



Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΕΝΗΛΙΚΩΝ



Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

«Θεραπεία με ενδοφλέβιο σίδηρο στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου»

Υπό

Ελένη Οικονόμου

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 -----

© Ελένη Οικονόμου



Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΕΝΗΛΙΚΩΝ



Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

"Treatment with intravenous iron in inflammatory bowel disease"

Eleni Oikonomou

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 -----

© Eleni Oikonomou

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Κατσάνος Χ. Κωνσταντίνος

*Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντολογίας του Τμήματος Ιατρικής
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

Μέλη: Χριστοδούλου Δημήτριος

*Καθηγητής Γαστρεντολογίας του Τμήματος Ιατρικής
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

Ελένη Αλμπάνη

Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής Νοσοκομείου Πατρών

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	8
Abstract	9
Κεφάλαιο 1 ^ο : Εισαγωγή	10
Κεφάλαιο 2 ^ο : Στόχος και σκοποί της εργασίας.....	12
2.1. Ερευνητική ερώτηση.....	12
2.2. Αιτιολόγηση/Σκεπτικό εργασίας.....	13
2.3. Αναστοχασμός.....	13
Κεφάλαιο 3 ^ο : Βιβλιογραφική Ανασκόπηση	14
3.1. Θεωρητικό Υπόβαθρο.....	14
3.2. Συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση.....	19
3.3. Κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας.....	20
3.4. Ερευνητικό κενό.....	22
Κεφάλαιο 4 ^ο : Σχεδιασμός έρευνας.....	23
4.1. Επιστημολογία.....	23
4.2. Μεθοδολογία.....	24
4.3. Δειγματοληπτική τεχνική.....	26
4.4. Κριτήρια αποδοχής και αποκλεισμού του δείγματος.....	27
4.5. Περιγραφή δείγματος.....	27
4.6. Περιγραφή χώρου.....	28
4.7. Μέθοδος συλλογής δεδομένων.....	28
4.8. Ηθική έρευνας.....	30
4.9. Μέθοδος ανάλυσης δεδομένων.....	30
Κεφάλαιο 5 ^ο : Αποτελέσματα της έρευνας.....	31
5.1. Παρουσίαση στατιστικών στοιχείων.....	31
5.2. Ανάλυση δεδομένων.....	32
5.2.1. Αλλεργία μετά την χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.....	32
5.2.2. Αιμοσφαιρίνη (HBG) -Αιματοκρίτης (HCT)	33
5.2.3. Ολικός σίδηρος-Φερριτίνη	35
5.2.4. Βιταμίνη Β12-Φυλλικό οξύ.....	36
5.3. Περίληψη αποτελεσμάτων.....	38
Κεφάλαιο 6 ^ο : Συζήτηση	39
6.1. Συζήτηση αποτελεσμάτων.....	39
6.2. Αξιολόγηση της ερευνητικής διαδικασίας.....	41
6.3. Προτάσεις και αποδοχή των αποτελεσμάτων της έρευνας.....	42
Κεφάλαιο 7 ^ο : Συμπεράσματα.....	43

Περιεχόμενα γραφημάτων και εικόνων

Γράφημα 1: Το φύλο των ασθενών που αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης.....	27
Γράφημα 2: Η δόση ενδοφλέβιου σιδήρου που χορηγήθηκε στους ασθενείς.....	28
Γράφημα 3: Το ποσοστό εμφάνισης αλλεργίας των ασθενών μετά από ενδοφλέβια έγχυση σιδήρου (0,5-1g).....	32
Γράφημα 4: Επίπεδα αιμοσφαιρίνης των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.	34
Γράφημα 5: Επίπεδα αιματοκρίτη των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.	34
Γράφημα 6: Επίπεδα φερριτίνης των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.	35
Γράφημα 7: Επίπεδα ολικού σιδήρου των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.	36
Γράφημα 8: Επίπεδα βιταμίνης B12 των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.	37
Γράφημα 9: Επίπεδα φυλλικού οξέος ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.	37
Εικόνα 1: Βασικές διαφορές ανάμεσα στα συμπτώματα, την ηλικία εμφάνισης και την παθοφυσιολογία της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας.	15
Εικόνα 2: Επιπολασμός και συχνότητας των ΙΦΝΕ παγκοσμίως. Παρατηρείται ότι μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών παρατηρούνται στις ΗΠΑ, τη Βόρεια Ευρώπη και την Αυστραλία.....	16
Εικόνα 3: Παράγοντες κινδύνου και συμπτώματα των ΙΦΝΕ. Παρατηρούμε ότι από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου είναι το γενετικό υπόβαθρο, διαταραχές στην ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος και οι διατροφικές συνήθειες. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι αιμορραγίες, διάρροιες, κοιλιακό άλγος και αυξημένος κίνδυνος καρκίνος του παχέος εντέρου.	18
Εικόνα 4: Η θεραπευτική προσέγγιση των ΙΦΝΕ. Στη βάση της θεραπευτικής προσέγγισης αμινοσαλικυλικά και αντιβιοτικά και εν συνεχεία είναι τα γλυκοκορτικοειδή, τα ανοσοκατασταλτικά, θεραπείες βιολογικού παράγοντα και χειρουργική αντιμετώπιση.....	19

Ευχαριστίες

Με την περάτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου κ. Κωνσταντίνο Κατσάνο που μου έδωσε αυτή την ευκαιρία, αλλά και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Επίσης θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για όλες τις συμβουλές και υποδείξεις που μου παρείχε για την διαπεραίωση της παρούσας εργασίας, καθώς και για τις γνώσεις που αποκόμισα καθ' όλη την διάρκεια. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην συνάδελφο μου Παναγιώτα Παππά, νοσηλεύτρια της γαστρεντερολογικής κλινικής, η οποία με βοήθησε στην συλλογή των στοιχείων, μου παρείχε πληροφορίες και με συμβούλεψε πάρα πολύ ώστε να βγει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στον σύζυγο μου και την κόρη μου για την υπομονή τους αλλά και για τη συνεχή στήριξη και συμπαράσταση που μου έδειξαν σε όλο αυτό το υπέροχο ταξίδι. Με σεβασμό και εκτίμηση προς όλους όσους συμμετέχουν και μας δίνουν τέτοιες ευκαιρίες για την καλύτερη εξέλιξη μας μέσα από τα μεταπτυχιακά αυτά προγράμματα.

Περίληψη

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) απασχολούν ολοένα και μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού κυρίως του ανεπτυγμένου κόσμου. Στο φάσμα των νόσων που χαρακτηρίζονται ως ΙΦΝΕ ανήκουν η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn. Και οι δυο νόσοι αφορούν αυτοάνοσα νοσήματα με χρόνια φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα και εμφανίζουν παρόμοια κλινική εικόνα.

Οι παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν οι τιμές αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, των οποίων τα επίπεδα είναι μειωμένα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ εξαιτίας των διάρροϊκών κενώσεων που συνοδεύονται από αιμορραγίες. Στη συνέχεια, αναλύθηκαν τα επίπεδα φερριτίνης, και επίπεδα σιδήρου. Ακόμα, μελετήθηκαν και τα επίπεδα των βιταμινών του συμπλέγματος Β που αποτελούν δείκτες της μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

Οι δυο ομάδες ασθενών (φυσιολογική απόκριση στην σίδηρο-αλλεργική αντίδραση στον σίδηρο) παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη. Τα επίπεδα της φερριτίνης δηλώνουν ότι όλοι οι ασθενείς μπορούν να χαρακτηριστούν ως σιδηροπενικοί ενώ οι ασθενείς δεν εμφάνισαν μεγαλοκυτταρική αναιμία αφού οι τιμές Β12 και φυλλικού κυμαίνονται σε φυσιολογικές τιμές.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is affecting an increasing number of the population, especially in the developed world. Ulcerative colitis and Crohn's disease belong to the range of diseases characterized as IFN. Both diseases are autoimmune diseases with chronic inflammation of the digestive tract and show a similar clinical picture.

The parameters studied were hematocrit and hemoglobin values, the levels of which are reduced in patients with IFN due to diarrheal stools accompanied by bleeding. Ferritin levels and iron levels were then analyzed. Also, the levels of B-complex vitamins that are indicators of megaloblastic anemia were studied.

The two groups of patients (normal response to iron-allergic reaction to iron) show similar hemoglobin and hematocrit values. Ferritin levels indicate that all patients can be classified as iron deficient while patients have not developed large cell anemia as B12 and folate levels are normal.

Κεφάλαιο 1^ο: Εισαγωγή

Ως Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσου του Εντέρου (ΙΦΝΕ) καλούνται χρόνιες ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος. Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα είναι οι νόσοι που βρίσκονται στην κατηγορία νοσημάτων ΙΦΝΕ και την τελευταία δεκαετία αποτελούν ένα ελκυστικό πεδίο μελέτης. Κατά τον 20^ο αιώνα έχει αυξηθεί σημαντικά ο επιπολασμός της νόσου, με επιδημιολογικά στοιχεία να δείχνουν ότι οι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με ΙΦΝΕ είναι περίπου 1,5 εκ στις ΗΠΑ και 2 εκ στην Ευρώπη (Fourie et al., 2018, Feakins et al., 2021).

Τα συμπτώματα των νόσων αυτών είναι κόπωση, ανορεξία, βλεννοαιματηρές κενώσεις συνοδευόμενες από κολλοειδή κοιλιακό πόνο, ναυτία, έμετος. Από τις πλέον συνηθισμένες έξω-εντερικές επιπλοκές είναι η αναιμία. Οι συνηθέστερες μορφές αναιμίας που μπορούν να παρατηρηθούν είναι η σιδηροπενική αναιμία και η αναιμία χρόνιας νόσου. Για την αντιμετώπιση της αναιμίας χορηγείται συμπλήρωμα σιδήρου από του στόματος είτε ενδοφλεβίως (Feakins et al., 2021).

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να μελετηθούν οι πιθανές αλλεργικές αντιδράσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου (Feakins et al., 2021, Fourie et al., 2018).

Στο δεύτερο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας θα διατυπωθεί το ερευνητικό ερώτημα και ο λόγος για τον οποίο πραγματοποιείτε η μελέτη καθώς και η προσωπική εμπλοκή με το παρόν θέμα. Στο τρίτο κεφάλαιο θα παρουσιασθεί η βιβλιογραφική ανασκόπηση, όπου αρχικά γίνεται η ανάλυση του υπόβαθρου του θέματος και η διαδικασία αναζήτησης των υπό μελέτη εργασιών (χρήση λέξεων-κλειδίων, χρήση βάσεων δεδομένων και τα κριτήρια αποδοχής και απόρριψης που ελήφθησαν υπ' όψη). Μετά την τελική επιλογή των μελετών που καλύπτουν το θέμα με μεγαλύτερη ακρίβεια, πραγματοποιείται ανάλυση της βιβλιογραφίας και εντοπίζεται το ερευνητικό κενό το οποίο έρχεται να καλύψει η μελέτη. Εν συνεχεία, στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται ανάλυση της μεθοδολογίας που ακολουθείται, η τεχνική δειγματοληψίας που χρησιμοποιείται καθώς και οι μέθοδοι συλλογής και ανάλυσης δεδομένων. Στο πέμπτο κεφάλαιο γίνεται παρουσίαση σε θεματικές ενότητες των αποτελεσμάτων και τέλος στο έκτο κεφάλαιο τα αποτελέσματα συσχετίζονται με τα ήδη δημοσιευμένα στη

διεθνή βιβλιογραφία. Τέλος, στο έβδομο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα βασικότερα αποτελέσματα της εργασίας.

Κεφάλαιο 2^ο: Στόχος και σκοποί της εργασίας

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των επιπλοκών που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ύστερα από τη χορήγηση ενδοφλεβίου σιδήρου με έμφαση στις αλλεργικές αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν. Σκοποί της εργασίας είναι:

1. Η μελέτη της επίδρασης του ενδοφλέβιου σιδήρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ
2. Η εμφάνιση επιπλοκών μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου
3. Η πιθανή εμφάνιση αλλεργιών σε ασθενείς μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου

Για την επίτευξη των ανωτέρω στόχων πραγματοποιήθηκε μελέτη των μικροβιολογικών και βιοχημικών εξετάσεων ασθενών με ΙΦΝΕ μετά την χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.

2.1. Ερευνητική ερώτηση

Από τις πλέον διαδεδομένες και επιστημονικά ενδεδειγμένες διαδικασίες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι η Ιατρική Βασισμένη σε Ενδείξεις. Κατά τη διαδικασία αυτή χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός πληροφοριών που προέρχονται από την υπό διερεύνηση μελέτη, την υπάρχουσα βιβλιογραφία, την κλινική εμπειρία και την κατάσταση του ασθενούς (Brown, 2019).

Η ερώτηση διατυπωμένη σύμφωνα με το μοντέλο PICO στοχεύει στην καλύτερη δυνατή διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος της μελέτης. Το ακρωνύμιο PICO προέρχεται από τις λέξεις **People** (πληθυσμός, δηλαδή ποια είναι η μερίδα αυτή του πληθυσμού η οποία θα ευνοηθεί από την παρούσα έρευνα. π.χ. ενήλικες, νοσοκομειακοί ασθενείς, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη), **Intervention** (παρέμβαση, δηλαδή ποια είναι η σχεδιασμένη δράση η οποία θα πραγματοποιηθεί στον υπό μελέτη πληθυσμό), **Comparison** (σύγκριση, η εναλλακτική δράση που θα μπορούσε να έχει τα ίδια αποτελέσματα) και **Outcome** (τελικό αποτέλεσμα)(Roever, 2018, Brown, 2019).

Για τη συγκεκριμένη εργασία το ερευνητικό ερώτημα κατά PICO είναι:

Ποιες είναι οι επιπλοκές (O) της θεραπείας με ενδοφλέβιο σίδηρο (I) σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς νόσους του εντέρου (P) σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (C) (Brown, 2019).

2.2. Αιτιολόγηση/Σκεπτικό εργασίας

Η παρούσα εργασία πιστεύεται ότι μπορεί να δώσει μια πλήρη και με σαφήνεια εικόνα των επιπλοκών, με έμφαση τις αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Θα καταγραφούν τα βασικά σημεία του βιοχημικού ελέγχου των ασθενών αυτών μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση και θα αποτελέσει γνώση για τον πλέον κατάλληλο χειρισμό των ασθενών αυτών μετά από την καθιερωμένη χορήγηση σιδήρου.

2.3. Αναστοχασμός

Η μακρόχρονη πορεία μου ως νοσηλεύτρια στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ), η καθημερινή τριβή και επαφή μου με ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία ενδοφλέβιου σιδήρου σε συνδυασμό με τον ολοένα αυξανόμενο ασθενών με ΙΦΝΕ στο Δυτικό κόσμο, αποτέλεσε τη βάση για την ενασχόλησή μου με το συγκεκριμένο θέμα. Βασικός επίσης παράγοντας είναι και η ανάγκη των ασθενών με ΙΦΝΕ που έχουν εμφανίσει αναιμία και χρήζουν θεραπείας με σίδηρο και η αύξηση του επιπέδου ποιότητας ζωής τους αποτελούν το κυρίαρχο μέλημα μου.

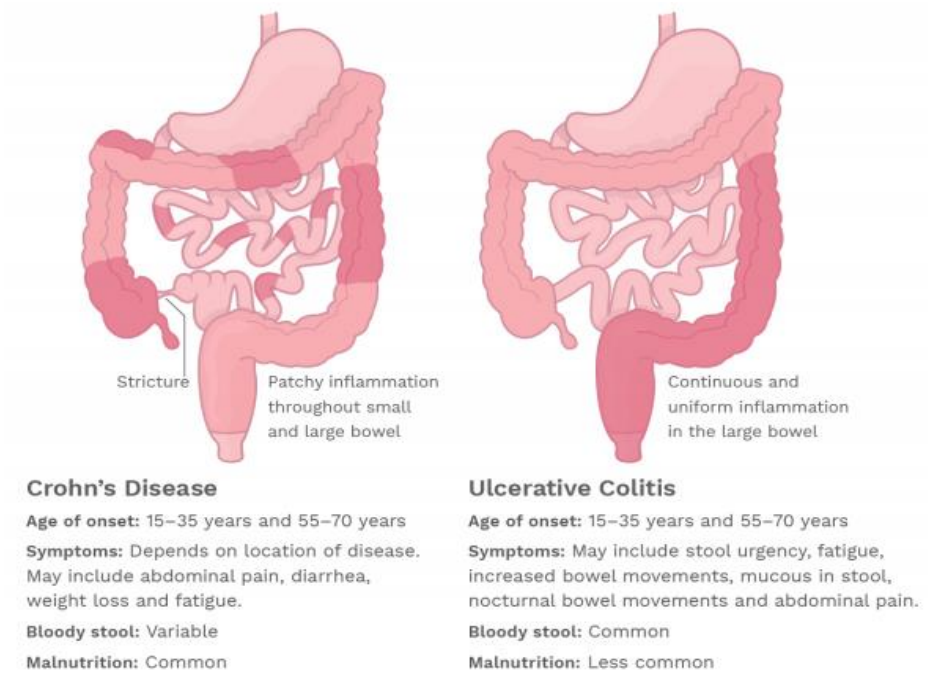
Κεφάλαιο 3^ο: Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

3.1. Θεωρητικό Υπόβαθρο

Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα ανήκουν στην ομάδα ασθενειών που καλούνται ως ιδιοπαθείς νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ) και χαρακτηρίζονται από χρόνιες φλεγμονές στον πεπτικό σωλήνα, χωρίς γνωστή αιτιολογία. Εκδηλώνονται με ποικιλία εντερικών και εξωεντερικών εκδηλώσεων που οφείλονται σε φλεγμονές (εξοίδηση, αιμορραγία και βλάβες) στο πεπτικό σύστημα (González-Regueiro and Gutiérrez Grobe, 2016).

Η νόσος του Crohn αφορά φλεγμονώδη πάθηση, κυρίως, της τελικής μοίρας του παχέος εντέρου (τμήμα του ειλεού) και ανάλογα τη σοβαρότητα μπορεί να εκτείνεται από τη στοματική κοιλότητα έως και τον πρωκτό. Επίσης, μπορεί εκταθεί σε όλες τις στιβάδες του εντερικού τοιχώματος. Όσο πιο εκτεταμένη είναι φλεγμονή στο πεπτικό σωλήνα τόσο αδύνατη είναι η χειρουργική αντιμετώπιση της ασθένειας (Akbariomi and Heidari, 2018).

Η ελκώδης κολίτιδα, αντίθετα, χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδεις αντιδράσεις μόνο του παχέος εντέρου και μπορεί να προσβάλλει μόνο την εσωτερική στιβάδα του, δηλαδή αποκλειστικά το βλεννογόνο. Οι βλάβες ξεκινούν κυρίως από το ορθό και μπορούν να επεκταθούν έως τον ειλέο (Kobayashi et al., 2020).

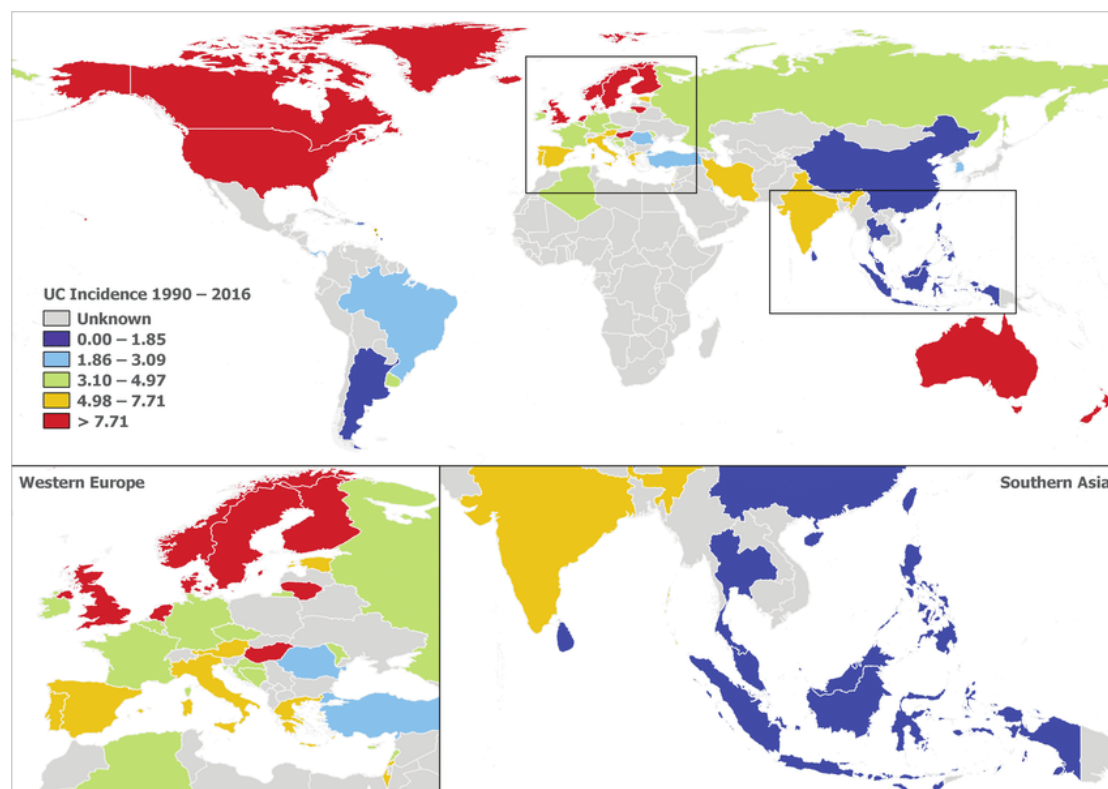


Εικόνα 1: Βασικές διαφορές ανάμεσα στα συμπτώματα, την ηλικία εμφάνισης και την παθοφυσιολογία της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας.

Και οι δυο οι ασθένειες χαρακτηρίζονται από χρόνιες παθήσεις και εναλλαγές περιόδων επιδείνωσης συμπτωμάτων (εξάρσεις) με περιόδους υποχώρησης συμπτωμάτων (υφέσεις). Το μεγαλύτερο μέρος των συμπτωμάτων είναι κοινό και τις δυο ασθένειες και σε μεγάλο βαθμό διαφοροποιούνται σε ότι αφορά τη διαφορετική εντόπιση της προσβολής του πεπτικού. Σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των συμπτωμάτων παίζει και η διατροφή. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ αντιμετωπίζουν κάποιες δυσκολίες στην καθημερινή τους δραστηριότητα όμως επί το πλείστο η αντιμετώπιση των νόσων γίνεται με κατάλληλη θεραπευτική αγωγή (Cushing and Higgins, 2021, Gajendran et al., 2019).

Ο λόγος εκδήλωσης των ΙΦΝΕ μπορεί να έχει γενετικό υπόβαθρο (απορρύθμιση γονιδίων που σχετίζονται με την αυτοφαγία, τη σηματοδότηση χημειοκινών και κυτταροκινών) ή περιβαλλοντικό υπόβαθρο (διατροφή, λοιμώξεις, στρες, αντιβιοτικά, κάπνισμα και λήψη αντιφλεγμονωδών φαρμάκων). Από κοινού γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στο επιθηλιακό φραγμό του εντερικού βλεννογόνου και να οδηγήσουν σε βακτηριακή εισροή της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, από τον αυλό στο εντερικό τοίχωμα και τελικώς την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Denson et al., 2013).

Η έναρξη εκδήλωσης ΙΦΝΕ πραγματοποιείται στο ηλικιακό εύρος μεταξύ 15-40 έτη και η συχνότητα εμφάνισης είναι διαφορετική ανά φυλή και εθνικότητα με τους έγχρωμους και τους ισπανόφωνους συγκριτικά με τους λευκούς και τους Εβραίους. Επίσης, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ παρατηρείται σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική και σημαντικά μειωμένη συχνότητα σε Μέση Ανατολή και Ασία (Benchimol et al., 2014). Συγκεκριμένα, στη Βόρεια Αμερική παρατηρείται 2,2-19,2 περιστατικά ανά 100.000 άτομα για την ελκώδη κολίτιδα και 3,1-10,2 ανά 100.000 άτομα για τη νόσο Crohn. Ο επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας στις ΗΠΑ αντιστοιχεί σε 238 περιστατικά ανά 100.000 άτομα και 201 περιστατικά νόσου Crohn ανά 100.000 άτομα. Αντίστοιχα, οι βόρειες ευρωπαϊκές χώρες εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ σε σύγκριση με χώρες της νότιας Ευρώπης. Στην Ελλάδα η επίπτωση των ΙΦΝΕ κυμαίνεται από 4-11 νέες διαγνώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως (Aniwan et al., 2019).



Εικόνα 2: Επιπολασμός και συχνότητας των ΙΦΝΕ παγκοσμίως. Παρατηρείται ότι μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών παρατηρούνται στις ΗΠΑ, τη Βόρεια Ευρώπη και την Αυστραλία.

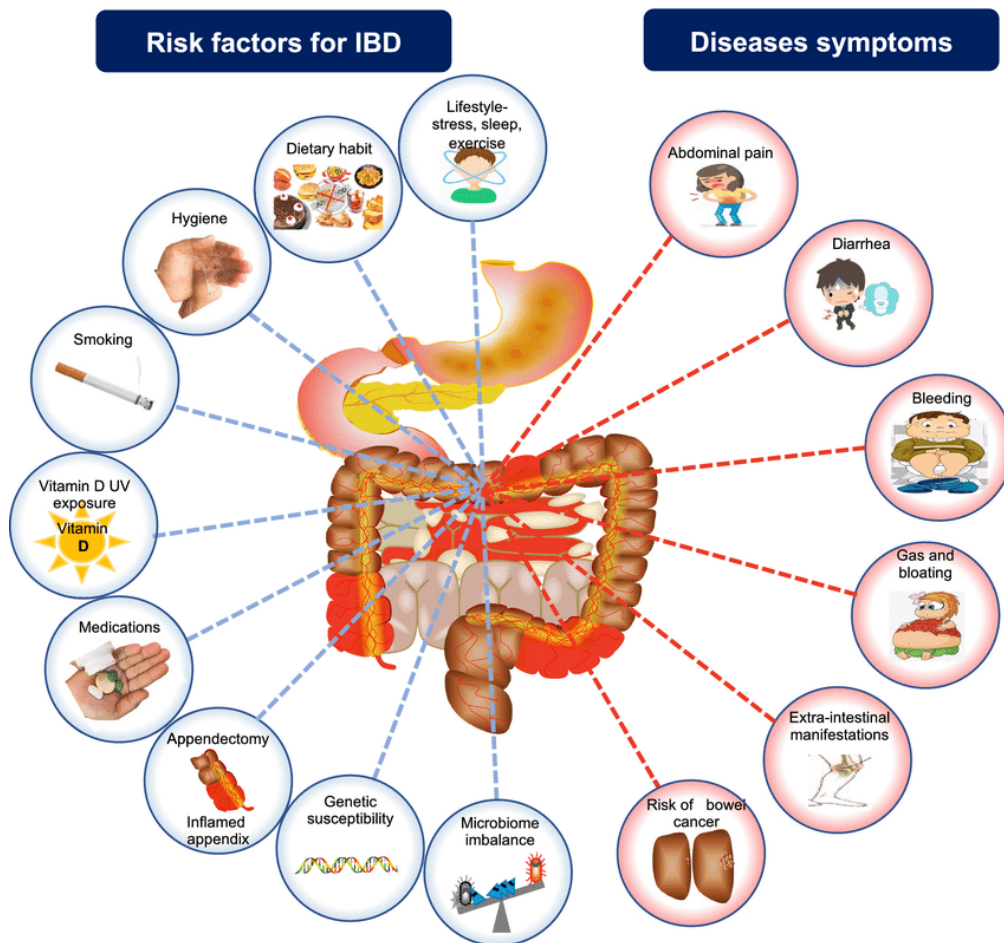
Η ύπαρξη γενετικών συνδρόμων (π.χ. νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου), το κάπνισμα και η διατροφή, η αυξημένη πρόληψη ζάχαρης έχουν συσχετισθεί με αύξηση κινδύνου

εμφάνισης της νόσου, ενώ η μακροχρόνια λήψη φυτικών ινών, με κυριότερα τα φρούτα, έχει συσχετιστεί με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης νόσου του Crohn αλλά όχι με ελκώδη κολίτιδα.

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται μέχρι και στο 30% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και περιλαμβάνουν εκδηλώσεις κυρίως από τις αρθρώσεις, τους οφθαλμούς, το δέρμα και το ήπαρ. Μερικές από αυτές έχουν παράλληλη δραστηριότητα με την εντεροπάθεια (πχ οζώδες ερύθημα, επισκληρίτιδα, αρθρίτιδα). Άλλες (πχ ιερολαγονίτιδα) έχουν κλινική δραστηριότητα ανεξάρτητη από τη δραστηριότητα της εντεροπάθειας. Επίσης, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία έχει συσχετιστεί με τη νόσο (Ephgrave, 2007).

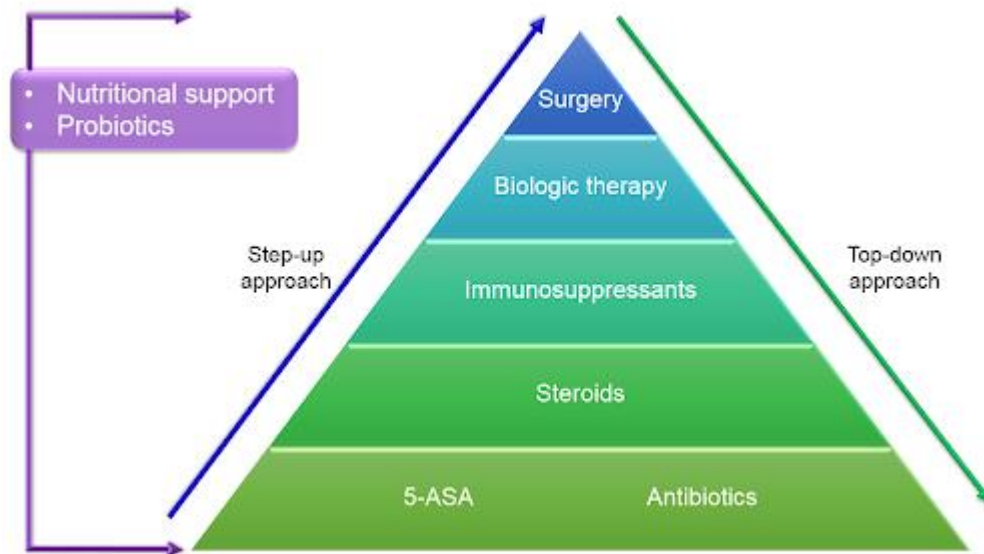
Οι επιπλοκές της νόσου του Crohn κατηγοριοποιούνται σε τοπικές και εξωεντερικές. Οι κυριότερες τοπικές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν στην νόσο του Crohn είναι : εντερική απόφραξη, αιμορραγία, διάτρηση, συρίγγια σε 20-40% των ασθενών (τυφλά με σχηματισμό ενδοκοιλιακών αποστημάτων, εντεροεντερικά με συμμετοχή λεπτού εντέρου, παχέος έντερου και στομάχου, με γειτονικά όργανα όπως ουροδόχο κύστη και κόλπο και εξωτερικά) και περιοριστικές φλεγμονές (Iglesias et al., 2009).

Όσον αφορά τις εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn, παρουσιάζει κοινές επιπλοκές με την ελκώδη κολίτιδα εξωεντερικές εκδηλώσεις. Ανάμεσα σε αυτές είναι: μυοσκελετικές εκδηλώσεις (αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα στο 1-5% των περιπτώσεων, ιερολαγονίτιδα που παρατηρείται μέχρι το 50% των περιπτώσεων, ολιγοαρθροπάθεια τύπου I, τύπου II περιφερική πολυαρθροπάθεια), δερματικές εκδηλώσεις (οζώδες ερύθημα και γαγγραινώδες πυόδερμα), οφθαλμικές εκδηλώσεις (επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα, καταρράκτης), εκδηλώσεις στο ήπαρ (αύξηση ηπατικών ενζύμων, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, χολαγγειοκαρκίνωμα), μεταβολική οστική νόσος (συχνή παρουσία οστεοπενίας, οστεοπόρωσης ή και οστικών καταγμάτων), αναιμία (η πιο συχνή εξωεντερική εκδήλωση) (Guillo et al., 2020).



Εικόνα 3: Παράγοντες κινδύνου και συμπτώματα των ΙΦΝΕ. Παρατηρούμε ότι από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου είναι το γενετικό υπόβαθρο, διαταραχές στην ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος και οι διατροφικές συνήθειες. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι αιμορραγίες, διάρροιες, κοιλιακό άλγος και αυξημένος κίνδυνος καρκίνος του παχέος εντέρου.

Για τη θεραπεία της νόσου του Crohn, χρησιμοποιούνται τα από του στόματος αμινοσαλικυλικά (σουλφασαλαζίνη, μεσαλαζίνη), γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη), ανοσοκατασταλτικά (μεθοτρεξάτη, μερκαπτοπουρίνη, αζαθειοπρίνη), θεραπείες βιολογικού παράγοντα (μονοκλωνικά αντισώματα, π.χ., infliximab, adalimumab, certolizumab) και αναστολείς JAK κινασών (Tofacitinib, Filgotinib) (Cushing and Higgins, 2021).



Εικόνα 4: Η θεραπευτική προσέγγιση των ΙΦΝΕ. Στη βάση της θεραπευτικής προσέγγισης αμινοσαλικυλικά και αντιβιοτικά και εν συνεχεία είναι τα γλυκοκορτικοειδή, τα ανοσοκατασταλτικά, θεραπείες βιολογικού παράγοντα και χειρουργική αντιμετώπιση.

3.2. Συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση

Οι μηχανές αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση βιβλιογραφίας για την παρούσα μελέτη ήταν η βάση δεδομένων Pubmed και το Google Scholar. Στις δυο αυτές μηχανές αναζήτησης έγινε χρήση λέξεων κλειδιών οι οποίες συνδυάστηκαν με τους τελεστές Boole για το συνδυασμό των λέξεων κλειδιών. Ο τελεστής Boole που χρησιμοποιήθηκε ήταν το AND/ΚΑΙ όπου συνδέει δύο ή περισσότερες λέξεις ή/και φράσεις και οδηγεί σε πιο συγκεκριμένα αποτελέσματα (Samadzadeh et al., 2013). Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “Inflammatory bowel diseases”, “ulcerative colitis”, “Crohn’s disease”, “intravenous iron”, “anemia”, “allergies” και “adverse effects”. Τα αποτελέσματα που ανακτήθηκαν από το συνδυασμό των αναζητήσεων αυτών ήταν αρχικά 241 όταν χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις “Inflammatory bowel diseases” AND “intravenous iron”, περαιτέρω περιορισμός (96 αποτελέσματα) πραγματοποιήθηκε όταν προστέθηκε η φράση “side effects” ενώ μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε όταν προστέθηκε και η λέξη “allergies” όπου τα αποτελέσματα έγιναν 9. Τέλος, όταν προστέθηκε και το φίλτρο χρονολογίας τα αποτελέσματα ήταν μόνο 7. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση για πιο συγκεκριμένα “ulcerative colitis” AND “intravenous iron” εμφανίστηκαν 78 αποτελέσματα και όταν στην αναζήτηση προστέθηκε και ο όρος “side effects” τα αποτελέσματα περιορίστηκαν περαιτέρω σε

30 αποτελέσματα και όταν προστέθηκε το φίλτρο της χρονολογίας περιορίστηκαν σε 20. Μόνο 1 εγγραφή υπήρχε για όταν προστέθηκε και η λέξη κλειδί “allergies”. Αντίστοιχη αναζήτηση πραγματοποιήθηκε και για τις φράσεις “Crohn’s disease” AND “intravenous iron” όπου εμφανίστηκαν 96 αποτελέσματα, τα οποία περιορίστηκαν περαιτέρω (σε 36 εγγραφές) με τη προσθήκη της φράσης “side effects” ενώ επίσης μόνο 1 εγγραφή εμφανίστηκε όταν προστέθηκε η λέξη “allergies”. Τέλος, με το συνδυασμό των φράσεων “Crohn’s disease” AND “intravenous iron” AND “side effects” σε συνδυασμό με το φίλτρο της χρονολογίας τα διαθέσιμα αποτελέσματα ήταν 24. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο της χρονολογίας, με σκοπό τον περιορισμό των ερευνών στις πιο πρόσφατες της τελευταίας επταετίας, 2014-2021. Επιπλέον, επιλέχθηκαν εργασίες που έχουν δημοσιευθεί σε έγκριτα νοσηλευτικά και ιατρικά περιοδικά (Samadzadeh et al., 2013).

3.3. Κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας

Από τις πλέον συνηθισμένες εξωεντερικές επιπλοκές των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου είναι η αναιμία η οποία εκδηλώνεται ως σιδηροπενική αναιμία είτε ως χρόνια αναιμία και συχνά συναντώνται και ταυτόχρονα και οι δυο μορφές. Η αναιμία επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών, την ικανότητα τους να εργαστούν αλλά και τις γνωστικές τους λειτουργίες. Η βασικότερη αιτία για την ανεπάρκεια σιδήρου είναι η χρόνια αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ή χαμηλή ικανότητα απορρόφησης του σιδήρου (Portela et al., 2016). Συγκεκριμένα για τη νόσο του Crohn, η ανεπάρκεια σιδήρου είναι συνδεδεμένη με την υπερβολική κινητικότητα του εντέρου και η καταστροφή του βλεννογόνου του εντέρου. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn έχει φανεί ότι υπάρχουν αυξημένα επίπεδα ηπατιδίνης και κυτταροκινών όπως των παραγόντων TNF α , IFN- γ και IL-1. Τα αυξημένα επίπεδα ηπατιδίνης σε συνδυασμό με τη φερροπορτίνη ενεργοποιούν την αποικοδόμηση των λυσοσωμάτων μέσω της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού JNK2 και οδηγούν στην αναστολή της απευλευθέρωσης σιδήρου από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα (Yueying et al., 2020, Sobrado et al., 2015).

Αναιμία παρουσιάζεται περίπου στο 27% των ασθενών με νόσο του Crohn και στο 21% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας σιδήρου ενδείκνυται η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου διότι εμφανίζει καλύτερα

αποτελέσματα συγκριτικά με τη θεραπεία με από του στόματος χορήγησης σιδήρου. Η από του στόματος χορήγηση δε φαίνεται να είναι τόσο αποτελεσματική εξαιτίας της μειωμένης απορρόφησης σιδήρου από το γαστρεντερικό σωλήνα λόγω των φλεγμονών που παρατηρούνται, με αποτέλεσμα την πιο αργή επαναφορά των επιπέδων σιδήρου στα φυσιολογικά (Gordon et al., 2021). Ενδεικτικά, σε ασθενείς με νόσο του Crohn έχει παρατηρηθεί ότι περίπου μόνο το 10% απορροφάται από τη δόση που αρχικά είχε δοθεί, ενώ στους μισούς περίπου ασθενείς (51%) που έχει χορηγηθεί σίδηρος από στόματος έχει παρατηρηθεί ναυτία, διάρροια ακόμα και διάβρωση του γαστρικού βλεννογόνου. Σε αντίστοιχη μελέτη που πραγματοποιήθηκε επίσης στη Μεγάλη Βρετανία σε 87 ενήλικες (εκ των οποίων οι 60 είχαν διαγνωσθεί με νόσο του Crohn και οι 20 με ελκώδη κολίτιδα) το 51% των ασθενών εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια όταν τους χορηγήθηκε σίδηρος από το στόμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν ήταν δυσκοιλιότητα, άλγος, ναυτία και διάρροιες (Lugg et al., 2014) (Stein et al., 2018a)

Στην αγορά υπάρχουν διαφορετικά προϊόντα σιδήρου με σκοπό τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χορηγούνται είναι υψηλού και χαμηλού μοριακού βάρους δεξτράνη σιδήρου, γλυκονικός σίδηρος και καρβοξυμαλτόζη σιδήρου. Σε μια μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ελσίνκι σε 87 ασθενείς με ΙΦΝΕ, εκ των οποίων οι 41 είχαν διαγνωσθεί με νόσο Crohn και 40 με ελκώδη κολίτιδα οι βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν ήταν ερεθισμός φλεβών (σε 3 ασθενείς) και εξανθήματα σε 2 ασθενείς, ναυτία σε 1 ασθενή, ζάλη σε 1 ασθενή και αιμάτωμα επίσης σε 1 ασθενή (Kangaspunta et al., 2018) (Nielsen et al., 2018)

Σε μια άλλη μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 197 ασθενείς με ΙΦΝΕ (84 με νόσο του Crohn και 94 με ελκώδη κολίτιδα) από 37 πόλεις της Γερμανίας, μελετήθηκαν οι τιμές CRP (C- δρώσα πρωτεΐνη) ως ένας μάρτυρας φλεγμονής για να προσδιοριστεί η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών από τη λήψη σιδήρου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασαν μόνο 16 ασθενείς (8%), με την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που καταγράφεται να είναι ο ερεθισμός δέρματος, τοπική ερυθρότητα στην περιοχή έγχυσης και ιδρώτας (11/16 ασθενείς). Η δεύτερη πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που καταγράφεται είναι αντίδραση από το γαστρεντερικό όπως ναυτία και έμετος (Stein et al., 2018b)

Αντίστοιχη μελέτη έχει πραγματοποιηθεί και σε παιδιά ηλικίας 2-21 ετών τα οποία έχουν διαγνωσθεί με ΙΦΝΕ και παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα σιδήρου, στη Φιλαδέλφεια. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν 72, με μέσο όρο ηλικίας 14,5 έτη. Οι βασικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου ήταν πόνος στο σημείο της έγχυσης, υπέρταση και υπόταση καθώς και βραδυκαρδία αλλά σε καμία περίπτωση δεν πραγματοποιήθηκε κάποια αναφυλακτική αντίδραση(Stein et al., 2018c)

Επίσης, σε μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Μεγάλη Βρετανία όπου αφορούσε 41 παιδιά διαγνωσμένα με ΙΦΝΕ ηλικίας κάτω των 12 ετών δε σημειώθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Papadopoulos et al., 2018)

Συμπερασματικά, όπως φαίνεται από τη μελέτη της βιβλιογραφίας, η ενδοφλέβια χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου είναι πιο ασφαλής και πιο αποτελεσματική συγκριτικά με την από του στόματος χορήγηση τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά που έχουν διαγνωσθεί με ΙΦΝΕ. Η συχνότητα και η σοβαρότητα ανεπιθύμητων ανεργιών της ενδοφλέβιας έγχυσης είναι πιο μικρή με αποτέλεσμα να καθίσταται η θεραπεία καλώς ανεκτή από τους ασθενείς.

3.4. Ερευνητικό κενό

Η ανάλυση και η μελέτη της βιβλιογραφίας όπως αυτή παρουσιάστηκε στις προηγούμενες υποενότητες οδηγεί σε μια αναλυτική παρουσίαση της σημασίας της χορήγησης του ενδοφλέβιου σιδήρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ οι οποίοι εμφανίζουν αναιμία. Η σημασία της χορήγησης σιδήρου είναι καθοριστικής σημασίας για αυτήν την κατηγορία ασθενών. Στην παρούσα εργασία θα γίνει προσπάθεια να μελετηθούν οι πιθανές επιπλοκές που παρατηρούνται ύστερα από την ενδοφλέβια έγχυση σιδήρου στους ασθενείς με ΙΦΝΕ με μεγαλύτερη βάση να δίνεται στην έμφαση στην εμφάνιση αλλεργιών. Η εμφάνιση αλλεργιών αποτελεί ένα πεδίο το οποίο δεν είναι πλήρως μελετημένο στη βιβλιογραφία αφού οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στα πλεονεκτήματα της ενδοφλέβιας χορήγησης έναντι της από του στόματος χορήγησης καθώς και στις κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αυτές καταγράφονται, αλλά υπάρχει σημαντική έλλειψη περιπτώσεων που εμφανίζουν κάποια αλλεργική αντίδραση ύστερα από τη λήψη ενδοφλέβιου σιδήρου (Yueying et al., 2020, Lugg et al., 2014, Sobrado et al., 2015).

Κεφάλαιο 4^ο: Σχεδιασμός έρευνας

4.1. Επιστημολογία

Η ανάγκη των ανθρώπων να εξηγήσουν και να κατανοήσουν φαινόμενα και ερωτήματα που δημιουργούνται κατά το πέρασμα των ετών, οδηγούν στην εξέλιξη της επιστήμης. Μέσω αυτής ο άνθρωπος στοχεύει στην πρόβλεψη και την πρόληψη μελλοντικών συμβάντων με σκοπό να τα ελέγξει και να τα τροποποιήσει προς δικό του όφελος. Με τον όρο επιστημολογία αναφερόμαστε στον τρόπο με τον οποίο μπορεί ο ερευνητής να διεκπεραιώσει τα προβλήματα που προκύπτουν από την ασχολία του με την επιστήμη. Η επιστημολογία της λέξης επιστημολογία προκύπτει από τις λέξεις επιστήμη και λόγος και περιγράφει τη γένεση και την εξέλιξη της έρευνας και των επιστημών, ευελπιστώντας να αναδείξει τα αίτια που καθόρισαν την έως τώρα πορεία της επιστήμης. Στις μέρες μας ως επιστημολογία ορίζεται ο τρόπος αναφοράς στις σχέσεις μεταξύ του ατόμου το οποίο αναζητά τη γνώση (ερευνητής) και του αντικειμένου με το οποίο έχει επιλέξει να ασχοληθεί. Η αποσαφήνιση της θέσης του ερευνητή ορίζει ισχυρές βάσεις με σκοπό την αντίληψη της γνώσης, ταυτόχρονα με την εις βάθος κατανόηση του ερευνητή με το αντικείμενο μελέτης του. Ένα αποσαφηνισμένο και ξεκάθαρο ερευνητικό πρόγραμμα ή αλλιώς «αντιληπτικό πρόγραμμα» αποτελεί ένα δόκιμο τρόπο για την παρουσίαση μιας ερευνητικής διαδικασίας με αποτέλεσμα η γνώση αυτή η οποία αποκτάται μπορεί να θεωρηθεί έγκυρη και αξιόπιστη. Πρακτικά, το αντιληπτικό πρόγραμμα αποτελείται από το άτομο που δρα και το περιβάλλον με το οποίο αλληλεπιδρά. Η επιστημονική κοινότητα έχει καταλήξει σε 4 αντιληπτικά προγράμματα, τη μετα-θετικιστική, τη νέο-θετικιστική, τη σχετιστική και τη θετικιστική επιστημολογία (Mantzoukas, 2008).

Στη μετα-θετικιστική επιστημολογία υπάρχει αποδοχή μιας αληθινής πραγματικότητας από τον ερευνητή η οποία δεν είναι δυνατό να κατανοηθεί πλήρως, εξαιτίας της φύσης του φαινομένου και των ερωτημάτων (Mantzoukas, 2007).

Η σχετιστική επιστημολογία αφορά την αντίληψη του ερευνητή στη μη ύπαρξη μιας μοναδικής και αντικειμενικής πραγματικότητας, αλλά ο κάθε συμμετέχοντας βιώνει και αισθάνεται μια δική του πραγματικότητα. Η πραγματικότητα αυτή είναι εξ ολοκλήρου υποκειμενική και έχει την ικανότητα να παίρνει διαφορετικές μορφές ανάλογα με το υποκείμενο. Όλα τα πιθανά δημιουργήματα είναι εξίσου ενημερωμένα,

σωστά και αληθινά. Η βάση του περιγράμματος αυτού αποτελείται από κοινωνικά και πειραματικά αποτελέσματα (Mantzoukas, 2007).

Τέλος, όσον αφορά τη θετικιστική επιστημολογία, υπάρχει μια αντικειμενική και ανεξάρτητη πραγματικότητα την οποία ο ερευνητής αντιλαμβάνεται και οι απόψεις που διατυπώνει αντικατοπτρίζουν αυτήν την πραγματικότητα. Μέσα από αυτό το περίγραμμα κατανοείται τέλεια η πραγματικότητα και το υπό μελέτη φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί πλήρως. Η αντικειμενικότητα είναι ο οδηγός του ερευνητή ο οποίος πρέπει να μείνει ανεπηρέαστος από τα αποτελέσματα και ο ίδιος οφείλει να μην τα επηρεάσει (Drakopoulos et al., 2015).

Στην παρούσα εργασία θα ακολουθηθεί η θετικιστική επιστημολογία, αφού οι συμμετέχοντες πάσχουν από μια νόσο, τους χορηγείται ένα φάρμακο του οποίου το αποτέλεσμα έχει μια μοναδική πραγματικότητα και επιτρέπεται η αντικειμενική και μοναδική διατύπωση της.

4.2. Μεθοδολογία

Ο ερευνητής μέσω της μεθοδολογίας καλείται να απαντήσει το ερευνητικό ερώτημα το οποίο ο ίδιος έχει κατασκευάσει, με τη μεθοδολογία να αποτελεί το βασικότερο κομμάτι της έρευνάς του. Υπάρχει μια πληθώρα παραμέτρων οι οποίες συντελούν στη δομή της μεθοδολογίας στις οποίες ο ερευνητής πρέπει να είναι προσεκτικός κατά το σχεδιασμό του ερευνητικού του πρωτοκόλλου. Οι παράμετροι της μεθοδολογίας αφορούν τα μέσα και τα υλικά τα οποία θα χρησιμοποιήσει ο ερευνητής με σκοπό την ολοκλήρωση της έρευνάς του, αφορούν τις τεχνικές και τις μεθόδους τις οποίες έχει επιλέξει ή σχεδιάσει ο ίδιος. Μια έρευνα μπορεί να ταξινομηθεί ως προς τη δυνατότητα της αξιοποίησης των αποτελεσμάτων σε εφαρμοσμένη και βασική έρευνα, μπορεί να ταξινομηθεί ως προς τον τρόπο συλλογής δεδομένων σε κοινωνιομετρική και ψυχομετρική, ως προς το χώρο διεξαγωγής, ως προς τον αριθμό του πλήθους του δείγματος. Τέλος, με βάση το είδος και την ποσότητα των αποτελεσμάτων η μελέτη μπορεί να ταξινομηθεί σε ποσοτική ή ποιοτική.

Η ποιοτική έρευνα επιλέγεται για την ανάλυση ιδεών, πεποιθήσεων, εμπειριών, συμπεριφορών και αντιλήψεων της ομάδας μελέτης που έχει επιλέξει ο ίδιος ο ερευνητής. Ο αριθμός του δείγματος, σε αυτόν τον τρόπο μελέτης, είναι περιορισμένος

ενώ η στατιστική ανάλυση των συμπερασμάτων είναι αδύνατη. Ο εκάστοτε ερευνητής οφείλει στην αρχή της μελέτης του να εντοπίζει τα κατάλληλα άτομα ή ομάδες που θα συμμετέχουν στην έρευνα και επιπλέον να βρει τον κατάλληλο τρόπο προσέγγισης των ατόμων που θα συμμετάσχουν με σκοπό να αναπτύξει μια σχέση εμπιστοσύνης και συνεργασίας. Μόλις ολοκληρωθούν οι παραπάνω προϋποθέσεις ο ερευνητής οφείλει να καταγράψει σε μια έκθεση την ανάλυση του ερευνητικού του ερωτήματος και να απαντήσει όσο το δυνατόν καλύτερα σε αυτό. Επίσης, σε μια ποιοτική μελέτη, ο μελετητής με γνώμονα τη δική του παρατήρηση πρέπει να είναι σε θέση να ερμηνεύσει, να κατανοήσει και να αποτυπώσει ανθρώπινες εμπειρίες και συμπεριφορές. Πιο γενικευμένα, η ποιοτική μελέτη, απαντά στο ερώτημα «πώς;» και «γιατί;» (Galanis, 2018).

Στον αντίποδα των ερωτημάτων «πώς;» και «γιατί;» βρίσκεται η ποσοτική μελέτη η οποία ασχολείται με τη συχνότητα εμφάνισης μιας ασθένειας, χαρακτηριστικού ή συμπεριφοράς. Για τη μελέτη αυτή, απαιτείται ένας ψηλός αριθμός δείγματος σε σύγκριση με την ποιοτική μελέτη, όπου ο αριθμός αυτός είναι ικανοποιητικός για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Ο τύπος αυτός μελέτης έχει ως στόχο τον υψηλό αριθμό συλλογής δεδομένων, με τα δεδομένα αυτά να πρέπει να βρίσκονται σε μορφή στατιστικών στοιχείων ενώ παράλληλα η σύγκριση των μεταβλητών τους να μπορεί να δώσει μια σαφή απάντηση στο υπό μελέτη ερώτημα. Τέλος, σε μια ποσοτική μελέτη οι κυριότερες μέθοδοι συλλογής δεδομένων είναι οι συστηματικές μετρήσεις και τα ερωτηματολόγια (Galanis, 2018).

Στην παρουσία διπλωματική εργασία, γίνεται καταγραφή των παραμέτρων του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με ΙΦΝΕ μετά από χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως, και επειδή τα δεδομένα που συλλέγονται αποτελούν συστηματικές μετρήσεις, επιλέχθηκε η ποσοτική έρευνα.

4.3. Δειγματοληπτική τεχνική

Μια τεχνική δειγματοληψίας είναι η αντιπροσωπευτική δειγματοληψία ή αλλιώς δειγματοληψία με πιθανότητες, η οποία περιλαμβάνει τις τεχνικές απλής/τυχαίας δειγματοληψίας και στρωματοποιημένης δειγματοληψίας.

Η απλή τυχαία δειγματοληψία εξασφαλίζει την ίση πιθανότητα για τους συμμετέχοντες του δείγματος οι οποίοι επιλέγονται τυχαία μέσω κλήρωσης. Η συστηματική δειγματοληψία επιλέγει τους συμμετέχοντες με κανονικά διαστήματα σε ένα δειγματοληπτικό πλαίσιο. Από το πλαίσιο αυτό προκύπτει ένα κλάσμα το οποίο ισούται με τον αριθμό του δείγματος προς το γενικό πληθυσμό και ονομάζεται κλάσμα δειγματοληψίας. Τέλος, στη δειγματοληψία με πιθανότητες ανήκει και η στρωματοποιημένη δειγματοληψία, στην οποία ο πληθυσμός χωρίζεται σε κατηγορίες (στρώματα) και σε κάθε κατηγορία συγκεντρώνονται όσο πιο ομοιογενή στοιχεία γίνεται (Issari and Pourkos, 2015).

Μια δεύτερη κατηγορία αφορά τη δειγματοληψία κρίσης ή αλλιώς δειγματοληψία χωρίς πιθανότητες και περιλαμβάνει τις τεχνικές δειγματοληψίας ποσοστών και δειγματοληψίας χιονοστιβάδας. Στη δειγματοληψία ποσοστών υπάρχει πολύ μεγάλη ομοιότητα με τη στρωματοποιημένη δειγματοληψία και διαφέρουν στο γεγονός ότι κάθε συμμετέχοντας επιλέγεται από διαφορετικά στρώματα με βάσει τα κριτήρια που θέτει ο ίδιος ο ερευνητής. Επιπλέον, η δειγματοληψία χιονοστιβάδας αποτελεί την πιο διαδομένη μέθοδο δειγματοληψίας όπου αρχικά συγκεντρώνεται ένας αριθμός συμμετεχόντων οι οποίοι στη συνέχεια επιλέγουν τους επόμενους συμμετέχοντες που θα αποτελούν το δείγμα. Τέλος, στην κατηγορία αυτή ανήκει και η δειγματοληψία σκοπιμότητας όπου το δείγμα αποτελείται από συγκεκριμένες ομάδες του πληθυσμού και η δειγματοληψία πραγματοποιείται κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες και προϋποθέσεις.

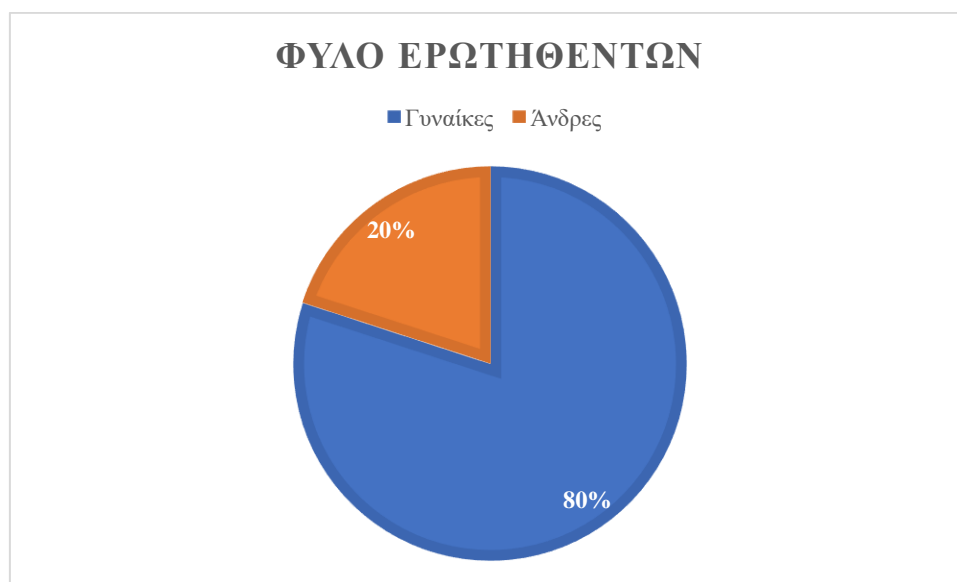
Στην παρούσα μελέτη, το δείγμα αφορά ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις (αναιμία) βρίσκονται υπό αγωγή με ενδοφλέβιο σίδηρο, οπότε η δειγματοληψία πραγματοποιείται με την τεχνική δειγματοληψία σκοπιμότητας.

4.4. Κριτήρια αποδοχής και αποκλεισμού του δείγματος

Στην παρούσα διπλωματική εργασία το κριτήριο αποδοχής του δείγματος αφορούσε τη διάγνωση των συμμετεχόντων με ΙΦΝΕ οι οποίοι παρακολουθούνται από τη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και εμφανίζουν αναιμία, της οποίας η θεραπευτική προσέγγιση πραγματοποιείται με ενδοφλέβιο σίδηρο.

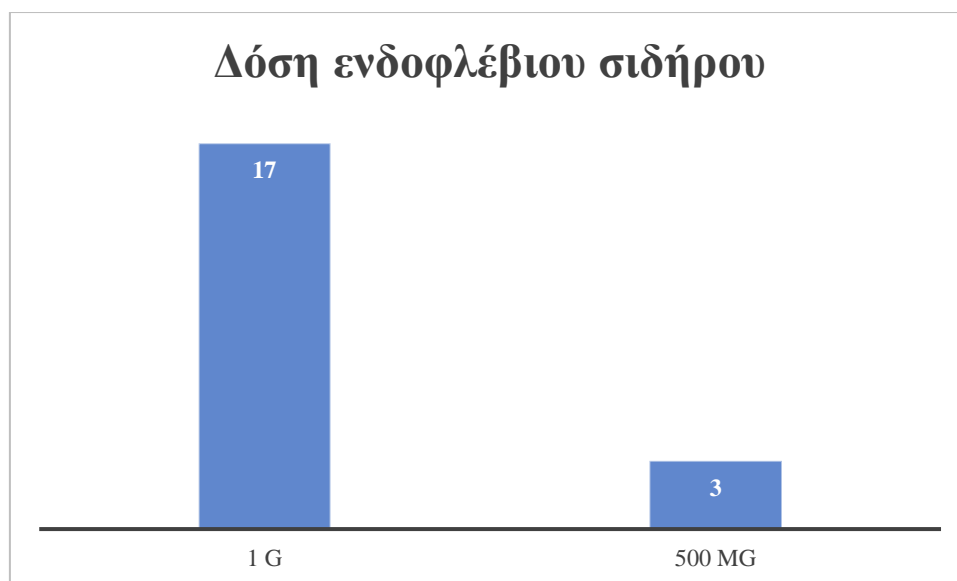
4.5. Περιγραφή δείγματος

Στην παρούσα διπλωματική εργασία το δείγμα αποτελούνταν από ασθενείς με ΙΦΝΕ οι οποίοι ήταν υπό παρακολούθηση από τη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ). Οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν αναιμία και για το λόγο αυτό βρίσκονταν υπό αγωγή με ενδοφλέβιο σίδηρο. Αξίζει να σημειωθεί ότι το δείγμα είναι σκόπιμο αφού επιλέχθηκε μια ομάδα ασθενών με συγκεκριμένο νόσημα για τη μελέτη βιοχημικών παραγόντων του αίματος. Αρχικά, όσον αφορά την ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 18-51 ετών, με το μέσο όρο ηλικίας να είναι $47,6 \pm 14,9$. Το δείγμα αποτελούνταν από συνολικά 20 ασθενείς εκ των οποίων οι 16 ήταν γυναίκες και οι 4 άνδρες 9 (Γράφημα 1).



Γράφημα 1: Το φύλο των ασθενών που αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης

Ακόμα, όσον αφορά τις δόσεις όπου έλαβαν, η μέση δόση που χορηγήθηκε ήταν 925 mg \pm 183, με τους 17/20 να έχουν λάβει 1g σιδήρου και οι 3/20 να έχουν λάβει 500mg (Γράφημα 2).



Γράφημα 2: Η δόση ενδοφλέβιου σιδήρου που χορηγήθηκε στους ασθενείς.

4.6. Περιγραφή χώρου

Ο χώρος διεξαγωγής της μελέτης έγινε στη Γαστρεντερολογική Κλινική του ΠΓΝΙ με τη σύμφωνη γνώμη του Διευθυντή της Κλινικής κ. Δημήτριου Χριστοδούλου.

4.7. Μέθοδος συλλογής δεδομένων

Η χρήση ερωτηματολογίων, δευτερογενών πηγών, η χρήση προσωπικής ή τηλεφωνικής συνέντευξη και η μέθοδος της άμεσης παρατήρησης, όλα μαζί συντελούν τις μεθόδους συλλογής δεδομένων. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος συλλογής δεδομένων είναι αυτή της **προσωπικής συνέντευξης**. Η μέθοδος αυτή έχει ως κύριο χαρακτηριστικό της την επικοινωνία και την αμεσότητα μεταξύ του ερευνητή και του ερωτώμενου. Αρχικά ο ερευνητής προσπαθεί με διάφορα κριτήρια και πολύ προσεκτικά να επιλέξει το δείγμα και στην συνέχεια προσπαθεί να αναπτύξει μία σχέση συνεργασίας με αυτό. Το επόμενο βήμα αφορά την συνέντευξη, όπου πρίν ξεκινήσει η διαδικασία, ο ερευνητής οφείλει να εξηγήσει στον ερωτώμενο τον σκοπό της έρευνας του και να του μοιράσει

τα κατάλληλα έγγραφα με τα οποία ο ερωτώμενος θα δώσει την συγκατάθεσή του για την συμμετοχή του στην έρευνα. Στις περιπτώσεις όπου μία συνέντευξη δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί δια ζώσης, τότε η συνέντευξη πραγματοποιείται τηλεφωνικά ή στις μέρες και ψηφιακά μέσω διάφορων ηλεκτρονικών εφαρμογών (ZOOM, Skype, MS-TEAMS). Η μέθοδος **τηλεφωνικών συνεντεύξεων**, έχει ένα βασικό μειονέκτημα το οποίο αφορά την έλλειψη σωματικής επαφής, η οποία οδηγεί στην μειωμένη εμπιστοσύνη από τον ερωτώμενο.

Μία άλλη μέθοδος, με την οποία ένας ερευνητής μπορεί να συλλέξει δεδομένα που αφορούν το ερευνητικό του ερώτημα, είναι η χρήση ειδικά διαμορφωμένων ερωτηματολογίων. Τα ερωτηματολόγια χρησιμοποιούνται κυρίως σε ποσοτικές μελέτες. Το δείγμα μπορεί να λάβει τα ερωτηματολόγια είτε εξ' επαφής, είτε ηλεκτρονικά είτε μέσω ταχυδρομείου. Η πληρότητα, η σαφήνεια, η συνοχή και η κατάλληλη δομή είναι τα στοιχεία που πρέπει να απαρτίζονται σε ένα ερωτηματολόγιο. Επιπλέον θα πρέπει να περιλαμβάνονται σαφείς οδηγίες για την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, να είναι σύντομα ώστε να μην κουράζουν τον συμμετέχοντα και να υπάρχει κατάλληλη κωδικοποίηση με σκοπό την εύκολη και γρήγορα καταγραφή και εξαγωγή των αποτελεσμάτων. Συνήθως στην αρχή κάθε ερωτηματολογίου αναγράφονται δημογραφικά στοιχεία του ερωτώμενου τα οποία αφορούν την ηλικία, την οικογενειακή κατάσταση, το φύλο και την εργασία. Στη συνέχεια για ακολουθούν οι ερωτήσεις οι οποίες είναι προσαρμοσμένες και προσεκτικά επιλεγμένες από τον ερευνητή και έχουν ως σκοπό να εξυπηρετήσουν την απάντηση στο αρχικό του ερευνητικό ερώτημα. Ακόμα η πιο συχνή κωδικοποίηση αποτελεσμάτων είναι αυτή της κλίμακας Linkert., στην οποία ο ερωτώμενος πρέπει να διαλέξει έναν αριθμό από μία διαβαθμισμένη κλίμακα. Πιο συγκεκριμένα η κλίμακα Linkert έχει έναν ελάχιστο και έναν μέγιστο αριθμό και ο ερωτώμενος καλείται να επιλέξει αυτόν όπου ανταποκρίνεται περισσότερο στην απάντησή του. (Π.χ. Πόσο ευχαριστημένοι είστε από την εταιρεία; Επιλέξτε έναν αριθμό από το 1-5, με το 1 να αντιστοιχεί στο Καθόλου και το 5 στο Εξαιρετικά).

Η χρήση **δευτερογενών πηγών** αποτελεί μία άλλη μέθοδο συλλογής δεδομένων. Δευτερογενείς πηγές μπορούν να αποτελούν αρχεία, δημοσιεύσεις και άλλες πηγές πληροφόρησης. Τέτοιου είδους μέθοδος χρησιμοποιείται κυρίως σε κλινικές μελέτες στις οποίες εξετάζονται διάφοροι βιοχημικοί παράγοντες, η συλλογή μέσω δευτερογενών μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε για ποιοτικές είτε για ποσοτικές μελέτες.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος δευτερογενών πηγών με σκοπό την καταγραφή και τη στατιστική ανάλυση διάφορων βιοχημικών παραγόντων που αφορούσαν τους ασθενείς που συμπεριλαμβάνονταν στο δείγμα.

Οι πληροφορίες αντλήθηκαν από το αρχείο εξετάσεων που υπάρχει στο σύστημα του ΠΓΝΙ και όπου αναγράφονται οι αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι των ασθενών ύστερα από την ανάλυση αίματος. Στα δεδομένα που αντλήθηκαν από το αρχείο τηρήθηκε η ανωνυμία.

4.8. Ηθική έρευνας

Δύο ζητήματα τα οποία είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με την επιστημονική έρευνα αφορούν την ηθική και την δεοντολογία. Η ηθική αναφέρεται κυρίως στην προστασία προσωπικών δεδομένων ατόμων που αποτελούν το δείγμα, την συγκατάθεσή τους και επιπλέον αφορούν και την χρήση και μεταχείριση πειραματόζωων σε περίπτωση που αυτά είναι αναγκαία για την διεξαγωγή της μελέτης. Στην Ελλάδα σήμερα υπάρχει η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής η οποία διαχειρίζεται τα θέματα βιοηθικής σε έρευνες που αφορούν τις βιοϊατρικές επιστήμες. Η συγκεκριμένη μελέτη διέπεται από το νομοθετικό και δεοντολογικό πλαίσιο του Γενικού Κανονισμού (ΕΕ 2016/679) για την προστασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα ο οποίος τέθηκε σε εφαρμογή την 25^η Μαρτίου του 2018.

4.9. Μέθοδος ανάλυσης δεδομένων

Τα αποτελέσματα τα έχουμε εξάγει σε μορφή αριθμητικών δεδομένων που αντιστοιχούν σε μια μεταβλητή. Τα δεδομένα αυτά εν συνεχεία εισήχθησαν σε φύλλο SPSS για να πραγματοποιηθεί η στατιστική ανάλυσή τους με t-test. Από το φύλλο αυτό έγινε ο υπολογισμός του μέσου όρου και της σταθερής απόκλισης (SD) για κάθε μια από τις απαντήσεις σε κάθε κλίμακα

Κεφάλαιο 5^ο: Αποτελέσματα της έρευνας

5.1. Παρουσίαση στατιστικών στοιχείων

Από αναζήτηση στους ηλεκτρονικούς φακέλους των ασθενών που βρίσκονται στο αρχείο της γαστρεντερολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) προέκυψε η ανάλυση των στοιχείων στους οποίους πραγματοποιήθηκε χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου σε δόσεις 0,5 και 1 g. Οι ασθενείς αυτοί είχαν διαγνωστεί με ΙΦΝΕ. Οι παράγοντες οι οποίοι μελετήθηκαν αφορούν την αιμοσφαιρίνη (HGB) ο αιματοκρίτης (HCT) το φυλλικό οξύ, η φερριτίνη, η βιταμίνη B12 και ο ολικός σίδηρος μετά την χορήγηση του ορού σιδήρου.

Πιο συγκεκριμένα το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη B12 ανήκουν στις βιταμίνες του συμπλέγματος B και είναι δείκτες μακροκυτταρικής αναιμίας, δηλαδή παθολογικής κατάστασης η οποία χαρακτηρίζεται από λιγότερα αλλά μεγαλύτερου μεγέθους ερυθρά αιμοσφαίρια και μειωμένη μεταφορά οξυγόνου. Ο σίδηρος και η φερριτίνη είναι δείκτες σιδηροπενικής αναιμίας καθώς και δείκτες χρόνιας αναιμίας με τα επίπεδα της φερριτίνης να είναι μειωμένα σε αιμορραγίες του πεπτικού και εντερικές διαταραχές. Τέλος οι παράγοντες αυτοί συγκρίθηκαν μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν αλλεργική αντίδραση με τον ορό σιδήρου σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογική απόκριση απέναντι σε αυτόν.

Οι φυσιολογικές τιμές για τους παράγοντες που αναφέρθηκαν προηγουμένως παρουσιάζονται στην παρακάτω πίνακα

Πίνακας 1: Φυσιολογικές τιμές των υπό μελέτη αιματολογικών και βιοχημικών παραγόντων.

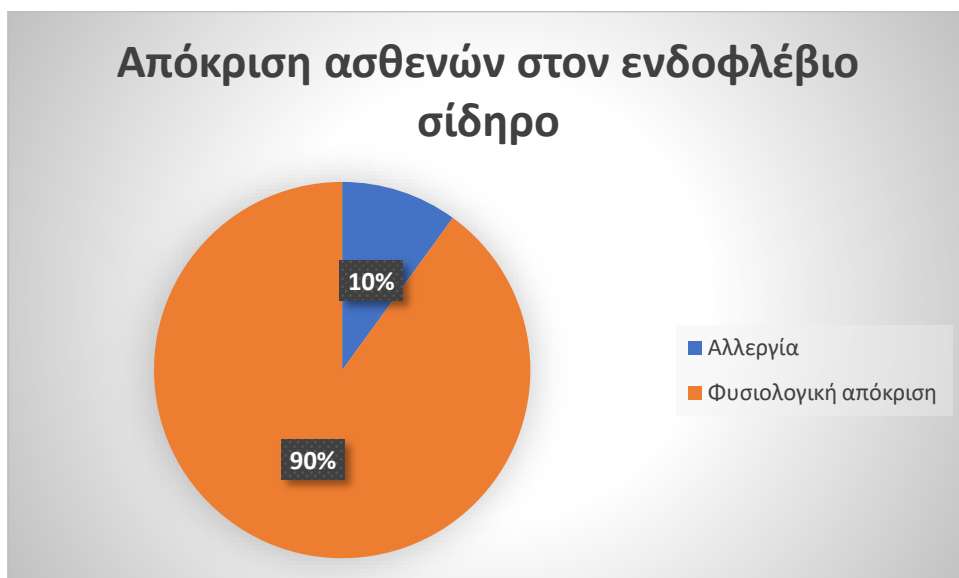
Αιμοσφαιρίνη (HGB)	Άνδρες	13,0-18,8 g/dl
	Γυναίκες	11,6-16,4 g/dl
Αιματοκρίτης (HCT)	Άνδρες	40-52%
	Γυναίκες	36-48%
Φυλλικό οξύ (B9)	Άνδρες	2-10 ng/ml
	Γυναίκες	
Βιταμίνη B12	Άνδρες	200-900 pg/ml
	Γυναίκες	

Ολικός σίδηρος ορού (Fe)	Άνδρες	55-160 µg
	Γυναίκες	45-155µg
Φερριτίνη	Άνδρες	16-370 ng/ml
	Γυναίκες	<50 ετών 6-142 ng/ml
		>50 ετών 16-412 ng/ml

5.2. Ανάλυση δεδομένων

5.2.1. Αλλεργία μετά την χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του σιδήρου το 90% των ασθενών δεν εμφάνισε κάποια επιπλοκή ή ανέφερε κάποια ενόχληση. Υπήρξε όμως ένα 10% των ασθενών όπου παρατηρήθηκαν φαινόμενα αλλεργικών αντιδράσεων, στο σκεύασμα του σιδήρου. Οι αλλεργική αντίδραση εκδηλώθηκε στα πρώτα πέντε λεπτά της έγχυσης, όπου οι ασθενείς αισθάνθηκαν καύσο στο πρόσωπο. Για την αντιμετώπιση της αλλεργικής αντίδρασης ειδοποιήθηκε η εφημερεύον ιατρός και χορηγήθηκαν, 125mg κορτικοστεροειδούς (μεθυλπρεδνιζολόνη, εμπορική ονομασία Medrol) και μία αμπούλα (4mg/4ml) αντισταμινικού φαρμάκου (διμεθινδένη, εμπορική ονομασία Fenistil). Στην συνέχεια τους χορηγήθηκαν άλλα 125mg Medrol με σκοπό την μείωση της αλλεργικής αντίδρασης.

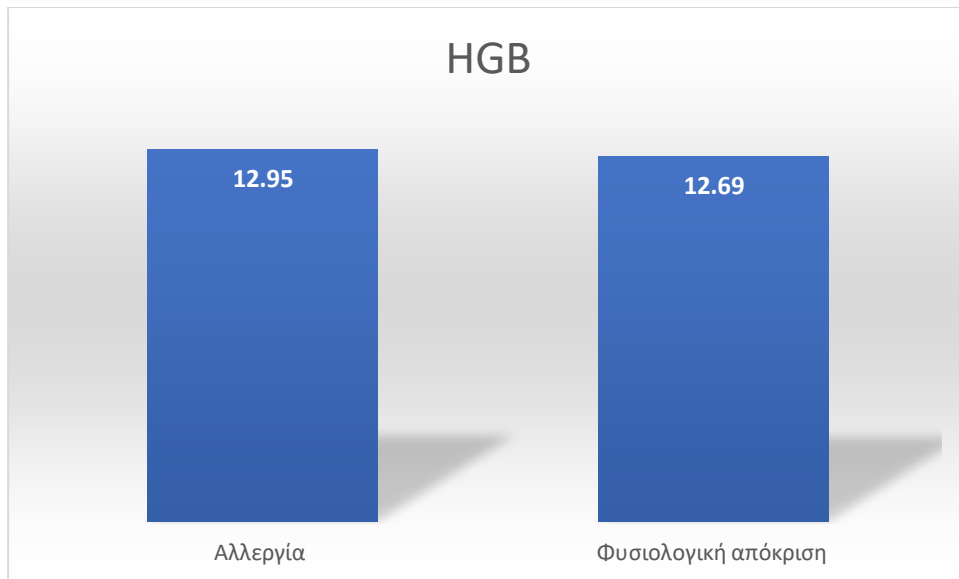


Γράφημα 3: Το ποσοστό εμφάνισης αλλεργίας των ασθενών μετά από ενδοφλέβια έγχυση σιδήρου (0,5-1g).

5.2.2. Αιμοσφαιρίνη (HBG) -Αιματοκρίτης (HCT)

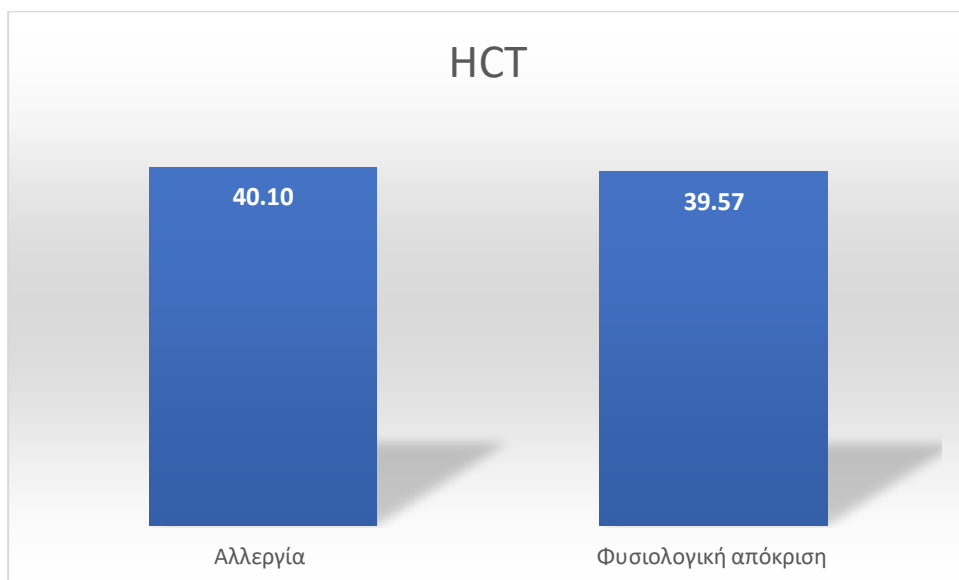
Όπως αναφέρθηκε και στο τρίτο κεφάλαιο η αναιμία αποτελεί μια από τις πιο συχνές και σημαντικές εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ. Στα πλαίσια της μελέτης της αιτιολογίας των αναιμιών, μελετώνται παράγοντες οι οποίοι αποτελούν σημεία αναφοράς για αναιμία χρόνιας νόσου, μεγαλοβλαστική αναιμία και σιδηροπενική αναιμία. Συγκεκριμένα για την αναιμία χρόνιας νόσου και την σιδηροπενική αναιμία γίνεται μελέτη των τιμών του αιματοκρίτη (ποσοστό όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα) της αιμοσφαιρίνης (πρωτεΐνη μεταφορέας του οξυγόνου στα ερυθροκύτταρα) του σιδήρου (συστατικό της αιμοσφαιρίνης) και της φερριτίνης (πρωτεΐνη η οποία αποθηκεύει τον σίδηρο και τον απελευθερώνει με ελεγχόμενο τρόπο).

Αρχικά έγινε μελέτη των παραγόντων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη με τα χαμηλά επίπεδα αιματοκρίτη να υποδηλώνουν λιγότερα αιμοσφαίρια από το κανονικό με αποτέλεσμα τα όργανα να μην λαμβάνουν την απαραίτητη ποσότητα οξυγόνου. Τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και για τον λόγο αυτό αποτελεί βασική επιδίωξη των ιατρών η άμεση αποκατάσταση των επιπέδων της με παρεντερική χορήγηση σιδήρου. Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς που έλαβαν τον σίδηρο και δεν εμφάνισαν κάποια επιπλοκή είχαν κατά μέσο όρο $12,69 \pm 1,34$ g/dl. Οι ασθενείς που έλαβαν σίδηρο και παρουσίασαν αλλεργική αντίδραση είχαν παρόμοια επίπεδα αιμοσφαιρίνης, η οποία ήταν $12,95 \pm 2,26$ g/dl. Μετά από στατιστική ανάλυση δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών ($p=0,873$). Τέλος οι τιμές αυτές των ασθενών και των δύο ομάδων κυμαίνονται στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα.



Γράφημα 4: Επίπεδα αιμοσφαιρίνης των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.

Όπως είναι λογικό, η εικόνα του αιματοκρίτη συμφωνεί με αυτή της αιμοσφαιρίνης, αφού και οι δύο ομάδες ασθενών είχαν τιμές κοντά στα κατώτερα φυσιολογικά όρια και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p=0,901$). Ο μέσος όρος των ασθενών με φυσιολογική απάντηση έναντι του ενδοφλέβιου σιδήρου ήταν $40,1\% \pm 5,83$ ενώ για την ομάδα των ασθενών που απάντησαν με αλλεργική αντίδραση ήταν $39,57\% \pm 2,88$.

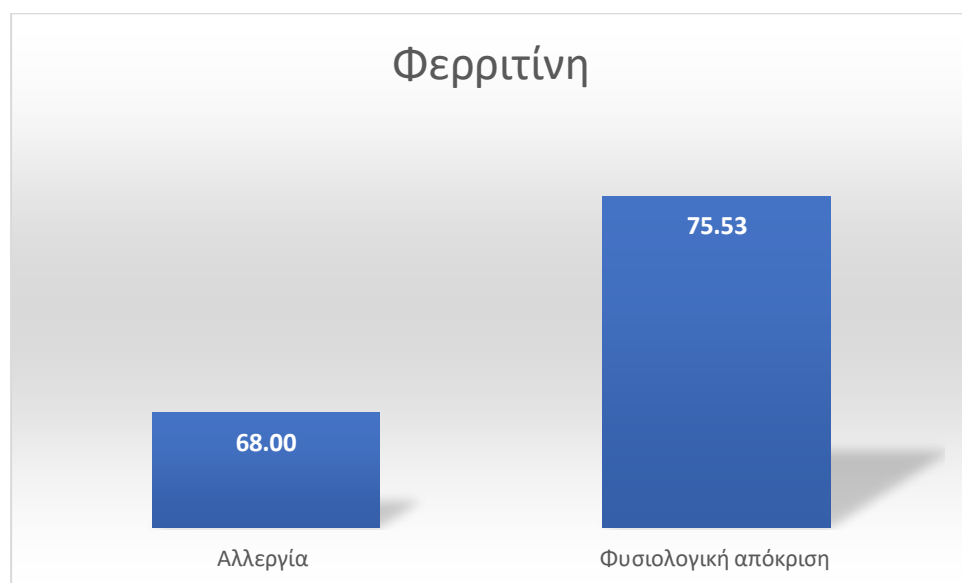


Γράφημα 5: Επίπεδα αιματοκρίτη των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.

5.2.3. Ολικός σίδηρος-Φερριτίνη

Τα κριτήρια για την έλλειψη σιδήρου και κατ' επέκταση για την σιδηροπενική αναιμία στα πλαίσια των ΙΦΝΕ, τροποποιούνται ανάλογα την ενεργότητα της νόσου. Συγκεκριμένα η φερριτίνη καλείται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης και για τον λόγο αυτό, δεν αποτελεί από μόνη της αντικειμενικό δείκτη της κατάστασης του σιδήρου. Έτσι σε ασθενείς με ήπια φλεγμονή, η σιδηροπενία εφίσταται όταν η φερριτίνη είναι μικρότερη από 30 $\mu\text{g/L}$, ενώ κατά την διάρκεια ενεργού νόσου σιδηροπενία υφίσταται όταν η φερριτίνη είναι μικρότερη από 100 $\mu\text{g/L}$.

Παρατηρούμε ότι και οι δύο ομάδες ασθενών εμφανίζουν τιμές φερριτίνης μικρότερες από 100 $\mu\text{g/L}$, που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι και οι δύο ομάδες εμφανίζουν σιδηροπενία. Στην φυσιολογική απόκριση στον σίδηρο οι ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο φερριτίνη 75,53 \pm 6,11 ενώ η ομάδα ασθενών με αλλεργία είχαν φερριτίνη 68,00 \pm 2,88. Υπάρχει μία μικρή διαφορά στις τιμές των δύο ομάδων η οποία όμως δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p= 0,867$).



Γράφημα 6: Επίπεδα φερριτίνης των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.

Τα επίπεδα ολικού σιδήρου και για τις δύο ομάδες ασθενών φαίνεται να είναι φυσιολογικά. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν κάποια αλλεργική αντίδραση είχαν κατά μέσο όρο σίδηρο 63,93 \pm 33,94 ενώ οι ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργία είχαν κατά μέσο όρο σίδηρο 96,00 \pm 7,07. Η διαφορά στις τιμές είναι μεγάλη

όμως μετά από στατιστική ανάλυση δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια σημαντική διαφορά ($p=0,331$).

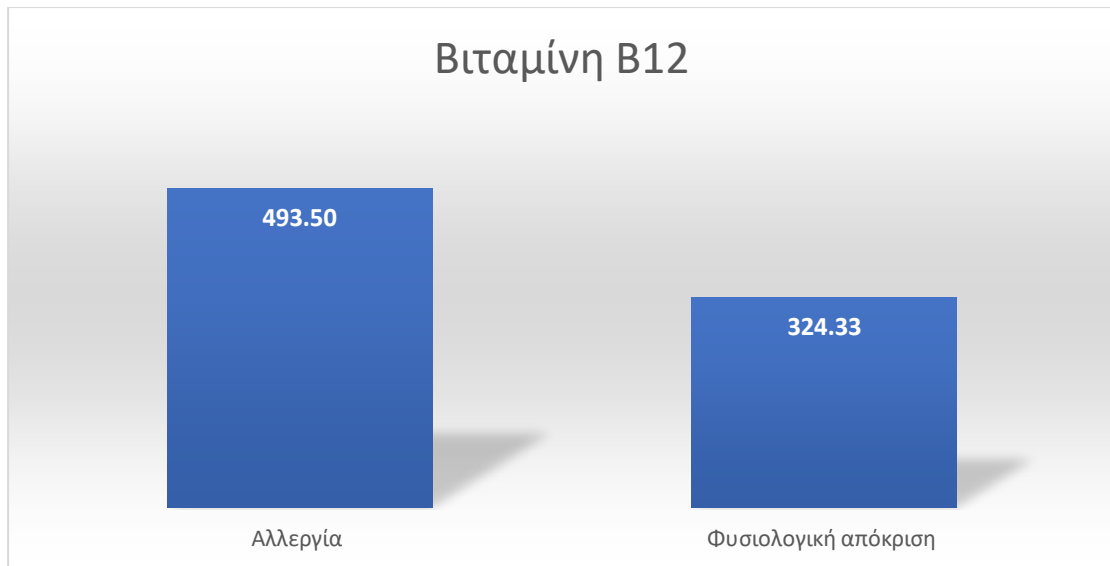


Γράφημα 7: Επίπεδα ολικού σιδήρου των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.

5.2.4. Βιταμίνη B12-Φυλλικό οξύ

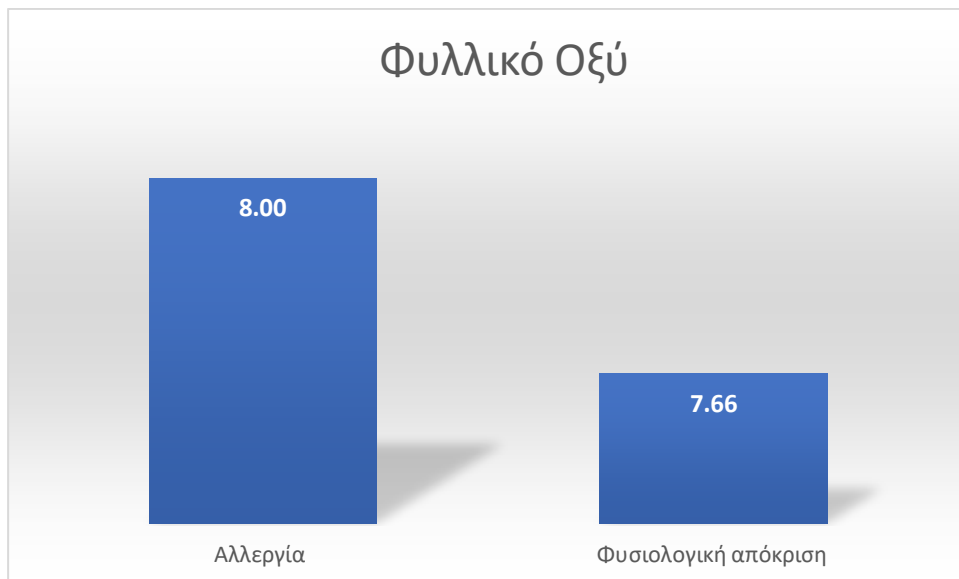
Η καταστροφή της εντερικής χλωρίδας και η δίαιτα φτωχή σε πράσινα λαχανικά οδηγεί σε ανεπάρκεια των βιταμινών του συμπλέγματος βήτα. Επίσης η έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος είναι δείκτης μεγαλοβλαστικής αναιμίας η οποία είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και κυρίως παρατηρείται σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Στις δύο ομάδες ασθενών και οι δύο παράγοντες κυμάνονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Πιο συγκεκριμένα η βιταμίνη B12 στους ασθενείς χωρίς αλλεργία είχε τιμή κατά μέσο όρο $324,33 \pm 129,03$ ενώ στους ασθενείς που απάντησαν με αλλεργία είχε κατά μέσο όρο τιμή $493,50 \pm 16,26$. Η διαφορά αυτή στους μέσους όρους των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,091$).



Γράφημα 8: Επίπεδα βιταμίνης B12 των ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.

Ομοίως με την βιταμίνη B12, το φυλλικό οξύ έχει χαμηλότερη μέση τιμή στους ασθενείς με φυσιολογική απάντηση στον ενδοφλέβιο σίδηρο με τιμή $7,66 \pm 4,25$ με την μέση τιμή για τους ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργία να είναι $8,00 \pm 1,13$. Η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0,914$).



Γράφημα 9: Επίπεδα φυλλικού οξέος ασθενών στις δύο ομάδες ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου.

5.3. Περίληψη αποτελεσμάτων

Όπως έχει αναφερθεί και προηγουμένως έγινε σύγκριση των δεδομένων μεταξύ δύο ομάδων ασθενών. Στην πρώτη ομάδα ανήκαν ασθενείς με ΙΦΝΕ οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιο σίδηρο σε δόσεις 0,5 και 1 g και είχαν φυσιολογική απόκριση έναντι της έγχυσης αυτής. Η ομάδα αυτή αποτελούσε το 90% του δείγματος. Στο υπόλοιπο 10% ανήκαν ασθενείς με ΙΦΝΕ οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιο σίδηρο όμως στα πρώτα πέντε λεπτά της έγχυσης παρουσίασαν αλλεργική αντίδραση.

Οι παράγοντες που μελετήθηκαν αφορούσαν τον αιματοκρίτη και την αιμοσφαιρίνη, καθώς επίσης τον ολικό σίδηρο, φερριτίνη, βιταμίνη B12 και φυλλικό οξύ. Μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην μέση τιμή του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης.

Όσον αφορά τους παράγοντες του ολικού σιδήρου, της φερριτίνης, της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος παρατηρείται μία μικρή διαφορά μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων ασθενών. Οι διαφορές αυτές όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές.

Κεφάλαιο 6^ο: Συζήτηση

6.1. Συζήτηση αποτελεσμάτων

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) απασχολούν ολοένα και μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού κυρίως του ανεπτυγμένου κόσμου. Στο φάσμα των νόσων που χαρακτηρίζονται ως ΙΦΝΕ ανήκουν η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn. Και οι δυο νόσοι αφορούν αυτοάνοσα νοσήματα με χρόνια φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα και εμφανίζουν παρόμοια κλινική εικόνα. Η σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο νόσους είναι ότι η ελκώδης κολίτιδα περιορίζεται μόνο στο παχύ έντερο ενώ η νόσος του Crohn προσβάλλει όλο τον πεπτικό σωλήνα, από το στόμα έως και τον πρωκτό. Η συνεχής αύξηση των διαγνωσμένων ασθενών καθώς και η σειρά από επιπλοκές που εμφανίζουν καθιστά τις ασθένειες αυτές ένα ελκυστικό πεδίο μελέτης. Και οι δύο νόσοι χαρακτηρίζονται από εντερικές και εξώεντερικές εκδηλώσεις. Τα εντερικά συμπτώματα περιλαμβάνουν διαρροϊκές κενώσεις και κοιλιακά άλγη ενώ οι πιο συχνές εξωεντερικές εκδηλώσεις αφορούν την εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας, χρόνιας αναιμίας και λιγότερο συχνά μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

Η θεραπεία της αναιμίας χρόνιας νόσου και της σιδηροπενικής αναιμίας είναι σημαντική αφενός για τη βέλτιστη ποιότητα ζωής των ασθενών και αφετέρου για την επαναφορά σημαντικών παραμέτρων για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού όπως της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, του σιδήρου, των βιταμινών Β9 (φυλλικό οξύ) και Β12 και της φερριτίνης. Για τη θεραπεία των αναιμιών αυτών ενδείκνυται η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου είτε από τους στόματος (per os) είτε παρεντερικώς/ ενδοφλεβίως (i.v.). Η από του στόματος χορήγηση σιδήρου έχει ως πλεονέκτημα την ευκολία στη λήψη του φαρμάκου, όμως βασικό μειονέκτημα αποτελεί η δυσαπορρόφηση από το δωδεκαδάκτυλο εξαιτίας της μη ύφεσης της νόσου, η δυσανεξία στο σίδηρο που εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και οξύ διαρροϊκό σύνδρομο καθώς και έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση βλαβών του εντερικού επιθηλίου. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η από του στόματος χορήγηση σιδήρου οδηγεί σε μεταβολές της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας και δρα τοξικά στο εντερικό επιθήλιο εξαιτίας του οξειδωτικού στρες που προκαλεί. Για όλους τους ανωτέρω λόγους η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου αποτελεί πλέον θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου είναι καλά ανεκτή σε ασθενείς με

ΙΦΝΕ και με πολύ σπάνιες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, η ενδοφλέβια έγχυση σιδήρου δεν οδηγεί σε συχνές αλλεργικές αντιδράσεις.

Στην παρούσα εργασία, σκοπός ήταν η μελέτη των αλλεργικών αντιδράσεων που έχουν καταγραφεί ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και εάν υπάρχει σημαντική διαφορά στους δείκτες αναιμίας ανάμεσα σε ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργική αντίδραση σε σύγκριση με όσους αποκρίνονται καλά στη θεραπεία.

Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε ανάλυση αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων 20 ασθενών με ΙΦΝΕ οι οποίοι παρακολουθούνται από τη Γαστρεντερολογική Κλινική του Π.Γ.Ν.Ι.

Παρατηρήθηκε ότι μόνο το 10% (2/20) των ασθενών εμφάνισαν αλλεργική αντίδραση στην έγχυση ενδοφλέβιου σιδήρου η οποία εκδηλώθηκε με αίσθημα καύσου στο πρόσωπο και αντιμετωπίστηκε με τη χορήγηση κορτικοστεροειδούς και αντιισταμινικού. Στους υπόλοιπους ασθενείς η χορήγηση ενδοφλεβίου σιδήρου δεν οδήγησε σε κάποια αλλεργική αντίδραση με αποτέλεσμα η έγχυση να πραγματοποιηθεί κανονικά.

Οι παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν οι τιμές αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, των οποίων τα επίπεδα είναι μειωμένα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ εξαιτίας των διαρροϊκών κενώσεων που συνοδεύονται από αιμορραγίες. Παρατηρούμε ότι και οι δυο ομάδες ασθενών παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές αιμοσφαιρίνης (12,95 g/dl και 12,69 g/dl για ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργία και ασθενείς που αποκρίθηκαν κανονικά αντίστοιχα). Επίσης, οι τιμές αυτές είναι σε φυσιολογικά επίπεδα όμως στο χαμηλότερο φυσιολογικό όριο. Ίδια εικόνα, όπως ήταν αναμενόμενο, παρουσίασε και ο αιματοκρίτης (40,10% και 39,57% για ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργία και ασθενείς που αποκρίθηκαν κανονικά αντίστοιχα) αφού ο χαμηλός όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγεί και σε χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

Στη συνέχεια, αναλύθηκαν τα επίπεδα φερριτίνης, όπου παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργία στο ενδοφλέβιο σίδηρο εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης (68 μg/L) σε σχέση με τους ασθενείς που αποκρίθηκαν κανονικά στη θεραπεία (75,53 μg/L), με τη διαφορά αυτή ωστόσο να μην είναι στατιστικώς σημαντική. Οι τιμές της φερριτίνης είναι δείκτης σιδηροπενίας, και αυτή η διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με αλλεργία έναντι των μη αλλεργικών πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με αλλεργία δεν ολοκληρώνουν τη θεραπεία με ενδοφλέβιο

σίδηρο με αποτέλεσμα τη με θεραπεία της σιδηροπενίας. Επίσης, τα επίπεδα της φερριτίνης που είναι <100 μg/L ότι όλοι οι ασθενείς μπορούν να χαρακτηριστούν ως σιδηροπενικοί, ότι βρίσκονται σε ενεργό νόσο και ότι η χορήγηση σιδήρου να αποτελεί σημαντικό μέρος της θεραπευτικής στρατηγικής τους. Τα φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου που βρέθηκαν (96 μg/L για τους ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργία και 63,93 μg/L για τους ασθενείς με καλή απόκριση στη θεραπεία) είναι επίσης μια εικόνα που συνηθίζεται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Συγκεκριμένα, η πτώση των επιπέδων του σιδήρου γίνεται με πιο αργούς ρυθμούς και σπάνια συναντάμε ασθενείς με ΙΦΝΕ και χαμηλά επίπεδα σιδήρου εξαιτίας της συχνής παρακολούθησης και έγκαιρης αντιμετώπισης της σιδηροπενίας.

Τέλος, μελετήθηκαν και τα επίπεδα των βιταμινών του συμπλέγματος Β που αποτελούν δείκτες της μεγαλοβλαστικής αναιμίας (Β12 και φυλλικό οξύ) όπου σε αρκετές περιπτώσεις είναι χαμηλά εξαιτίας της δυσαπορρόφησης ή της ανεπαρκούς πρόληψής τους. Συγκεκριμένα, η Β12 μειώνεται συνήθως σε ασθενείς με νόσο Crohn εξαιτίας προσβολής του ειλεού ή εκτομής του. Στην παρούσα εργασία παρατηρούμε ότι οι ασθενείς δεν εμφάνισαν μεγαλοκυτταρική αναιμία αφού οι τιμές Β12 και φυλλικού κυμαίνονται σε φυσιολογικές τιμές. Η παρατήρηση αυτή συμβαδίζει με τη βιβλιογραφία όπου καθιστά την εμφάνιση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας σπάνια σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

6.2. Αξιολόγηση της ερευνητικής διαδικασίας

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας έγινε μια προσπάθεια να καλυφθεί ένα σημαντικό ερευνητικό κενό της διεθνούς και εγχώριας βιβλιογραφίας που σχετίζεται με τις αλλεργικές αντιδράσεις των ασθενών με ΙΦΝΕ κατά τη θεραπεία τους με ενδοφλέβιο σίδηρο. Σημαντικό πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί ότι βρέθηκαν δυο ασθενείς που εμφάνισαν αλλεργική αντίδραση των οποίων οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις συγκρίθηκαν με τους ασθενείς που εμφάνισαν καλή απόκριση.

Όμως, σημειώθηκαν και αρκετοί περιορισμοί, όπως το μέγεθος του δείγματος, όπου χαρακτηρίζεται μικρό και δεν μπορεί να οδηγήσει στην εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων. Επίσης, θα ήταν σημαντικό να μπορούσε να γίνει καταγραφή των τιμών των παραμέτρων που μελετήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίου σιδήρου για καλύτερη εικόνα των ασθενών αυτών καθώς να υπήρχε η δυνατότητα μελέτης και άλλων παραμέτρων όπως CRP (για να σημειωθεί η ένταση της φλεγμονής,

τρασφερίνη, κορεσμός τρασφερίνης καθώς και η μέτρηση διαλυτών υποδοχέων τρασφερίνης (sTfR) για μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της σιδηροπενίας. Επίσης, θα ήταν σημαντικό να μελετηθούν οι παράμετροι αυτοί και ξεχωριστά για ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα. Τέλος, θα ήταν ενδιαφέρον στους ασθενείς που εμφανίζουν αλλεργική αντίδραση να μετράται ποσότητα της ανοσοσφαιρίνης E (IgE).

6.3. Προτάσεις και αποδοχή των αποτελεσμάτων της έρευνας

Τα διαγνωστικά κριτήρια για την έλλειψη σιδήρου και την σιδηροπενική αναιμία στα πλαίσια των ΙΦΝΕ, σχετίζονται άμεσα με την ενεργότητα της νόσου και η φερριτίνη από μόνη της δεν μπορεί να αποτελεί αντικειμενικό δείκτη σε έναν οργανισμό που βρίσκεται σε κατάσταση φλεγμονής.

Από την παρούσα ανάλυση των αποτελεσμάτων, προκύπτει το συμπέρασμα πώς πρέπει να πραγματοποιείται μια πιο ακριβής προσέγγιση των επιπέδων των δεικτών της σιδηροπενίας και να περιλαμβάνει τον προσδιορισμό νέων δεικτών, όπως ο λόγος φερριτίνης/ κορεσμός τρασφερίνης, η μέτρηση των διαλυτών υποδοχέων της τρασφερίνης, το ποσοστό των υπόχρωμων ερυθροκυττάρων, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και το εύρος κατανομής των δικτυοερυθροκυττάρων.

Τέλος θα πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση των ασθενών και αργή έγχυση των σκευασμάτων με στόχο να μην εμφανίζουν κάποια αλλεργική αντίδραση. Επιπλέον νέα σκευάσματα είναι διαθέσιμα, τα οποία χαρακτηρίζονται από μειωμένη αντιγονικότητα ή σκευάσματα με δυνατότητα ταχείας έγχυσης τα οποία θα καταστήσουν την παρεντερική χορήγηση σιδήρου πιο προσιτή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Κεφάλαιο 7^ο: Συμπεράσματα

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) απασχολούν ολοένα και μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού κυρίως του ανεπτυγμένου κόσμου. Στο φάσμα των νόσων που χαρακτηρίζονται ως ΙΦΝΕ ανήκουν η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn. Και οι δυο νόσοι αφορούν αυτοάνοσα νοσήματα με χρόνια φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα και εμφανίζουν παρόμοια κλινική εικόνα. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν οι τιμές αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, των οποίων τα επίπεδα είναι μειωμένα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ εξαιτίας των διαρροϊκών κενώσεων που συνοδεύονται από αιμορραγίες. Στη συνέχεια, αναλύθηκαν τα επίπεδα φερριτίνης, και επίπεδα σιδήρου. Τέλος, μελετήθηκαν και τα επίπεδα των βιταμινών του συμπλέγματος Β που αποτελούν δείκτες της μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

Παρατηρήθηκε ότι και οι δυο ομάδες ασθενών παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτης. Επίσης, τα επίπεδα της φερριτίνης που είναι <100 μg/L δηλώνουν ότι όλοι οι ασθενείς μπορούν να χαρακτηριστούν ως σιδηροπενικοί, ότι βρίσκονται σε ενεργό νόσο και ότι η χορήγηση σιδήρου αποτελεί σημαντικό μέρος της θεραπευτικής στρατηγικής τους. οι ασθενείς δεν εμφάνισαν μεγαλοκυτταρική αναιμία αφού οι τιμές B12 και φυλλικού κυμαίνονται σε φυσιολογικές τιμές.

Όσον αφορά την εμφάνιση της αλλεργικής αντίδρασης, θα πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση των ασθενών και αργή έγχυση των σκευασμάτων με στόχο να μην εμφανίζουν κάποια αλλεργική αντίδραση. Επιπλέον νέα σκευάσματα είναι διαθέσιμα, τα οποία χαρακτηρίζονται από μειωμένη αντιγονικότητα ή σκευάσματα με δυνατότητα ταχείας έγχυσης τα οποία θα καταστήσουν την παρεντερική χορήγηση σιδήρου πιο προσιτή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Τέλος, αρκετοί ήταν οι περιορισμοί, όπως το μέγεθος του δείγματος, όπου χαρακτηρίζεται μικρό και δεν μπορεί να οδηγήσει στην εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων. Επίσης, θα ήταν σημαντικό να μπορούσε να γίνει καταγραφή των τιμών των παραμέτρων που μελετήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίου σιδήρου για καλύτερη εικόνα των ασθενών αυτών καθώς να υπήρχε η δυνατότητα μελέτης και άλλων παραμέτρων όπως CRP (για να σημειωθεί η ένταση της φλεγμονής, τρασφερίνη, κορεσμός τρασφερίνης καθώς και η μέτρηση διαλυτών υποδοχέων τρασφερίνης (sTfR) για μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της σιδηροπενίας

Βιβλιογραφία

- AKBARIQOMI, M. & HEIDARI, R. 2018. *A Review of Crohn's disease: Pathophysiology, Genetics, Immunology, Environmental factors, Clinical presentation, Diagnosis, management*.
- ANIWAN, S., HARMSSEN, W. S., TREMAINE, W. J. & LOFTUS, E. V., JR. 2019. Incidence of inflammatory bowel disease by race and ethnicity in a population-based inception cohort from 1970 through 2010. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 12, 1756284819827692-1756284819827692.
- BENCHIMOL, E. I., MANUEL, D. G., GUTTMANN, A., NGUYEN, G. C., MOJAVERIAN, N., QUACH, P. & MACK, D. R. 2014. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis*, 20, 1761-9.
- BROWN, D. 2019. A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. *Health Promotion Practice*, 21, 152483991989336.
- CUSHING, K. & HIGGINS, P. 2021. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*, 325, 69.
- DENSON, L., LONG, M., MCGOVERN, D., KUGATHASAN, S., WU, G., YOUNG, V., PIZARRO, T., DE ZOETEN, E., STAPPENBECK, T., PLEVY, S., ABRAHAM, C., NUSRAT, A., JOBIN, C., MCCOLE, D., SIEGEL, C., HIGGINS, P., HERFARTH, H., HYAMS, J., SANDBORN, W. & SARTOR, R. 2013. Challenges in IBD Research: Update on Progress and Prioritization of the CCFA's Research Agenda. *Inflammatory bowel diseases*, 19.
- DRAKOPOULOS, S., GOTSIS, G. & GRIMANI, K. 2015. *Μεθοδολογία Κοινωνικών και Οικονομικών Επιστημών: Μία Εισαγωγή (Methodology of Social and Economic Sciences: An Introduction)*.
- EPHGRAVE, K. 2007. Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*, 87, 673-80.
- FEAKINS, R., TORRES, J., BORRALHO-NUNES, P., BURISCH, J., GONÇALVES, T., RIDDER, L., DRIESSEN, A., LOBATON, T., MENCHÉN, L., MOOKHOEK, A., NOOR, N., SVRCEK, M., VILLANACCI, V., ZIDAR, N. & TRIPATHI, M. 2021. ECCO Topical Review on Clinicopathological Spectrum & Differential Diagnosis of IBD. *Journal of Crohn's and Colitis*.
- FOURIE, S., AVEYARD, H., JACKSON, D. & SIMMONS, A. 2018. *Patients' perspective of living with IBD. A literature review*.
- GAJENDRAN, M., LOGANATHAN, P., JIMENEZ, G., CATINELLA, A., NG, N., UMAPATHY, C., ZIADE, N. & HASHASH, J. 2019. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month*, 65.
- GALANIS, P. 2018. Data analysis in qualitative research: Thematic analysis. *Archives of Hellenic Medicine*, 35, 416-421.
- GONZÁLEZ-REGUEIRO, J. A. & GUTIÉRREZ GROBE, Y. 2016. Crohn's disease. Review and current concepts.
- GORDON, M., SINOPOULOU, V., IHEZOR-EJIOFOR, Z., IQBAL, T., ALLEN, P., HOQUE, S., ENGINEER, J. & AKOBENG, A. K. 2021. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, Cd013529.
- GUILLO, L., D'AMICO, F., SERRERO, M., ANGIOI, K., LOEUILLE, D., COSTANZO, A., DANESE, S. & PEYRIN-BIROULET, L. 2020. Assessment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases: A systematic review and a proposed guide for clinical trials. *United European gastroenterology journal*, 8, 1013-1030.
- IGLESIAS, M., ACOSTA, M., VÁZQUEZ, I., FIGUEIRAS, A., NIETO, L., LORENZO, A. & DOMINGUEZ-MUNOZ, J. E. 2009. Psychological impact of Crohn's disease on patients in remission: Anxiety and depression risks. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*, 101, 249-57.

- ISSARI, P. & POURKOS, M. 2015. CHAPTER 5 QUALITATIVE ANALYSIS.
- KANGASPUNTA, M., HAAPAMÄKI, J., FÄRKILÄ, M. & ARKKILA, P. 2018. Inflammatory bowel disease and anemia: intravenous iron treatment. *Scand J Gastroenterol*, 53, 430-434.
- KOBAYASHI, T., SIEGMUND, B., BERRE, C., WEI, S.-C., FERRANTE, M., SHEN, B., BERNSTEIN, C., DANESE, S., PEYRIN-BIROULET, L. & HIBI, T. 2020. Ulcerative colitis. *Nature reviews. Disease primers*, 6, 74.
- LUGG, S., BEAL, F., NIGHTINGALE, P., BHALA, N. & IQBAL, T. 2014. Iron treatment and inflammatory bowel disease: what happens in real practice? *J Crohns Colitis*, 8, 876-80.
- MANTZOUKAS, S. 2007. The evidence-based practice ideologies. *Nursing Philosophy*, 8, 244-255.
- MANTZOUKAS, S. 2008. Facilitating research students in formulating qualitative research questions. *Nurse education today*, 28, 371-7.
- NIELSEN, O. H., SOENDERGAARD, C., VIKNER, M. E. & WEISS, G. 2018. Rational Management of Iron-Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 10.
- PAPADOPOULOS, M., PATEL, D., KOROLOGOU-LINDEN, R., GOTO, E., SOONDRUM, K., FELL, J. M. E. & EPSTEIN, J. 2018. Safety and efficacy of parenteral iron in children with inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol*, 84, 694-699.
- PORTELA, F., LAGO, P., COTTER, J., GONÇALVES, R., VASCONCELOS, H., MINISTRO, P., LOPES, S., EUSÉBIO, M., MORNA, H., CRAVO, M., PEIXE, P., CREMMERS, I., SOUSA, H., DEUS, J., DUARTE, M. & MAGRO, F. 2016. Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Nationwide Cross-Sectional Study. *Digestion*, 93, 214-20.
- ROEVER, L. 2018. PICO: Model for Clinical Questions. *Evidence-Based Medicine*.
- SAMADZADEH, G. R., RIGI, T. & GANJALI, A. R. 2013. Comparison of Four Search Engines and their efficacy With Emphasis on Literature Research in Addiction (Prevention and Treatment). *International journal of high risk behaviors & addiction*, 1, 166-171.
- SOBRADO, C. W., CANÇADO, R. D., SOBRADO, L. F., FRUGIS, M. O. & SOBRADO, M. F. 2015. TREATMENT OF ANEMIA AND IMPROVEMENT OF QUALITY OF LIFE AMONG PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE: experience using ferric carboxymaltose. *Arq Gastroenterol*, 52, 255-9.
- STEIN, J., AKSAN, A., KLEMM, W., NIP, K., WEBER-MANGAL, S. & DIGNASS, A. 2018a. Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease, in Routine Daily Practice. *J Crohns Colitis*, 12, 826-834.
- STEIN, J., WALPER, A., KLEMM, W., FARRAG, K., AKSAN, A. & DIGNASS, A. 2018b. Safety and efficacy of intravenous iron isomaltoside for correction of anaemia in patients with inflammatory bowel disease in everyday clinical practice. *Scand J Gastroenterol*, 53, 1059-1065.
- STEIN, R. E., PLANTZ, K., MAXWELL, E. C., MAMULA, P. & BALDASSANO, R. N. 2018c. Intravenous Iron Sucrose for Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 66, e51-e55.
- YUEYING, C., YU FAN, W. & JUN, S. 2020. Anemia and iron deficiency in Crohn's disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 14, 155-162.