
- Norman, K., Kirchner, H., Lochs, H., & Pirlich, M. (2006). *Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients*. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(21), 3380.
- Ντάργαρα, Β. (2020). *Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου: νοσηλευτική παρέμβαση*.

- Nunes, T., Etchevers, M. J., García-Sánchez, V., Ginard, D., Martí, E., Barreiro-de Acosta, M., ... others (2016). *Impact of smoking cessation on the clinical course of crohn's disease under current therapeutic algorithms: a multicenter prospective study*. *American Journal of Gastroenterology*, 111(3), 411–419.
- Ortizo, R., Lee, S. Y., Nguyen, E. T., Jamal, M. M., Bechtold, M. M., & Nguyen, D. L. (2017). *Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies*. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 29(9), 1064–1070.
- O'Toole, A., & Moss, A. C. (2015). *Optimizing biologic agents in ulcerative colitis and crohn's disease*. *Current gastroenterology reports*, 17(8), 1–8.
- Panés, J., Gomollon, F., Taxonera, C., Hinojosa, J., Clofent, J., & Nos, V. (2007). *Crohn's disease*. *Drugs*, 67(17), 2511–2537.
- Parkes, G. C., Whelan, K., & Lindsay, J. O. (2014). *Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(8), 717–725.
- Peake, S. T., Bernardo, D., Mann, E. R., Al-Hassi, H. O., Knight, S. C., & Hart, A. L. (2013). *Mechanisms of action of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents in crohn's disease*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(7), 1546–1555.
- Φουσέκης, P. (2019). *διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων*.
- Prosberg, M., Bendtsen, F., Vind, I., Petersen, A. M., & Gluud, L. L. (2016). *The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis*. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 51(12), 1407–1415.
- Ruemmele, F., Prieur, A., Talbotec, C., Goulet, O., & Schmitz, J. (2004). *Development of crohn disease during anti-tnf- $\alpha$  therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis*. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 39(2), 203–206.
- Sandborn, W. J., Present, D. H., Isaacs, K. L., Wolf, D. C., Greenberg, E., Hanauer, S. B., ... others (2003). *Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial*.

- Gastroenterology, 125(2), 380–388.
- Sands, B., & Siegel, C. (2016). Crohn's disease in sleisenger and fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
- Sands, B. E. (2007). *Inflammatory bowel disease: past, present, and future*. Journal of gastroenterology, 42(1), 16–25.
- Schaefer, B., Tobiasch, M., Viveiros, A., Tilg, H., Kennedy, N. A., Wolf, M., & Zoller, H. (2021). Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. British Journal of Clinical Pharmacology, 87(5), 2256–2273.
- Schoultz, M. (2012). The role of psychological factors in inflammatory bowel disease. British journal of community nursing, 17(8), 370–374.
- Sfikakis, P. P. (2010). The first decade of biologic tnf antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. TNF pathophysiology, 11, 180–210.
- Sternthal, M. B., Murphy, S. J., George, J., Kornbluth, A., Lichtiger, S., & Present, D. H. (2008). Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. American Journal of Gastroenterology, 103(4), 937–943.
- Strober, W., & Fuss, I. J. (2011). Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology, 140(6), 1756–1767.
- Tavarela Veloso, F. (2004). Skin complications associated with inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics, 20, 50–53.
- Theochari, N. A., Stefanopoulos, A., Mylonas, K. S., & Economopoulos, K. P. (2018). Antibiotics exposure and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review. Scandinavian journal of gastroenterology, 53(1), 1–7.
- Θωμάς, D. (2016). *φαρμακογενωμική ανάλυση ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ιφne) και συσχέτιση με ανταπόκριση στους αντι-tnf παράγοντες (Αδημοσίευτη διδακτορική διατριβή)*. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας . . . .

- Θεοδοσίου, Α. (2021). Ελκώδης κολίτιδα και νόσος του crohn. ο ρόλος του νοσηλευτή.
- Thia, K. T., Mahadevan, U., Feagan, B. G., Wong, C., Cockeram, A., Bitton, A., ... Sandborn, W. J. (2009). Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflammatory bowel diseases*, 15(1), 17–24.
- Thiele, K., Bierhaus, A., Autschbach, F., Hofmann, M., Stremmel, W., Thiele, H., ... Nawroth, P. (1999). Cell specific effects of glucocorticoid treatment on the *nf-κbp65/ikbα* system in patients with crohn's disease. *Gut*, 45(5), 693–704.
- Thomas, S. S., Borazan, N., Barroso, N., Duan, L., Taroumian, S., Kretzmann, B., ... Furst, D. E. (2015). Comparative immunogenicity of *tnf* inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs*, 29(4), 241–258.
- Τσιώτος, Δ. (2014). Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αντι-*tnf* θεραπείας σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Αδημοσίευτη διδακτορική διατριβή).
- Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 21(8), 1982–1992.
- Veloso, F. T., Carvalho, J., & Magro, F. (1996). Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. *Journal of clinical gastroenterology*, 23(1), 29–34.
- West, R., Van der Woude, C., Hansen, B., Felt-Bersma, R., Van Tilburg, A., Drapers, J., & Kuipers, E. (2004). Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 20(11-12), 1329–1336.
- Wilkins, T., Jarvis, K., & Patel, J. (2011). Diagnosis and management of crohn's disease. *American family physician*, 84(12), 1365–1375.
- Zawawi, D. (2007). Quantitative versus qualitative methods in social sciences:

*Bridging the gap.* Integration & Dissemination, 1(1), 3-4.

Μαντζούκας, (2003). Έρευνα και αντιληπτικά περιγράμματα: Τα είδη και η χρησιμότητά τους για τους ερευνητές νοσηλευτές. Νοσηλευτική, 42(4), 405-413.